



**UNIVERSIAD DE MURCIA**  
ESCUELA INTERNACIONAL DE  
DOCTORADO

**Validez de la Resonancia magnética nuclear de cuerpo entero de difusión para la caracterización de las lesiones óseas en el mieloma múltiple y su implicación pronóstica.**

Elena Fernández Poveda

2021



**Validez de la Resonancia magnética nuclear de cuerpo entero de difusión para la caracterización de las lesiones óseas en el mieloma múltiple y su implicación pronóstica.**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Elena Fernández Poveda

Dirigida por:

Dr. Valentín Cabañas Perianes

Dra. M<sup>a</sup> José Moreno Belmonte

Tutorizada por:

Dr. José M<sup>a</sup> Moraleda Jiménez

Murcia 2021

# ÍNDICE

## ABREVIATURAS

<b>A. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>Pág.11</b>
1. Caracterización del mieloma múltiple .....	Pág. 11
1.1 Concepto y epidemiología .....	Pág. 11
1.2 Etiopatogénesis .....	Pág. 11
1.3 Clínica .....	Pág. 14
1.4 Diagnóstico .....	Pág. 15
1.4.1 Criterios diagnósticos .....	Pág. 15
1.4.2 Pruebas diagnósticas .....	Pág. 18
1.5 Estadificación y factores pronósticos .....	Pág. 23
1.5.1 Durie-Salmon .....	Pág. 23
1.5.2 ISS .....	Pág. 25
1.5.3 R-ISS .....	Pág. 26
1.5.4 Otros factores de riesgo .....	Pág. 27
1.6 Tratamiento .....	Pág. 28
1.6.1 Tratamiento de primera línea en pacientes candidatos a TASPE.....	Pág. 28
1.6.2 Tratamiento de primera línea en pacientes no candidatos a TASPE .....	Pág. 29
1.6.3 Tratamiento en pacientes en recaída .....	Pág. 30
1.7 Supervivencia general y expectativas futuras .....	Pág. 31
2. Enfermedad ósea en el mieloma múltiple .....	Pág. 31
2.1 Fisiopatología .....	Pág. 32
2.2 Clínica de la enfermedad ósea .....	Pág. 34
2.3 Técnicas diagnósticas para detectar la enfermedad ósea en el MM .....	Pág. 35
2.3.1 Radiografía simple (serie ósea oncológica) .....	Pág. 35

2.3.2	TC .....	Pág. 37
2.3.3	PET-TC .....	Pág. 38
2.3.4	RMN y RMN-DWI .....	Pág. 41
2.3.5	Otras técnicas de imagen .....	Pág. 46
2.4	Indicaciones de las técnicas de imagen y criterios diagnósticos.....	Pág. 47
2.4.1	MM sintomático .....	Pág. 47
2.4.2	MM quiescente y GMSI de alto riesgo .....	Pág. 49
2.4.3	Enfermedad extramedular .....	Pág. 50
2.5	Valor pronóstico de las técnicas de imagen .....	Pág. 52
2.5.1	TC .....	Pág. 52
2.5.2	PET-TC .....	Pág. 53
2.5.3	RMN y RMN-DWI .....	Pág. 54
2.6	PET-TC Vs RMN-DWI ¿Podemos elegir una técnica? .....	Pág. 55
2.6.1	PET-TC Vs RMN.....	Pág. 55
2.6.2	PET-TC Vs RMN-DWI.....	Pág. 56
2.7	Tratamiento de la enfermedad ósea .....	Pág. 58
2.7.1	Terapias antimieloma .....	Pág. 58
2.7.2	Bifosfonatos .....	Pág. 59
2.7.3	Denosumab .....	Pág. 60
2.7.4	Nuevos fármacos .....	Pág. 61
2.7.5	Vertebropastia y cifoplastia .....	Pág. 62
2.7.6	Radioterapia .....	Pág. 62
3.	Justificación del estudio .....	Pág.63
<b>B.</b>	<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>Pág. 64</b>
<b>C.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>Pág. 64</b>
1.	Objetivo principal .....	Pág. 64
2.	Objetivos secundarios .....	Pág. 64

<b>D. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>Pág. 65</b>
1. Diseño y población del estudio .....	Pág. 65
1.1 Diseño del estudio .....	Pág. 65
1.2 Tamaño muestral .....	Pág. 65
1.3 Criterios de inclusión y exclusión .....	Pág. 65
1.4 Reclutamiento .....	Pág. 66
1.5 Aspectos éticos .....	Pág. 66
2. Técnicas diagnósticas en el MM .....	Pág. 66
2.1 PET-TC .....	Pág. 66
2.2 RMN-DWI .....	Pág. 67
3. Recogida de datos .....	Pág. 67
3.1 Variables referentes al a enfermedad ósea .....	Pág. 67
3.1.1 Formulario y criterios diagnósticos para PET-TC .....	Pág. 68
3.1.2 Formulario y criterios diagnósticos para RMN-DWI.....	Pág. 70
3.2 Características de la población .....	Pág. 71
3.3 Seguimiento clínico y analítico para la detección de la progresión .....	Pág. 73
4. Cálculo estadístico .....	Pág. 75
<b>E. RESULTADOS .....</b>	<b>Pág. 77</b>
1. Número de pacientes .....	Pág. 77
2. Características basales .....	Pág. 77
3. Resultados RMN-DWI al diagnóstico .....	Pág. 80
3.1 Detección de la enfermedad ósea (patrones focal, difuso y variegado).....	Pág. 80
3.2 Lesiones focales definitivas de MM .....	Pág. 80
3.3 Enfermedad extramedular .....	Pág. 81
3.4 Enfermedad ósea difusa .....	Pág. 81
3.5 Fracturas .....	Pág. 82
4. Resultados PET-TC al diagnóstico .....	Pág. 82
4.1 Detección de la enfermedad ósea (patrones focal, difuso y variegado).....	Pág. 82

4.2 Lesiones focales definitorias de MM .....	Pág. 82
4.3 Enfermedad ósea difusa .....	Pág. 83
4.4 Enfermedad extramedular .....	Pág. 83
4.5 Fracturas .....	Pág. 83
5. Concordancia entre PET-TC y RMN-DWI .....	Pág. 83
5.1 Lesiones focales definitorias de MM (EDM) .....	Pág. 83
5.2 Enfermedad extramedular .....	Pág. 84
5.3 Patrón de afectación difusa .....	Pág. 84
5.4 Fracturas oseas .....	Pág. 84
6. Valor pronóstico de la enfermedad ósea al diagnóstico .....	Pág. 84
6.1 RMN-DWI .....	Pág. 84
6.1.1 RMN-DWI y lesiones focales (EDM) .....	Pág. 84
6.1.2 RMN-DWI y afectación ósea difusa .....	Pág. 87
6.1.3 RMN-DWI y enfermedad extramedular .....	Pág. 90
6.1.4 RMN-DWI y fracturas .....	Pág. 91
6.2 PET-TC .....	Pág. 91
6.2.1 PET-TC y lesiones focales (EDM) .....	Pág. 91
6.2.2 PET-TC y afectación ósea difusa .....	Pág. 94
6.2.3 PET-TC y enfermedad extramedular .....	Pág. 94
6.2.4 PET-TC y fracturas .....	Pág. 94
6.3 Análisis univariante de las características basales .....	Pág. 94
6.4 Análisis multivariante .....	Pág. 100
7. Valor pronóstico de la enfermedad ósea en el seguimiento .....	Pág. 100
7.1 Población .....	Pág. 100
7.2 Características basales .....	Pág. 100
7.3 Tratamiento y respuesta .....	Pág. 101
7.4 Detección de EMR por citometría de flujo .....	Pág. 102
7.5 Detección de EMR por imagen .....	Pág. 102
7.6 EMR y riesgo de progresión .....	Pág. 102

<b>F. DISCUSIÓN .....</b>	<b>Pág. 105</b>
1. Objetivo principal: Obtener valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la RMN-DWI para el diagnóstico de lesiones focales definitorias de MM (EDM) en el mieloma múltiple. ....	Pág. 105
2. Objetivos secundarios .....	Pág. 109
2.1 Calcular valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la RMN-DWI para detectar la presencia de EEM en el MM.....	Pág. 109
2.2 Objetivar la correlación entre PET-TC y RMN-DWI para el diagnóstico de fracturas óseas agudas y patrón de afectación ósea difuso...	Pág. 112
2.3 Analizar los datos de SLP en relación a la enfermedad ósea y la enfermedad extramedular detectada mediante RMN-DWI y PET-TC.....	Pág. 114
2.4 Analizar los datos de SLP en relación a la enfermedad ósea presente o ausente a los tres meses de realizarse un TASPE y realizar un análisis comparativo con los datos obtenidos mediante PET-TC .....	Pág. 118
3. PET-TC Vs RMN-DWI ¿Podemos elegir una técnica? .....	Pág. 122
<b>G. CONCLUSIONES .....</b>	<b>Pág. 125</b>
<b>H. REFERENCIAS .....</b>	<b>Pág. 126</b>

## ABREVIATURAS

A: Adriamicina

ADC: Coeficiente de difusión aparente

ADN: Acido desoxirribonucleico

AR: Alto riesgo

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BJ: Bence-Jones

B2MG: Beta 2 microglobulina

C: Ciclofosfamida

CM: Componente monoclonal

CMF: Citometria de flujo.

CP: Celula plasmática

CRAB: Hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas

CTX: Carboxitelopéptido

D: Dexametasona

DARA: Daratumumab

DKK-1: Dickkopf-1

DS: Durie y Salmon

DWI: Difusión

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EDM: Evento definitorio de mieloma.

EE: Enfermedad estable



EEM: Enfermedad extramedular

EMR: Enfermedad mínima residual.

EP: Enfermedad progresiva

FISH: Hibridación fluorescente in situ.

FSE: Fast Spin-echo

GEP: Perfiles de expresión genética

GMSI: Gammapatía monoclonal de significado incierto

HCT-CI: Índice de comorbilidad específico del trasplante hematopoyético

HU: Unidades Housfield

IDEAL: Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation

Ig: Inmunoglobulinas

IgH. Gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas.

IL6: Interleucina 6.

IMWG: Grupo internacional de Mieloma.

ISS: Sistema de estadiaje internacional

LDH: Lactato deshidrogenasa

LSN: Límite superior de la normalidad

M: Melfalán

MBRP: Muy buena respuesta parcial

MET: Metionina

MM: Mieloma múltiple

MMII: Miembros inferiores

MMSS: Miembros superiores

MO: Medula ósea

NGS: Next Generation Sequencing

OMS: Organización mundial de la salud.

OPG: Osteoprotegerina

PET: Tomografía de emisión de positrones

PET-TC: Tomografía de emisión de positrones/Tomografía computarizada axial

P: Prednisona

R: Lenalidomida

RANK: Receptor activador del factor nuclear kappa-B

RANK: Ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B

RC: Respuesta completa

RCe: Respuesta completa estricta

RIQ: Rango intercuartílico

RMN: Resonancia magnética nuclear

RP: Respuesta parcial

RT: Radioterapia

RX: Radiografía simple

R-ISS: Sistema de estadiaje internacional revisado

SG: Supervivencia global.

SLP: Supervivencia libre de progresión

STIR: Short time inversión recovery

SUV: Standardized uptake value

T: Talidomida

TASPE: Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.

TC: Tomografía computarizada axial

TIC: Curva tiempo intensidad

V: Bortezomib

VSG: Velocidad de sedimentación glomerular

<sup>18</sup>FDG: 18-fluorodesoxiglucosa

## A. INTRODUCCIÓN

### 1. CARACTERIZACIÓN DEL MIELOMA MÚLTIPLE

#### 1.1 Concepto y epidemiología

El Mieloma múltiple (MM) sintomático es una proliferación clonal de células plasmáticas (CP) en médula ósea (MO) que causan un daño orgánico objetivo **(1)**. Las células plasmáticas son el estadio final madurativo de la línea linfocítica B y residen de forma natural en la MO. En la mayoría de ocasiones (99% de las ocasiones) estas células plasmáticas clonales, secretan inmunoglobulinas de forma completa o cadenas ligeras libres en exceso de forma anormal (denominada paraproteína, proteína M o componente monoclonal (CM) y que puede detectarse en sangre, orina o en ambas

A nivel mundial el MM representa el 1% de todos los cánceres, presentando una mayor incidencia en Estados Unidos y Europa occidental. Dentro de la patología maligna hematológica ocupa el segundo puesto detrás del linfoma no hodgking **(2)** y su incidencia ha aumentado debido a la mejora en las técnicas diagnósticas y al envejecimiento de la población.

En España la incidencia anual por cada 100.000 habitantes fue de 5,2 casos en 2012 y se prevé un crecimiento del 1.79% de 2012 a 2020, junto al de la media Europea. También se prevé un aumento de la prevalencia en Europa y en España en particular del 1.88%, debido a la mayor incidencia y a la aparición de mejoras en el tratamiento **(3)**.

El MM se distribuye por igual en ambos sexos y presenta una mediana de edad de 66 años **(4)**. Su incidencia aumenta con la edad, de tal forma que hasta tres cuartas partes de los pacientes son mayores de 60 años. Son poco frecuentes los casos en personas menores de 45 años (4% de los casos), y anecdóticos en la juventud o edad pediátrica **(5)**.

Está dentro del grupo de enfermedades conocidas como gammapatías o discrasias de células plasmáticas. Forman parte también de este grupo, entidades como la Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y el MM quiescente, en los que

no se produce daño orgánico y la infiltración por CP es menor. El riesgo de progresión anual de una GMSI a MM es de un 1% anual. Alrededor de un 15% de los pacientes con GMSI progresarán a MM en los 25 años siguientes, y en algunos casos se detectará la fase de mieloma quiescente pero en otros no **(2)**.

En función de la inmunoglobulina (Ig) monoclonal o paraproteína producida por el clon patológico de CP, el MM se clasifica en los subtipos IgG, IgA, IgM, IgD o IgE (cadena pesada) y su cadena ligera Kappa o Lambda correspondiente. La frecuencia de MM según el tipo de cadenas que expresan es diferente: IgG (50-60%), IgA (30%), IgD (2%), IgM (0.5%) y no conocida pero extremadamente rara IgE **(4)**. Hasta un 15-20% de los MM no secretan la inmunoglobulina completa, sino solamente la cadena ligera. Estas cadenas ligeras son capaces de pasar el filtrado renal y ser detectadas en orina, recibiendo el nombre de proteinuria de Bence-Jones (BJ). La proteinuria de BJ se puede ver también acompañando a MM que secretan la inmunoglobulina completa (50%).

En menos de un 3% de los casos no se detecta componente monoclonal ni en suero ni en orina, son los MM no secretores u oligosecretores **(6)**. Las formas no secretoras son más frecuentes en las recaídas **(7)**.

En ocasiones, se producen fenómenos de “escape” medular de subclones de células plasmáticas que pueden migrar a tejidos blandos o conformar masas que se extienden desde lesiones líticas óseas. Estas lesiones se conocen como enfermedad extramedular (EEM) o plasmocitomas (óseos o extraóseos) y se asocian al diagnóstico de MM en un 6-20% de los casos, aumentantado su prevalencia en las recaídas **(8)**.

Existe una entidad independiente, en la que se observa el desarrollo de un plasmocitoma, sin presentar afectación medular ni sintomatología propia de MM, entidad conocida como plasmocitoma solitario, que presenta una incidencia mucho menor (0.15/100.000 habitantes) que las formas anteriormente descritas **(9)**. Cuando la presencia de un plasmocitoma solitario se acompaña de infiltración medular de CP (<10%), recibe el nombre de plasmocitoma solitario con mínima infiltración medular (entidad reconocida por el grupo internacional del mieloma, IMWG).

## 1.2 Etiología y Patogenia

Se desconoce la etiología del mieloma. Se han descrito factores genéticos predisponentes en las personas de raza negra y asociación en familiares de primer grado **(10)**. También se conoce la influencia de factores ambientales como las radiaciones ionizantes **(11)**.

El proceso normal de maduración de los linfocitos B ocurre en la MO. El primer estigma de los precursores linfoides de diferenciación B es el reordenamiento de los genes que codifican las regiones variables de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. Se forma la célula pre-B, a la que sigue la B inmadura (ya con expresión de IgM en su superficie). Ésta madurará en célula B virgen, que coexpresa también IgD de superficie y viajará por la sangre periférica a los folículos primarios y a zonas del manto folicular de los ganglios linfáticos. Allí se llevará a cabo el segundo reordenamiento denominado hipermutación somática (cambios en el ácido desoxirribonucleico –ADN– para aumentar la afinidad por el antígeno), y el cambio de clase de inmunoglobulina para terminar diferenciándose en células B memoria o en CP de larga duración, para regresar de nuevo a la MO **(12)**.

Se han descrito diversos mecanismos en la transformación maligna de la célula plasmática:

### 1) Transformación a GMSI

Las células plasmáticas deben adquirir una ventaja proliferativa durante la transición de fase G1 a S del ciclo celular. Esto se produce por la disregulación de las proteínas de la familia ciclina D1, que ocurre por dos mecanismos en la mayoría de los casos. En el 50% de los casos se produce una hipermutación somática que afecta a la cadena pesada de la inmunoglobulina. La más frecuente es la t(11;14)(q13;q32) en el 15-20%, seguida de la t(4;14)(p16;q32) con el 12-15%. Con menos del 5% de los casos se encuentran la t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q11), y t(6;14) (p21;q32) **(13)**.

El segundo mecanismo por el que la plasmática se transforma en GMSI es la hiperdiploidía. La más prevalante es la trisomía 11, que causa sobreexpresión de ciclina D1.

## 2) Progresión a MM

Las CP proliferan hasta superar el 10% de la celularidad medular y se convierten en MM, habiéndose implicado en la literatura publicada la activación de los oncogenes Ras y Myc. La sobreexpresión de c-Myc ocurre en un 15% de los casos. En este punto es frecuente una hipometilación del ADN subyacente que causa inestabilidad genética.

## 3) Evolución a enfermedad extramedular

Se ve implicado el estroma medular, ya que las células mielomatosas son capaces de proliferar ajenas a él. La alteración fundamental es la activación constitutiva del NF-κB (factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa y activador de células B) (14).

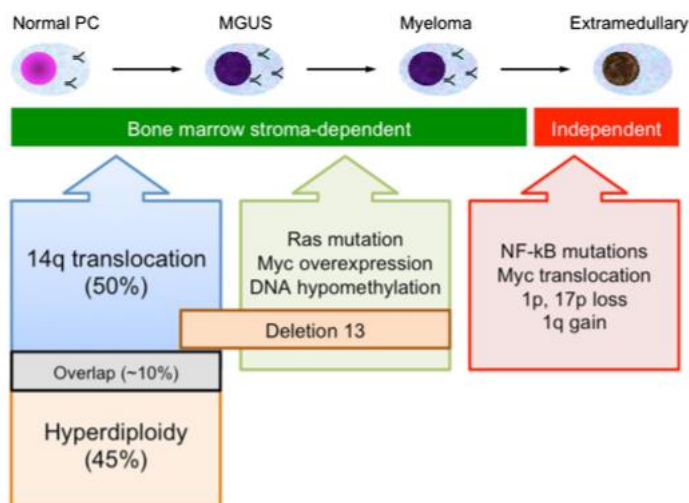


Figura 1.1. Alteraciones genéticas en el desarrollo del MM. Modificado de Furukawa et al (14)

## 1.3 Clínica

Los síntomas pueden ser derivados de la proliferación y la infiltración de la MO por las CP o bien de la presencia de las inmunoglobulinas circulantes en sangre periférica.

El síntoma más frecuente es el dolor óseo (15), producido por el daño resultante del desbalance en la regulación del metabolismo óseo, que da lugar a un aumento de la

resorción y destrucción ósea. De ahí provienen dolores, fracturas patológicas y complicaciones derivadas como la compresión medular.

El aumento de la resorción ósea hace que los niveles plasmáticos de calcio aumenten. La hipercalcemia puede causar síntomas gastrointestinales y neuromusculares. En la actualidad no es un síntoma habitual al diagnóstico, habiéndose descrito en algunas series en torno al 10% **(16)**.

Las citopenias también se producen por la infiltración por células plasmáticas. Mayoritariamente aparecerá anemia con o sin necesidad transfusional (descrita hasta en un 73% de los casos). Se ha observado que los pacientes con MM también presentan niveles de eritropoyetina descendidos, contribuyendo de esta manera al grado de anemia **(17)**, pudiendo presentar también trastornos asociados de la utilización del hierro y déficits nutricionales. La neutropenia y trombopenia pueden darse, aunque su frecuencia es menor y es más habitual que se observen en las recaídas.

Se producen infecciones de repetición, habitualmente bacterianas que constituyen la principal causa de muerte. Las infecciones se favorecen por la inmunodepresión tanto humoral como celular, derivada de la disminución de inmunoglobulinas normales circulantes (inmunoparesia) y de la neutropenia y linfopenia causada por los tratamientos anti-mieloma **(18)**.

En el contexto de un MM es frecuente (en torno al 30%) que aparezca deterioro en la función renal, que en algunos casos incluso lleva al paciente a necesitar hemodiálisis (10%). Se produce el filtrado de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas por el glomérulo y su reabsorción en el túbulo contorneado proximal en forma de proteinuria de BJ. El exceso de proteinuria de BJ provoca una saturación en la absorción que causa depósito de la proteinuria de BJ con acidosis y necrosis tubular, lo que es conocido como riñón del mieloma **(19)**. El daño glomerular se puede apreciar en los casos que asocian amiloidosis donde la proteinuria tendrá un gran componente de albuminuria.

La sintomatología derivada del componente monoclonal circulante es menos frecuente. Puede consistir en síndrome de hiperviscosidad con alteraciones neurológicas, papiledema, congestión vascular pulmonar, insuficiencia cardíaca y daño renal **(20)**.



La amiloidosis primaria AL es una entidad que puede ser independiente o estar asociada al MM en función de las manifestaciones clínicas predominantes. Se debe al depósito extracelular de la sustancia amiloide, que está compuesta por un fragmento de cadena ligera. Los síntomas son derivados de la afectación de los órganos diana y consisten en síndrome nefrótico, cardiopatía restrictiva, disfunción hepática, neuropatía y clínica digestiva entre otros **(21)**.

#### **1.4 Diagnóstico**

##### **1.4.1 Criterios diagnósticos**

Las neoplasias de células plasmáticas son un subtipo en la clasificación de la Organización mundial de la salud (OMS) 2016 dentro de las neoplasias de células B maduras. Se distinguen los distintos tipos **(22)**:

<b>NEOPLASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS NO IgM</b>	<b>VARIANTES CLÍNICAS</b>
<b>Mieloma múltiple</b>	Sintomático, quiescente, no secretor y leucemia de células plasmáticas
<b>Plasmocitoma</b>	Plasmocitoma solitario óseo y extraóseo
<b>Depósito de inmunoglobulinas clonales</b>	Amiloidosis primaria y enfermedades por depósito de cadenas ligeras o pesadas
<b>Neoplasias de células plasmáticas con síndrome paraneoplásico asociado</b>	Síndrome de POEMS y síndrome de TEMPI (provisional)

Para distinguir las variantes clínicas de MM, se aceptan los criterios del IMWG. En 2003 eran **(23)**:

CARACTERÍSTICAS	GMSI	MM Quiescente	MM sintomático
CM	< 3g/dl suero	>3 g/dl suero	Presente en suero y/u orina
Infiltración clonal CP en MO	<10%	≥10%	CP en MO o plasmocitoma biopsiado.
Sintomatología relacionada con el mieloma	Ausente *	Ausente	Presente

\* Tras descartar otros síndromes (linfoproliferativos B, Amiloidosis, enfermedad de cadenas ligeras y pesadas y síndromes neurológicos relacionados con IgM).

Para el diagnóstico de **Leucemia de células plasmáticas** se requiere la determinación de >20% o >2000/μL de CP circulantes en sangre periférica.

La sintomatología relacionada con el mieloma, se ha descrito clásicamente con el acrónimo CRAB que hace referencia a hipercalcemia, deterioro de la función renal, anemia y afectación ósea (derivado del inglés *calcium, renal impairment, anemia* y *bone disease*).

En 2014 se modificaron los criterios clínicos diagnósticos, incluyendo biomarcadores cuya presencia demostraba un riesgo alto de progresión aún en ausencia de los clásicos signos CRAB, dejando de hablar de “síntomas” para pasar hablar entonces de los “eventos definitorios de mieloma” (EDM) **(24)**

<b>Evento Definitorio de Mieloma (EDM)</b>	<b>Daño orgánico CRAB</b>	
	Hipercalcemia	Calcio sérico corregido > 1 mg / dL por encima del límite alto de la normalidad o > 11 mg / dL
	Insuficiencia renal	Aclaramiento de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica >2 mg / dL.
	Anemia	Hemoglobina > 2g/dL por debajo del límite inferior de la normalidad o hemoglobina <10g /dL
	Lesiones óseas	≥ 1 lesiones osteolíticas en la serie ósea, TC o PET-TC
	<b>Biomarcador de malignidad</b>	
	Células plasmáticas en MO	≥ 60% por citomorfología
	Ratio de cadenas ligeras libres en suero	≥ 100 o ≤ 0,01 siempre que la cadena ligera libre afectada supere los 100 mg/L
	Lesiones óseas	>1 lesión focal en estudios de RMN (de al menos 5 mm.)

Existe un subtipo de MM que no conforma una categoría en la OMS pero que presenta unas particularidades que conviene conocer, se trata del MM macrofocal. Se caracteriza por una infiltración en médula ósea de células plasmáticas menor del 20%, frecuentes lesiones óseas y/o plasmocitomas y ausencia de anemia, insuficiencia renal e hipercalcemia. No suele asociar otros factores de mal pronóstico y la respuesta al tratamiento es excelente, alcanzando tiempos de supervivencia mayores que el MM no macrofocal **(25)**.

### 1.4.2 Pruebas diagnósticas

Para un diagnóstico adecuado estaría indicado realizar las siguientes exoraciones complementarias

#### A) Análisis de proteínas:

En primer lugar se debe realizar un análisis de proteínas. La técnica más sensible para detectar el CM es el proteinograma realizado con el método de electroforesis capilar. La sensibilidad es menor cuando se trata de mielomas de cadenas ligeras o IgD e IgE **(26)**.

La nefelometría se realiza de rutina, es muy útil cuando el componente monoclonal es polimérico (IgA, IgM) y su migración en la electroforesis puede estar artefactada o cuando el mieloma sólo secreta cadena ligera. Además aporta información sobre la existencia de inmunoparesia, que es habitual en el MM y está ausente en la GMSI.

La medida de cadenas ligeras kappa y lambda es un método de alta sensibilidad que detecta excelentemente la clonalidad al realizar el cociente.

La inmunofijación, es una técnica con mayor sensibilidad, y es la empleada para tipificar el componente monoclonal, detectando incluso la presencia de éste cuando la cantidad es muy pequeña (<0.2 g/dl)

La detección de cadenas ligeras en orina (conocida como proteinuria de BJ) se puede realizar igualmente por electroforesis como por inmunofijación en muestras de orina; para su cuantificación se debe realizar por densitometría en el espectro electroforético de una muestra de orina de 24 horas **(27)**.

Realizando todas estas determinaciones es posible detectar el 99.5% de todas las gammapatías **(28)**

La determinación de la albúmina sérica es importante, por ser uno de los parámetros que condicionan los índices internacionales de riesgo. Existen distintas técnicas para su determinación, siendo la nefelometría el gold estándar **(29)**.

#### B) Otros parámetros bioquímicos relevantes son:

- La beta-2 microglobulina (B2MG): Es una proteína que forma un heterodímero con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y que se expresa en casi todas las células nucleadas **(30)**. Se encuentra elevada en los síndromes linfoproliferativos así como en pacientes con insuficiencia renal (por ser esta su vía de eliminación). Es otro de los parámetros empleados en los índices pronósticos **(31)**.
- Calcio sérico: importante descartar que se encuentre elevado, siendo uno de los síntomas CRAB.
- Creatinina, urea y filtrado glomerular: para descartar daño renal.
- Ácido úrico: valorando el riesgo de un eventual síndrome de lisis tumoral al inicio del tratamiento.
- Lactato deshidrogenasa (LDH): Está aumentada cuando existe destrucción de tejidos y proliferación tumoral. Su determinación está incluida el índice R-ISS, su elevación confiere peor pronóstico **(29)**.

Además se solicitan habitualmente pruebas de función cardiaca, hepática y coagulación para valorar al mismo tiempo el estado basal del paciente y posibles alteraciones derivadas de amiloidosis o del CM.

#### C) Hemograma:

La alteración más frecuente en el hemograma en pacientes con MM es la anemia (definida por OMS como niveles de hemoglobina <12 g/dl en la mujer y <13 g/dl en el hombre). Precisa la caída de 2 g/dl para que se considere criterio de tratamiento. Habitualmente será una anemia normocítica y normocrómica con reticulocitos normales o descendidos **(17)**.

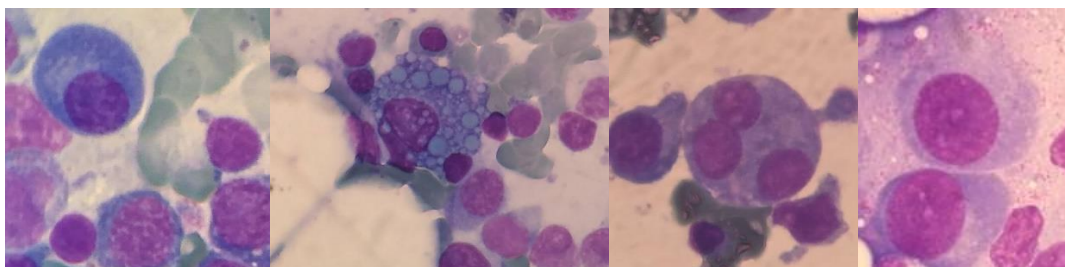
Se debe solicitar también un examen morfológico de sangre periférica para descartar que se trate de una leucemia de células plasmáticas **(22)**, entidad más agresiva que el mieloma múltiple.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) se encuentra frecuentemente aumentada, y en más del 90% de los casos es superior a 100mm/h.

#### D) Citología de médula ósea:

Es mandatorio para el diagnóstico de MM realizar un aspirado medular (AMO) para determinar la presencia de infiltración por CP. En algunos casos y según los criterios del IMGW, estará indicado hacer una biopsia medular para demostrar restricción de cadenas ligeras. Cuando la infiltración medular es superior al 10% será diagnóstico de MM, y si ésta es superior al 60% será criterio para iniciar tratamiento (MM sintomático) **(24)**. Cuando la infiltración sea diferente en distintas zonas de la extensión se tomará en cuenta la de mayor infiltración para el diagnóstico y si hay discrepancias entre el aspirado y la biopsia, también se considerará la de mayor infiltración

Las CP maduras (típicas) se reconocen al microscopio óptico por presentar amplio citoplasma basófilo, con núcleo excéntrico y arcoplasma visible **(32)**. En ocasiones se observan CP atípicas, que pueden presentar cuerpos de inclusión en citoplasma y/o núcleo que corresponden a acúmulos de inmunoglobulina (cuerpos de Russel y Dutcher), pudiendo ser polinucleadas. La morfología plasmoblástica es menos frecuente; ésta se caracteriza morfológicamente por presentar un núcleo de mayor tamaño, con una cromatina semiinmadura y nucléolo visible, confiriendo peor pronóstico **(33)**.



*Figura 1.2. A) Células plasmática típica. B) Inclusiones citoplasmáticas C) Célula trinucleada D) Morfología plasmoblástica. (Imágenes de archivo personal).*

E) Inmofenotipo por citometría de flujo:

Otro estudio de gran valor es la citometría de flujo (CMF) de MO para el análisis del fenotipo de las CP. Un fenotipo aberrante en más del 95% de CP es altamente sospechoso de MM, aunque no es diagnóstico. Las CP atípicas (fenotipo aberrante) se caracterizan por expresar CD45+ débil, CD 27-, CD19-, CD57+, CD38- o +débil **(34)**. El

porcentaje de células plasmáticas atípicas, detectado por CMF, no se utiliza como criterio diagnóstico de MM **(35)**.

Sin embargo, cada vez va tomando mayor relevancia su empleo en el seguimiento de la enfermedad, con la detección de la “enfermedad mínima residual”, así (EMR), una EMR positiva con una sensibilidad de  $10^5$  se ha asociado a un mayor riesgo de recaída de MM. **(36)**. Otra utilidad de esta técnica es la capacidad de medir el porcentaje de células que se encuentran en fase S del ciclo celular **(37)**.

#### F) Citogenética:

Los estudios citogenéticos están adquiriendo cada vez mayor importancia en el MM. Algunas alteraciones citogenéticas se han incorporado en el vigente score R-ISS por conferir un peor pronóstico -delp53, t(4;14), t(14;16)-. El cariotipo, es una técnica de menor rentabilidad debido al bajo porcentaje de CP que se encuentran en metafase para realizar el estudio, y por tanto no es la técnica de elección **(38)**.

La hibridación fluorescente in situ (FISH) por el contrario, presenta la ventaja, de que no requiere células en metafase, sin embargo, tiene la desventaja de no proporcionar información de todo el genoma pudiendo perder la valoración de las hiperploidías e hipoploidías **(39)**.

En la actualidad, existe consenso, en estudiar por FISH (en células purificadas CD138) la t(4;14), la t(14;16) y la región 17p (P53), presentes en los pacientes de alto riesgo **(40)**. La t(11;14) en algunos centros también se está realizando de rutina por sus implicaciones terapéuticas (sensibilidad a Venetoclax) **(41)**.

El estudio de la ganancia1q es más controvertido; hay estudios que han demostrado su presencia con una menor supervivencia, y ésta empeoraba si asociaba además una de las tres alteraciones anteriormente mencionadas como de alto riesgo **(42)**.

Aunque la recomendación es realizar solamente el estudio por FISH, algunas publicaciones aconsejan realizar ambas, FISH y cariotipo, porque aumenta el número de anomalías detectadas (de un 69% a un 75%) **(43)**.

Existen otras técnicas de mayor sensibilidad cómo la hibridación genómica comparativa, los mapas de arrays basados en polimorfismo o la Next generation sequencing (NGS) que todavía tienen un papel por definir en MM **(44)**.

G) Pruebas de imagen:

Las pruebas de imagen son fundamentales en MM para valorar la presencia de afectación ósea y/o la presencia de enfermedad extramedular, tema que se aborda en profundidad en el apartado 2 de esta introducción.

H) Punción aspiración con aguja fina/ Biopsia con aguja gruesa de la grasa abdominal:

Se utiliza para descartar la presencia de amiloide; se hará fundamentalmente de grasa abdominal utilizando la tinción rojo congo que evidencia el depósito de amiloide. Si la sospecha de amiloidosis es alta se debe perseguir el diagnóstico biopsiando los posibles órganos afectados, ya que la rentabilidad de las pruebas no es muy elevada **(45)**.

## **1.5 Estadificación y factores pronósticos**

Se han explorado multitud de sistemas de estadificación. A continuación se desarrollan los sistemas con mayor impacto.

### **1.5.1 Durie-Salmon**

En 1975 se desarrolló el sistema de Durie y Salmon (DS) donde se miden diferentes variables analíticas así como la cuantía de la enfermedad ósea para distinguir tres categorías de riesgo, donde a mayor categoría, menor supervivencia general (SG). Los parámetros que emplea son un reflejo de la masa tumoral al diagnóstico **(46)**.



## ESTADIOS DE DURIE Y SALMON

### Estadio I: Todos los puntos deben cumplirse

- Hemoglobina > 10 g/d.
- Calcio sérico normal o  $\leq 12$  mg/dL.
- Radiología: estructura ósea normal (escala 0) o plasmocitoma óseo solitario.
- Tasa de producción de CM bajo: IgG < 5 g/dL y de IgA < 3 g/dL.
- Proteinuria de Bence Jones < 4 g/24h.

**Estadio II:** Sin criterios de Estadio I ni de Estadio III.

### Estadio III: Uno o mas de los siguientes

- Hemoglobina < 8,5 g/dl
- Calcio sérico > 12 mg/dL
- Lesiones óseas líticas avanzadas (escala 3).
- Elevada producción de CM con valor de IgG > 7 g/dL y de IgA > 5 g/dL
- Proteinuria de Bence Jones > 12 g/24h.

<b>A</b>	Función renal relativamente normal, valor de creatinina en suero menor que 2 mg/dl (170 $\mu$ mol/l)
<b>B</b>	Función renal reducida, valor de creatinina en suero superior a 2 mg/dl (170 $\mu$ mol/l)

ESCALA	CRITERIOS
0	Sin afectación ósea
1	Osteoporosis secundaria al mieloma
2	Osteoporosis en menos de 4 regiones óseas
3	Lesiones líticas en $\geq 4$ regiones óseas y/o fractura

Algunas de las limitaciones del sistema de DS son la complejidad que hace que no sea fácil de memorizar, la subjetividad en la interpretación de la afectación ósea y la dificultad para correlacionar algunas variables con la carga tumoral.

En 2003 se revisó este índice de estadiaje, dando lugar a un sistema más sencillo, el Durie-Salmon Plus. Como novedad, utilizaba las técnicas de imagen modernas (RMN y PET-TC) para la valoración de la enfermedad ósea y sólo tenía en cuenta entre los parámetros analíticos el valor de la creatinina sérica **(47)**.

<b>ESTADIOS DE DURIE Y SALMON PLUS</b>	
<b>Estadio IA:</b> MM quiescente (Puede existir plasmocitoma solitario)	
<b>Estadio IB:</b> <5 lesiones focales y/o enfermedad difusa leve.	
<b>Estadio II:</b> 5-20 lesiones focales y/o enfermedad difusa moderada	
<b>Estadio III:</b> >20 lesiones focales y/o enfermedad difusa severa	
<b>A</b>	Creatinina en suero <2 mg/dl (170 µmol/l) y ausencia de enfermedad extramedular
<b>B</b>	Creatinina en suero >2 mg/dl (170 µmol/l) y/o presencia de enfermedad extramedular

### 1.5.2 ISS

El sistema de estadiaje internacional (ISS) se desarrolló en el 2005 y ha sido el más empleado desde entonces. Estratifica a los pacientes en tres grupos, en base a los valores de albúmina sérica y los niveles de B2MG. La B2MG es una medición indirecta de la carga tumoral que al mismo tiempo se ve aumentada con el deterioro de la función renal. La albúmina sérica está disminuida debido a la acción de citoquinas (interleukina 6) modificadas por el microambiente medular generado por el tumor **(48)**. A mayor ISS, menor es la supervivencia libre de progresión (SLP).

ESTADIO ISS		SLP
I	B2MG < 3.5mg/L Albumina sérica ≥ 3.5 g/dl	62 meses
II	B2MG < 3.5mg/L y Albumina sérica < 3.5 g/dl o B2MG 3.5 a < 5.5 mg/L independiente del nivel de albumina	44 meses
III	B2MG ≥ 5.5 mg/L	29 meses

Aporta sencillez y resulta fácil de aplicar. Su inconveniente principal es que no valora características biológicas de la enfermedad que han mostrado tener impacto pronóstico, como la citogenética.

### 1.5.3 R-ISS

En la actualidad, el ISS ha sido reemplazado por su versión revisada, el R-ISS publicado en 2015. Combina el ISS clásico con las alteraciones citogenéticas de mal pronóstico y el valor de la LDH **(49)**

ESTADIO R-ISS		SLP
I	ISS-1 y Citogenética de no alto riesgo por FISH y LDH normal	66 meses
II	No criterios de I ni de III	42 meses
III	ISS-3 y Citogenética de alto riesgo y/o LDH elevada	29 meses

Las alteraciones citogenéticas de alto riesgo incluidas fueron las determinadas por el IMWG: del (17p) y/o t(4;14) y/o t(14;16). No se incluyeron sin embargo otras alteraciones también asociadas a mal pronóstico como las ganancias y deleciones de 1q, la t(14;20), la hipoploída o alteraciones en el cromosoma 13, así como la suma de estas anomalías.

La LDH elevada confiere una peor supervivencia debido a su relación con la carga tumoral elevada y la presencia de enfermedad extramedular.

Una de las limitaciones de este score es que su validación se realizó en un grupo de pacientes que en su mayoría eran pacientes jóvenes, candidatos a trasplante. No obstante, actualmente es el índice más utilizado para valorar el pronóstico de pacientes con MM.

#### 1.5.4 Otros factores de riesgo

Se han identificado otros marcadores de mal pronóstico que sin embargo no se han incluido hasta la fecha en índices de riesgo. Dentro de éstos, hay factores dependientes del paciente y otros dependientes de la enfermedad, entre ellos están:

La edad ha sido identificada como un factor de riesgo importante, y aunque SLP es similar en los diferentes tramos de edad, sí existe un riesgo de mortalidad temprana mayor en los pacientes mayores de 70 años y una SG menor, particularmente en el grupo de pacientes mayores de 80 años **(50)**.

El estado general es determinante, ya que se ha observado que los pacientes con valores de la escala funcional ECOG 0-1 tienen una supervivencia mayor que para valores de ECOG superiores **(51)**. En este sentido se han descrito escalas de fragilidad, que han demostrado ser muy útiles en la población geriátrica debido a su valor pronóstico, y utilidad para seleccionar y ajustar la intensidad de los tratamientos **(52)**.

También se ha identificado como factor de mal pronóstico, la expresión de determinados antígenos del inmunofenotipo en las CP como son: CD11a y CD44, asociados con enfermedad extramedular; CD20 e IgS con inmadurez, y CD 28 intenso

con proliferación celular **(53)**. Mediante CMF también se puede estudiar el porcentaje de células en fase S, que es una estimación de la capacidad de proliferación tumoral. Se ha observado una menor SLP y SG en pacientes con >1% de células en fase S y especialmente en pacientes con >3%.

Otro factor de mal pronóstico descrito en pacientes con MM, ha sido el porcentaje de CP circulantes detectadas en sangre periférica, asociándose éste a una menor supervivencia (independientemente de que se alcance el valor del 20% de células plasmáticas circulantes que determina el diagnóstico de leucemia de células plasmáticas). Frecuentemente se asocia a CP de características plasmablásticas **(54)**.

La presencia de enfermedad extramedular se asocia también a una supervivencia menor, tanto al diagnóstico como en la recaída **(55)**.

Más recientemente y mediante técnicas de microarrays, se han establecido perfiles de expresión génica (GEP) relacionados con empeoramiento de la supervivencia en MM. Reflejan traslocaciones en IGH y alteraciones en la expresión de ciclinas D **(56)**. La tecnología de NGS está encontrando cada vez más mutaciones que todavía son de difícil interpretación. En el MM se observa una gran heterogeneidad mutacional con entre 15-20 genes mutados recurrentemente **(57)**.

## **1.6 Tratamiento**

El tratamiento del MM debe iniciarse cuando sea sintomático (presencia de “evento relacionado con mieloma”). Se identifican dos grupos de pacientes, en los que se escoge una actitud terapéutica diferente: aquellos pacientes candidatos a recibir un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE), y los que no lo son. Esta indicación inicialmente venía marcada por la edad, aunque cada vez son más los estudios a favor de no considerar sólo la edad como el único factor para decidir la actitud terapéutica y sí apoyar la decisión en los resultados obtenidos de escalas de valoración geriátrica **(52)**, **(58)**.

### **1.6.1. Tratamiento de primera línea pacientes candidatos a TASPE**

Actualmente, el estándar de tratamiento en primera línea, en aquellos pacientes candidatos a TASPE, sería un esquema formado por tres fármacos, siendo bortezomib (inhibidor del proteasoma) y dexametasona dos de ellos. Como tercer fármaco, talidomida (inmunomodulador) ha mostrado mayor efectividad en un ensayo clínico aleatorizado que ciclofosfamida, aunque mostró mayor toxicidad, fundamentalmente neuropatía periférica, obligando a disminuir dosis e incluso retirar el fármaco en muchos pacientes. En este sentido, el empleo de lenalidomida (inmunomodulador de segunda generación) ha mostrado ser tan eficaz como talidomida, mostrando menor toxicidad neurológica, por lo que el triplete bortezomib-lenalidomida-dexametasona, se postula como mejor opción disponible en estos momentos **(59)**. La adición del anticuerpo monoclonal Daratumumab al triplete se está evaluando en grandes ensayos clínicos aleatorizados con buenos resultados aunque todavía no forma parte de la práctica clínica habitual en España **(60)**.

El régimen de acondicionamiento más empleado es melfalán 200mg/m<sup>2</sup>, ajustando la dosis de melfalán a las comorbilidades del paciente. Se han empleado otros regímenes de acondicionamiento, mostrando ser también eficaces, pero presentando mayor toxicidad como el esquema BUMEL (Busulfán intravenoso y melfalán 140mg/m<sup>2</sup>) **(61)**.

Existe un subgrupo de pacientes, aquellos con citogenética adversa que se benefician de dos trasplante autólogos en tándem. **(62)**.

Tras el TASPE, el inicio de lenalidomida como tratamiento de mantenimiento, ha demostrado mejorar la supervivencia en un metaanálisis reciente excepto en los pacientes con citogenética adversa **(63)**.

En tratamiento de consolidación en pacientes con MM, actualmente aunque no se emplea de rutina, sí parece mejorar la profundidad de la respuesta en aquellos pacientes que no logran alcanzar una EMR negativa tras el TASPE.

### **1.6.2. Tratamiento de primera línea en pacientes no candidatos a TASPE**

En los pacientes no candidatos a trasplante el grupo español demostró la eficacia del esquema VISTA con bortezomib, melfalán y prednisona **(64)**. Recientemente se ha

aprobado la adición de Daratumumab a este esquema por presentar mejores datos de supervivencia libre de progresión **(65)**.

El empleo de lenalidomida y dexametasona es también eficaz y está indicado en primera línea **(66)**. El triplete junto a bortezomib se ha aprobado en los últimos meses, convirtiéndose en un esquema de primera línea disponible tanto para candidatos como para no candidatos a TASPE **(67)**.

### **1.6.3. Tratamiento en pacientes en recaída**

No existe un tratamiento estandarizado para este grupo de pacientes, y su elección dependerá de factores como la edad, situación basal del paciente, tratamiento en primera línea (profundidad y duración de la misma).

En los últimos años, distintos fármacos han obtenido su aprobación en esta indicación. En general, se utiliza lenalidomida y dexametasona, combinados con un tercer fármaco que podrían ser nuevos inhibidores de proteosoma (carfilzomib e ixazomib) o anticuerpos monoclonales (daratumumab y elotuzumab) **(68)**. Un nuevo inmunomodulador como es la pomalidomida también ha demostrado aumentar la supervivencia frente a placebo en pacientes que han recibido lenalidomida y se emplea habitualmente en triplete combinado con ciclofosfamida y dexametasona.

Se están evaluando combinaciones con cuatro fármacos, añadiendo anticuerpos monoclonales a esquemas con inhibidores de proteosoma e inmunomoduladores, así como el desarrollo de nuevas generaciones de estos fármacos **(69)**.

En los casos que se asocia un plasmocitoma, que son hasta un 30% de los casos se puede asociar radioterapia, siendo de primera elección si el crecimiento de la masa compromete la médula espinal, vía respiratoria u otra localización de riesgo **(70)**.

El trasplante alogénico debe considerarse únicamente en los pacientes jóvenes de muy alto riesgo que dispongan de donantes HLA idénticos por su elevada morbimortalidad, y en la medida de lo posible, dentro de ensayos clínicos.

La mayor revolución podría llegar de la mano de la inmunoterapia y la terapia celular, con avances en el desarrollo de nuevas dianas (PDL-1, BCMA), anticuerpos

monoclonales conjugados (Belantamab mafodotin) **(71)**, biespecíficos y la terapia con células CAR-T **(72, 73)**.

### **1.7 Supervivencia general y expectativas futuras**

El pronóstico del MM ha mejorado espectacularmente en los últimos años con la llegada de nuevos fármacos, inhibidores de proteasoma e inmunomoduladores fundamentalmente. En los pacientes menores de 60 años, se llegan a alcanzar supervivencias superiores a los 10 años y en mayores de 70 años pueden rondar los 4-5 años. No obstante, se sigue considerando a día de hoy una enfermedad incurable **(13) (74)**.

La oleada de nuevos fármacos y estrategias no ha cesado, y es probable que en los próximos años, vivamos cambios en las estadísticas de supervivencia y el pronóstico del MM.

## **2. ENFERMEDAD ÓSEA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE**

La enfermedad ósea es el hallazgo más frecuente en el MM, estando presente en casi dos tercios de los pacientes al diagnóstico, y en casi la totalidad durante el curso de la enfermedad **(1)**. Es responsable de eventos con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, como son la presencia de dolor, el desarrollo de fracturas patológicas, compresiones medulares, hipercalcemia, e incluso se ha descrito un aumento de la mortalidad **(75)**.

Un reciente estudio europeo, basado en datos de vida real, ha descrito la incidencia de lesiones óseas de hasta un 74% en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico, y de hasta un 26% de complicaciones asociadas a éstas (fracturas, compresión medular, necesidad de radioterapia o cirugía) **(76)**.

Por lo tanto, su correcta identificación y caracterización, es indispensable para diagnosticar, estadificar y tratar correctamente a los pacinetes con MM, como se ha explicado en el punto primero de este trabajo.



## **2.1 Fisiopatología**

En una persona sana, el remodelado óseo es un proceso complejo en el que intervienen principalmente células como los osteocitos, osteoclastos y osteoblastos.

El osteocito es la célula mayoritaria de la matriz ósea (90-95%), y principal regulador de la homeostasis del hueso. Produce citoquinas como el ligando del receptor activador del factor Kappa B nuclear (RANKL).

El osteoblasto es el precursor del osteocito y proviene de la célula mesenquimal. Segrega fosfatasa alcalina y produce colágeno, osteocalcina y mineral **(77)**.

El osteoclasto es una célula multinucleada que se origina de la célula stem hematopoyética. Contiene fosfatasa ácida tartrato resistente, anhidrasa carbónica, receptores de calcitonina y cathepsinas (proteasas lisosomales) **(78)**.

Se han realizado estudios en biopsias óseas de pacientes con MM dónde se han comprobado una relación directa entre la infiltración por células plasmáticas, el número de osteoclastos y el aumento de la superficie resortiva **(79)**.

Se produce característicamente una osteopenia acompañada de lesiones líticas que pueden ocasionar fracturas patológicas debido a un aumento de la actividad osteoclástica, y descenso de la osteoblástica, aumentando así la resorción ósea. Esto facilita además la expansión de la CP debido a la secreción de factores como IL-6, que a su vez aumenta más la destrucción ósea, convirtiéndose en un círculo vicioso.

Los principales puntos del metabolismo óseo en los que se han encontrado alteraciones en los pacientes con MM son **(80)**:

- a) Receptor activador del factor Kappa B nuclear (RANK) y Osteoprotegerina (OPG).

Los osteoclastos regulan su actividad mediante la expresión de RANK, ya que su ligando (RANKL) promueve su desarrollo. RANK es un receptor de señales transmembrana de la superfamilia del receptor de necrosis tumoral que se expresa en la superficie de osteoclastos precursores. Su expresión aumenta con la actividad de algunas citoquinas como la parathormona, la 1,25 dihidroxivitamina D y prostaglandinas, aumentando la resorción ósea. La apoptosis del osteocito también aumenta la actividad de RANK.

La OPG es un receptor soluble que se produce en el osteoblasto y las células stem. Bloquea la actividad RANK-RANKL limitando así la osteoclastogénesis. Su deficiencia por tanto produce osteoporosis. Su regulación está mediada por IL-1b, TGF-b, TNF-a, estradiol y 17b estriol. En una persona sana la ratio normal RANKL/OPG es muy baja.

Las células del MM promueven un desbalance RANKL/OPG en el microambiente del tumor, característico de esta enfermedad. Mientras RANKL aumenta por sobreexpresión en las células del estroma (debido al contacto directo con las CP patológicas), la OPG disminuye por una menor producción por parte de los osteoblastos y de las células estromales. Se ha descrito una correlación entre niveles libres elevados en suero de RANKL con una alta carga tumoral y con una menor SLP de los pacientes **(81)**.

b) Activina-A

Es una glicoproteína miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformador (TGF-b). Regula numerosas funciones biológicas. En los osteoblastos se produce Folistatina, un antagonista de la activina-A, que lidera la regulación autocrina de la formación de matriz extracelular y la mineralización. Estimula los osteoclastos, e inhibe probablemente la función osteoblástica. Se encuentra también elevada en el MM y se correlaciona con una menor SLP y una mayor extensión de enfermedad ósea **(82)**.

c) Dickkopf-1

Dickkopf-1 (DKK-1) es una proteína expresada por los osteoblastos y las células Stem; antagoniza la vía Wnt de señalización mediante lipoproteínas de bajo peso molecular (LRP5 y LRP6), cuyo resultado es la inhibición de la maduración de los osteoblastos y osteocitos. Las células mielomatosas tienen aumentada su secreción.

d) Esclerosina

También se han detectado niveles de esclerosina altos, especialmente en los pacientes con MM y fracturas al diagnóstico y con enfermedad avanzada. Por otro lado, se ha objetivado una correlación negativa con los niveles de fosfatasa alcalina y colágeno tipo 1 (marcadores éstos de resorción).

e) Otras citoquinas implicadas en el remodelado óseo:

IL-6, IL-1a, IL-1b, IL-11, CLL3, TNFa y b, MIP-1-a, pThrP y VEGF, aunque menos relevantes que los factores anteriores.

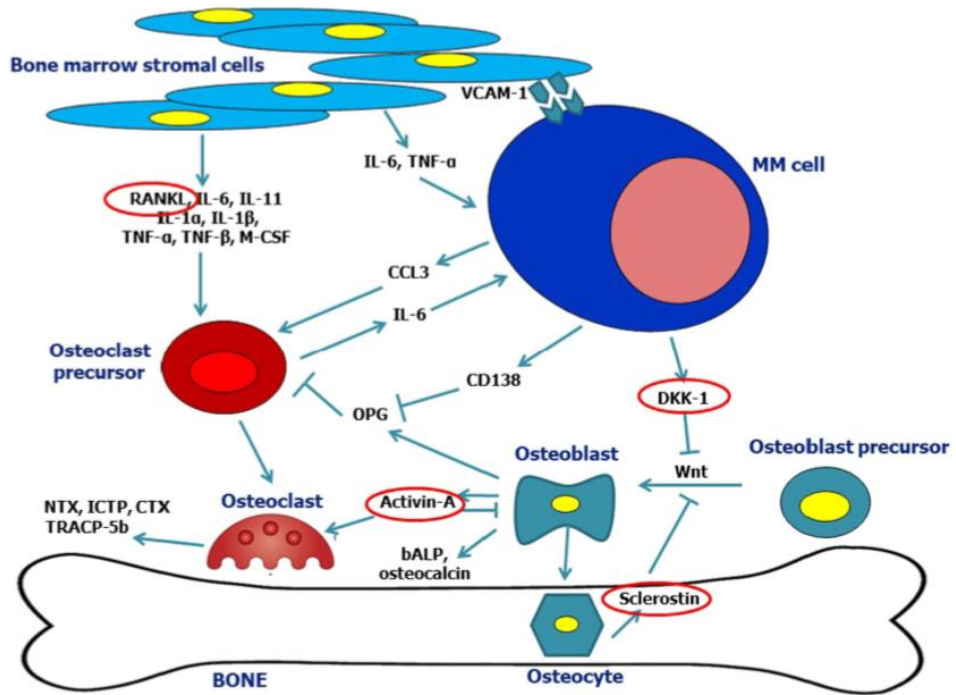


Figura 1.3. Resumen metabolismo óseo en el MM. Modificado de Terpos et al (80).

## 2.2 Clínica de la afectación ósea

Los pacientes con afectación ósea refieren típicamente dolor generalizado, de predominio en esqueleto axial. Es un dolor de características mecánicas que suele empeorar por la noche. También pueden aparecer fracturas patológicas. La distribución de frecuencias de las lesiones óseas es: vértebras (66%), costillas (45%), cráneo (40%), cintura escapular (40%), pelvis (30%) y huesos largos (25%) (83).

## **2.3 Técnicas diagnósticas para detectar la enfermedad ósea en los pacientes con Mieloma Múltiple**

Existen dos tipos de valoración de la enfermedad ósea. Por un lado está la morfológica, que pone en evidencia la presencia de lesiones líticas, es decir, destrucción ósea establecida. Y por otra parte, estaría la valoración de la actividad funcional o metabólica, en la que se objetiva la infiltración y/o actividad metabólica del hueso, que no siempre se acompaña de destrucción ósea, y que habitualmente la precede **(77)**.

### **2.3.1 Radiografía simple (serie ósea oncológica)**

#### *Generalidades*

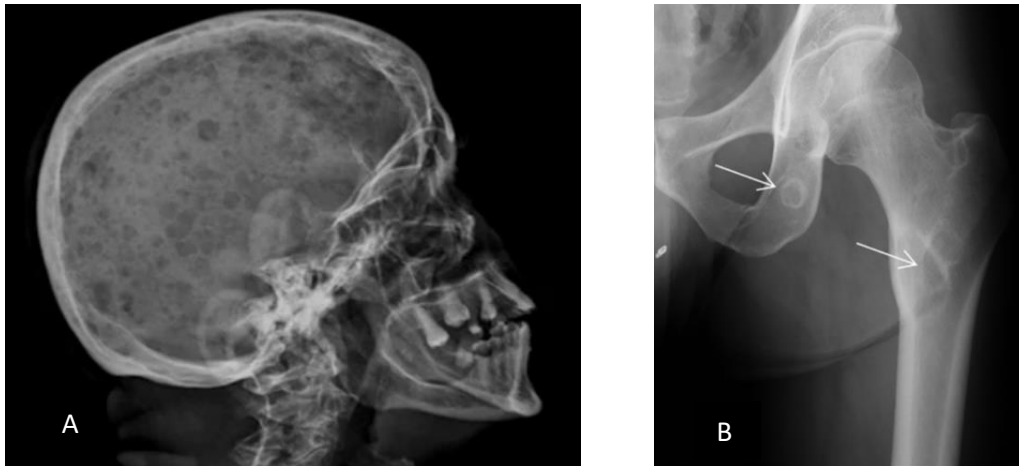
La radiografía (RX) simple es una técnica diagnóstica creada por Roentgen en 1895 cuando descubrió los rayos X. La imagen se obtiene como si se tratase de una fotografía en la que “disparan” los rayos X al paciente que revelan una escala de grises en función de las densidades de los tejidos que han encontrado. Así los tejidos poco densos (aire) como el pulmón se observan negros y los más densos (calcio) como el hueso, blancos.

Clásicamente, ha sido el método de elección para la evaluación de la enfermedad ósea y el recomendado para realizar el estadiaje Durie-Salmon en la guía de IMWG de 2003. Esta evaluación consiste en realizar una serie de RX que al menos contengan **(84)**:

- Tórax postero-anterior.
- Columna cervical, dorsal y lumbar antero-posterior.
- Fémur y húmero bilateral antero-posterior.
- Cráneo lateral
- Pelvis antero-posterior
- Otras localizaciones si el paciente refiere síntomas.

### Patrones

La lesión típica observada por RX simple, es una lesión hipodensa, con ausencia de borde esclerótico, conocida como “en sacabocados”. Sus ventajas son la sencillez y reproducibilidad de la técnica, la baja radiación que recibe el paciente (1.5–2.5 mSv) y la relativa fácil interpretación.



*Figura 1.4. A: RX cráneo lateral. Imágenes líticas típicas “en sal y pimienta” B. RX pelvis AP. Lesiones oteo escleróticas en rama púbica, isquion y región intertrocantérea en paciente con Síndrome de POEMS. Modificada de Clark et al (74).*

En ocasiones pueden existir lesiones de marcado borde esclerótico, es el llamado mieloma oteo esclerótico, más frecuente dentro del síndrome de POEMS (85).

### Ventajas e inconvenientes

La RX presenta varias limitaciones. Por un lado, no es capaz de detectar la infiltración por CP, y sólo es positiva cuando se ha producido una destrucción ósea superior al 30% del hueso trabecular. Tampoco puede detectar la osteopenia y osteoporosis.

Otra limitación es su mayor dificultad para objetivar la lesión lítica en algunas zonas como la pelvis, caja torácica y cintura escapular por la interposición de tejidos blandos adyacentes.

Las fracturas vertebrales agudas son difíciles de distinguir de las antiguas. También es difícil valorar la respuesta a los tratamientos y es observador dependiente. Además

requiere un tiempo de realización prolongado que en ocasiones no es bien tolerado por el paciente **(86)**.

Únicamente aporta mayor sensibilidad a la hora de valorar lesiones líticas en el cráneo, dónde se pueden observar las típicas imágenes en “sal y pimienta”.

### **2.3.2 Tomografía computarizada**

#### *Generalidades*

La tomografía axial computarizada (TC) es uno de los mayores avances en el campo del radiodiagnóstico. Emplea radiaciones ionizantes, al igual que la RX. La diferencia es que la imagen no es proyeccional, sino que se generan múltiples imágenes al rotar la fuente emisora alrededor del paciente. Posteriormente se realizan reconstrucciones en 2D y 3D que generan imágenes de alta precisión. Al igual que en la RX la interpretación se realiza en función de las densidades de los tejidos que se pueden cuantificar en unidades Housfield (HU).

#### *Sensibilidad*

Se ha objetivado una sensibilidad mayor de la TC respecto a la RX. Estudios retrospectivos, hallaron tasas de infradiagnóstico por parte de la RX de hasta el 60% de las lesiones líticas. Dos estudios recientes que compararon la RX con la TC de baja dosis de forma prospectiva concluyeron que la serie ósea no era capaz de ver entre el 25 al 40% **(86) (87)**.

Por último, un análisis de concordancia con la RX, reveló un índice de correlación de 0.48 (concordancia moderada baja). Si se toman datos únicamente del esqueleto axial, dónde es sabido que la serie ósea tiene mayores limitaciones, la concordancia empeoró dramáticamente alcanzando un valor de 0.12. **(88)**

#### *Patrones*

Las lesiones osteolíticas, son morfológicamente, hipodensas y sin borde esclerótico.

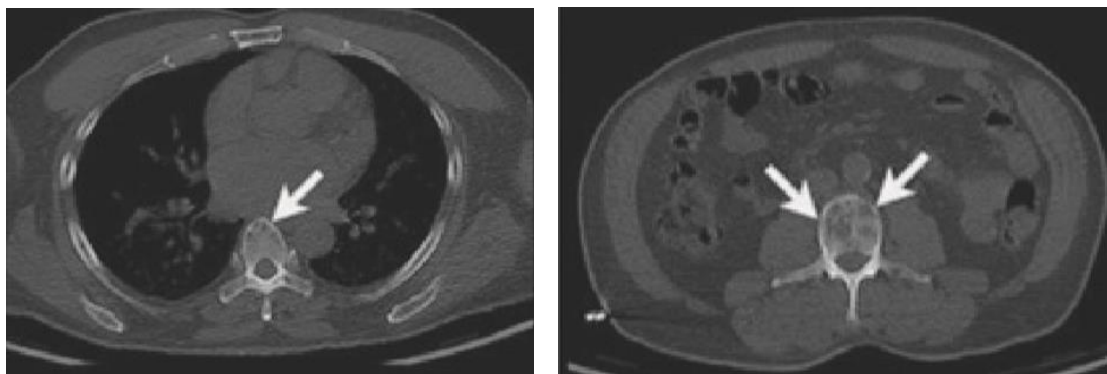


Figura 1.5. Lesiones líticas en cuerpos vertebrales modificada de **Pianko et al (69)**.

### 2.3.3 PET-TC

#### *Generalidades*

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de medicina nuclear desarrollada en los años 60 que ha evolucionado en los últimos años para fusionarse con las imágenes obtenidas simultáneamente por TC, dando lugar a la PET-TC, técnica generalizada en la práctica clínica desde 2006.

Consiste en administrar un trazador surgido de la unión de un fármaco de distribución y farmacocinética conocida, con un radioisótopo emisor de positrones. Los positrones, al colisionar con los electrones que emite el paciente, originan fotones gamma, que son detectados por el tomógrafo. La imagen obtenida no describe la anatomía, sino la actividad metabólica. Al realizar simultáneamente una TC, se pueden fusionar las imágenes y obtener la correspondencia anatómica de las captaciones hipermetabólicas. Concretamente en el MM, además de detectar lesiones focales, se pueden valorar excelentemente las lesiones líticas gracias a la TC acompañante.

El radiofármaco más utilizado y el primero en obtener su aprobación para este uso es la 18-fluorodesoxiglucosa (18FDG). Se obtiene de combinar el Flúor-18, que es capaz de unirse a la 2-O-trifluorometilsulfonyl manosa. Las células tumorales tienen un metabolismo fundamentalmente anaerobio, lo que incrementa el transporte de glucosa y la actividad de la enzima hexoquinasa con la consecuente disminución de gluocsa-6-fosfatasa. Así la 18FDG es captada por la célula tumoral pero no puede metabolizarse, causando una acumulación en el tejido tumoral viable.

Se administra dependiendo del peso del paciente unos 50 minutos antes. El paciente debe guardar 6 horas de ayuno y no tomar antidiabéticos orales. El procedimiento puede durar unos 80-90 minutos **(89)**.

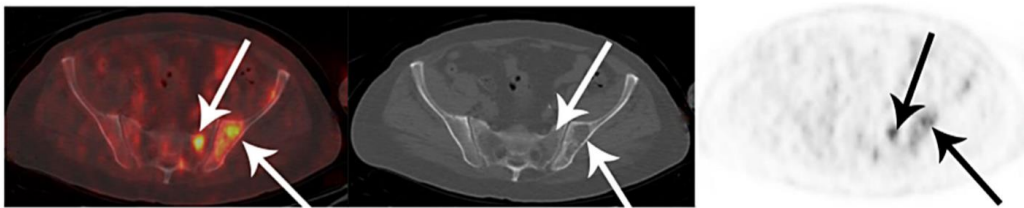
Se han reportado una tasa de falsos negativos en torno al 15% **(90)**, que podría ser mayor en las recaídas, debido a una menor expresión de hexoquinasa por parte de las CP. Existen otros radiotrazadores estudiados para la caracterización de las lesiones óseas. Entre ellos destaca la 11 C-metionina (MET) que explora la vía metabólica proteica. Un estudio multicéntrico ha demostrado la existencia de lesiones focales por biopsia en pacientes con resultados negativos en la PET-TC con 18FDG pero positivos con MET, por lo que en algunos centros ya están empleando la combinación de los dos radiotrazadores **(91)**.

#### *Patrones*

La actividad metabólica se mide con el Standardized uptake value (SUV) de la lesión hipermetabólica. El SUV máximo se obtiene del siguiente cálculo matemático:

$$\text{SUVmax} = \frac{18\text{FDG (Bq/mL)} \times 1000}{18\text{FDG (Bq/mL inyectada)} \times \text{Peso (Kg)}}$$

Se acepta que el punto de corte para diferenciar lesiones malignas es 2.5 a 3.0 en tejidos blandos y de 2.0 a 2.5 en tejido óseo **(92)**.



*Figura 1.6. A: Se observa imagen de fusión PET-TC con lesiones hipercaptantes en pelvis. B: Imagen TC correspondiente con lesión lítica subyacente. C: Imagen PET con focos hipermetabólicos. Modificado de Mesguich et al (87).*



Además del valor del SUV, la PET-TC aporta información acerca del número de lesiones, la presencia de lesión lítica asociada o no, la afectación difusa de la médula ósea y la detección de focos extramedulares o paramedulares.

Una de las limitaciones de la PET-TC ha sido la falta de estandarización que ponía en duda su reproducibilidad. Las recomendaciones de los expertos en 2014, a la hora de considerar positiva una lesión focal, eran que tuviera un SUVmax superior a la captación medular y/o superior a la captación hepática con lesión lítica asociada. Para considerar la afectación medular difusa los criterios fueron que la captación en el esqueleto axial fuese mayor que en el hígado. Recomendaban cuantificar el número de lesiones focales, la presencia de lesiones líticas o blásticas, hallazgos anormales en relación al tratamiento (biopsias, vertebroplastias...), afectación de partes blandas, zonas susceptibles de ser biopsiadas, fracturas agudas, complicaciones relacionadas con el tratamiento como necrosis avasculares, infecciones, segundas neoplasias y el patrón de afectación difuso de la médula **(93)**. No hacían referencia al índice de Deuville (Tabla), ideado para la valoración de la PET en los linfomas.

RESPUESTA	DEUVILLE SCORE	CRITERIO
Respuesta completa	1	Sin captación
	2	Captación < mediastino
	3	Captación > mediastino pero < hígado
Persistencia de enfermedad	4	Captación moderada > hígado
	5	Captación marcada > hígado

Un estudio reciente ha propuesto un índice –IMPETUS- que utiliza el score de Deauville, además de valorar el número y patrón de lesiones focales, así como la presencia de enfermedad extramedular y de fracturas. Este índice ha mostrado buena reproducibilidad, con un mayor acuerdo en las lesiones con Deauville superior a 4 y con menor concordancia en la detección del patrón de afectación medular difuso **(94)**. No obstante se necesita validar en cohortes prospectivas mayores para generalizar su uso.

Otra propuesta para la estandarización de la PET-TC ha sido la creación de un índice cuantitativo que combine la extensión de la destrucción ósea y la existencia de focos medulares hipermetabólicos. Este estudio se realizó en 59 pacientes de nuevo diagnóstico y fue capaz de definir tres grupos con grados de afectación severa, moderada-leve y negativa que además se correlacionaron con los niveles de hemoglobina. De igual modo que con otros índices, es necesario validarlo en cohortes mayores de pacientes **(95)**.

#### *Sensibilidad/especificidad. Falsos negativos y positivos*

Un estudio prospectivo que comparaba la PET-TC con la RX reportó una mayor sensibilidad para la PET-TC del 92% **(96)** y estudios realizados a posteriori obtienen resultados entre el 80 y 100% **(97, 98)**. Además en un estudio se encontró correlación entre el mayor valor del SUV con mayor infiltración por células plasmáticas en la biopsia (sensibilidad 90% y especificidad 100%) **(99)**.

Las áreas de peor visualización son la cintura pélvica y la espina dorsal.

Los falsos positivos pueden ocurrir ante la presencia de artefactos metálicos en el paciente, el acúmulo del trazador en áreas fisiológicas de captación, infección o inflamación concomitante, y la administración reciente de quimioterapia o radioterapia.

Los falsos negativos se pueden observar en pacientes con hiperglucemia, en la toma reciente de esteroides, lesiones subcentimétricas en cráneo y en algunos casos en los que las células mielomatosas no sobreexpresan el transportador de glucosa GLUT-1, y no tiene afección por la 18-Fluorodesoxiglucosa **(100)**.

### **2.3.4 Resonancia magnética de cuerpo entero**

#### *Generalidades*

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica de imagen moderna, ya que los primeros aparatos de resonancia surgieron en los años 1980. Se fue introduciendo en la práctica clínica de forma galopante. Concretamente, fue en 2014 cuando el IMWG hace referencia a ella para estudiar la enfermedad ósea, aunque en 2003, ya se aconsejaba

su uso en casos concretos. Por ejemplo, se ha considerado siempre como la técnica Gold estándar para la valoración de la compresión medular así como una técnica excelente en el diagnóstico de las fracturas óseas **(101)**.

Es un método espectral basado en las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos, concretamente de los núcleos de hidrógeno. Por lo tanto, no emplea radiaciones ionizantes, y esto supone una gran ventaja. Permite realizar cortes muy finos y reconstrucciones multiplanares, lo que añadido al uso de contrastes paramagnéticos, hace que en general, sea una técnica de alta precisión.

Las imágenes se pueden observar en distintas secuencias, la diferencia entre ellas depende del tipo de pulsos de frecuencia y del tiempo que hay entre ellos. Las más frecuentes para evaluar la médula ósea son T1 y T2. La intensidad de la señal está basada en la proporción de médula ósea roja y amarilla, así como la mineralización de la matriz ósea. La grasa, que es frecuente entre la celularidad hematopoyética, es hiperintensa en T1 e hipointensa en T2, lo que permite una buena separación de los tejidos musculares y ligamentosos. Con las técnicas de supresión grasa, se consigue homogeneizar la médula ósea, y contrastarla mejor con las estructuras vecinas.

Existen diversas técnicas de supresión grasa; un estudio comparó la sensibilidad de las técnicas *Fast Spin-echo* (FSE), *Short time inversión recovery* (STIR) y el método que utiliza la técnica de Dixon *-iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation* (IDEAL)- sin apreciar diferencias significativas entre las tres, para el diagnóstico de lesiones focales de MM **(102)**. Las lesiones con alta celularidad serían hipointensas en T1 e hiperintensas en STIR y secuencias de supresión grasa.

Con el tiempo, han surgido nuevas técnicas para perfeccionar la caracterización de las lesiones:

- Técnica de contraste dinámico

Consiste en la obtención de imágenes secuenciales en función del tiempo de administración de un contraste endovenoso (gadolinio). El objetivo es evidenciar el proceso de neoangiogénesis que se produce en la médula ósea en torno a las células tumorales. En un primer momento, se alcanza una elevada concentración de gadolinio en el espacio intravascular. Esto facilita una rápida difusión al espacio extravascular

conocida como “wash in”. Se produce un enlentecimiento de la difusión conforme las concentraciones se van igualando. Entonces, gracias a la excreción del contraste por el riñón, la concentración en el espacio intravascular comienza a disminuir, y se produce la difusión de contraste desde el espacio extravascular hacia el intravascular o “wash out). La velocidad de la difusión está muy influenciada por la celularidad tisular. Estos dos procesos se reflejan en curvas de tiempo-intensidad (TIC). Se han postulado cinco perfiles de TIC **(102)**, el número 4 es el característico de la infiltración por MM. El 3 y el 5 se ve en ocasiones también en MM mientras que el 1 y 2 se asocia con GMSI o ausencia de gammapatía.

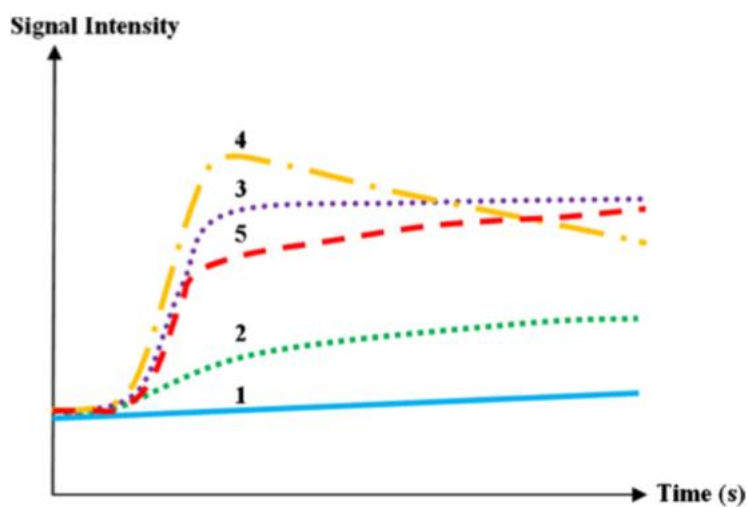


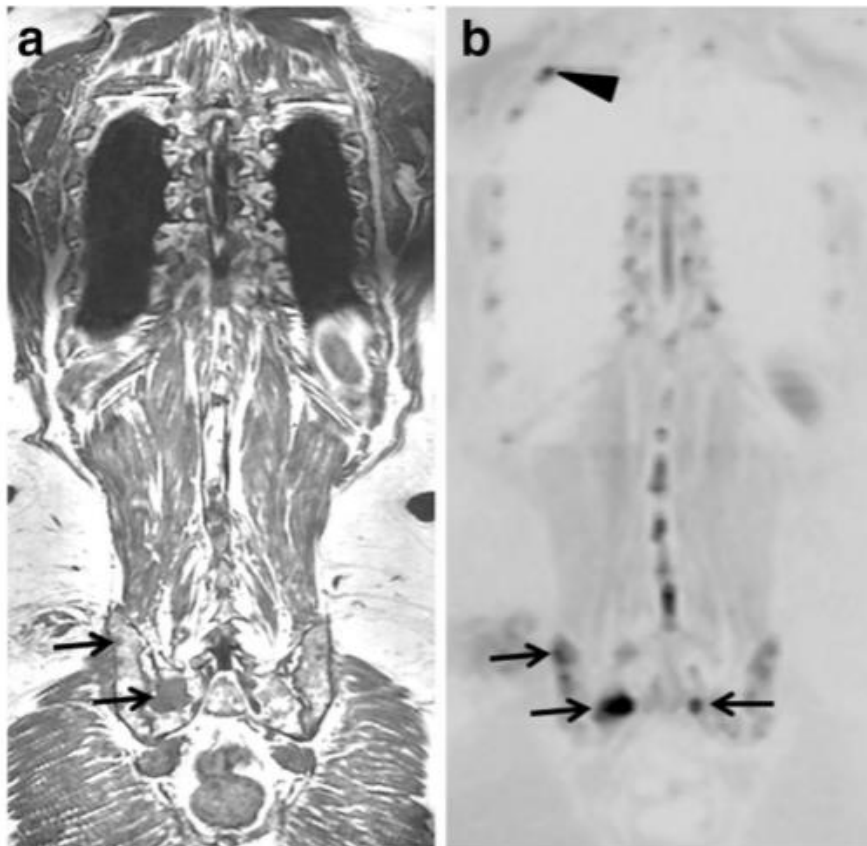
Figura 1.7: Se observan los distintos patrones de intensidad de la RMN de contraste dinámico. Modificado de **Dutoit et al (103)**.

#### - Técnica de difusión

La técnica de difusión (DWI) se basa en la cuantificación del movimiento aleatorio de las moléculas de agua en los tejidos. Este movimiento, también llamado browniano, es una propiedad física de toda molécula suspendida en un medio líquido. En el caso del cuerpo humano, lo observamos en las moléculas de agua y lo llamamos difusión del agua. La difusión del agua no es libre, sino que está limitada por macromoléculas y membranas. La RMN es el único método para medir esta difusión in vivo. Al grado de dificultad o limitación de esta difusión del agua, se le llama restricción a la difusión y es inversamente proporcional a la celularidad tisular y a la integridad de las membranas. Por lo tanto, tumores con alta densidad celular, restringirán la difusión del agua **(104)**.

Para cuantificar la difusión, se emplean dos valores de  $b$ , que habitualmente son  $0 \text{ s/mm}^2$  y otro entre  $1$  y  $1000 \text{ s/mm}^2$ . La imagen obtenida en la secuencia de difusión per se, es una mezcla de la difusión y el efecto de relajación en T2 (efecto shine-trough). Para reducir este efecto que puede artefactar los resultados, se emplea el coeficiente de difusión aparente (ADC). Este surge de la pendiente de la curva que une los logaritmos de las dos intensidades medidas en los dos puntos  $b$ . El ordenador calcula el ADC para cada píxel, y traza un mapa paramétrico en color o escala de grises. Las áreas de difusión restringida muestran valores de ADC bajos.

Para obtener imágenes de cuerpo completo como las que se precisan en el MM con la técnica DWI, se adquieren las imágenes en respiración libre, lo que permite obtener imágenes de largos segmentos **(105)**. Además, se puede combinar con técnicas de supresión grasa como STIR. Posteriormente, invirtiendo la escala de grises se obtienen imágenes de todo el cuerpo similares a las de la PET, por lo que se le conoce popularmente como pseudo-PET o PET virtual.



*Figura 1.8. A: Imagen T1 B: Secuencia DWI. Se observa foco con restricción de la difusión en pelvis. Modificado de Lecouvert et al (152).*

### Patrones

Según un documento de consenso de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), la afectación por MM, se puede describir según cuatro patrones que aparecen en las siguientes frecuencias **(106)**.

- Focal (18-50%).
- Infiltración homogénea difusa (25-43%).
- Combinación de patrón focal y difuso.
- Variegado (sal y pimienta) con interposición de islotes grasos (1-5%).

La lesión focal característica es hipointensa en T1, hiperintensidad en STIR, hiperintensidad variable en T2 y con restricción de la difusión **(107)**.

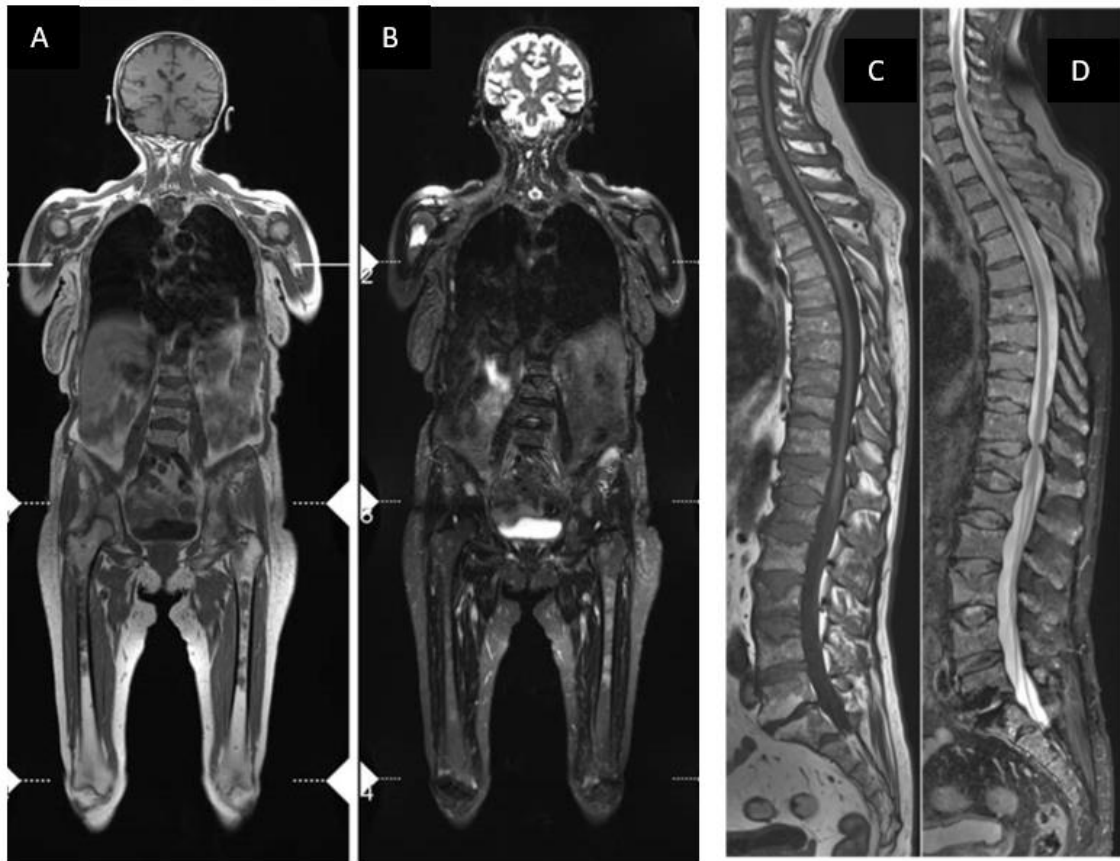


Figura 1.9. RMN de cuerpo entero.

A: Secuencia T1 B: Secuencia T2-STIR. Se observan lesiones focales en ambas diáfisis femorales. Modificado de **Dietmar et al (106)**.

C: Secuencia T1 D: Secuencia T2 FSE: Se observa infiltración difusa de toda la columna vertebral. Modificado de **Dutoit et al (98)**.

### *Sensibilidad/Especificidad. Falsos positivos y negativos*

Con la RMN se han reportado elevados porcentajes de especificidad y sensibilidad, en torno al 68-100% **(108, 109, 110)** respecto a la PET-TC. Años atrás, se realizaron también comparaciones con la RX **(111)** y la TC **(112)**, siendo superior la RMN en ambos casos; además datos recientes, también apuntan a una mayor concordancia interobservador respecto a la TC **(113)**.

Un estudio comparó la afectación ósea de la RMN directamente con el gold estándar, el aspirado/biopsia medular, y concluyó una sensibilidad del 68% y especificidad del 83% **(114)**. Las áreas de menor sensibilidad con la RMN fueron las costillas y la calota. Para detectar la infiltración difusa es la técnica más sensible (92%) y también se ha objetivado una alta sensibilidad en la detección de la EEM **(115)**.

De entre las técnicas que han surgido para mejorar la sensibilidad de la RMN, se realizó un estudio comparativo en pacientes con MM utilizando RMN con la técnica de supresión grasa de Dixon (con y sin contraste) y la DWI. La sensibilidad de la técnica de difusión fue del 72% y el valor predictivo positivo (VPP) del 86%, superior a las demás técnicas de forma significativa **(116)**.

La RMN-DWI se está postulando como una herramienta de gran capacidad diagnóstica. Una revisión reciente calculó una sensibilidad y especificidad del 90% y 93%, respectivamente **(117)**. Estos datos son controvertidos debido a la heterogeneidad de los estudios respecto a los que se ha calculado, y a que pocas veces es accesible la biopsia ósea (técnica estándar para demostrar la infiltración). No obstante, hay datos concluyentes sobre un aumento de sensibilidad para la detección de las lesiones focales en las costillas, respecto a la RMN sin técnica de difusión.

#### **2.3.5 Otras técnicas**

Existen otras técnicas de imagen que se han empleado en el diagnóstico del MM. La gammagrafía ósea es una técnica de medicina nuclear en la que se emplea el radioisótopo Tecnecio99m unido a un bifosfonato que estimulará la osteogénesis, y que será visible mediante la gammacámara por la captación patológica del radiofármaco. Puesto que el mecanismo de formación/destrucción ósea en el MM es complejo, no en todos los pacientes la prueba es capaz de detectar la enfermedad ósea. Un estudio

comparó la serie ósea con la gammagrafía y encontró, que en las imágenes anormales por radiografía simple, únicamente eran descritas en un 44% de los casos con la gammagrafía. Además, presenta la desventaja de no poder combinarse con técnicas morfológicas como la TC. Por estos motivos a día de hoy no se recomienda su uso **(118)**.

La densitometría ósea o absorciometría de rayos X de doble energía, es una técnica que se emplea para medir la desmineralización ósea. La más empleada se realiza con rayos X, aunque también se pueden emplear ultrasonidos o radioisótopos. El IMWG no considera la osteoporosis aislada como signo CRAB ya que en muchos pacientes puede estar presente por otras causas como la edad o la menopausia **(119)**. Es una buena técnica para averiguar el riesgo de que se produzcan fracturas óseas. Al diagnóstico del MM esto resulta de dudosa utilidad, ya que la gran mayoría de pacientes se van a exponer como parte de su tratamiento antimieloma a dosis altas de glucocorticoides, que van a modificar al alza este riesgo, y se van a tratar con bifosfonatos independientemente del riesgo de fractura que presenten. Por tanto, no se recomienda realizar la densitometría ósea de rutina a los pacientes con MM, aunque se podría plantear en aquellos que presentan contraindicaciones absolutas para el uso de bifosfonatos, de forma adicional a otras técnicas recomendadas (PET-TC, RMN) **(120)**.

## **2.4 Indicaciones de las pruebas de imagen y criterios diagnósticos de enfermedad ósea**

### **2.4.1 MM sintomático**

En los últimos años, con la llegada de otras técnicas más sensibles, las guías ya no recomiendan realizar la RX al **diagnóstico de la enfermedad (121) (122)**.

La TC, desde 2003, se incluyó como técnica de elección junto a la RMN para valoración de complicaciones óseas o de lesiones líticas en pacientes que tenían una serie ósea normal. En ese momento no se recomendaba su uso al diagnóstico porque se desconocía si su mayor sensibilidad podría objetivar lesiones que no fueran clínicamente relevantes y condicionar un tratamiento para la enfermedad quiescente. Un análisis reciente del IMWG concluyó que con los criterios actuales, los mielomas quiescentes



que presentaban lesiones por TC y no por serie ósea, tenían un riesgo de progresión considerablemente aumentado, con SLP de 38 Vs 82 meses.

También observaron que la mayor sensibilidad de la TC era muy dependiente de la localización, siendo en esqueleto axial donde más rentabilidad se obtenía y en hueso largo dónde menos; esto se atribuyó a la colocación del paciente en el aparato (123). No obstante, no resulta un gran problema, ya que el 95% de los pacientes con enfermedad ósea tiene lesiones en el esqueleto axial. Por lo tanto, se recomienda realizar una TC a todos los pacientes de nuevo diagnóstico. La *European Myeloma Network* en la actualización de su guía de 2015, hace la misma recomendación. El punto de corte para identificar la **lesión como definitiva de mieloma son los 5 mm** (124).

Una desventaja, es la mayor radiación ionizante que recibe el paciente. A fin de disminuirla, se han diseñado protocolos con menor dosis de irradiación. El primer protocolo publicado consiguió reducir la dosis de 25 mSv a 2.5 mSv. Los autores concluyeron que no existían diferencias a la hora de realizar el diagnóstico de lesiones líticas y valorar el riesgo de fracturas óseas, aunque sí un empeoramiento de la calidad de la imagen, que se asumía en beneficio de irradiar menos al paciente (125). Posteriormente se han realizado más estudios que confirman estos resultados (86), por lo que a día de hoy la indicación por parte del IMWG es **realizar la TC de baja dosis a los pacientes con MM de nuevo diagnóstico** (122).

En cuanto a la PET-TC, las primeras menciones aparecen en las guías del IMWG de 2014, aunque desde 2009 se recomendaba su uso en pacientes que tenían síntomas de enfermedad ósea pero no se evidenciaban en la serie ósea (126).

Puesto que la **PET-TC**, consta de una parte TC de baja dosis, **puede sustituir a la TC** para evaluar la enfermedad ósea al diagnóstico del MM. Los criterios para considerar la enfermedad ósea son la presencia de al menos una **lesión focal de 5mm o más con lesión lítica presente**, sin hacer referencia al valor del SUVmax. La presencia de fracturas relacionadas también se considera evento definitivo de mieloma (24). Además realizando esta prueba al diagnóstico, contaremos con una PET-TC basal muy útil para realizar comparaciones durante el seguimiento, por lo que algunos expertos recomiendan realizarla al diagnóstico (127).

La **RMN** al diagnóstico estaría indicada como primera opción en los casos en los que se **sospecha compresión medular (24), así como fracturas vertebrales (126)**. Se consideran **lesiones focales aquellas >5mm** y se precisan 2 al menos para considerar MM sintomático.

Para el **seguimiento de la enfermedad ósea**, el IMWG recomienda actualmente realizar **PET-TC a los 3 meses tras realizar el trasplante autólogo** ya que aporta información pronóstica como se explicará en el siguiente apartado.

En estudios de RMN de seguimiento post-TASPE se ha objetivado una sensibilidad del 64% y una concordancia del 79% con las pruebas de laboratorio en la detección de enfermedad residual **(128)**. Se puede observar la resolución de la infiltración ósea tras el tratamiento en respuestas completas y el cambio hacia un patrón variegado o a una disminución de la afectación en la respuesta parcial pero estos hallazgos no son suficiente para realizarla en el seguimiento de rutina **(129)**.

La técnica DWI también se ha explorado en estudios en la era pre y post-bortezomib, y se ha comprobado una tendencia a la normalización del ADC en los pacientes con respuesta al tratamiento **(130)**. Se ha publicado un estudio reciente en el que se mide la sensibilidad de la RMN con y sin técnica DWI, para valorar la respuesta al tratamiento utilizando como gold estándar la respuesta clínica. Los autores concluyeron que existe una buena sensibilidad y especificidad (88% y 94%) para diagnosticar la progresión de la enfermedad, pero no para la diagnosticar la respuesta global (61% y 94%), esto último mejoraba con la técnica DWI (84% y 94%) **(131)**. Estos datos resultan insuficientes para indicar su uso en el seguimiento.

#### **2.4.2 MM quiescente y GMSI de alto riesgo.**

Al igual que en el MM sintomático, la primera prueba de imagen indicada al **diagnóstico es una TC de baja dosis para descartar la presencia** de lesiones líticas **(132)**. En caso de que la TC sea negativo, es entonces cuando se recomienda realizar de **forma secuencial una RMN**.

El hecho de tener más de una lesión focal >5mm por RMN, es un criterio de MM sintomático, por lo que esta técnica podría probar el signo CRAB que definiese al MM quiescente como sintomático.

El punto de corte situado en más de una lesión focal, proviene de estudios retrospectivos en los que se objetivó un riesgo de progresión aumentado (Hazard ratio HR=4.05) en los pacientes con más de una lesión focal.

El patrón de afectación difuso, pese a presentar también un elevado riesgo de progresión (HR=3.1) no se incluyó como evento definitorio de mieloma por la heterogeneidad con la que se había medido **(133)**.

En caso de no tener disponible la RMN de cuerpo entero, se puede realizar únicamente de columna y pelvis, y en caso de no contar con esta técnica tampoco, se puede realizar PET-TC **(126)**.

**La misma técnica empleada al diagnóstico se debe repetir de rutina anualmente durante 5 años (126).**

Los pacientes con **sólo una lesión focal y/o patrón difuso** se deben seguir estrechamente mediante **RMN de cuerpo entero cada 6 meses** (si no está disponible puede ser sólo de esqueleto axial).

En el caso de las GMSI de alto riesgo (AR) el IMWG hace las mismas recomendaciones en el estudio inicial que para el MM quiescente, y difiere en el seguimiento, dónde sólo se repetirán pruebas de imagen si hay sospecha de progresión, pero no se repetirán de rutina.

### **2.4.3 Enfermedad extramedular**

Si se sospecha la presencia de plasmocitomas **se recomienda de entrada realizar una PET-TC**, por ser la técnica que mejor valora la enfermedad extramedular.

La RMN aunque no es de primera elección, presenta buena sensibilidad. En la última actualización del IMWG no obstante, si el **plasmocitoma es óseo y solitario, aconsejan realizar preferiblemente RMN**, y dejan la PET-TC como segunda opción, argumentando

para ello, que la RMN tiene sensibilidad similar y aporta mejor información sobre la presencia de fracturas y el riesgo de progresión a MM, si se detecta patrón medular difuso de afectación **(126)**.

En el plasmocitoma extraóseo, se recomienda realizar PET-TC también para confirmar la respuesta **(134)**, y en todos los casos, la misma técnica que se utilizó al diagnóstico de forma anual durante 5 años.

	<b>GMSI Alto riesgo</b>		<b>MM quiescente</b>	
	<b>Diagnóstico</b>	<b>Seguimiento</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Seguimiento</b>
<b>TC</b>	Elección.	Si sospecha progresión.	Elección.	Anual (5 años)
<b>PET-TC</b>			Puede sustituir TC. Si RMN no disponible.	Si se empleó al diagnóstico.
<b>RMN</b>			Si TC normal.	Anual/ 6 meses si alto riesgo.
	<b>MM sintomático</b>		<b>Enfermedad extramedular</b>	
	<b>Diagnóstico</b>	<b>Seguimiento</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Seguimiento</b>
<b>TC</b>	Elección.			
<b>PET-TC</b>	Puede sustituir TC.	3 meses tras TPH.	Elección EEM extraósea.	Fin de tratamiento. Anual (5 años).
<b>RMN</b>	Fractura o compresión medular.		Elección EEM ósea.	Fin de tratamiento. Anual (5 años).

## **2.5 Valor pronóstico de las técnicas de imagen**

La presencia y cuantía de la enfermedad ósea, se ha considerado durante años un factor de mal pronóstico, ya incluido en el estadiaje de Durie-Salmon, sin embargo, desde la introducción de los nuevos fármacos para MM, su valor no está tan claro, y ya no forma parte de los actuales índices de estadificación, ISS y R-ISS.

Del mismo modo, tampoco se considera en los índices pronósticos la presencia de EEM, cuando sí se ha correlacionado con una menor SLP **(55)** en varios estudios realizados con PET-TC **(135) (136)**, y que incluso puede resultar determinante para elegir el régimen de inducción **(137)**.

Y por último, las fracturas óseas se presentan hasta en un 8% al debut, complicación que ha demostrado un aumento del riesgo de muerte en los pacientes de nuevo diagnóstico **(138)**.

Las nuevas técnicas de imagen nos permiten medir estas tres particularidades del MM, importantes de cara a conocer mejor el pronóstico de nuestros pacientes.

### **2.5.1 TC**

Aunque el principal papel de la TC es la identificación de las lesiones líticas, algunos estudios sugieren, que la infiltración medular también se puede valorar en los huesos largos, al observar una pérdida de la grasa medular. Esto se presentaría en forma de patrón nodular y/o difuso y tendría implicaciones pronósticas, siendo la SLP peor en los que presentan patrón difuso, y favorable, en los que no se objetiva pérdida de la grasa medular. **(139)**.

En esta línea, otro estudio reciente ha comparado las lesiones líticas con valores de HU. Las HU positivas corresponderían con densidades similares a los líquidos biológicos, y las negativas, corresponden a densidades entre aire y grasa. En este estudio, se realizaron biopsias y pruebas funcionales (PET-TC o RMN-DWI) para correlacionar la densidad HU, con la infiltración de las CP. Todas las lesiones mostraron infiltración mielomatosa en la biopsia, pero sólo las que tenían valores positivos de HU, mostraron captaciones patológicas en la PET-TC y DWI-RMN **(140)**. El estudio se realizó sólo con 18 pacientes, pero a la

luz de los resultados, los autores proponen seguir profundizando en métodos para la caracterización funcional de la enfermedad ósea mediante TC.

### 2.5.2 PET-TC

Varios estudios han encontrado relación entre el número de lesiones focales **al diagnóstico** y una menor SLP **(141)**. Cabe destacar, el trabajo de *Bartel et al (142)*, dónde el tener más de 3 lesiones focales, supuso una diferencia en SLP a los 30 meses del 87% vs 66%. Estos resultados también se reprodujeron en la población de pacientes no candidatos a TPH. En el estudio de *Zamagni et al (143)*, además del número de lesiones focales (> 3), se observó relación entre un mayor SUVmax > 4.2 con un peor pronóstico (42% vs 66% a los 48 meses).

Otro estudio retrospectivo, valoró las diferencias entre los pacientes **en recaída** con más de 10 lesiones focales vs menos de 10, con tiempos hasta la progresión de 4 vs 10 meses **(144)**.

El mayor valor pronóstico de la PET-TC en el MM, es el valor que aporta en la **valoración de la respuesta al tratamiento**. Se han realizado numerosos estudios en este contexto, la mayoría, en pacientes tratados con nuevos agentes.

De nuevo en el estudio de *Bartel et al* se observó, que la normalización de la PET antes del TASPE suponía una SLP del 89% vs 63% en los primeros 30 meses **(142)**.

Un estudio prospectivo con 107 pacientes observó que tras el TASPE, las diferencias entre los pacientes con PET-TC positiva vs negativa en tiempo hasta la progresión fueron de 27 vs 18 meses **(145)**, datos que se reprodujeron en estudios retrospectivos posteriores **(146, 147)**. En contexto del TPH alogénico, también se extrajeron las mismas conclusiones en un análisis retrospectivo (25% vs 50% a los 24 meses de SLP) **(148)**. Otros estudios han valorado la influencia de la PET-TC midiendo la reducción del SUVmax (en lugar de la negativización) mostrando mejor pronóstico los pacientes con SUVmax menores de 4.2 **(143)**.

En 2015, el estudio de *Moreau et al*, evaluó además, la influencia de la negativización de la PET-TC tras la terapia de mantenimiento, obteniendo SLP de 76% vs 54% en toda la población analizada, que incluía tanto a candidatos a TPH como a no candidatos **(149)**.

La PET-TC negativa por tanto, predice mejores SLP en cualquier momento en la valoración de la respuesta. Es por esto, que el IMWG ha acuñado el término de EMR negativa por PET-TC, y podría ser determinante a la hora de indicar nuevos tratamientos de consolidación, y ajustar la duración del tratamiento con bifosfonatos.

De gran valor resulta la combinación de EMR negativa por PET-TC y CMF, aunque menos explorada en estudios, los primeros datos arrojaron diferencias en SLP de 86.8% (PET negativa y EMR negativa) vs 52.9% (otras combinaciones) a los 30 meses de seguimiento **(150)**. Recientemente, un estudio del grupo español, de nuevo demuestra que los pacientes con PET-TC negativa y EMR negativa tienen una SLP mejor que los pacientes con EMR positiva y PET negativa, y que los pacientes con PET positiva **(151)**.

### **2.5.3 RMN**

Con la RMN también se han realizado estudios en búsqueda de factores de mal pronóstico **al diagnóstico**. Los primeros estudios en este sentido, simplemente correlacionaron el hecho de tener una RMN anormal, bien con patrón difuso o con patrón focal, con una SLP menor **(152)**.

Más recientemente se ha objetivado que el número de lesiones focales tiene también influencia. El estudio de *Walker et al* relacionó la presencia de 7 o más lesiones focales en la columna vertebral y una citogenética adversa con peor supervivencia general en los siguientes cinco años (37% vs 76%) **(153)**.

Un metaanálisis en el que se incluían 2015 pacientes concluyó con que el patrón focal y difuso por RMN confería peor pronóstico, aunque no fue posible delimitar un número específico de lesiones focales, ya que los estudios que analizó presentaban mucha heterogeneidad para este criterio **(154)**.

El patrón difuso de afectación ha demostrado ser un factor de mal pronóstico en diferentes estudios **(155, 156)** pero sin embargo no ha sido considerado como criterio

definitorio de MM sintomático. Por RMN-DWI se puede observar una caída del ADC en estos territorios de afectación difusa. En un estudio realizado en pacientes tratados con bortezomib, la normalización del ADC en las zonas de afectación difusa, se correlacionó con respuestas parciales muy buenas respuestas parciales, respuestas completas y estrictas en la inducción **(157)**.

Siguiendo con la RMN-DWI, un estudio reciente ha demostrado que el tener más de 3 lesiones focales mayores de 5 mm por esta técnica se asocia con presencia de una mayor inestabilidad genética, EEM, y peor SLP independientemente de la EEM **(158)**.

La RMN negativa **tras el TASPE** se considera un factor de buen pronóstico, aunque su papel ha sido menos explorado que el de la PET-TC. En estudio publicado por *Hillegans et al* se observó una correlación inversa entre el número de lesiones focales post-TASPE y la SG. Concretamente a los dos años, los pacientes sin lesiones focales, tenían una supervivencia del 100% y los que tenían más de 20 lesiones focales del 57% **(129)**.

Recientemente, se ha comunicado en un estudio realizado con RMN-DWI, que la restricción de la difusión en el bazo presenta una correlación positiva con la plasmocitosis medular, y han observado como los pacientes en los que esta restricción persiste tras el trasplante, presentan SLP menores que los pacientes que la recuperan, por lo que podría convertirse en un factor pronóstico a valorar en futuros estudios **(159)**.

## **2.6 PET-TC vs RMN-DWI ¿Podemos elegir una técnica?**

Tras desarrollar la validez de las dos técnicas funcionales PET-TC y RMN-DWI, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del MM, y conocer las recomendaciones de los grupos de expertos y guías internacionales, no parecen existir criterios para considerar una técnica mejor que la otra globalmente. Los estudios comparativos entre técnicas modernas son menos frecuentes que los que comparan estas técnicas con la serie ósea o con la TC, presentando una gran heterogeneidad. Además gran parte de los trabajos no emplean la técnica DWI, por lo que la información sobre el valor añadido que ésta aporta es limitada.



### 2.6.1 PET-TC vs RMN sin DWI.

Respecto a la validez, cabe destacar el trabajo de *Lecouvet et al* en el que se compararon la RMN sin técnica de difusión y la PET-TC. Este estudio retrospectivo incluyó 73 pacientes y realizó 84 comparaciones, mayoritariamente al diagnóstico, pero también durante el seguimiento, y ante la sospecha de recaída. Como gold-estándar se tomó un consenso multidisciplinar en el que se contrastaban las técnicas de imagen con datos clínicos y analíticos. Ambas técnicas tuvieron una buena concordancia intra e inter-observador. La RMN fue más sensible que la PET (97% vs 76%) y menos específica (86% vs 93%). En cambio, cuando se evaluó la influencia que tenían las pruebas en los cambios de estrategias terapéuticas, se observó una mayor relación con la PET **(160)**.

Previamente, en otro estudio se comparó la validez de ambas técnicas utilizando como referencia la biopsia ósea. Los resultados de la RMN fueron superiores a la PET en todos los términos; sensibilidad (68% vs 59%), especificidad (83% vs 81%), VPP (88% vs 51%) y VPN (59% vs 50%) **(161)**.

El estudio de *Cascini et al*, evalúa la concordancia de la RMN y la PET-TC con la infiltración de CP. Incluyó 22 pacientes de nuevo diagnóstico y observó una mejor relación entre el porcentaje de CP en las lesiones y los hallazgos obtenidos por RMN **(162)**.

El estudio IMAJEM de *Moreau et al*, que comparó PET-TC y RMN (axial) tras el mantenimiento con lenalidomía, los resultados aportados por la RMN no aportaron valor pronóstico, ya que muy pocos pacientes normalizaron por completo esta prueba, al contrario que lo ocurrido con la PET-TC **(149)**.

### 2.6.2 PET-TC vs RMN-DWI

Existen varios estudios que comparan la validez de ambas pruebas. El estudio de *Sachpekidis et al* realiza PET-TC y RMN-DWI a 24 pacientes, tanto de nuevo diagnóstico, como previamente tratados, y evalúa la sensibilidad. Para la RMN-DWI utiliza como gold-estándar la RMN de cuerpo entero, y para la PET-TC utiliza la TC. Obtiene una sensibilidad en ambas pruebas del 90% para pacientes de nuevo diagnóstico **(163)**.

En esta línea, también se han publicado los datos de un estudio que comparó PET-TC vs RMN-DWI con la infiltración de MO al diagnóstico por biopsia, que arrojaron una

sensibilidad del 93% de la RMN-DWI y del 67% de la PET-TC. Aunque sólo se incluyeron 17 pacientes **(164)**.

Un estudio muy reciente realizó en 49 pacientes RMN-DWI y PET-TC, y evaluó de forma retrospectiva su capacidad para detectar lesiones intra y extramedulares. Incluyó igual número de pacientes previamente tratados que de nuevo diagnóstico. Realizaron un score teniendo en cuenta el número de lesiones por territorios, y compararon qué técnica fue capaz de detectar más lesiones. Una de las conclusiones del estudio fue que la RMN-DWI diagnostica más lesiones focales que la PET-TC en todo el esqueleto excepto en el cráneo. En cambio cuando realizaron el score sólo con las lesiones extramedulares los resultados fueron similares con las dos técnicas **(165)**.

Respecto al seguimiento de la enfermedad, no hay apenas datos publicados, aunque en el estudio de *Sachpekidis et al* se hace referencia a la población previamente tratada, observando una caída drástica de la sensibilidad al 77% para la RMN-DWI y al 47% en la PET-TC **(163)**.

Apenas existen datos que comparen las dos técnicas en términos de información pronóstica. El grupo de Rasche ha demostrado que las lesiones detectadas que no restringen la difusión, no tienen impacto pronóstico, mientras que las que sí restringen en los mapas de ADC presentan una SLP menor. Además ha realizado un análisis combinado de la EMR negativa por CMF con la EMR por imagen negativa -que precisa tanto PET-TC como RMN-DWI negativas- y ha demostrado una SLP excelente en los pacientes que negativizan todas las pruebas. En otro subanálisis han observado que los pacientes con PET negativa pero con RMN-DWI positiva tienen la misma SLP que los pacientes con PET positiva, por lo que parece que la RMN-DWI podría ser una técnica muy precisa en la valoración de la EMR por imagen. No obstante, existió un pequeño grupo con PET positiva y RMN-DWI negativa, por lo que los autores consideran que ambas técnicas son complementarias **(158)**.

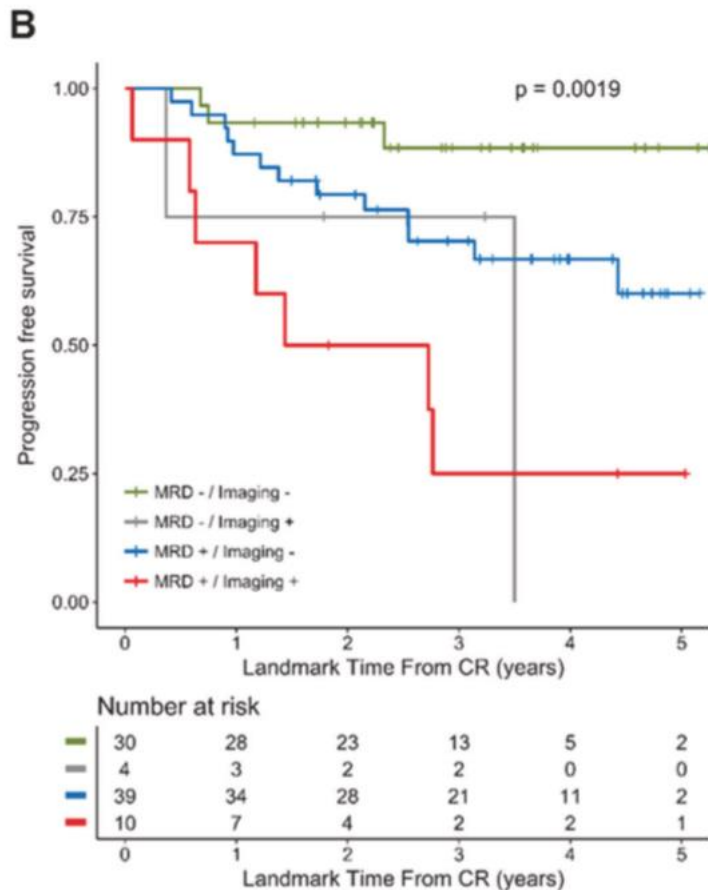


Figura 1.10. SLP en función de EMR por imagen y CMF. Modificada de **Rasche et al (158)**.

Por tanto, los datos publicados hasta la fecha, son insuficientes para poder afirmar que una técnica sea superior a otra, y la única conclusión que se puede extraer, es que siguen siendo técnicas complementarias aunque podamos prescindir de alguna de ellas en ciertos momentos.

## 2.7 Tratamiento de la enfermedad ósea

### 2.7.1 Efecto de las terapias anti-mieloma sobre la afectación ósea:

El empleo de los nuevos fármacos no sólo ha supuesto una mejoría en la supervivencia de los pacientes con MM, sino también se ha podido demostrar su eficacia sobre la afectación ósea. Los datos proceden de diferentes subanálisis de estudios, que perseguían otros objetivos pero que en cualquier caso, mostraron un efecto beneficioso sobre las lesiones óseas.

- a) Inhibidores del proteosoma: En estudios preclínicos se observaron efectos anabólicos que estimulan el crecimiento y la diferenciación de los osteoblastos, al mismo tiempo que inhiben la actividad de los osteoclastos, mejorando la densidad mineral ósea. Un subanálisis del estudio VISTA (que comparaba la eficacia del esquema melfalán y prednisona vs bortezomib, melfalán y prednisona) observó una mejoría de la enfermedad ósea tras el tratamiento, y menor necesidad de utilizar radioterapia antiálgica en la rama que utilizaba bortezomib **(166)**.
- b) Inmunomoduladores: Se ha observado en estudios retrospectivos, que los pacientes en tratamiento con lenalidomida, tenían disminuido el marcador de resorción ósea carboxi-telopectido (CTX) en los pacientes que respondían al tratamiento. Este hallazgo, sin embargo, no se tradujo en mejoría de la mineralización ósea **(167)**.

### **2.7.2 Bifosfonatos:**

Los bifosfonatos son el estándar de tratamiento para la enfermedad ósea en el MM. Son análogos de pirofosfato que inhiben la enzima farnesil pirofosfato sintetasa, lo que reduce la actividad osteoclástica y la resorción ósea. En un estudio comparado con placebo, se demostró que la administración de bifosfonatos reducía los eventos esqueléticos (fractura patológica, radioterapia o cirugía ósea y compresión medular), mejoraba la calidad de vida y disminuía el dolor. Este beneficio se observó tanto en los pacientes que presentaban enfermedad ósea como en los que no, por lo que el IMWG recomienda su uso en todos los pacientes con MM **(168)**.

Dentro de la familia de los bifosfonatos, tienen indicación en el MM el Pamidronato y el Ácido zolendrónico, sin que existan diferencias en su eficacia **(169)**. Ambos se administran una vez al mes vía intravenosa. La infusión más corta de Ácido zolendrónico, y su mayor capacidad de disminuir la hipercalcemia **(170)** han hecho que sea el bifosfonato de elección en muchos centros.

El empleo de bifosfonatos además ha demostrado beneficio en SLP (5.5 meses) **(171)** por lo que se piensa que tienen un efecto anti-tumoral directo. Los posibles mecanismos

que se han postulado han sido la expansión de linfocitos T gamma/delta con posible actividad anti mieloma, y la reducción de IL-6 en médula ósea.

El IMWG recomienda administrar los bifosfonatos al menos de 12 a 24 meses, y discontinuar el tratamiento de forma individualizada. Sugiere mantenerlos hasta progresión en los que no alcancen una muy buena respuesta parcial (MBRP). Por otra parte, y si se decide discontinuar, recomienda reintroducirlos en la recaída/progresión. El continuar con el tratamiento de manera más prolongada, puede favorecer la aparición de efectos adversos.

La osteonecrosis del maxilar es un efecto adverso típico pero poco frecuente (2-10%). Los factores de riesgo asociados a este evento son los procedimientos dentales invasivos, una pobre higiene oral, la edad y la duración del MM **(172)**. Por eso, antes del inicio del tratamiento se debe remitir al paciente al odontólogo para que realice una evaluación de los riesgos, y planifique los posibles procedimientos invasivos a medio plazo. Si fuera indispensable realizar un procedimiento durante el tratamiento con bifosfonatos, estos se deben interrumpir.

La nefrotoxicidad es otro efecto adverso limitante. Los bifosfonatos se excretan de forma invariable por la orina. Esto hace que se puedan acumular causando necrosis tubular aguda. La tasa de deterioro de la función renal en los ensayos clínicos fue de 5-7%, que fue dependiente de dosis y tiempo de infusión. Actualmente se recomienda reducir la dosis en los pacientes con tasas de filtrado glomerular de entre el 30-60 ml/min y no se recomienda su uso en pacientes con aclaramientos menores de 30 ml/min **(171)**.

### **2.7.3 Denosumab**

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti RANKL. Es capaz de unirse a RANKL con alta afinidad y especificidad inhibiendo su interacción con RANK, imitando la actividad de OPG. De esta forma inhibe la resorción ósea, aumenta el hueso cortical y esponjoso y mejora la microarquitectura trabecular **(173)**.

Su efectividad en MM inicialmente arrojó resultados contradictorios, ya que se observó mejoría en la tasa de eventos óseos pero también un descenso de la SLP **(174)**.

Dado que los resultados de ensayos preclínicos eran contradictorios, se diseñó un estudio fase III doble ciego, aleatorizado que comparó Denosumab vs Zolendrónico en pacientes con MM de nuevo diagnóstico candidatos a trasplante que presentaban al menos una lesión ósea. Denosumab no fue inferior a zolendrónico en cuanto a eventos óseos y la SLP en este caso fue mayor en la rama de Denosumab (46.1 Vs 35.4 meses) **(175)**. La incidencia de osteonecrosis del maxilar fue similar con ambos fármacos, por lo que precisan las mismas recomendaciones para su inicio. Denosumab se puede emplear en pacientes con enfermedad renal avanzada, y hay en marcha un ensayo clínico para esta población de pacientes con mieloma. El efecto adverso que se ha observado con una mayor frecuencia ha sido la hipocalcemia, que se produce en un grado mayor que con ácido zolendrónico **(176)**. A la luz de estos datos, Denosumab se postula como una buena alternativa a los bifosfonatos y una gran esperanza para los pacientes con enfermedad renal. No hay que olvidar que RANKL está implicado en la regulación de la célula dendrítica y tiene un teórico riesgo mayor de infecciones, que no se ha confirmado en los ensayos clínicos **(177)**.

#### **2.7.4 Nuevos fármacos**

Se están realizando estudios con nuevas moléculas, la mayoría provienen de investigaciones en el campo de la osteoporosis postmenopáusica.

RAP-011 es un anticuerpo monoclonal murino con actividad frente la activina que previene la formación de lesiones osteolíticas en modelos murinos. Sotatercept es su equivalente humanizado que se ha estudiado en un ensayo clínico fase II en pacientes con MM en tratamiento. Los resultados preliminares muestran mejoría en los biomarcadores de resorción ósea y mejoría clínica de los pacientes **(178)**.

BHQ880 es un anticuerpo monoclonal frente a DKK-1 humanizado que inhibe la actividad osteolítica de las células mielomatosas en modelos preclínicos. Se está realizando un ensayo clínico en combinación con ácido zolendrónico para pacientes en recaída o refractariedad **(179)**.

Romozumab es un anticuerpo monoclonal anti-esclerosina que aumenta la densidad ósea en resultados preliminares en mujeres con osteoporosis postmenopáusica y que todavía no ha dado el salto al tratamiento de la enfermedad ósea en el mieloma **(180)**.

#### **2.7.5 Vertebroplastia y cifoplastia**

Son técnicas intervencionistas que persiguen eliminar el dolor causado por una fractura vertebral. La indicación se realiza en pacientes con fracturas agudas o subagudas y dolor refractario tras cuatro semanas de tratamiento óptimo. La vertebroplastia consiste en administrar una inyección de metil metacrilato o cemento directamente en la vértebra fracturada. La cifoplastia primero inyecta un balón, expandiendo la vértebra y generando un espacio en el que posteriormente se inyectará el cemento, de esta forma disminuye el riesgo de fugas, pero precisa dos abordajes y aumenta el coste respecto a la vertebroplastia. Ambas técnicas se hacen con anestesia local, y guiadas por imagen, habitualmente TC **(181)**. Un estudio aleatorizó pacientes con fracturas patológicas (entre los que se incluían pacientes con mieloma) a los que realizaba vertebroplastia vs manejo conservador de la fractura. Al mes de tratamiento el grupo que se había sometido a la intervención refería un descenso del dolor y un incremento de la calidad de vida de forma significativa **(182)**. Al año de tratamiento estos resultados favorables se mantienen.

#### **2.7.6 Radioterapia**

La radioterapia antiálgica es una opción a contemplar en pacientes con dolor óseo refractario a tratamiento médico. Produce un efecto analgésico al inhibir los mediadores químicos del dolor y disminuir la masa tumoral. Su principal inconveniente es la dosis limitante para eventuales retratamientos. Por este motivo con el tiempo los estudios han perseguido el objetivo de bajar la dosis aplicada. Las dosis de 20 Gy en 5-10 fracciones producen un control adecuado del dolor **(80)**. Un estudio ha comparado la dosis de 30 Gy multifraccionada con la dosis de 8 Gy en una única fracción sin observar diferencias en términos de reducción del dolor (74% de respuestas analgésicas) ni de recalcificación entre ambos regímenes. En cambio, cuando se evaluó la calidad de vida, los resultados fueron favorables al grupo que recibió la dosis fraccionada **(183)**.

### 3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Desde la llegada de las nuevas técnicas de imagen, se ha demostrado que la serie ósea oncológica es menos sensible que éstas, y que por lo tanto no sería la técnica de elección para una correcta valoración de la enfermedad ósea en pacientes diagnosticados de MM.

Sin embargo, no queda establecido, con los datos hasta ahora publicados, entre las nuevas técnicas de imágenes - TC, PET-TC y RMN- cual sería de elección en MM.

El IMWG en 2014, en sus recomendaciones no establece prioridad entre la PET-TC y la RMN de cuerpo entero. Ambas están indicadas para el estudio de afectación ósea, pero cada técnica tiene unos criterios distintos para objetivar el evento definitorio de mieloma. Ambas técnicas tienen elevada sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones focales. Respecto a la detección de la enfermedad extramedular, la técnica de elección sería la PET-TC. Sin embargo, para la valoración de las fracturas óseas y la compresión medular, la técnica de elección sería la RMN.

El papel de la técnica DWI está poco explorado todavía en el MM. Su capacidad para valorar la enfermedad tumoral viable mediante la restricción de la difusión hace que también se le conozca con el nombre de pseudo-PET, por la similitud de las imágenes y utilidad diagnóstica.

Nuestro objetivo es realizar una comparación entre la PET-TC y la RMN-DWI en su capacidad de detectar enfermedad ósea en el mieloma múltiple al diagnóstico, la presencia de enfermedad extramedular y su posible impacto pronóstico

Nuestra hipótesis es que la RMN-DWI es equiparable en estos términos a la PET-TC, lo que unido a su mayor poder para detectar las fracturas y la menor irradiación podrían convertirla en una técnica útil en los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

Secundariamente, otro objetivo es estudiar la eficacia de la RMN-DWI para determinar la presencia/ ausencia de enfermedad medible postTASPE, y su correlación con la SLP, y compararla con la técnica que hasta ahora ha demostrado ser efectiva en esta situación, que es la PET-TC.



## **B. HIPÓTESIS**

La resonancia magnética de cuerpo entero de difusión es equiparable a la tomografía computarizada/tomografía de emisión de positrones en la detección de lesiones focales definitivas (EDM) de MM y enfermedad extramedular (EEM) en el mieloma múltiple sintomático.

## **C. OBJETIVOS**

### **1. Objetivo principal.**

Obtener valores de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos de la RMN-DWI para el diagnóstico de las lesiones focales definitivas en el MM sintomático.

### **2. Objetivos secundarios.**

A) Calcular valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la RMN-DWI para detectar la presencia de enfermedad extramedular en el MM.

B) Objetivar la correlación entre PET-TC y RMN-DWI para el diagnóstico de fracturas óseas agudas y patrón difuso de afectación ósea.

C) Analizar los datos de SLP en relación a la presencia de lesiones focales EDM y la EEM detectada mediante RMN-DWI y realizar un análisis comparativo con los datos obtenidos mediante PET-TC.

D) Analizar los datos de SLP en relación a la enfermedad ósea presente o ausente a los tres meses de realizarse un TASPE y realizar un análisis comparativo con los datos obtenidos mediante PET-TC.

## **D. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. Diseño y población del estudio.**

#### **1.1 Diseño del estudio.**

Se trata de un estudio de tercera fase de comparación de pruebas diagnósticas, observacional y retrospectivo. Se incluyeron los pacientes diagnosticados de MM sintomático desde el mes de mayo de 2013 hasta abril del 2020 en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de acuerdo con los criterios del IMWG.

#### **1.2 Tamaño muestral.**

Se realizó el cálculo del tamaño muestral mediante el software EPIDAT. Se determinó en base a los valores de sensibilidad y especificidad de la RMN-DWI para la detección de lesiones focales descritos en la literatura (90%). La precisión y la amplitud de los intervalos de confianza fueron el 10% y 95% respectivamente según la norma convencional. Con estos datos se obtuvo un tamaño muestral necesario n=70 pacientes.

#### **1.3 Criterios de inclusión y exclusión.**

Se incluyeron los pacientes diagnosticados de MM sintomático mayores de 18 años que dieron su consentimiento informado y no presentaron las contraindicaciones propias de la PET-TC:

- Embarazo
- Imposibilidad para mantener el decúbito
- Alergia a contraste

Y de la RMN-DWI:

- Dispositivos metálicos
- Claustrofobia
- Imposibilidad para mantener el decúbito
- Alergia a contraste.

- Se excluyeron los pacientes que presentaron un decalaje entre la realización de ambas técnicas de más de 90 días y/o más de un ciclo de tratamiento de diferencia.

- En la población que se realizó seguimiento también se excluyeron los pacientes que no fueron sometidos a TASPE o que recibieron terapias de consolidación y/o mantenimiento.

#### **1.4 Reclutamiento.**

Fueron seleccionados de manera consecutiva todos los pacientes hasta alcanzar el tamaño muestral deseado.

#### **1.5 Aspectos éticos.**

Por tratarse de práctica habitual en el MM, este estudio no precisó la aprobación del comité de ética del centro.

## **2. Técnicas diagnósticas de la enfermedad ósea.**

### **2.1 PET-TC**

Se realizó en el equipo Ingenuity TF PET-TC de PHILIPS.

El paciente debe guardar un ayuno de 6h o 4h si es diabético previo a la realización de la prueba. El peso, estatura y los valores de glucosa sérica fueron registrados. Se administró una inyección intravenosa ajustada al peso del paciente de entre 100-400 MBq de<sup>18</sup>F-FDG.

Las imágenes fueron adquiridas de cabeza a pies 60 minutos después.

Primero se realizó la TC de baja dosis (2.5 mSv) sin contraste oral ni intravenoso y se reconstruyeron imágenes en ventana de hueso y de pulmón.

La PET adquiere imágenes cada minuto-minuto y medio de todo el cuerpo.

Los valores de SUV corregido para la masa corporal se utilizaron para el análisis de captación de <sup>18</sup>F-FDG. Se recogieron los valores medios y máximos del SUV y las desviaciones estándar. Se revisó usando el software de lectura Philips intelispace.

## **2.2 RMN-DWI**

Se realizaron los estudios en el equipo Philips Achieva de 1.5 Teslas. Todo el estudio se realizó con bobina BODY y se compuso de las siguientes secuencias:

-Plano coronal T1 de cuerpo entero: Consta de 33 cortes. Tiempo de repetición 605 ms, tiempo de eco 17ms, espesor de corte 6 mm, espacio entre cortes 1mm.

-Plano coronal STIR de cuerpo entero: Consta de 33 cortes. Tiempo de repetición 2696 ms, tiempo de eco 64ms, espesor de corte 6 mm, espacio entre cortes 1mm.

-Plano sagital de columna: Consta de 13 cortes. Tiempo de repetición 400ms, tiempo de eco 7ms, espesor de corte 4 mm, espacio entre cortes 0.4mm.

-Plano sagital de columna STIR: Consta de 13 cortes. Tiempo de repetición 3500ms, tiempo de eco 80ms, espesor de corte 4 mm, espacio entre cortes 0.4mm.

-Secuencias Epi axiales difusión DWI 0 y 800: Consta de 23 cortes. Tiempo de repetición 2722ms, tiempo de eco 68ms, espesor de corte 4 mm, espacio entre cortes 6mm.

-Secuencias Epi axiales difusión dwibs (difusión pseudopet): Consta de 44 cortes. Tiempo de repetición 3089ms, tiempo de eco 65ms, espesor de corte 6 mm, espacio entre cortes 0mm.

Las intensidades focales mayores de 5mm se inspeccionaron en el mapa de ADC correspondiente y valoró la restricción de la difusión de forma cualitativa.

## **3. Recogida de datos**

### **3.1 Variables referentes a la enfermedad ósea.**

Las variables para caracterizar la población han sido recogidas de forma retrospectiva mediante el formulario habilitado para consulta externa de gammapatías en el software hospitalario Selene® y volcado en la historia clínica electrónica del paciente. Las pruebas diagnósticas se han realizado en las fechas acordes a la disponibilidad del centro y de los servicios de radiodiagnóstico y medicina nuclear.

La PET-TC y la RMN-DWI han sido valorados por al menos un especialista en radiología del aparato músculo-esquelético para la RMN-DWI y en medicina nuclear para la PET-TC. A los evaluadores se les informó del diagnóstico de MM y del motivo de petición de la prueba como estudio de extensión. Se han recogido los resultados en fichas diseñadas para este estudio basadas en el modelo de estandarización para la PET-TC IMPETUS (Imagen 3.1 y 3.2) (94).

3.1.1 Formulario y criterios diagnóstico para PET-TC.

NHC			
Fecha			
Momento			

CRÁNEO	__	SUV	__
--------	----	-----	----

C. ESCAPULAR	__	SUV	__
--------------	----	-----	----

MMSS	__	SUV	__
------	----	-----	----

C. PÉLVICA	__	SUV	__
------------	----	-----	----

C.CERVICAL	__	SUV	__
------------	----	-----	----

C.DORSAL	__	SUV	__
----------	----	-----	----

C.LUMBAR	__	SUV	__
----------	----	-----	----

MMII	__	ADC	__
------	----	-----	----

ENFERMEDAD ÓSEA	NO	SI	FOCAL (Nº LESIONES)
PLASMOCITOMAS	NO	SI	DIFUSO (S/N)
FRACTURAS	NO	SI	

*Figura 3.1. Formulario para recogida de datos procedentes de la PET-TC.*

- Los criterios para considerar una lesión focal como positiva al diagnóstico fueron el tamaño  $\geq 5\text{mm}$  con lesión lítica subyacente independientemente del valor del SUV.
- Los criterios para considerar patrón de afectación difuso fueron que la captación del esqueleto axial fuese mayor que la del hígado.
- Los criterios para considerar presencia de EEM fueron la aparición de masas independientemente de su tamaño con valores de SUV  $\geq 3.5$  en partes blandas y  $\geq 2.5$  en tejido óseo.
- Los criterios para considerar una fractura ósea fueron la pérdida de solución de continuidad en la cortical visualizada en la parte TC de la PET-TC.
- Los criterios para considerar EMR positiva por PET-TC fueron la presencia de lesiones focales o masas  $\geq 5\text{mm}$  con valores de SUV  $\geq 3.5$  en partes blandas y  $\geq 2.5$  en tejido óseo con independencia de si presentaban o no lesión lítica subyacente.

### 3.1.2 Formulario y criterios diagnóstico para RMN-DWI

NHC			
Fecha			
Momento			

CRÁNEO	ADC
--------	-----

C.CERVICAL	ADC
------------	-----

C.DORSAL	ADC
----------	-----

C.LUMBAR	ADC
----------	-----

MMII	ADC
------	-----

ENFERMEDAD ÓSEA	NO	SI	FOCAL (Nº LESIONES)
			DIFUSO (S/N)
PLASMOCITOMAS	NO	SI	
FRACTURAS	NO	SI	

*Figura 3.2. Formulario para recogida de datos procedentes de la RMN-DWI.*

- Los criterios para considerar una lesión focal como positiva al diagnóstico fueron el tamaño  $\geq 5\text{mm}$  con caída del ADC.
- Los criterios para considerar patrón de afectación difuso fue la caída del ADC de forma difusa en el esqueleto axial.

- Los criterios para considerar presencia de EEM fueron la aparición de masas con restricción para la difusión independientemente de su tamaño.
- Los criterios para considerar una fractura ósea fueron la pérdida de solución de continuidad en la cortical visualizada en la RMN sin tener en cuenta la difusión.
- Los criterios para considerar EMR positiva por RMN-DWI fueron la presencia de lesiones focales  $\geq 5\text{mm}$  o masas de partes blandas con restricción de la difusión o de patrón difuso de afectación ósea.

### 3.2 Características de la población

Fueron recogidas las siguientes variables de forma prospectiva:

- Fecha de diagnóstico.
- Edad al diagnóstico.
- Género.
- Valoración del "performance status" del paciente según la escala ECOG (Tabla 3.1).

<i>Tabla 3.1 Escala ECOG</i>	
0	Totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	Síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
2	No es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
3	Necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.
4	Permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
5	Fallecido



- Tipo mieloma en función del componente monoclonal secretado: IgG Kappa, IgG Lambda, IgA Kappa, IgA lambda, BJ Kappa, BJ lambda, IgD Kappa, IgD lambda o biclonales detectado mediante inmunofijación sérica y/o urinaria.
- Porcentaje de infiltración de CP clonales en MO al diagnóstico, observadas al microscopio óptico por un hematólogo experimentado en citología óptica. En casos donde se observaron zonas con diferente afectación se seleccionó la de mayor porcentaje de células plasmáticas.
- Citogenética de alto riesgo al diagnóstico: t(4;14), t(14;16) y del 17p realizadas por FISH en células CD138 seleccionadas.
- Estadiaje de Durie-Salmon.
- Aumento de LDH al diagnóstico. Se consideró positivo todo aumento que superó el límite superior de la normalidad de nuestro laboratorio (>250 U/L).
- Beta 2 microglobulina.
- Albúmina sérica.
- Hemograma.
- Bioquímica general con medida de creatinina sérica y calcio.
- ISS.
- R-ISS.
- Fecha inicio tratamiento.
- Esquema de tratamiento y número de ciclos.
- Respuesta al tratamiento según los criterios del IMWG de 2016 (tabla 3.2)
- Realización de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Respuesta tras el trasplante.
- Fecha de progresión.
- Fecha de éxitus.
- Fecha de pérdida de seguimiento.

Las fechas de progresión, éxitus y pérdida de seguimiento se emplearon para el cálculo de la SLP y SG.

### 3.3 Seguimiento clínico y analítico para detección de progresión

Se realizaron evaluaciones analíticas tras cada ciclo de tratamiento, así como la reevaluación preTASPE, postTASPE y posteriormente cada 2-3 meses. Estas reevaluaciones incluyeron:

- Hemograma y bioquímica general.
- Proteinograma en suero.
- Cuantificación de inmunoglobulinas por nefelometría.
- Proteinuria de Bence-Jones en orina de 24 horas.
- Cadenas ligeras libres en suero.
- Inmunofijación en suero y orina en caso de desaparición del CM.
- Punción de MO y CMF en sospecha de recaída y para confirmar la RC y RC estricta.

La respuesta al tratamiento se cuantificó según los criterios del IMWG de 2016 (Tabla 3.2).

<i>Tabla 3.2 Criterios de respuesta</i>	
RC (Se cumplen todos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desaparición del CM en sangre y orina por inmunofijación</li> <li>- Desaparición de todos los plasmocitomas</li> <li>- &lt;5% de CP en MO</li> <li>- Si la enfermedad es medible sólo por cadenas ligeras libres, ratio normal</li> </ul>
RCe (Se cumplen todos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Criterios de RC</li> <li>- Ratio de cadenas ligeras libres normal</li> <li>- Ausencia de CP clonales en MO</li> </ul>
MBRP	<p>Presencia de CM por inmunofijación pero no en el proteinograma ó</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción del CM &gt;90% en sangre y en orina &lt;100mg/24h</li> <li>- Si la enfermedad es medible sólo por cadenas ligeras libres, disminución &gt;90% de la diferencia del valor absoluto de la cadena involucrada menos la no involucrada con ratio anormal</li> </ul>

RP	<p>Reducción entre 50-90% del CM en sangre y &gt;90% del CM en orina</p> <p>y</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si la enfermedad sólo es medible por cadenas ligeras libres, disminución &gt;50% de la diferencia entre la cadena involucrada menos la no involucrada con ratio anormal</li> <li>- Disminución del tamaño de los plasmocitomas &gt;50%</li> <li>- Si no es medible en sangre ni orina, disminución de &gt;50% de CP en MO.</li> </ul>
EE	No cumple criterios para ninguna de las categorías anteriores ni de progresión
EP	<p>Incremento de <math>\geq 25\%</math> con respecto al nivel más bajo alcanzado de uno de los siguientes parámetros y la siguiente condición:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CM sangre con incremento absoluto <math>\geq 0.5</math> g/dl.</li> <li>- CM orina con incremento absoluto <math>\geq 200</math>mg en 24h.</li> <li>- Incremento absoluto <math>&gt;100</math> mg/L en la diferencia de cadenas ligeras libres</li> <li>- Incremento <math>\geq 25\%</math> de la infiltración en MO</li> <li>- Aparición de nuevos plasmocitomas o lesiones óseas.</li> </ul>

Las variables referentes a la supervivencia que se recogieron fueron:

- a) SG: medida en tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte del paciente.
- b) SLP: medida en tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión biológica y/o clínica de la enfermedad o la muerte.

La progresión biológica se definió según los criterios del IMWG de 2016 como el incremento de  $>25\%$  desde los valores basales de:

- CM en sangre con incremento absoluto  $\geq 0.5$  g/dl. Si el CM inicial era  $\geq 4$  g/dl, son suficientes incrementos  $\geq 1$  g/dl.
- CM en orina con incremento absoluto  $\geq 200$  mg/24h.
- En pacientes sin enfermedad medible en suero u orina: incremento  $>100$  mg/dl en la diferencia entre los niveles de cadena ligera libre involucrada y no involucrada.

- Sólo en pacientes sin enfermedad medible en suero ni en orina ni por cadenas ligeras libres; incremento en el porcentaje de células plasmáticas medulares  $\geq$  10%.

La progresión clínica de acuerdo con los criterios de IMWG de 2016 se definió como:

- Desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas.
- Incremento de lesiones óseas o plasmocitomas ya conocidos  $\geq$ 50% (al menos 1 cm) medido por la suma de los productos de los diámetros cruzados.
- Aparición de anemia, hipercalcemia, incremento de niveles de creatinina sérica o síndrome de hiperviscosidad debido a la paraproteína monoclonal.

#### **4. Cálculo estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo para estimar la proporción y distribución de las variables a estudio mediante el software SPSS® versión 21. Se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de las variables continuas. Las variables que no siguieron una distribución normal se expresaron en términos de mediana y rango intercuartílico (RIQ). Las variables normales se expresaron utilizando media y desviación típica. Para el contraste de hipótesis comparando medias, siendo la distribución no normal, se utilizó el test estadístico de U de Mann-Whitney.

Los cálculos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y valor global del test con sus intervalos de confianza al 95% se realizaron utilizando el software diagcalc®.

Para determinar el Hazard ratio (HR) de las variables para la progresión se realizó el análisis univariante mediante la regresión logística de Cox. Las medianas de SLP se estimaron mediante las curvas de Kaplan Meier y el contraste de hipótesis con el test estadístico log-rank. Las variables continuas se dicotomizaron poniendo el punto de corte en función de su relevancia clínica. Para valorar la confusión se realizó un análisis multivariante mediante la regresión de Cox incluyendo las variables significativas y los posibles factores de confusión.

El nivel de significación estadística se estableció en el 5%. El valor de beta calculado para el contraste de hipótesis no se determinó de inicio puesto que el tamaño muestral se estableció en base al objetivo primario.

La correlación entre técnicas se realizó mediante el cálculo del índice Kappa. La interpretación se realizó de acuerdo a la norma convencional y se muestra en la tabla 3.3

<i>Tabla 3.3. Índice Kappa y su interpretación.</i>	
Valor	Significado
0-0.2	Muy débil o muy mala
0.21-0.4	Débil o mala
0.41-0.60	Moderada
0.61-0.8	Buena
0.81-1	Muy buena

## E. RESULTADOS.

### 1. Número de pacientes.

Se incluyeron un total de 72 pacientes diagnosticados de MM sintomático entre Mayo de 2013 y Abril del 2020 que cumplían los criterios de inclusión. 11 pacientes fueron estudiados pero se excluyeron del análisis por exceder el criterio de tiempo de demora entre RMN-DWI y PET-TC.

### 2. Características basales.

- Las características basales de los pacientes se resumen en la tabla 4.1.

<i>Tabla 4.1 Características basales.</i>					
<i>Género</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>Edad (años)</i>		
Mujer	36	50	Media	64.6	
Hombre	36	50	Desviación típica	12.3	
<i>ECOG</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>Durie-Salmon</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
0	23	31.9	IA	16	22.2
1	28	38.9	IB	3	4.2
2	17	23.6	IIA	21	29.2
3	4	5.6	IIB	1	1.4
4	0	0	IIIA	24	33.3
5	0	0	IIIB	7	9.7
<i>ISS</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>R-ISS</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
I	35	48.6	I	32	44.4
II	24	33.3	II	34	47.2
III	13	18.1	III	6	8.3

*ISS: Índice de riesgo internacional; R-ISS: Índice de riesgo internacional revisado; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group*

- La distribución de frecuencias de MM según la Ig se muestra en la figura 4.1.

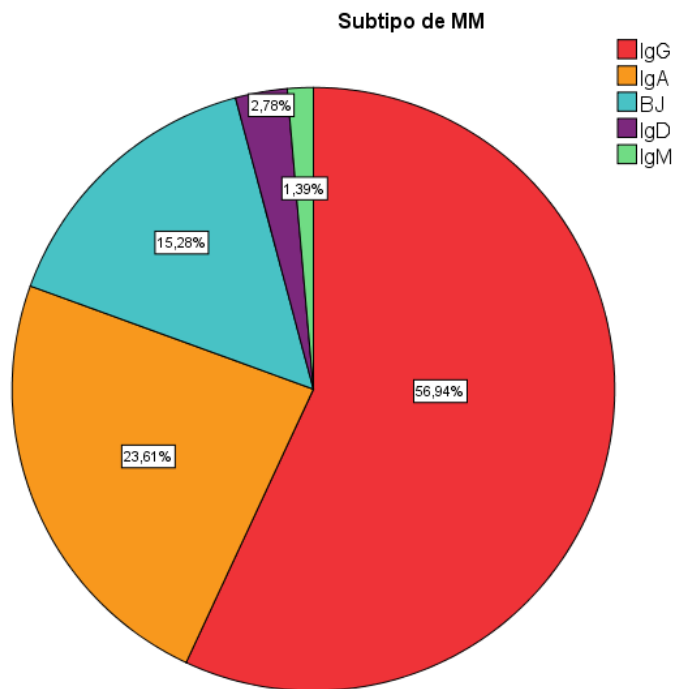


Figura 4.1. Subtipo de MM según Ig secretada.

- Los resultados analíticos al diagnóstico se encuentran resumidos en la tabla 4.2.

Tabla 4.2. Datos analíticos al diagnóstico.			
Hemoglobina (g/dl)	Media +/- desviación típica	11.2	+/- 2.05
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	Media +/- desviación típica	228	+/- 95
Calcio (mg/dl)	Media +/- desviación típica	9.56	+/- 1.2
Creatinina (mg/dl)	Mediana (RIQ)	0.9	(0.7-1.2)
Albúmina (g/dl)	Media +/- desviación típica	3.89	+/- 0.61
B2MG (mg/L)	Mediana (RIQ)	3.17	(2.18-4.52)
LDH >225 (U/L)	n (%)	10	(13.9)

\*B2MG: Beta-2-microglobulina; LDH: lactato deshidrogenasa

- Infiltración de células plasmáticas en MO por citología: La mediana fue de 26,5% (RIQ 15.2-50). Los pacientes que presentaron una infiltración plasmática superior al 20% fueron 50 (69%) y los pacientes que presentaron una infiltración superior al 60% fueron 13 pacientes (18%).
- Citogenética de alto riesgo [del17, t(4;14) o t(14;16)] por FISH: Estaba presente en 7 pacientes (9.7%). Estratificando según las alteraciones detectadas: en 5 de los pacientes (6.9%) se detectó la delección p53, en 3 de los pacientes (4.2%) la t(4;14) y en un paciente (1.4%) que la t(14;16), además este paciente presentaba también la t(4;14).

- Tratamiento: Los esquemas recibidos por los pacientes en primera línea se muestran en la tabla 4.3.

<i>Tabla 4.3. Esquemas de tratamiento.</i>		
	n	%
TASPE	42	58.3
No TASPE	30	41.7
Consolidación/mantenimiento	7	9.6
VAD	17	23.6
VTD	17	23.6
VMP	10	13.9
VRD	10	13.9
VCD	5	6.9
RD	6	8.3
VD	7	5.6
MP	1	1.4
Dara-VMP	1	1.4
Dara-VRD	1	1.4
RT*	7	9.6

*V: bortezomib; A: adriamicina; D: dexametasona; T: talidomida M: melfalán; P: prednisona; R: lenalidomida; C: ciclofosfamida; Dara: daratumumab*

*\*RT: radioterapia concomitante sobre plasmocitoma*

- **Respuesta:** La distribución de frecuencias según la respuesta al tratamiento se muestra en la tabla 4.4.

<i>Tabla 4.4 Respuesta al tratamiento.</i>	Pre-TASPE		Post-TASPE		No TASPE	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>RCe</i>	8	19	23	54.7	1	3.3
<i>RC</i>	2	4.7	6	14.2	1	3.3
<i>MBRP</i>	23	55	5	11.9	5	16
<i>RP</i>	7	17	4	9.5	13	43
<i>EE</i>	1	2.3			3	10
<i>EP</i>	1	2.3			3	10

*RCe: Respuesta completa estricta; RC: respuesta completa; MBRP: Muy buena respuesta parcial; RP: Respuesta parcial; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva.*

*\*3 pacientes no se habían reevaluado tras el TASPE y 3 pacientes no candidatos a TASPE no se habían reevaluado en el momento del corte.*



- Supervivencia libre de progresión y supervivencia general: Con una mediana de seguimiento de 33.5 meses han progresado 30 pacientes (41.7%) y han fallecido 18 pacientes (25%).

Entre los pacientes sometidos a TASPE han progresado 17 (39.5%) y han fallecido 7 pacientes (16%).

En el grupo de pacientes que no fueron sometidos a TASPE han progresado 13 pacientes (44.8%) y han fallecido 11 pacientes (37%).

### **3. Resultados RMN-DWI al diagnóstico.**

#### **3.1 Detección de la enfermedad ósea (patrones focal, difuso y variegado).**

La prevalencia de afectación ósea medida por RMN-DWI teniendo en cuenta cualquiera de los tres patrones de afectación fue del 87.5% (63 pacientes). Analizando cada patrón de forma individual, los pacientes presentaron: afectación focal 66.7% (48 pacientes), difuso 45.8% (33 pacientes) y variegado o en sal y pimienta 11.1% (8 pacientes).

#### **3.2 Lesiones focales definitorias de MM.**

La RMN-DWI detectó lesiones focales óseas que cumplen criterios de eventos definitorios de mieloma (EDM) en 48 pacientes (66.7%), de los cuáles 29 recibieron TASPE (60%) y 19 no lo recibieron (40%).

Si realizamos un análisis de su localización encontramos en la tabla 4.5 la distribución de frecuencias.

El número mediano de lesiones detectadas por RMN-DWI fue de 8 (RIQ 2-22).

<i>Tabla 4.5. Localización EDM en RMN-DWI.</i>	n	%
<i>Cráneo</i>	6	8.3
<i>Cintura escapular y costillas</i>	32	44.4
<i>MMSS</i>	15	20.8
<i>Columna vertebral</i>	41	56.9
<i>Cintura pélvica</i>	29	43.3
<i>MMII</i>	26	36.1
<i>MMSS: Miembros superiores; MMII: Miembros inferiores</i>		

La tabla 4.6 muestra los valores de exactitud diagnóstica calculados para la RMN-DWI para detectar la presencia de EDM respecto a la técnica de referencia PET-TC.

<i>Tabla 4.6. Exactitud diagnóstica RMN-DWI para EDM respecto a la técnica de referencia (PET-TC).</i>	Valor	IC 95%
Sensibilidad	92%	81.7-100
Especificidad	60%	42.3-77.6
Valor predictivo positivo	71%	56.9-84.7
Valor predictivo negativo	88%	72.1-100
Razón verosimilitud positiva	2.29	1.41-4.56
Razón verosimilitud negativa	7.4	2.3-nc
Valor global del test	76%	

### 3.3 Enfermedad extramedular.

Se detectó la presencia de enfermedad extramedular (EEM) ósea y/o extraósea por RMN-DWI en 16 pacientes (22.2%).

La tabla 4.7 muestra los valores de exactitud diagnóstica calculados para la RMN-DWI para detectar la presencia de EEM.

<i>Tabla 4.7 Exactitud diagnóstica RMN-DWI para EEM respecto a la técnica de referencia (PET-TC).</i>	Valor	IC 95%
Sensibilidad	87%	66.1-100
Especificidad	95%	88-100
Valor predictivo positivo	81%	58.9-100
Valor predictivo negativo	96%	90.6-100
Razón verosimilitud positiva	16.5	5.53-nc
Razón verosimilitud negativa	7.1	2.6-nc
Valor global del test	93%	

### 3.4 Enfermedad ósea difusa.

Se detectó la presencia de afectación difusa por RMN-DWI en 33 pacientes (45.8%, de los cuáles 66% recibieron TASPE y el 33% no lo recibieron)

El patrón difuso se observó en el 33% de pacientes que tenían una infiltración plasmática > o igual 60%.

El patrón de afectación difuso se asoció con un aumento de infiltración plasmática, presentando una media de 47% de infiltración Vs 25% de infiltración para los pacientes sin patrón difuso, con un valor de  $p < 0.000$ .

Cuando dicotomizamos la variable en función de superar el 60% de infiltración plasmática (evento definitorio de mieloma) observamos que está presente en un 33% de los pacientes con patrón de difuso de forma significativa ( $p < 0.002$ ).

### 3.5 Fracturas.

Se detectaron fracturas óseas por RMN-DWI en 23 pacientes (31.9%).

## 4. Resultados PET-TC al diagnóstico.

### 4.1 Detección de la enfermedad ósea (patrones focal y difuso).

La prevalencia de enfermedad ósea al diagnóstico evaluada por PET-TC teniendo en cuenta tanto las lesiones focales como la afectación difusa fue del 63.9% (46 pacientes). Según cada patrón fue; focal 51.4% (37 pacientes) y difuso 26.4% (19 pacientes).

### 4.2 Lesiones focales definitorias de MM.

La PET-TC detectó lesiones focales que cumplen criterio para EDM en 37 pacientes (51.4%), de los cuales 27 recibieron TASPE (73%) y 10 no lo recibieron (27%).

Si realizamos un análisis de su localización encontramos en la tabla 4.8 la distribución de frecuencias. El número mediano de lesiones detectadas por PET-TC fue de 4 (RIQ 2-11).

<i>Tabla 4.8. Localización EDM en PET-TC.</i>	n	%
<i>Cráneo</i>	10	13.7
<i>Cintura escapular y costillas</i>	21	29.2
<i>MMSS</i>	9	12.5
<i>Columna vertebral</i>	27	37.5
<i>Cintura pélvica</i>	21	29.2
<i>MMII</i>	5	6.9
<i>MMSS: Miembros superiores; MMII: Miembros inferiores</i>		

### 4.3 Enfermedad ósea difusa.

La presencia de enfermedad ósea con patrón de afectación difuso se observó en 19 pacientes (26.4%).

### 4.4 Enfermedad extramedular.

La PET-TC detectó la presencia de enfermedad extramedular al diagnóstico tanto ósea como extraósea en 15 pacientes (20.8%).

### 4.5 Fracturas.

La PET-TC detectó la presencia de fracturas óseas al diagnóstico en 7 pacientes (9.7%).

## 5. Concordancia entre PET-TC y RMN-DWI.

### 5.1 Lesiones focales definitorias de MM (EDM).

Según los criterios del IMWG, ambas técnicas detectaron lesiones focales definitorias de mieloma en 34 pacientes (47.2%) y no detectaron lesiones en 21 pacientes (29.1%), lo que supone una concordancia del 76.3% con un coeficiente Kappa de 0.523 y un valor de  $p < 0.001$ .

Entre los 3 pacientes que presentaron EDM por PET-TC y no por RMN-DWI, 1 de ellos presentaba otro criterio de tratamiento y 2 no tenían ninguno más

Entre los 14 pacientes que presentaron EDM por RMN-DWI y no la presentaron por PET-TC, 2 pacientes presentaron otro criterio de tratamiento y 12 pacientes no tenían ninguno más.

Los resultados según las diferentes localizaciones se muestran en la tabla 4.9.

<i>Tabla 4.9. Concordancia entre PET-TC y RMN-DWI para EDM.</i>	Cráneo	Cintura escapular y costillas	MMSS	Columna vertebral	Cintura pélvica	MMII
Acuerdo positivo (%)	5.5	25	6.9	29.1	25	5.5
Acuerdo negativo (%)	83.3	51.3	73.3	34.7	55.5	62.5
Concordancia (%)	88.4	76.3	80.5	63.8	80.5	68
Kappa	0.44	0.505	0.309	0.302	0.507	0.16
P<	0.000	0.000	0.006	0.000	0.000	0.034

*MMSS: Miembros superiores; MMII: Miembros inferiores*

## **5.2 Enfermedad extramedular.**

Ambas pruebas coincidieron detectando la enfermedad extramedular en 13 pacientes (18%) y fueron negativas en 54 pacientes (75%), lo que supone una concordancia del 93% (67 pacientes) con un valor del coeficiente Kappa de 0.795 y un valor de  $p < 0.000$ .

## **5.3 Patrón de afectación ósea difuso.**

Las dos técnicas fueron positivas para la presencia de patrón difuso en 12 pacientes (16.6%) y negativas en 32 pacientes (44.4%). Lo que supone una concordancia del 61% (44 pacientes) con un coeficiente Kappa de 0.19 y un valor de  $p < 0.07$ .

## **5.4 Fracturas óseas.**

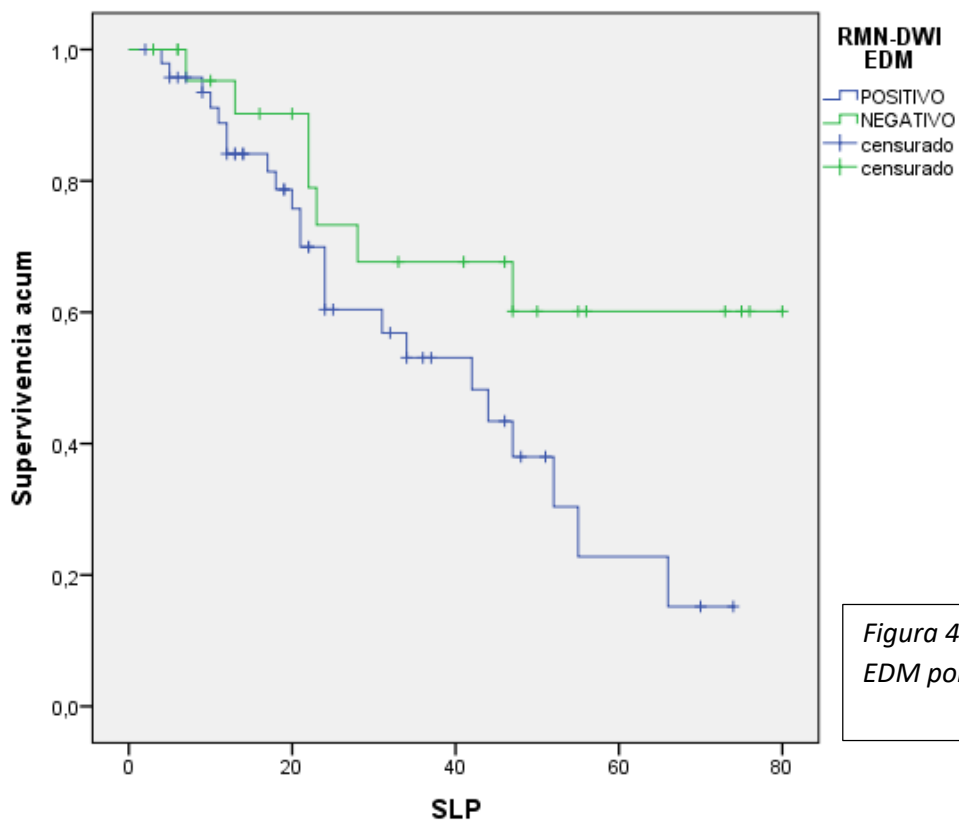
Ambas técnicas coincidieron en detectar fracturas en 5 pacientes (6.9%) y fueron negativas en 47 pacientes (65.2%). Lo que supone una concordancia del 72% (52 pacientes) con un valor del coeficiente Kappa de 0.217 y un valor de  $p < 0.018$ .

## **6. Valor pronóstico de la enfermedad ósea al diagnóstico.**

### **6.1 RMN-DWI.**

#### **6.1.1 RMN-DWI y lesiones focales EDM.**

- Los pacientes que presentaron EDM por RMN-DWI presentaron una SLP de 42 meses, frente a no alcanzada, en aquellos pacientes sin EDM por esta técnica de imagen (mediana de seguimiento de 33.5 meses) con un valor de  $p < 0.049$  (figura 4.2).



La presencia de EDM detectado por RMN-DWI presentó un HR 2.29 (IC al 95% 0.977-5.39) con un nivel de significación  $p=0.057$ .

Al realizar un análisis estratificado en función de si los pacientes fueron sometidos o no a un TASPE se obtuvo una SLP de 44 meses para aquellos pacientes con EDM que recibieron TASPE, mientras no se alcanzó en el grupo de pacientes sin EDM y que recibieron un TASPE con un valor de  $p<0.042$  (figura 4.3).

En los pacientes que no fueron sometidos a un TASPE, la SLP fue de 21 meses para los que presentaron EDM y de 23 meses para los que no la presentaron ( $p<0.471$ ) (figura 4.4).

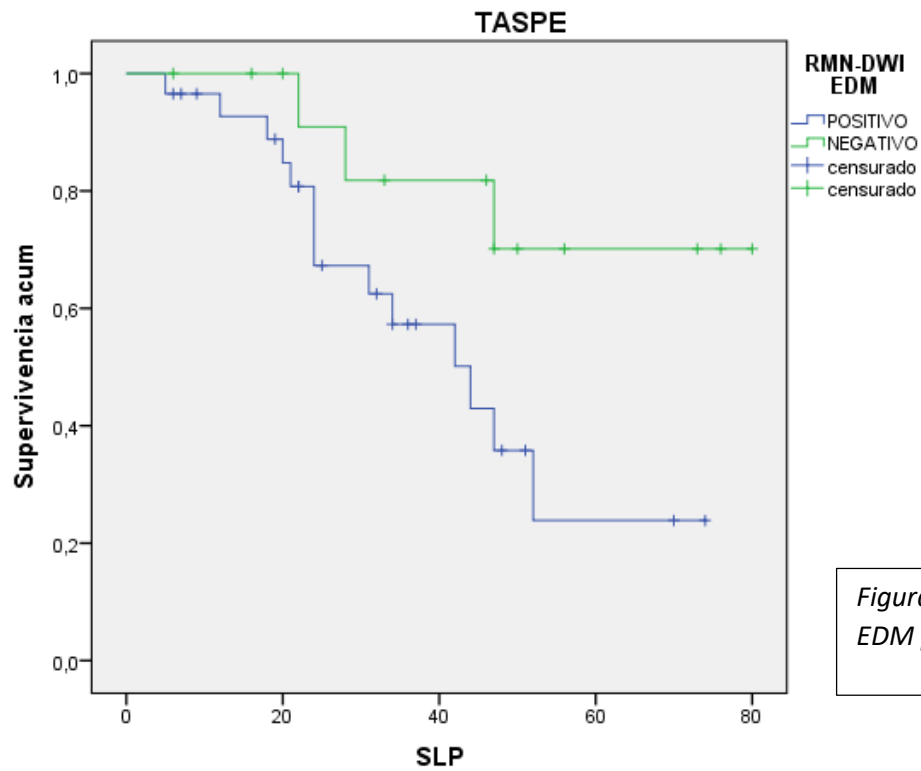


Figura 4.3. Gráfica de SLP según EDM por RMN-DWI y TASPE.

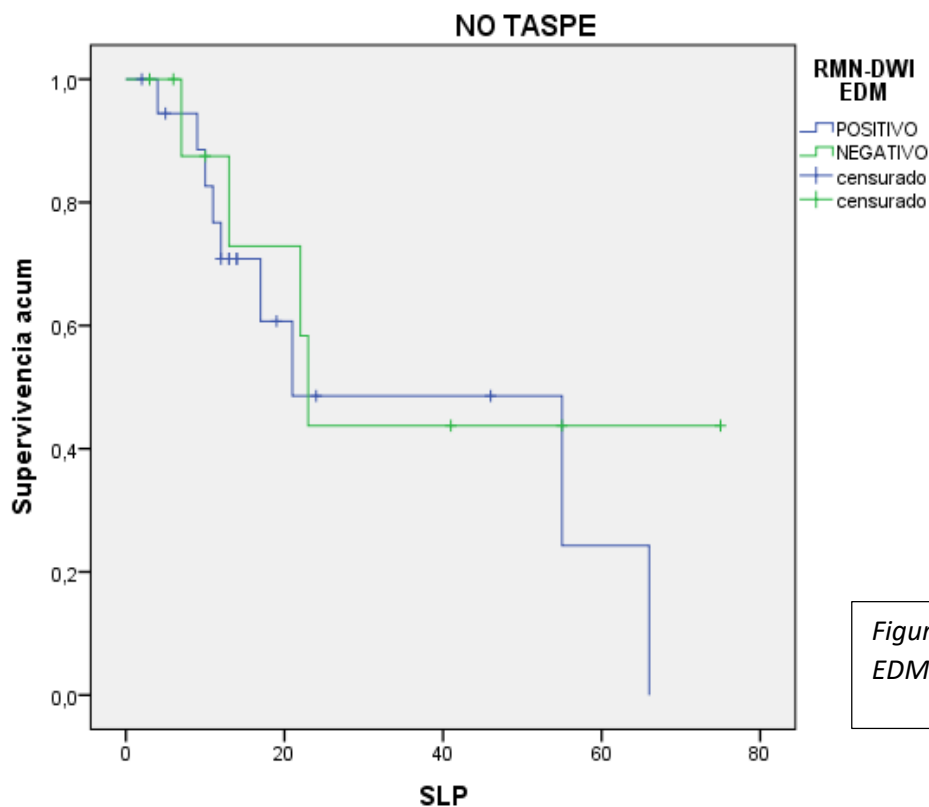


Figura 4.4. Gráfica de SLP según EDM por RMN-DWI y No TASPE.

Se realizó otro análisis estratificado en función de R-ISS y no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (R-ISS 1  $p < 0.102$ ; R-ISS 2  $p < 0.06$ ; R-ISS-3  $p < 0.77$ ).

### 6.1.2 RMN-DWI y afectación ósea difusa.

- Los pacientes con patrón difuso en la RMN-DWI, presentaron una mediana de SLP de 24 meses, y fue de 66 meses para los pacientes sin patrón de afectación difusa ( $p < 0.008$ ) (figura 4.5).

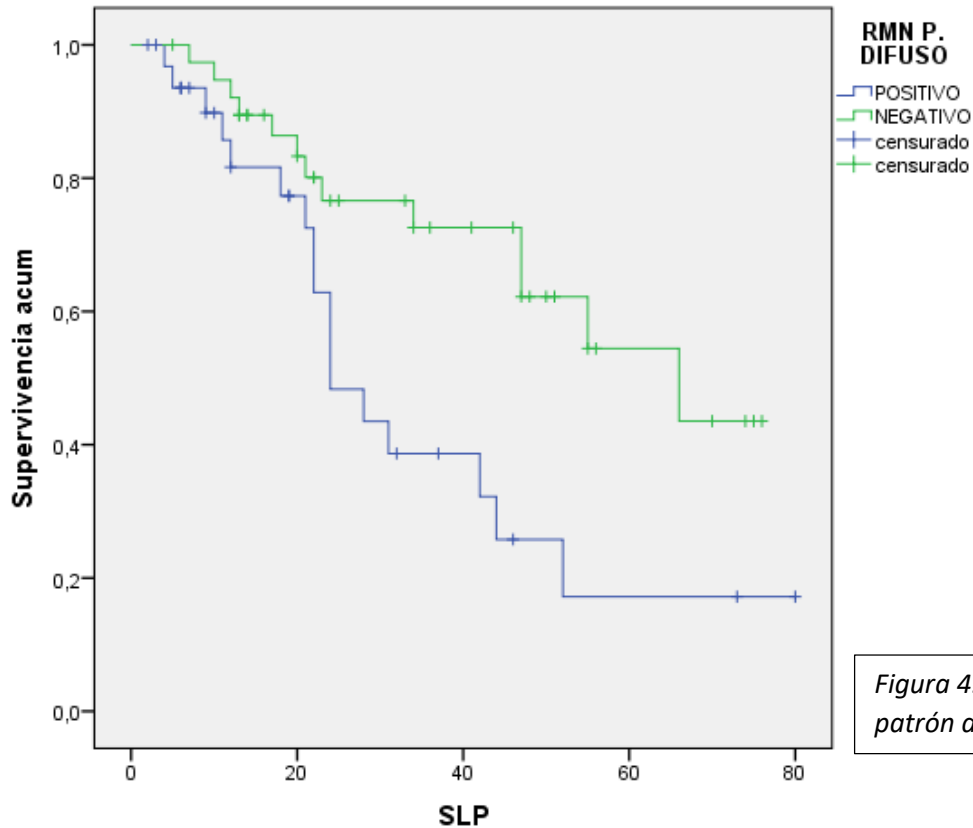


Figura 4.5. Gráfica de SLP según patrón difuso por RMN-DWI.

El HR para el patrón difuso fue de 2.58 (IC al 95% 1.24-5.37)  $p=0.01$ .

Se realizó un análisis estratificado en función de si los pacientes recibieron o no TASPE obteniendo una SLP de 28 meses para los pacientes con patrón difuso, mientras no se alcanzó para los pacientes sin patrón difuso en el grupo de pacientes sometidos a un TASPE con valor de  $p < 0.001$  (Figura 4.6).

En los pacientes que no recibieron TASPE, la SLP fue de 22 meses para los que presentaron lesiones focales, y de 51 meses para los que no ( $p < 0.33$ ) (Figura 4.7).



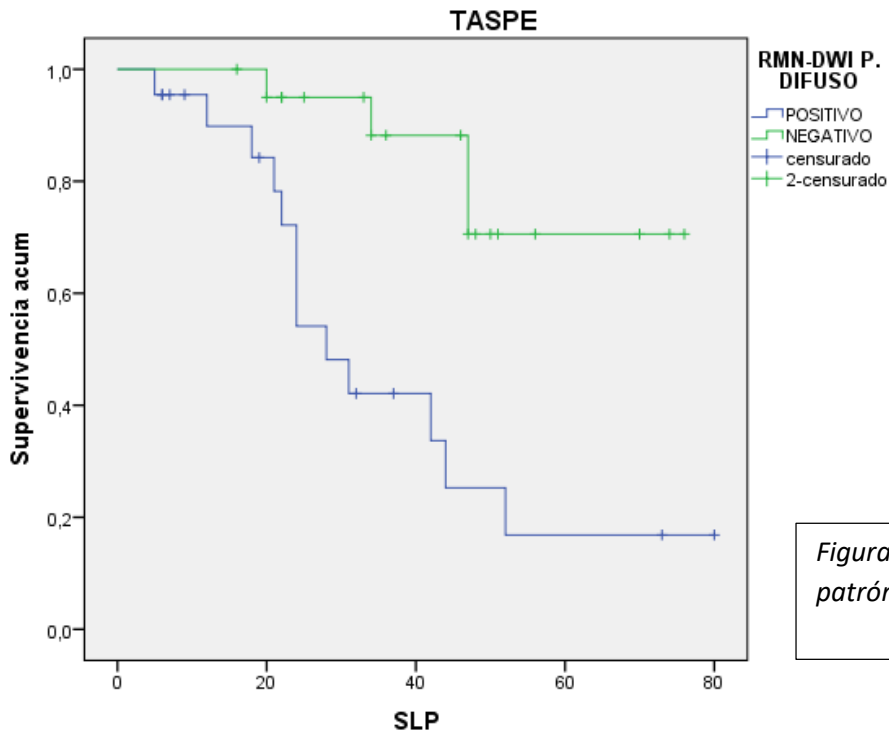


Figura 4.6. Gráfica de SLP según patrón difuso por RMN-DWI y TASPE.

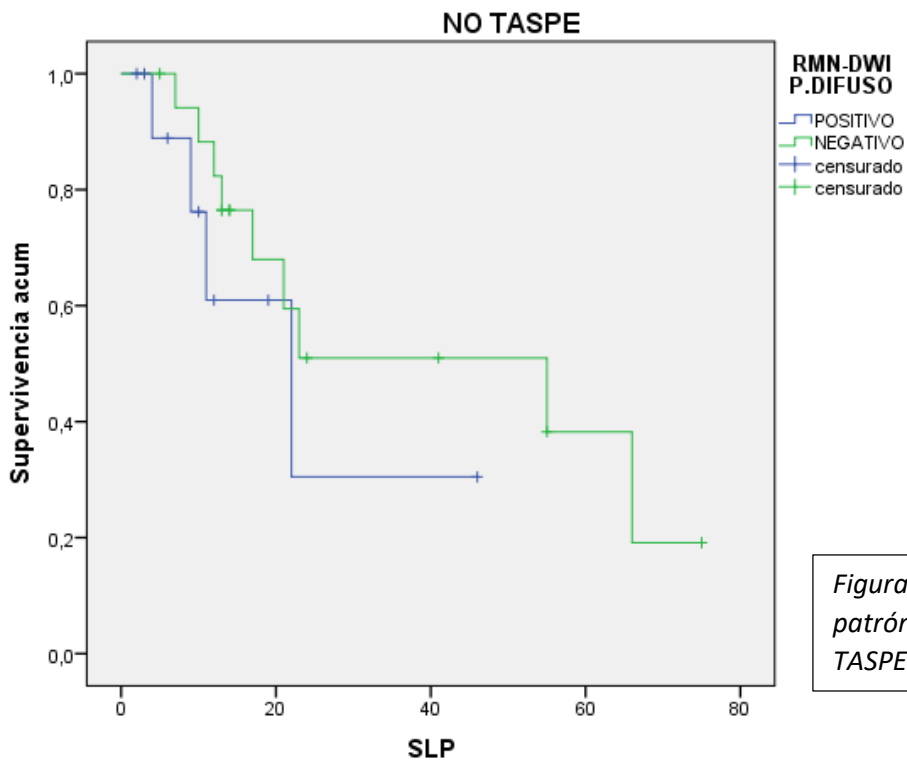


Figura 4.7. Gráfica de SLP según patrón difuso por RMN-DWI y no TASPE.

Se realizó un análisis estratificado en función del R-ISS donde se obtuvieron los siguientes valores:

- R-ISS I: 24 meses pacientes con patrón difuso Vs 55 meses pacientes sin patrón difuso con valor de  $p < 0.003$  (Figura 4.8).

- R-ISS II: 31 meses pacientes con patrón difuso Vs no alcanzada en pacientes sin patrón difuso con valor de  $p < 0.22$  (Figura 4.9).
- R-ISS III: 22 meses pacientes con patrón difuso Vs 10 meses pacientes sin patrón difuso con valor de  $p < 0.78$  (Figura 4.10).

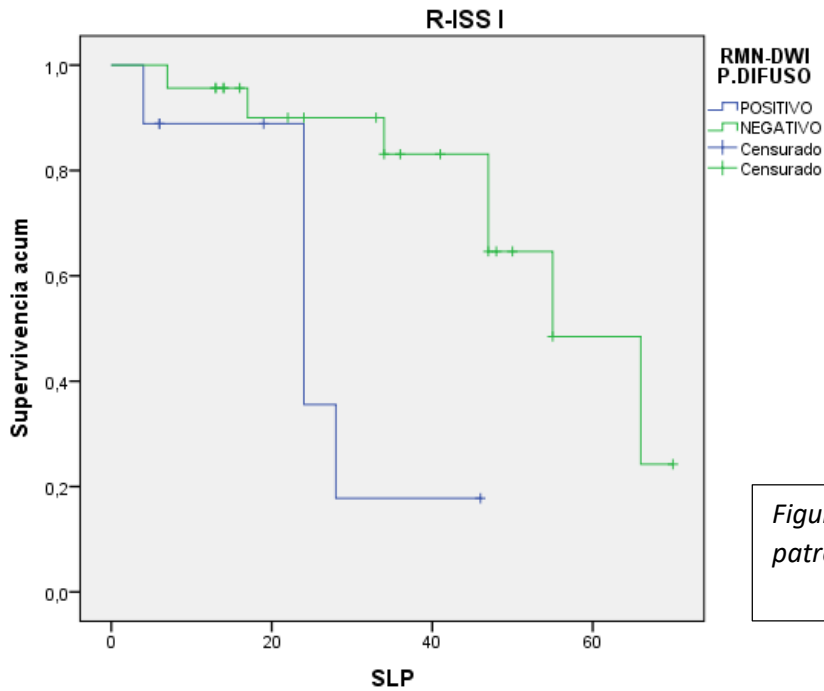


Figura 4.8. Gráfica de SLP según patrón difuso por RMN-DWI y R-ISS I.

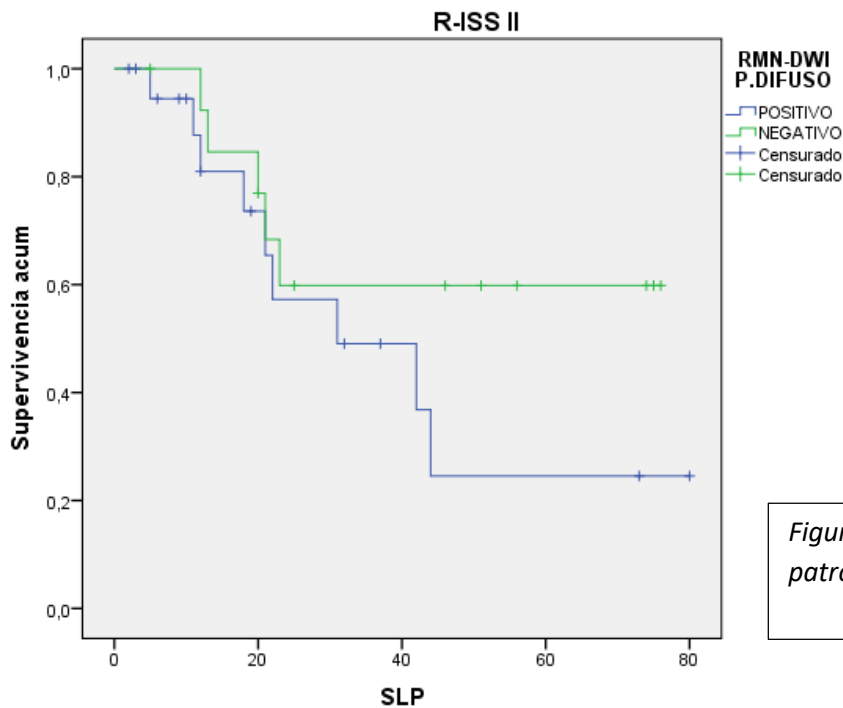


Figura 4.9. Gráfica de SLP según patrón difuso por RMN-DWI y R-ISS II.

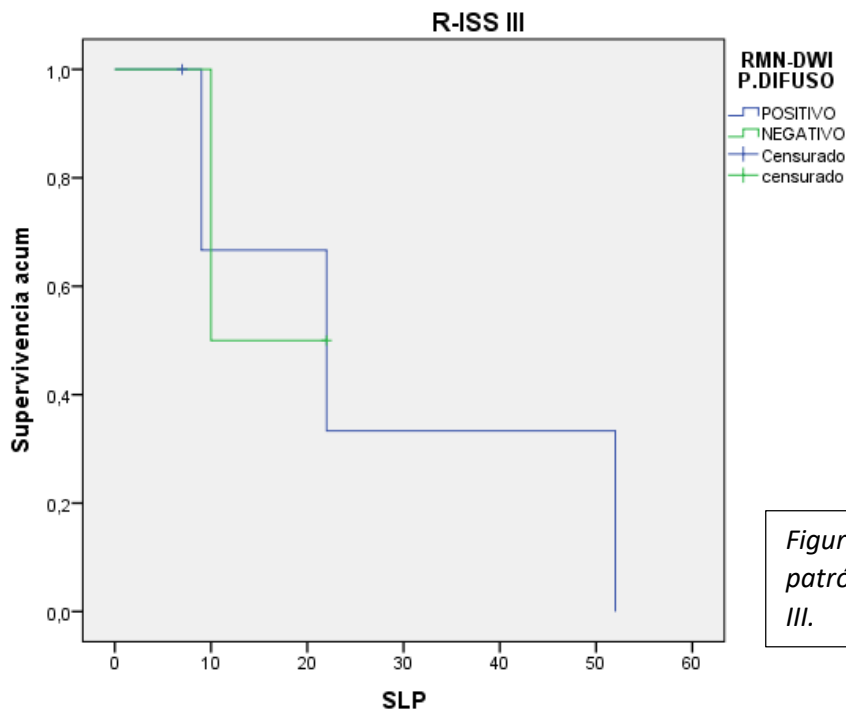


Figura 4.10. Gráfica de SLP según patrón difuso por RMN-DWI y R-ISS III.

### 6.1.3 RMN-DWI y EEM.

- Los pacientes con presencia de EEM al diagnóstico, presentaron una mediana de SLP de 34 meses vs 52 meses en los pacientes sin EEM al diagnóstico, con una mediana de seguimiento de 33.5 meses ( $p < 0.21$ ) (Figura 4.11). El HR para los pacientes con EEM fue 1.67 (IC al 95% 0.735-3.81) con un valor de  $p = 0.22$ .

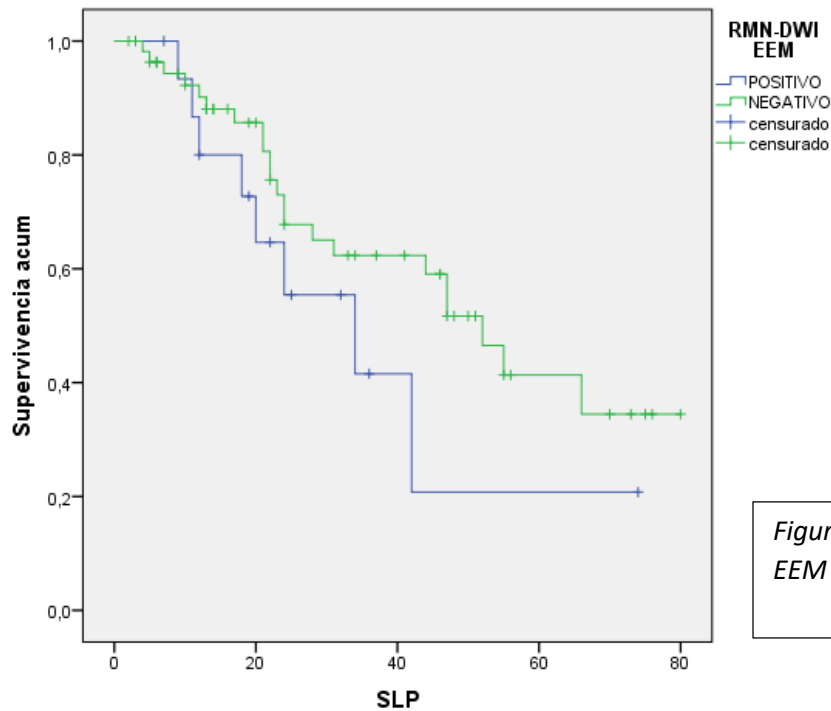


Figura 4.11. Gráfica de SLP según EEM por RMN-DWI.

#### 6.1.4 RMN-DWI y fracturas.

- No hubo diferencias en la SLP (47 meses) entre los pacientes que presentaban o no fracturas óseas por RMN-DWI ( $p < 0.847$ ).

## 6.2 PET-TC.

### 6.2.1 PET-TC y lesiones focales EDM.

- Los pacientes con EDM presentes en la PET-TC presentaron una SLP de 34 meses, mientras que en los pacientes sin EDM, no se ha alcanzado la mediana de SLP, con un seguimiento mediano de 33.5 meses y un valor de  $p < 0.052$  (Figura 4.12). La presencia de eventos definitorios de mieloma detectado por PET-TC presentó un HR 2.09 (IC al 95% 0.972-4.533) con un nivel de significación  $p = 0.052$ .

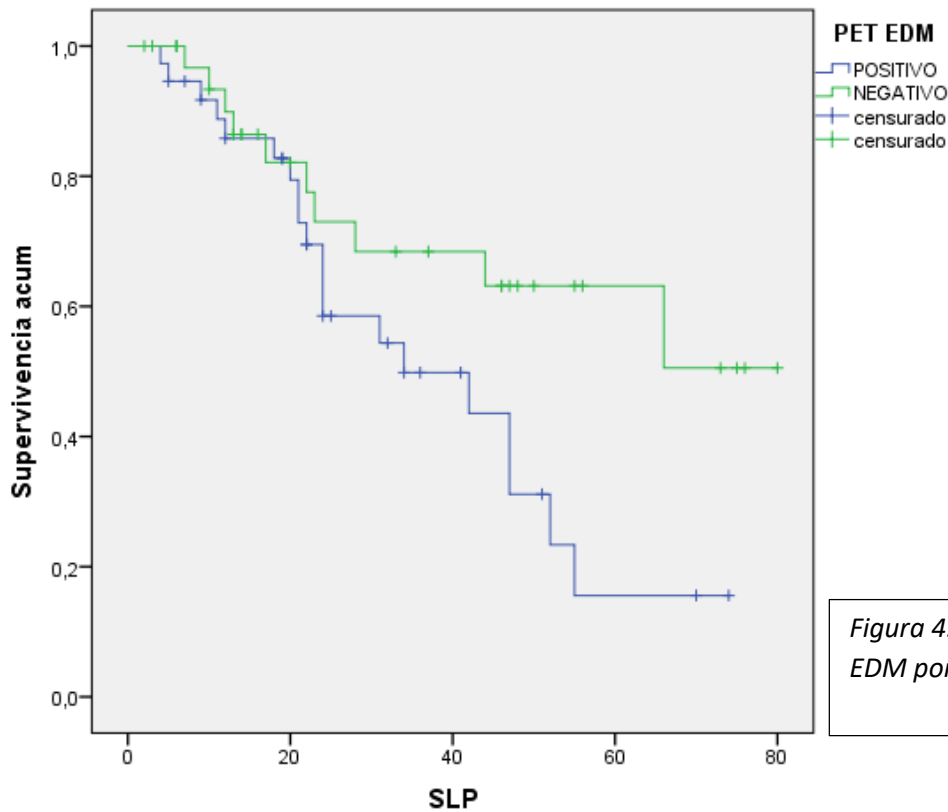


Figura 4.12. Gráfica de SLP según EDM por PET-TC.

Al realizar un análisis estratificado en función de los EDM por PET-TC, y el haber recibido o no TASPE, se observó una diferencia en la mediana de SLP entre los pacientes con TASPE y EDM, vs pacientes con TASPE y sin EDM, de 42 meses vs no alcanzada con un valor de  $p < 0.004$  (Figura 4.13).

En cambio, en los pacientes que no recibieron TASPE no se observaron diferencias significativas en SLP entre la cohorte con EDM y sin EDM por PET-TC (valor de  $p < 0.584$ ) (Figura 4.14).

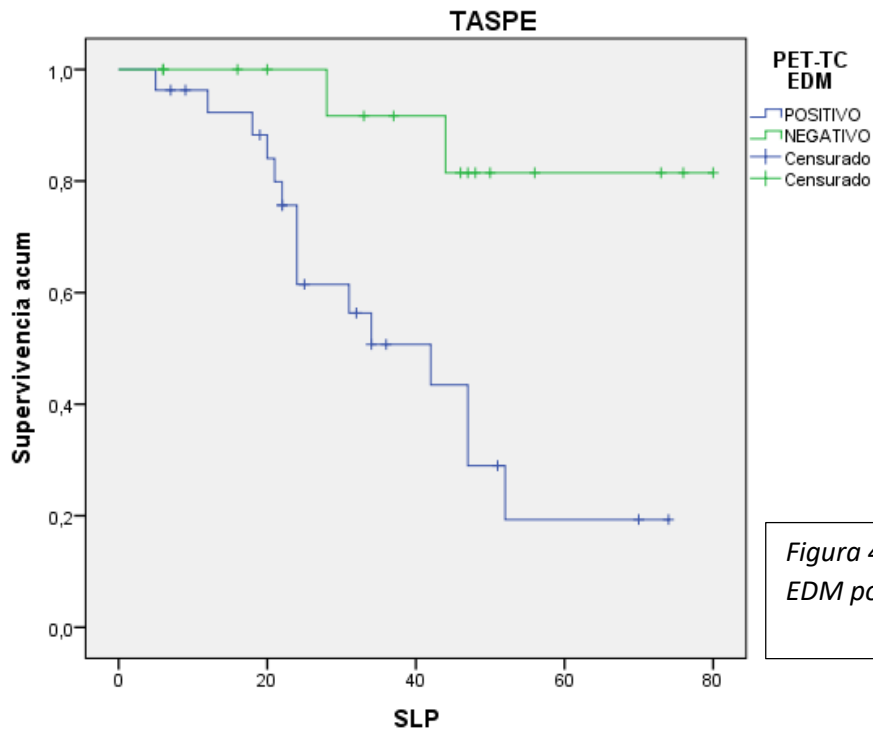


Figura 4.13. Gráfica de SLP según EDM por PET-TC y TASPE.

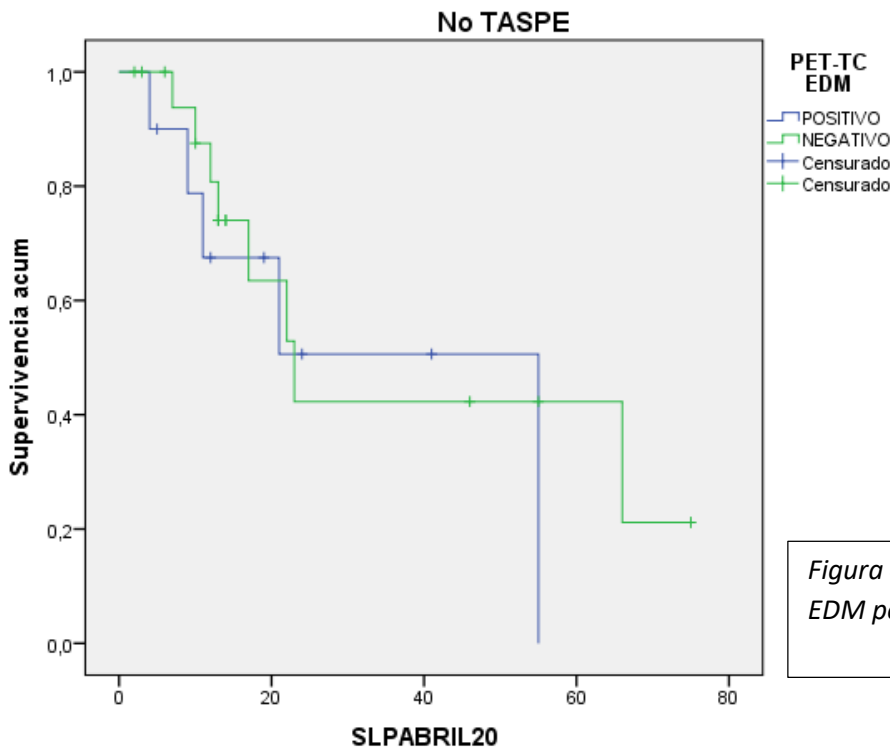


Figura 4.14. Gráfica de SLP según EDM por PET-TC y no TASPE.

Al realizar otro análisis estratificando, pero esta vez en función del R-ISS que mostraban los pacientes al diagnóstico, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de SLP (R-ISS I  $p < 0.31$ ; R-ISS II  $p < 0.054$ ; R-ISS III  $p < 0.316$ ).

#### 6.2.2 PET-TC y afectación ósea difusa.

- Los pacientes con patrón de afectación difusa en la PET-TC presentaron una SLP mediana de 44 meses, mientras que los pacientes sin patrón difuso fue de 46 meses, sin presentar diferencias significativas ( $p < 0.662$ ). El HR para el patrón difuso fue de 0.829 (IC al 95% 0.355-1.936) no significativo,  $p = 0.660$ .

#### 6.2.3 PET-TC y EEM.

- Los pacientes con presencia de EEM al diagnóstico no presentaron diferencias significativas en la mediana de SLP respecto a los que no tenían EEM. El HR para los pacientes con EEM fue 1.64 (IC al 95% 0.72-3.75) con un valor de  $p = 0.214$ .

#### 6.2.4 PET-TC y fracturas óseas.

- Los pacientes con fracturas óseas no presentaron diferencias significativas en SLP mediana respecto a los que no tenían fracturas óseas. El HR para los pacientes con fractura por PET-TC fue 2.53 (IC al 95% 0.72-5.97) con un valor de  $p = 0.187$ .

### **6.3 Análisis univariante de las características basales.**

Para determinar la influencia en el pronóstico de las características basales recogidas se realizó un análisis univariante con ellas. En la tabla 4.10 se muestran los HR para cada variable.

Tabla 4.10 Resultados del análisis univariante.							
<b>Género</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>	<b>Subtipo MM</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Hombre	1.37	0.66-2.8	0.39	Todos subtipos	1		0.1
<b>Edad</b>				<b>Hb (g/dl)</b>			
>80	2.47	0.85-7.19	0.1	<10	1.01	0.46-2.19	0.97
>70	3.06	1.47-6.40	0.00	<b>Plaquetas (μl)</b>			
>65	2.16	1.03-4.56	0.03		1		0.02
<b>ECOG</b>				<b>Creatinina</b>			
≥2	2.09	1.01-4.33	0.04	>LSN	1.21	0.36-3.97	0.75
<b>Durie Salmon</b>				<b>B2MG</b>			
IB			0.98	>3.5 mg/L	2.59	1.24-5-41	0.01
IIA	1.45	0.48-4.36	0.50	<b>Albúmina</b>			
IIB			0.93	<3.5 g/dl	1.02	0.43-2.40	0.99
IIIA	1.42	0.50-4.04	0.50	<b>LDH</b>			
IIIB	1.41	0.33-5.95	0.60	>LSN	1.34	0.46-3.92	0.58
<i>*Referencia IA</i>				<b>Citogenética AR</b>			
<b>ISS</b>				Si	1.96	0.58-6.06	0.27
II	1.87	0.82-4.25	0.13	<b>Plasmáticas ≥ 60%</b>			
III	1.86	0.73-4.76	0.19	Si	4.58	1.93-10.84	0.00
<i>*Referencia ISS I</i>				<b>Tratamiento</b>			
<b>R-ISS</b>				Consolidación/ mantenimiento	0.37	0-6.62	0.20
II	1.25	0.57-2.72	0.56				
III	3.03	0.96-9.53	0.05				
<i>*Referencia R-ISS I</i>							

*EEM: Enfermedad extramedular; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: índice de riesgo internacional; R-ISS: índice de riesgo internacional revisado; MM: Mieloma múltiple LDH: Lactato deshidrogenasas; AR: Alto riesgo; ISS: índice de riesgo internacional; R-ISS: índice de riesgo internacional revisado*

- Edad: La edad supuso un HR 1.043 (IC al 95% 1.009-1.078) con un valor de p=0.008.

Se realizó otro análisis por tres franjas de edad. En los pacientes mayores de 65 años el HR fue 2.16 (IC al 95% 1.038-4.506) con valor de p=0.037. Presentaron una SLP de 47 meses mientras que en los menores de 65 años no se alcanzó (p<0.034).

En los pacientes mayores de 70 años el HR fue 3.06 (IC al 95% 1.47-6.40) con valor de p=0.003. Los pacientes mayores de 70 años presentaron una SLP de 24 meses mientras que no se alcanzó en los menores de 70 años (p<0.02) (Figura 4.15).



En los pacientes mayores de 80 años el HR fue 2.47 (IC al 95% 0.85-7.19) con un valor de  $p=0.09$ . Los pacientes menores de 80 años presentaron una mediana de SLP de 47 meses y los pacientes mayores de 80 años presentaron una mediana de 23 meses sin observar significación estadística.

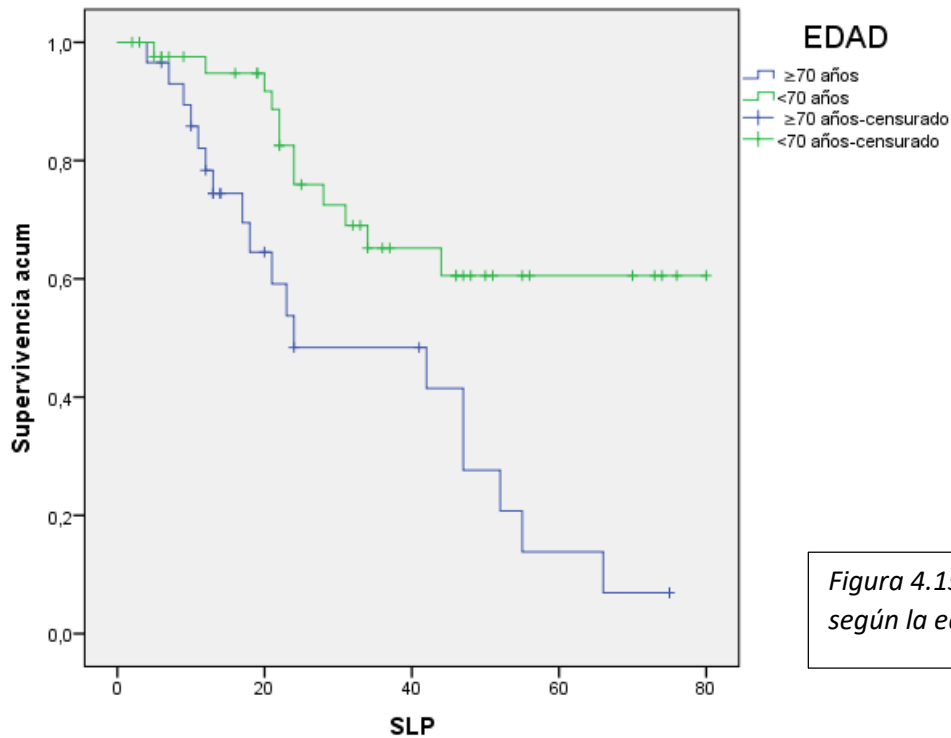
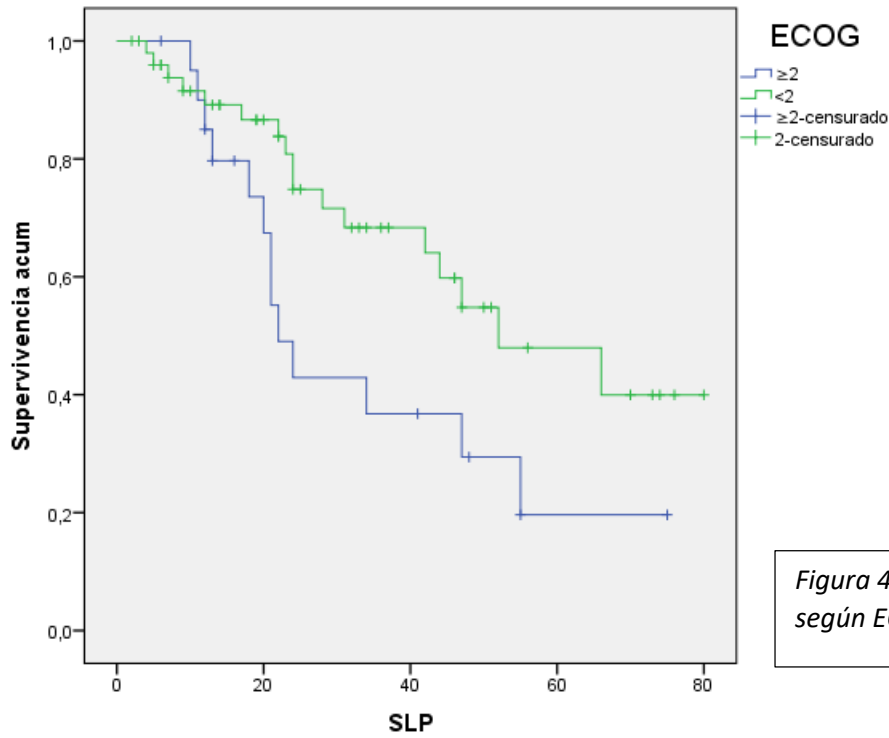
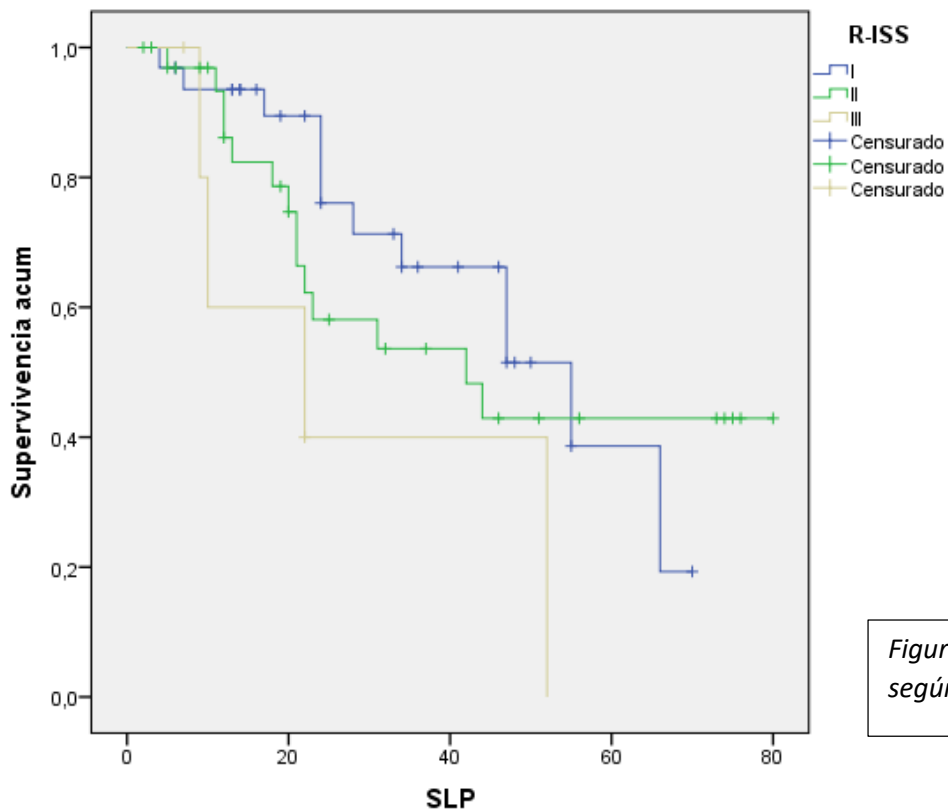


Figura 4.15. Gráfica de SLP según la edad.

- ECOG: La variable ECOG no presentó HR significativo cuando se analizaron individualmente las categorías, en cambio, cuando se dividió con punto de corte en  $\text{ECOG} \geq 2$ , se obtuvo un HR 2.09 (IC al 95% 1.01-4.33) con un valor de  $p= 0.04$ . La SLP mediana para los pacientes con  $\text{ECOG} > 2$  fue de 22 meses vs 52 meses para los pacientes con  $\text{ECOG} \leq 2$ ,  $p < 0.04$  (Figura 4.16).



- R-ISS: La mediana de SLP para los pacientes con R-ISS I fue de 55 meses, para pacientes con R-ISS II fue 42 meses y para pacientes con R-ISS III fue 22 meses con un valor de  $p < 0.136$  (Figura 4.17).



El HR no fue significativo para valores de R-ISS II respecto a I pero obtuvo tendencia a la significación  $p=0.57$  para R-ISS III respecto a R-ISS I con un valor de HR 3.03 (IC al 95% 0.96-9.53).

- Infiltración plasmática: Se observó un HR 1.026 (IC al 95% 1.012-1.041) con un valor de  $p<0.000$ . Al categorizar la variable en dos puntos de corte no se observó impacto en pacientes con infiltración  $\geq 20\%$  pero sí en pacientes con infiltración  $\geq 60\%$  con un HR 4.5 (IC al 95% 1.93-10.84) con un valor de  $p<0.001$  (Figura 4.18).

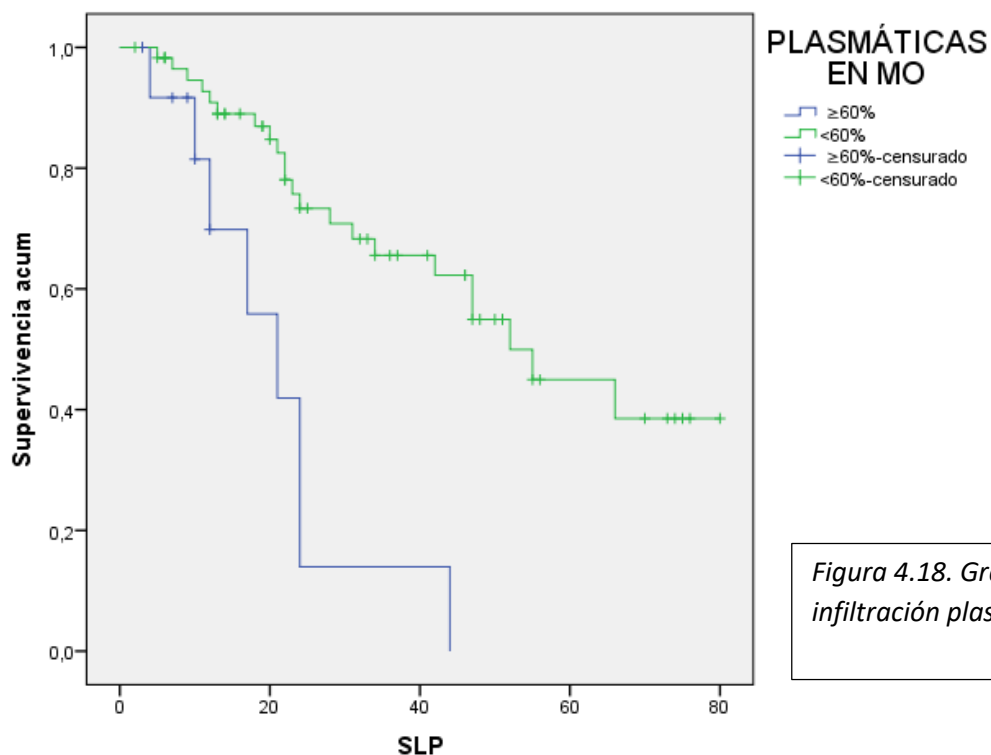
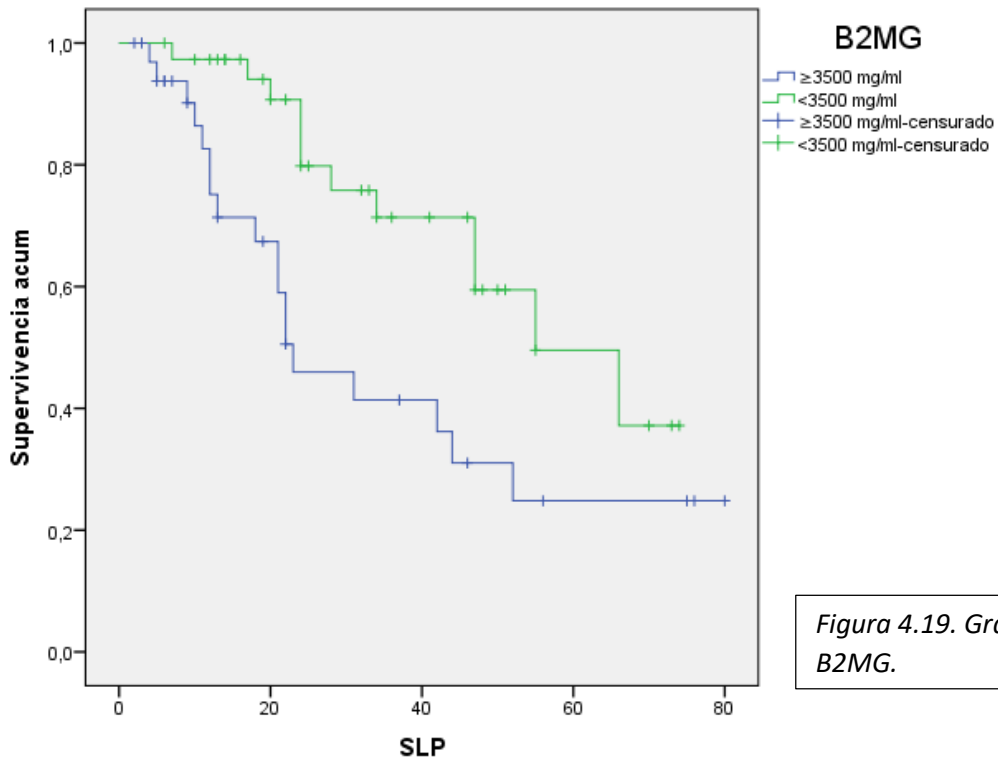
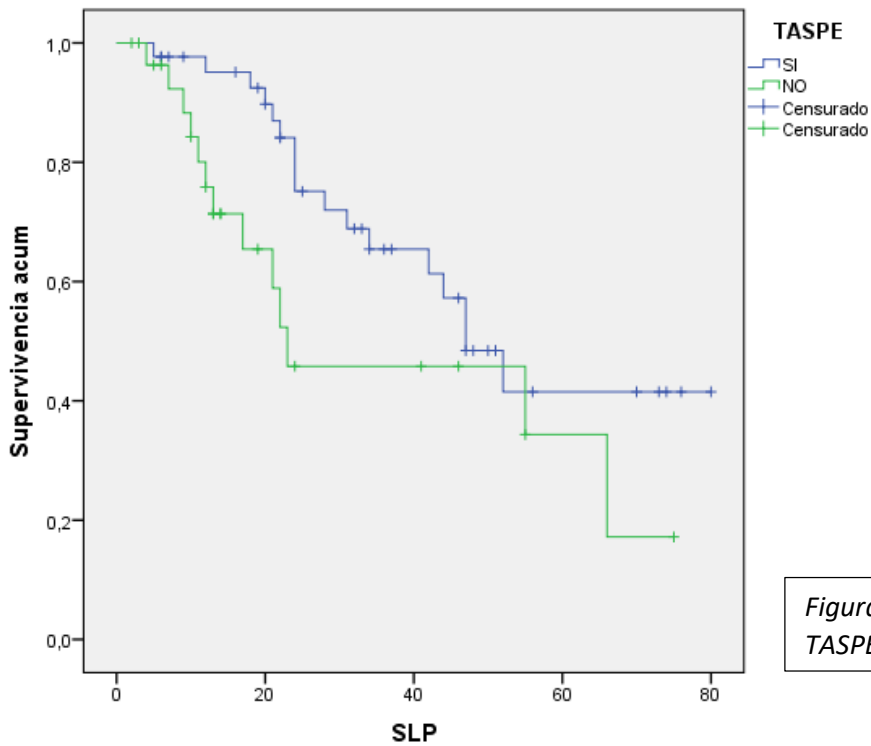


Figura 4.18. Gráfica de SLP según infiltración plasmática.

- B2MG: El aumento de B2MG por encima de 3.5 mg/L mostró un HR para la progresión de 2.59 (IC al 95% 1.24-5.41) con valor de  $p<0.011$ . Los pacientes con B2MG  $\geq 3.5$  mg/l presentaban una mediana de SLP de 23 meses y los que tenían una B2MG  $< 3.5$  mg/l de 55 meses con un valor de  $p<0.008$  (Figura 4.19).



- TASPE: El HR para los pacientes que no recibieron TASPE fue 2.03 (IC al 95% 0.9789-4.22) con valor de  $p < 0.057$ . La SLP mediana en los pacientes que recibieron TASPE fue de 47 meses y en los pacientes que no recibieron TASPE de 23 meses con  $p$  valor  $< 0.051$  (Figura 4.20).



#### 6.4 Análisis multivariante.

Se realizó un análisis multivariante por el modelo de regresión de Cox en el que se incluyeron las variables significativas y/o con tendencia a la significación ( $p < 0.1$ ) en el modelo univariante: Edad, ECOG  $> 2$ , aumento de B2MG  $\geq 3.5$  mg/L, infiltración plasmática  $\geq 60\%$ , realización de TASPE, EDM detectado por PET-TC y por RMN-DWI y patrón difuso de afectación ósea detectado por RMN-DWI.

Las únicas variables que mantuvieron la significación estadística con respecto a la SLP fueron la infiltración plasmática  $\geq 60\%$  y el aumento de B2MG  $\geq 3.5$  mg/L. La presencia de lesiones focales por PET-TC también alcanzó significación a pesar de no tenerla en el univariante. Los HR y sus intervalos de confianza el 95% se muestran en la tabla 4.11.

<i>Tabla 4.11. Resultados del análisis multivariante (SLP)</i>			
<i>Variable</i>	<i>HR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
Edad	1.02	0.97-1.1	0.25
ECOG $>2$	1.16	0.42-3.17	0.77
B2MG $\geq 3.5$ mg/L	3.42	1.41-8.2	0.00
Plasmáticas $\geq 60\%$	4.25	1.34-13.48	0.01
No TASPE	3.07	0.92-10.16	0.06
EDM PET-TC	3.21	1.05-9.78	0.04
EDM RMN-DWI	1.08	0.30-3.89	0.25
Patrón difuso RMN-DWI	1.82	0.63-5.24	0.26

*ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; B2MG: Beta2microglobulina, TASPE; trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, EDM: Evento definitorio de MM.*

#### **7. Valor pronóstico de la enfermedad ósea en el seguimiento.**

##### **7.1 Población.**

Se incluyeron 17 pacientes que habían recibido inducción con inhibidor de proteosoma, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y no habían recibido consolidación ni mantenimiento.

##### **7.2 Características basales.**

Se recogen en la tabla 4.12.

<i>Tabla 4.12. Características población en seguimiento por imagen.</i>					
<b>Género</b>	n	(%)	<b>Edad</b>		
Mujer	8	47	Media	54	
Hombre	9	53	Desviación típica	8.3	
<b>ISS</b>	n	(%)	<b>Durie-Salmon</b>	n	(%)
I	1	64	IA	4	23
II	4	22	IB	0	0
III	2	11	IIA	4	23
<b>R-ISS</b>	n	(%)	IIB	0	0
I	1	64	IIIA	7	41
II	6	34	IIIB	2	11
III	0	0			
<b>ECOG</b>	n	(%)	<b>Subtipo MM</b>	n	(%)
0	6	35	IgG	12	70
1	8	47	IgA	2	12
2	3	16	BJ	2	12
			IgD	1	6
<b>Citogenética AR</b>	n	(%)	<b>LDH &gt;255 U/L</b>	n	(%)
Si	0	0	Si	0	0
<b>Plasmáticas MO (%)</b>			<b>Hemoglobina (g/dl)</b>		
Mediana	27		Media	10.9	
RIQ	14-50		Desviación típica	3.3	
<b>Creatinina (mg/dl)</b>			<b>Calcio (mg/dl)</b>		
Mediana	0.7		Media	8.7	
RIQ	0.6-1.2		Desviación típica	8.6	
<b>Albúmina (g/dl)</b>			<b>B2MG (mg/L)</b>		
Media	3.8		Mediana	2.81	
Desviación típica	0.73		RIQ	1.8-3.6	

*ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; B2MG: Beta2microglobulina; ISS: índice de riesgo internacional; R-ISS: índice de riesgo internacional revisado; MO: médula ósea; AR: alto riesgo; MM: mieloma múltiple; LDH; lactato deshidrogenasa.*

### 7.3 Tratamiento y respuesta.

La distribución de frecuencias del tratamiento de inducción se muestra en la tabla 4.13.

La mediana de ciclos administrados fue de 6 (RIQ 3-6).

<i>Tabla 4.13 Tratamiento inducción.</i>		
	n	(%)
VAD	2	11.7
VTD	8	47.1
VCD	3	17.6
RT*	2	11.7

*V: bortezomib; A: adriamicina; D: dexametasona; T: talidomida ; C: ciclofosfamida;*  
*\*RT: radioterapia concomitante sobre un plasmocitoma*

La respuesta al tratamiento pre y postTASPE se muestra en la tabla 4.14

Tabla 4.14. Respuesta al tratamiento	Pre-TASPE		Post-TASPE	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
RCe	3	17.6	13	76.4
RC				
MBRP	12	70.6	2	11.8
RP	2	11.8	2	11.8

*RCe: Respuesta completa estricta; RC: respuesta completa; MBRP: Muy buena respuesta parcial; RP: Respuesta parcial.*

A fecha de corte, 8 pacientes (47.1%) han progresado y 3 pacientes (17.6%) han fallecido.

#### 7.4 Detección de enfermedad mínima residual por citometría de flujo.

Se realizó estudio de EMR a los tres meses y fue positiva en 4 pacientes (22%) y negativa en 13 pacientes (78%).

#### 7.5 Detección de enfermedad mínima residual por imagen.

A los tres meses del TPH, se objetivó presencia de EMR por PET-TC en 5 pacientes (29.4%) y de EMR por RMN-DWI en 8 pacientes (47%). Se observó EMR por PET-TC en 3 pacientes (17.6%) en los que la RMN-DWI fue negativa y en 5 pacientes (29.4%) se obtuvo un resultado positivo por RMN-DWI y negativo por PET-TC ( $p < 0.437$ ).

Las dos pruebas fueron positivas en 3 pacientes (17.5%) y negativas en 9 pacientes (52.9%), lo que supone una concordancia del 70.5%, con un índice de Kappa 0.156 ( $p < 0.49$ ).

#### 7.6 EMR y riesgo de progresión.

Antes de realizar el análisis de supervivencia, se comprobó si existía asociación entre las variables recogidas y el riesgo de progresión. Mostraron significación estadística el ECOG  $> 2$  con HR 6.41 (IC al 95% 1.4-29) valor de  $p = 0.016$  y la infiltración plasmática HR 1.07 (IC al 95% 1.01-1.08) valor de  $p = 0.007$ .

- La mediana de la SLP en el grupo que obtuvo EMR negativa por CMF fue de 34 meses, mientras que en el grupo que obtuvo EMR positiva por CMF fue de 37 meses, sin apreciarse diferencias significativas ( $p < 0.275$ ) (Figura 4.21).

El HR para los pacientes con EMR positiva por CMF fue 3.02 (IC al 95% 0.36-24.7) con  $p = 0.302$ .

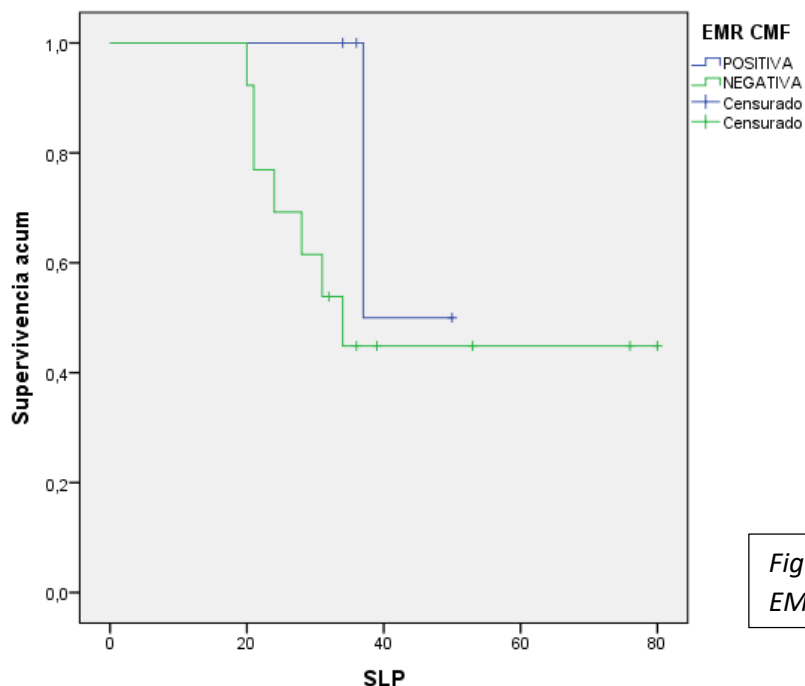


Figura 4.21. Gráfica de SLP según EMR por CMF.

- La SLP mediana en el grupo que obtuvo un EMR por PET-TC positiva fue de 37 meses y en el grupo que presentó EMR por PET-TC negativa no se alcanzó ( $p < 0.58$ ) (Figura 4.22).

El HR para los pacientes con EMR por PET-TC positiva fue 1.48 (IC al 95% 0.35-6.26) con valor de  $p = 0.59$ .

- La SLP mediana en el grupo que obtuvo una RMN-DWI positiva fue de 28 meses y no se alcanzó en el grupo con RMN-DWI negativa ( $p < 0.014$ ). (Figura 4.23).

El HR para los pacientes con RMN-DWI positiva fue 6.23 (IC al 95% 1.2-32.3) con un valor de  $p = 0.029$ .



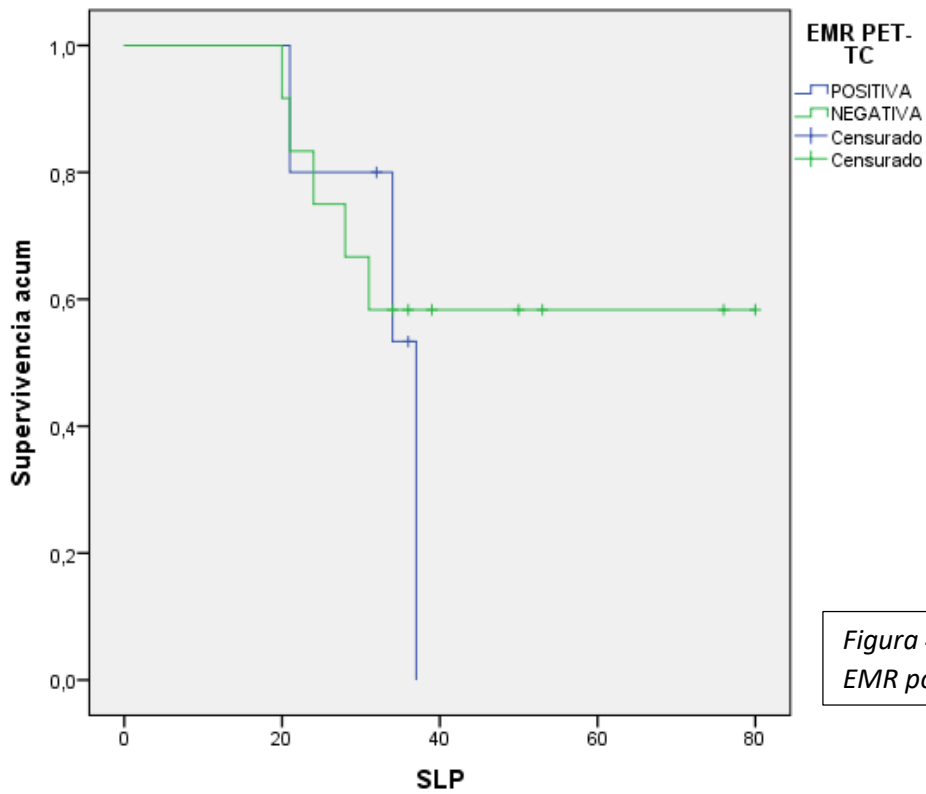


Figura 4.22. Gráfica de SLP según EMR por PET-TC.

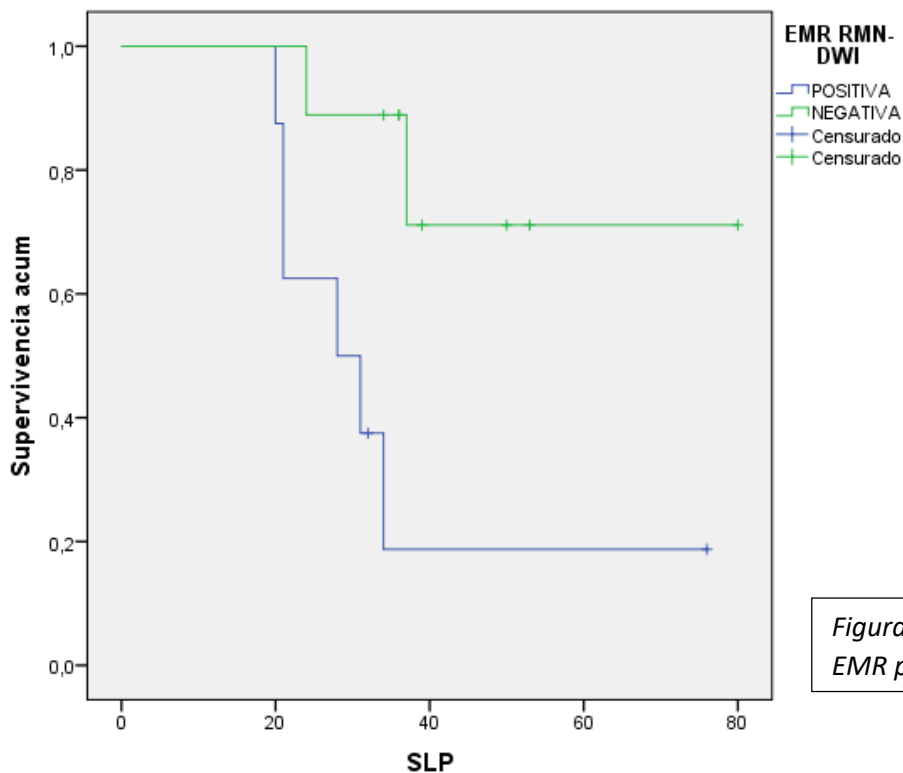


Figura 4.23. Gráfica de SLP según EMR por RMN-DWI.

Se realizó un análisis multivariante donde se incluyeron las variables ECOG<2, infiltración plasmática y EMR por RMN-DWI. No se observaron resultados significativos para ninguna variable. El HR para RMN-DWI fue 3.55 (IC al 95% 0.55-22.99; p=0.18).

## F. DISCUSIÓN

### 1. OBJETIVO PRINCIPAL:

**Obtener valores de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos de la RMN-DWI para el diagnóstico de los EDM en el mieloma múltiple sintomático.**

Los objetivos persiguen demostrar la hipótesis de que la RMN-DWI es equiparable a la PET-TC en la detección de lesiones focales definitivas de mieloma. Para ello hemos determinado la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y valor global del test. Estos parámetros nos sirven para cuantificar de forma objetiva la validez (interna y externa), seguridad y eficiencia de la RMN-DWI.

Nuestros datos muestran un valor de alta sensibilidad (92%) para la detección de EDM por la RMN-DWI con una especificidad menor (60%).

Los resultados son coincidentes con la literatura para el valor de sensibilidad (92 vs 90%) pero menores en el caso de la especificidad (60 vs 93%) **(117)**. Respecto a la PET-TC, también observamos un valor de sensibilidad similar pero mucho menor de especificidad, que para la PET-TC está descrita de hasta el 100% **(99)**. De cualquier forma, la comparación en estos términos es limitada debido a la gran heterogeneidad entre los estudios publicados.

El estudio que arrojó el valor más alto de especificidad (93%) tenía por objetivo buscar el valor de ADC que diferenciara una MO normal de una lesión focal. Se realizó con pacientes con mieloma y voluntarios sanos, y el análisis del ADC fue cuantitativo, eligiendo un punto de corte que otorgara mayor especificidad **(184)**. El diseño de nuestro estudio, al evaluar la restricción de la difusión de forma cualitativa, impide hallar ese punto.

Si desglosamos los resultados por localizaciones anatómicas, nuestros datos coinciden con la literatura en que la zona de peor sensibilidad de para la RMN es la calota y la mejor el esqueleto axial **(114)**.

Respecto a los valores predictivos, obtuvimos un valor predictivo negativo que confiere mucha seguridad (88%) y un valor predictivo positivo cuyo límite inferior del IC al 95% se acerca al 50%. Nuestra prevalencia (51% con la técnica de referencia) fue inferior a la

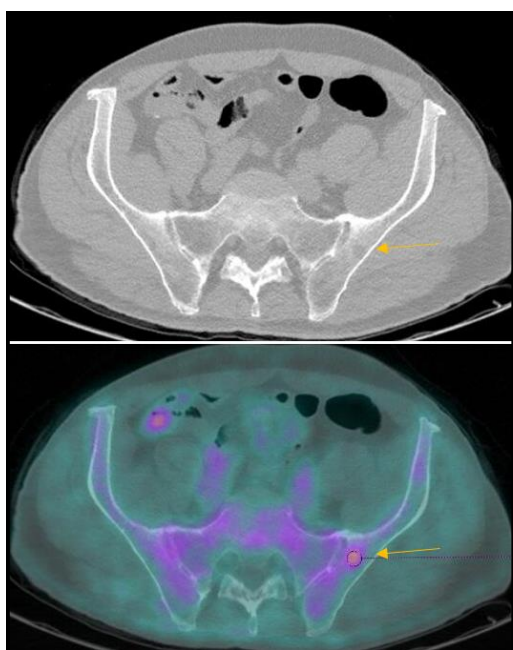
descrita en los estudios más recientes (74%) lo que explica que el VPP también sea inferior a lo que habríamos esperado **(76)**. Al depender de la prevalencia, no pueden generalizarse los resultados de los valores predictivos.

Para eliminar la influencia de la prevalencia hemos calculado las razones de verosimilitud negativa y positiva. Este dato, aunque es de gran utilidad no lo hemos encontrado en la literatura revisada. Observamos que en nuestro estudio, la probabilidad de tener un verdadero positivo cuando la RMN-DWI es positiva, es de 2.3 veces mayor. En cambio cuando obtenemos un resultado negativo, la probabilidad de que sea un verdadero negativo, y por tanto la seguridad es mucho mayor -7.4 veces-.

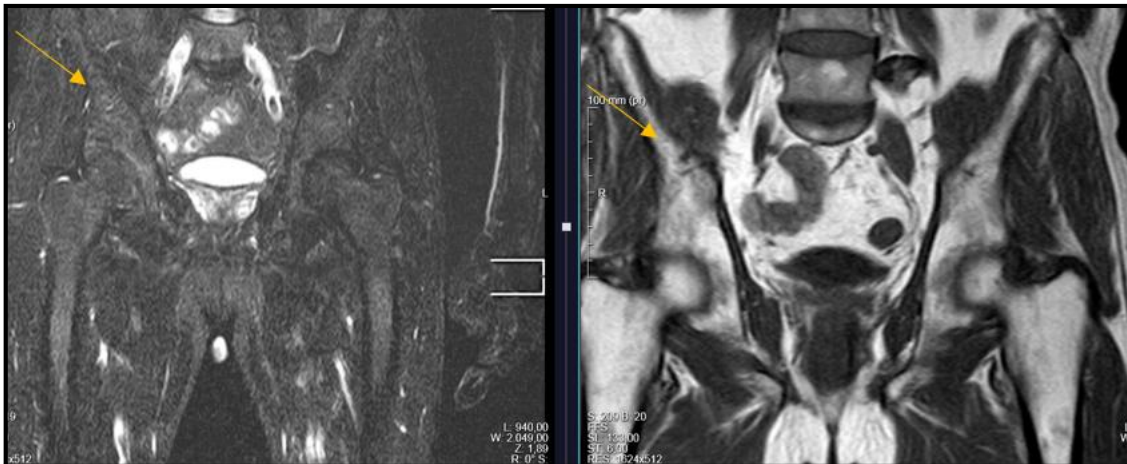
En este punto, hay que mencionar la posibilidad de haber cometido sesgo en el estándar de referencia. Si la RMN-DWI fuera superior a la PET-TC como apuntan algunos estudios, estaríamos obteniendo una tasa de falsos positivos incierta e infraestimando la especificidad y la razón de verosimilitud positiva de la prueba **(160)**.

El valor global del test nos indica que en un 76% de las veces la RMN-DWI acierta diagnosticando EDM por lo que se trata de una prueba eficiente.

Por último, realizamos un análisis de concordancia con la PET-TC y observamos una concordancia moderada para detectar EDM en conjunto. Disminuye la concordancia en la columna vertebral y extremidades. La imágenes 6.1, 6.2 y 6.3 muestran la misma lesión focal detectada en ambas técnicas.



*Imagen 6.1. Lesión definitiva de mieloma en hueso iliaco izquierdo detectada por PET-TC.*



*Imagen 6.2. Lesión definitiva de mieloma en hueso iliaco izquierdo detectada por RMN, secuencias STIR y T1.*



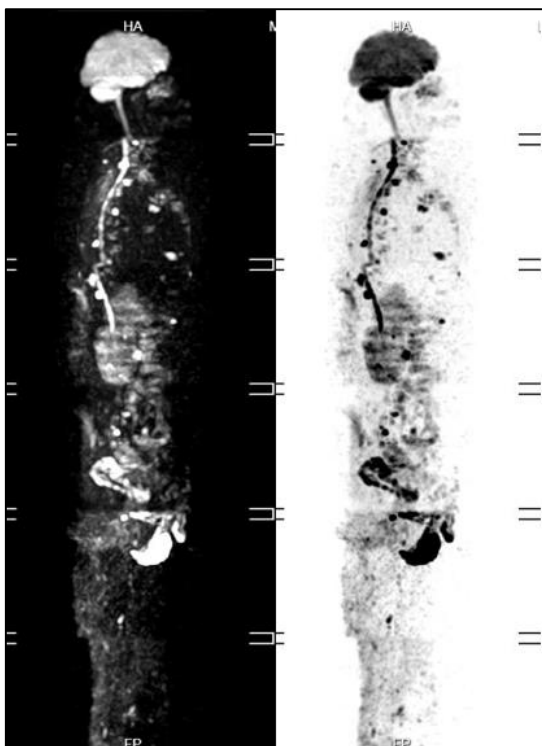
*Imagen 6.3. Lesión definitiva de mieloma en hueso iliaco izquierdo detectada por RMN, secuencia DWI.*

Para evitar el sesgo de verificación se realizó el reclutamiento de forma consecutiva para incluir pacientes de todas las características. Sin embargo la población de edad avanzada y de alto riesgo está infrarrepresentada. Podría explicarse debido a que la imposibilidad para mantener el decúbito durante tiempo prolongado es más frecuente en pacientes mayores y con gran afectación ósea que condiciona dolor y dificulta la realización de exploraciones de imagen. Esto también explicaría que la prevalencia de la enfermedad ósea haya sido algo menor de la esperada. A su vez, el hecho de haber determinado el

tamaño muestral en base a una prevalencia esperada mayor puede haber reducido la precisión y aumentado el error aleatorio.

Otra limitación de nuestro estudio ha sido la disponibilidad de la RMN-DWI y el tiempo elevado de realización de la prueba. Estos motivos propiciaron que en algunos casos los estudios se retrasaran realizándose una vez iniciado el tratamiento. La mediana de realización de la RMN-DWI fue en el día +4 (RIQ -11-30) desde el inicio del tratamiento (día 0) y la mediana de la PET-TC fue -3 (RIQ -18-6). Aunque observamos que la mayoría de pacientes se realizó la PET-TC antes del inicio del tratamiento y la RMN-DWI después, no consideramos que estas diferencias hayan constituido un gran sesgo, ya que de ser así, se esperaría una sensibilidad en la RMN-DWI menor.

Queremos destacar como una de las fortalezas del estudio la estandarización de la recogida de datos para eliminar la categoría de “resultados dudosos”. Junto a la valoración de la difusión de forma cualitativa, aporta sencillez y reproductividad. Además, la técnica de difusión en sí misma, es una forma de minimizar el sesgo de interpretación en la RMN, ya que la medición del ADC es un valor objetivo, no dependiente del profesional que valora la prueba. En la imagen 6.4 podemos ver una reconstrucción de imágenes de cuerpo entero en función de la caída del ADC y posterior imagen con la escala de grises invertida (pseudo-PET).



*Imagen 6.4. Imágenes de cuerpo entero del mapa de ADC y posterior inversión en la escala de grises de un paciente con múltiples lesiones focales y afectación difusa ósea.*

Consideramos que nuestra población es representativa de la actividad clínica porque hemos evaluado la presencia de EDM en pacientes con MM, en lugar de centrarnos simplemente en la presencia o ausencia de lesión ósea. Implica una medición indirecta de la utilidad en la toma de decisiones. Este hecho se cuantifica de una forma muy clara, cuando analizamos los pacientes que no presentan otro EDM adicional y que al ser detectado por RMN-DWI (16% de los pacientes) pasan de MM quiescentes a MM sintomáticos.

Estos datos apoyan nuestra hipótesis ya que demuestran que la RMN-DWI es una prueba con gran capacidad para detectar EDM en MM, con una sensibilidad al menos igual a la de la PET-TC. La especificidad podría estar influenciada por las limitaciones del estudio. En cualquier caso, tratándose de una enfermedad tumoral, se deben priorizar pruebas más sensibles que faciliten el diagnóstico precoz.

Con los datos obtenidos cabe indicar que la RMN-DWI es una técnica equiparable a la PET-TC en la detección de EDM, si bien es cierto que la concordancia entre ambas es moderada. Este hecho podría deberse a una mayor sensibilidad de la RMN-DWI. Para resolver este enigma con seguridad habría que realizar también una biopsia ósea, que es el verdadero estándar de referencia.

## **2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

### **2.1 Calcular valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la RMN-DWI para detectar la presencia de enfermedad extramedular en el mieloma múltiple.**

Pretendemos demostrar la hipótesis de que la RMN-DWI es equiparable a la PET-TC en el diagnóstico de EEM del MM. De igual forma que hemos hecho con la presencia de EDM, hemos calculado sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y valor global del test

El valor de sensibilidad en nuestro estudio ha sido elevado (87%) y muy elevado para la especificidad (95%). Estos valores son cercanos a los descritos para la PET-TC en sensibilidad y superiores en especificidad (Sensibilidad 96% y especificidad 77%) **(55)**.

No aparecen en la literatura otros estudios que calculen sensibilidad y especificidad de la RMN-DWI para la detección de la EEM. Un estudio reciente sí que ha demostrado que no existen diferencias respecto a la PET-TC **(165)**.

Tampoco encontramos estos datos referentes a la RMN sin técnica de difusión. Aunque sí existen pequeños estudios comparativos con resultados de biopsias que muestran buena capacidad para detectar EEM **(185)**. Pese a no disponer de datos de sensibilidad y especificidad concretos, el IMWG se ha decantado por la RMN para el diagnóstico de la EEM ósea, ya que aporta ventajas a la hora de detectar las complicaciones de éstas, como la compresión medular y el desarrollo de fracturas patológicas **(126)**.

Nuestro estudio, por tanto, aporta un dato inédito que demuestra una validez interna excelente de la RMN-DWI para el diagnóstico de la EEM. Cabe decir, que no hemos realizado distinción entre EEM ósea y extraósea.

Un problema descrito en la utilización de la RMN, era el hallazgo de incidentalomas (quistes, encondromas, hemangiomas...). La técnica de difusión ayuda discernir la actitud con estos hallazgos, y hacer un correcto diagnóstico diferencial. Un estudio reciente con RMN-DWI estimó un 40% de hallazgos incidentales, de los que sólo un 3% precisaron un abordaje adicional al seguimiento y contexto clínico **(186)**. Nosotros no hemos reportado los incidentalomas y los casos dudosos, como en las lesiones focales, los hemos resuelto con un análisis cualitativo del ADC.

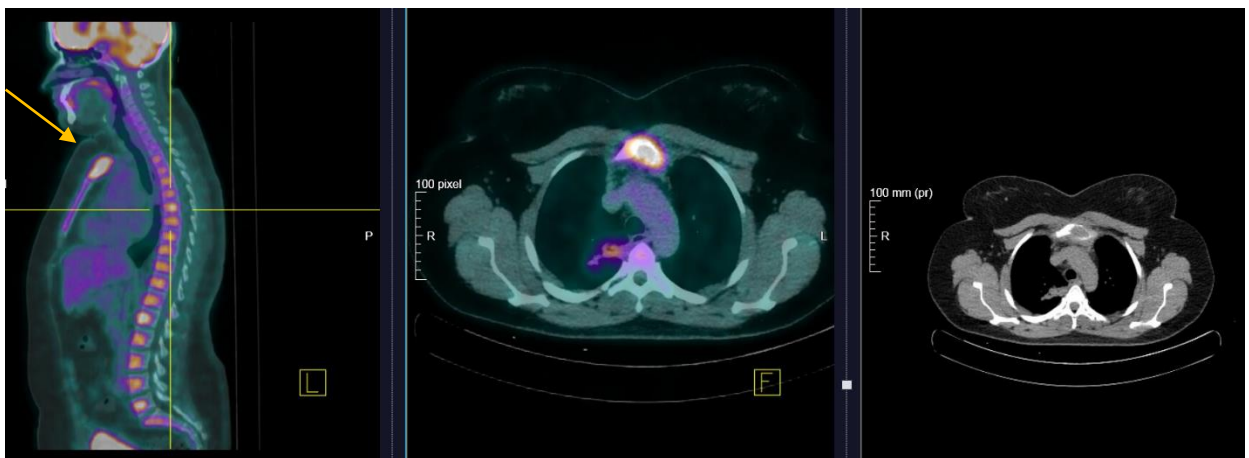
Los valores predictivos en nuestra población nos indican que la RMN-DWI aportó mucha seguridad cuando el resultado fue negativo (VPN 96%) y menor seguridad cuando el resultado fue positivo, ya que, aunque el valor es bueno (81%) el límite inferior del IC al 95% alcanza un valor del 59%. La prevalencia de la EEM está descrita en rangos muy variables, los estudios más recientes la sitúan en torno a un 10-15% al diagnóstico **(8)**. Nosotros hemos obtenido valores del 20% con la técnica de referencia, esto explica que nuestro VPP no aporte más seguridad, ya que, aunque concuerda con la literatura, la presencia de EEM al diagnóstico no es muy prevalente.

Al calcular las razones de verosimilitud, podemos extrapolar a otras poblaciones que la RMN-DWI es una prueba de gran seguridad diagnóstica en la detección de EEM. Cuando se obtiene un resultado positivo, la probabilidad de que sea realmente positivo es 16.5

veces más que de que sea un falso positivo. Cuando se obtiene un resultado negativo, la probabilidad de que sea realmente negativo es 7.1 veces más que de que sea un falso negativo.

El valor global nos indica que el test es eficiente en un 93% de las ocasiones. De nuevo estos datos no los hallamos en la literatura.

La concordancia con el estándar de referencia PET-TC, en base al índice Kappa, ha sido buena en nuestro estudio. Las imágenes 6.5 y 6.6 muestran la presencia de EEM detectada en un paciente por ambas técnicas.



Imágen 6.5. Plasmocitoma esternal detectado por PET-TC, imágenes de fusión PET-TC y TC.

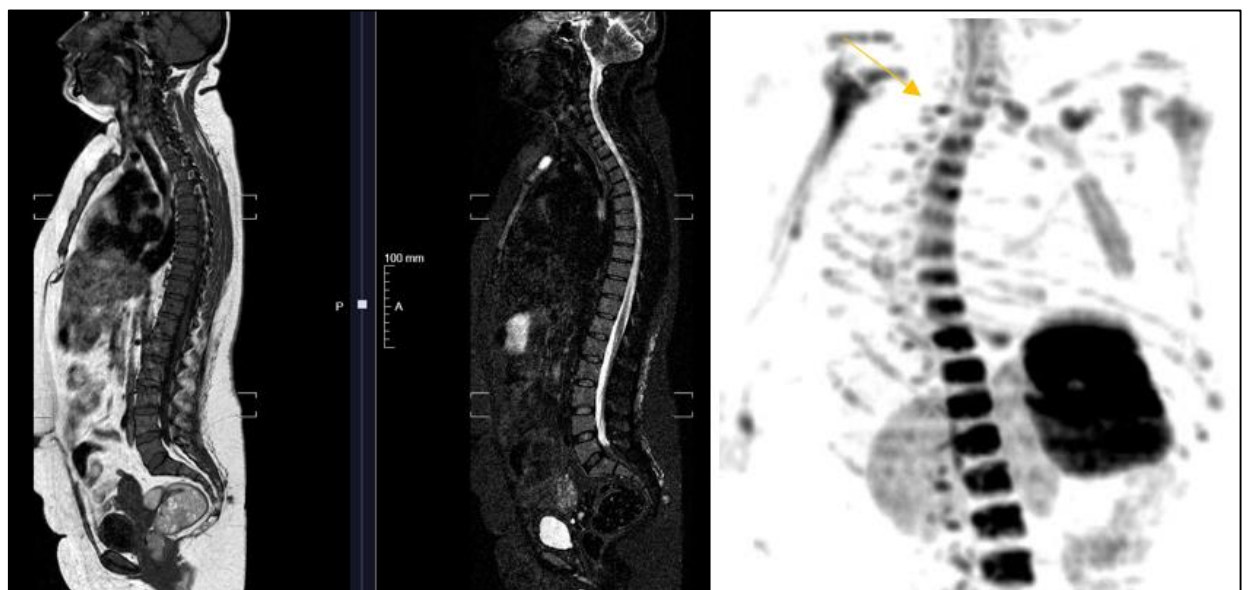


Imagen 6.6 Plasmocitoma esternal detectado por RMN. Secuencias T1, STIR y DWI.

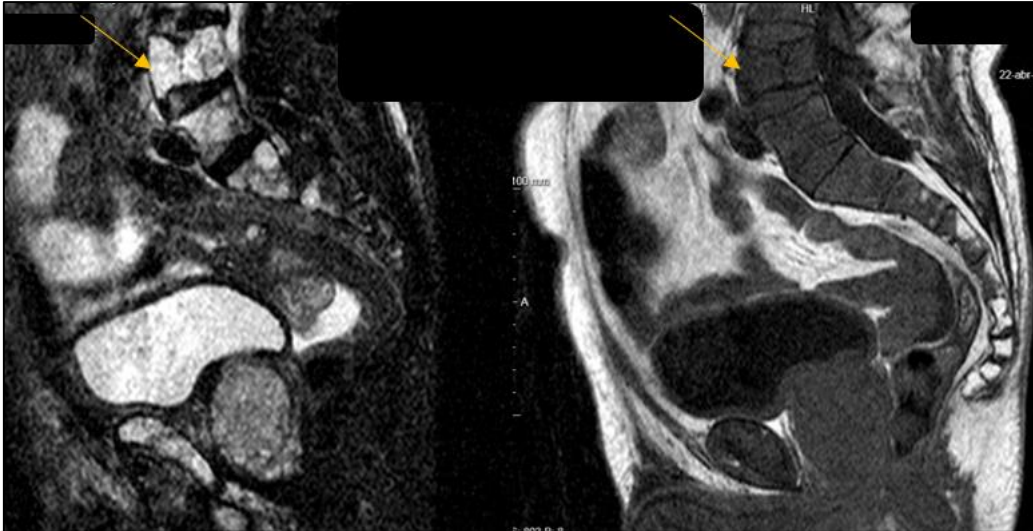


Además de las limitaciones ya comentadas, cabe añadir la que consideramos mayor en este punto. Por tratarse de un objetivo secundario, el tamaño muestral no ha sido calculado para este fin, y esto puede suponer una menor precisión, como podemos observar en la amplitud de los IC al 95% que se han obtenido. Por otra parte, al igual que con las lesiones focales, carecemos del diagnóstico anatomopatológico de las lesiones extramedulares, que son el verdadero estándar de oro. No obstante, entendemos que los datos demuestran nuestra hipótesis de cómo la RMN-DWI es equiparable a la PET-TC en la detección de EEM al diagnóstico del MM y aportan evidencia a las recomendaciones recientes de expertos, que abogaban por su uso.

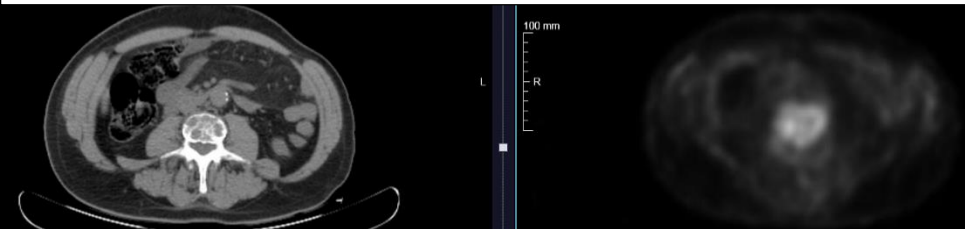
## **2.2 Objetivar la correlación entre PET-TC y RMN-DWI para el diagnóstico de fracturas óseas agudas y patrón difuso de afectación ósea.**

Tanto para la detección del patrón de afectación ósea difusa como para las fracturas óseas la RMN es la técnica de elección **(126)**. La RMN-DWI no deja de ser una RMN con un valor adicional, por lo que no precisa validación para estos diagnósticos. El hecho de querer cuantificar la correlación con la PET-TC, lo hemos contemplado para objetivar hasta qué punto podemos perder información valiosa al diagnóstico del MM si se realiza sólo la PET-TC.

Para las fracturas óseas, se observó una concordancia débil. Las imágenes 6.7 y 6.8 muestran la presencia de una fractura vertebral detectada por ambas técnicas

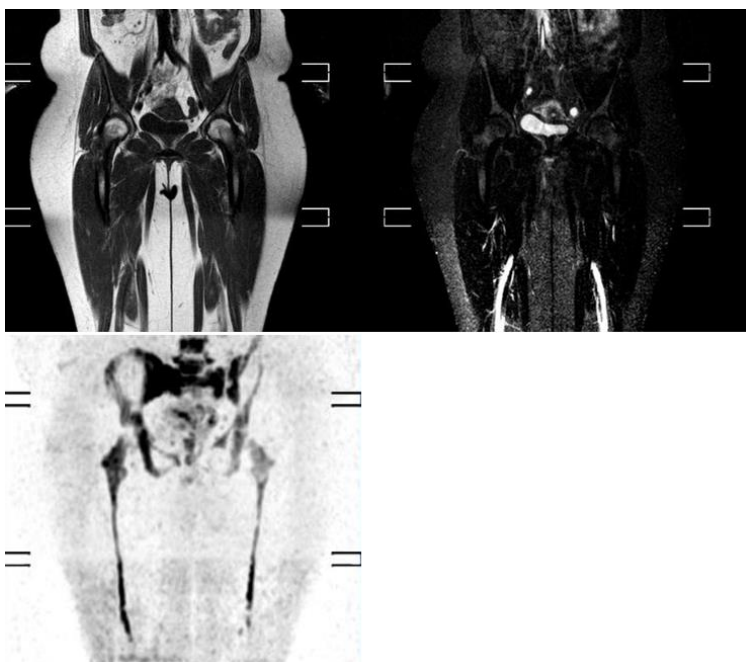


Imágen 6.7. Fractura vertebral visible en RMN secuencias T1 y STIR.

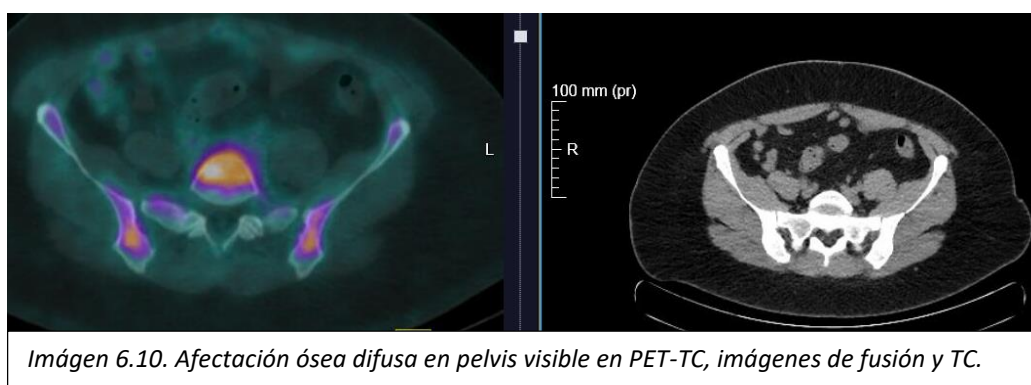


Imágen 6.8. Fractura vertebral visible en PET-TC (imágenes no fusionadas)

Para la detección de la afectación ósea difusa, la concordancia fue muy débil. La significación estadística no es un dato de gran valor en este tipo de comparación. Las imágenes 6.9 y 6.10 muestran un paciente con afectación difusa ósea por ambas técnicas.



Imágen 6.9. Afectación ósea difusa en pelvis visible en RMN, secuencias T1, STIR y DWI.



*Imagen 6.10. Afectación ósea difusa en pelvis visible en PET-TC, imágenes de fusión y TC.*

Por lo tanto, en nuestra población, podemos decir que no existe concordancia para el diagnóstico de las fracturas óseas y de la afectación ósea difusa. En el primer caso, el no detectar fracturas podría privar a los pacientes de tratamientos dirigidos (reparación percutánea). En caso de no detectar el patrón difuso de afectación, a día de hoy no supondría un cambio de actitud terapéutica aunque en el siguiente apartado se detalla la importancia de conocer su status.

### **2.3 Analizar los datos de SLP en relación a la enfermedad ósea y la enfermedad extramedular detectada mediante RMN-DWI y realizar un análisis comparativo con los datos obtenidos mediante PET-TC.**

La detección de EDM y EEM además de ser fundamental en el diagnóstico del MM tiene implicaciones en el pronóstico como se ha descrito previamente. Queremos demostrar que los datos obtenidos al diagnóstico con RMN-DWI aportan información pronóstica y compararla con la que que aporta la PET-TC.

Antes de discutir sobre el análisis de supervivencia, resulta apropiado hacer algunas consideraciones sobre las características de la población que pueden afectar al pronóstico y que se incluyeron en el análisis multivariante.

La edad media en nuestro estudio fue de 64 años, similar a la descrita en la literatura **(4)**. La proporción de pacientes menores de 65 años (54%) fue mayor a lo descrito (38%) y la población mayor de 80 años (9.7%) está infrarrepresentada respecto lo descrito en la población española (>25%) **(3)**. Esto puede deberse a que la población mayor de 80

años reunió más criterios de exclusión como ser portadores de dispositivos metálicos, claustrofobia e imposibilidad para mantener el decúbito.

De acuerdo a la escala ECOG, la gran mayoría de los pacientes incluidos (70%) presentaban un estado basal bueno con ECOG  $\leq 2$ . Esto podría explicarse por la menor proporción de pacientes de edad avanzada.

Respecto a los índices pronósticos internacionales, en nuestra muestra predominó el grupo de pacientes con un ISS estadio I con un 48% de los casos, siguiéndole el II con un 33% y el grupo menos frecuente fue el de pacientes con ISS III, con un 18%. Respecto a la distribución de pacientes en función del ISS descrita en el estudio de Palumbo et al **(48)** que dio lugar a su implementación en la práctica clínica, no coincide en nuestro trabajo, encontrando una distribución contraria a la publicada. En cuanto al R-ISS, el porcentaje de pacientes en nuestro trabajo con R-ISS III es similar al publicado originalmente, pero sin embargo es inferior el porcentaje de pacientes con R-ISS II (47% Vs 61%) **(49)**. La diferencia, tal vez esté motivada por las mejoras diagnósticas que hacen que a día de hoy el MM se diagnostique de una forma más precoz.

De nuestros datos, cabe reseñar que un 58.3% de la población recibió un TASPE. Esto concuerda con las mayores tasas de pacientes jóvenes y con buena situación basal. Todos los pacientes menos uno (98.6%) recibieron tratamiento con nuevos fármacos – IMiDs o inhibidores del proteasoma–. El 82% de nuestros pacientes recibieron un esquema de 3 fármacos, incluyendo todos Bortezomib en los tripletes empleados. Un 9.7% de los pacientes recibieron consolidación o mantenimiento tras recibir un TASPE. Esta gran heterogeneidad en las variables en la población a estudio suponía una limitación que intentamos corregir realizando el análisis multivariante.

Se perdió el seguimiento de dos pacientes que se contabilizaron en el análisis de supervivencia como fallecimientos, se trataba de dos pacientes de edad avanzada y mala situación basal, por lo que probablemente la causa de pérdida de seguimiento fuera el fallecimiento.

Los pacientes con EDM detectados por RMN-DWI presentaron una SLP significativamente menor que los pacientes sin EDM. Realizamos un subanálisis estratificando según si los pacientes habían recibido o no TASPE ya que se detectó en el

análisis univariante que podía ser una variable inductora de confusión. La presencia de EDM por RMN-DWI mantuvo la significación en el grupo que recibió TASPE y la perdió, en el subgrupo de pacientes que no recibieron TASPE las diferencias fueron mínimas (21 Vs 23 meses).

Del mismo modo, se realizó otro análisis estratificado por R-ISS para intentar agrupar las posibles variables inductoras de confusión ya conocidas y tampoco se obtuvieron diferencias significativas, aunque en el subgrupo R-ISS II se observó una tendencia a la significación ( $p < 0.06$ ). Esto quiere decir, que la presencia de EDM detectada por RMN-DWI no discriminó distintos perfiles de riesgo dentro de un mismo subgrupo de R-ISS. Se necesitaría ampliar el tamaño muestral para poder detectar las diferencias ya que los subgrupos tienen un tamaño reducido que resta mucha potencia estadística. El análisis multivariante tampoco obtuvo significación.

Por lo tanto, según nuestros datos, tener EDM detectados por RMN-DWI al diagnóstico podría asociarse a un pronóstico peor, aunque con los datos obtenidos, no podemos demostrar que sea un factor de riesgo independiente.

Los resultados obtenidos, aún sin alcanzar la significación estadística en el análisis multivariante, sí van a favor, y se acercan a los datos publicados por *Rasche et al (158)*. En este caso, el tener al menos tres lesiones focales se asociaba a un peor pronóstico; sin embargo, en este trabajo se decide bajar el punto de corte a 2 lesiones focales, que es lo realmente definido como EDM, acercándose más de esta forma a la práctica clínica, extrapolando los resultados de forma más sencilla y precisa.

Cuando realizamos el mismo análisis de supervivencia en pacientes con EDM detectados por PET-TC, los resultados no alcanzaron la significación estadística en el análisis univariante pero sí se observó una tendencia a la significación. Al realizar el análisis estratificado, las diferencias se mantuvieron en el grupo que recibió TASPE e incluso se invirtieron, de tal forma que aquellos pacientes con EDM, presentaban mayor SLP. Este hecho podría explicarse porque la población que tenía EDM por PET-TC recibió mayoritariamente TASPE (73%) mientras que la población que no tenía EDM por PET-TC tenía ligeramente más pacientes no candidatos a TASPE. Estos resultados erráticos y desiguales por estratos, nos indican que el TASPE es una variable que induce a confusión.

Esta duda se resolvió en el análisis multivariante donde se confirmó que la presencia de EDM detectada por PET-TC fue un factor pronóstico independiente en nuestra población.

Nuestros datos van a favor con lo publicado previamente, que correlacionan el número de lesiones focales con una menor SLP, concretamente en el trabajo de *Bartel* **(142)** se puso el límite en 3 y otros autores han explorado, no tanto el número de lesiones como la asociación de un peor pronóstico a un SUVmax elevado **(143)**. Al igual que con la RMN-DWI, en nuestro estudio se puso el límite en presencia o ausencia de lesión focal EDM por su sencillez y su posible aplicabilidad a la vida real.

Respecto al pronóstico que confiere la presencia o ausencia de EEM diagnosticada por RMN-DWI hemos observado diferencias en la SLP de 34 Vs 52 meses que no han alcanzado la significación estadística. Los datos obtenidos por PET-TC son casi idénticos y no significativos.

Los datos obtenidos en nuestro trabajo coinciden con los resultados publicados de los grandes estudios diseñados con este fin, reportando un peor pronóstico para los pacientes que presentan EEM **(187)**, aunque no alcanza la significación estadística ( $p < 0,21$ ), probablemente por un problema de potencia para analizar estos datos, ya que el tamaño muestral necesario para alcanzar una potencia aceptable (80% por convenio) debería ser superior a 400 pacientes.

La valoración de la influencia pronóstica del patrón difuso de afectación, solo la hemos analizado para la RMN-DWI, ya que es conocida la superioridad de la RMN sobre la PET-TC y es la técnica de referencia **(115) (126)**.

En nuestra población, la prevalencia del patrón de afectación difuso fue de un 46%. Se observaron grandes diferencias en SLP al comparar aquellos pacientes que presentaban patrón difuso frente a aquellos en los que no se describía (24 Vs 66 meses). Las diferencias mantuvieron la significación al estratificar en función de ser o no receptor de TASPE y del perfil de riesgo R-ISS. Sin embargo, no se pudo considerar como un factor de riesgo independiente en nuestra población por no observar, en el análisis multivariante, un aumento del riesgo significativo.

Aunque nuestros datos no llegan a ser concluyentes en el análisis multivariante, sí que coinciden con lo publicado hasta la fecha respecto a la influencia del patrón difuso en el pronóstico del MM objetivado por RMN **(155,156)**. De modo que, aunque el patrón difuso no se considera actualmente un criterio de MM sintomático, en las últimas recomendaciones del IMWG, su presencia ha alcanzado mayor relevancia. De esta manera, y debido a la asociación de la presencia de patrón difuso con un peor pronóstico, se recomienda conocer su estado en los casos en los que existe un paciente con un plasmocitoma solitario y, su presencia, se debe tener en cuenta en el seguimiento del MM quiescente **(126)**. Estas consideraciones, junto con los datos publicados y nuestros resultados, nos hacen pensar que la determinación de la presencia o no del patrón difuso, irá ganando protagonismo en los próximos años e incluso, su presencia podría, eventualmente, y en un futuro próximo formar parte de los criterios definitorios de mieloma.

Otro dato a favor de este argumento, es que detectamos una relación estadísticamente significativa entre presentar un patrón de afectación difuso por RMN-DWI y tener una infiltración por células plasmáticas en médula ósea superior a un >60%, hallazgo aceptado recientemente como un criterio de tratamiento (añadido en 2014). Precisamente, esta infiltración plasmática >60%, fue una variable de aumento de riesgo de progresión que mantuvo la significación en nuestro análisis multivariante.

#### **2.4 Analizar los datos de SLP en relación a la enfermedad ósea presente o ausente a los tres meses de realizarse un TASPE y realizar un análisis comparativo con los datos obtenidos mediante PET-TC**

Uno de los valores añadidos de la PET-TC sobre otras técnicas es la capacidad de detectar focos activos de enfermedad tras finalizar el tratamiento, incluso en pacientes con RC estricta. El estado de la EMR cada vez va tomando mayor relevancia como objetivo a analizar los ensayos clínicos, motivo entre otros, por lo que se continúan perfeccionando las técnicas para su detección. No obstante, a día de hoy la EMR positiva por imagen no está suponiendo modificaciones en la práctica clínica.

Para demostrar que RMN-DWI y PET-TC son técnicas equiparables en su capacidad diagnóstica, también nos proponemos objetivar su correlación en la capacidad para detectar EMR y el valor pronóstico que esto aporta, midiendo la SLP en cada caso.

Puesto que uno de los problemas que observamos para determinar el pronóstico fue que la población era muy heterogénea en cuanto al tratamiento, decidimos limitar el estudio a los pacientes que habían recibido TASPE y no habían recibido consolidación ni mantenimiento.

En este subconjunto, encontramos una edad media menor (54 años) debido a que sólo se seleccionaron pacientes que hubieran recibido TASPE. Destacar que apenas se ven representados pacientes de alto riesgo (11% ISS III y 0% R-ISS III) probablemente por el reducido tamaño muestral (n=17). El tamaño muestral se calculó en base al objetivo primario del estudio y por tanto no fue adecuado para obtener una población representativa en la fase de seguimiento.

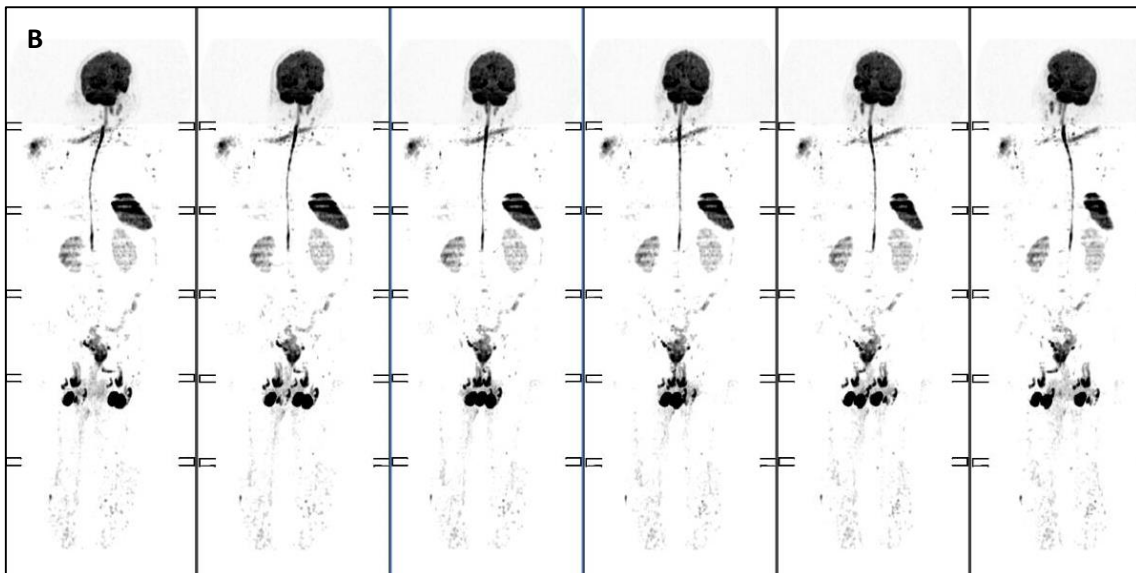
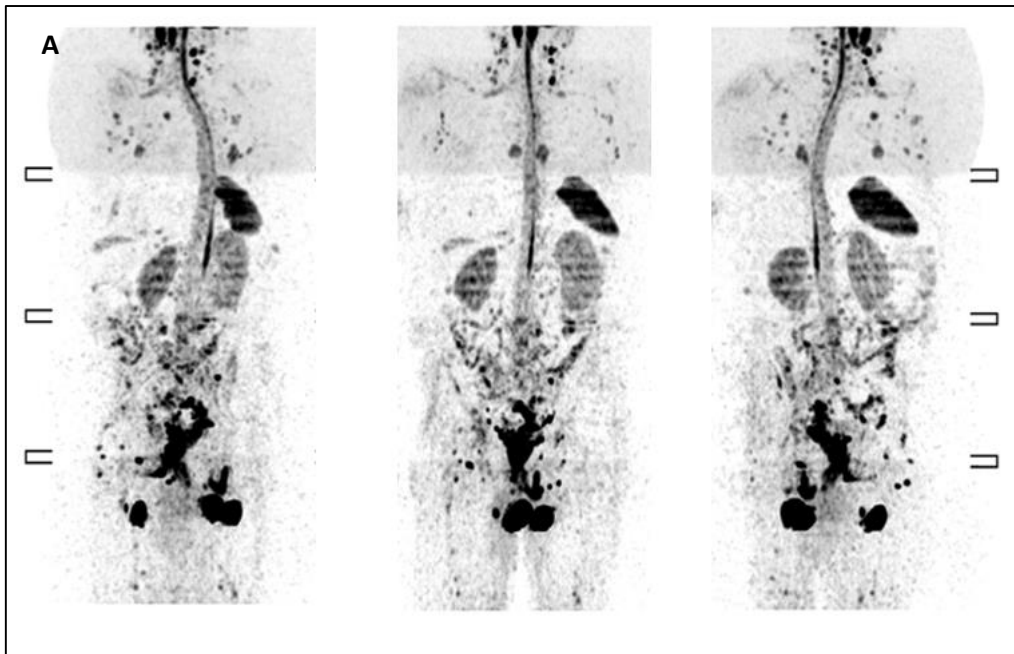
La concordancia entre PET-TC y RMN-DWI para el diagnóstico de la EMR fue muy baja, y no se obtuvo significación estadística.

El análisis de SLP en pacientes con EMR detectada por CMF no mostró diferencias significativas entre los grupos, al contrario de lo publicado **(188)**, lo que probablemente esté en relación con el bajo número de casos analizados.

Tampoco se obtuvieron diferencias significativas entre los pacientes con EMR por PET-TC positiva y negativa. Nuestro grupo de pacientes con EMR positiva obtuvo una SLP mediana de 28 meses. Este resultado es inferior a lo reportado en estudios de EMR por imagen con PET-TC. El estudio de Zamagni, de carácter prospectivo y gran tamaño muestral, presentó para los pacientes con EMR positiva por PET-TC una SLP de 46 meses **(146)**. Las diferencias con nuestro estudio que pueden justificar estas cifras son que en el estudio italiano, los pacientes recibieron tratamiento de mantenimiento y todos recibieron IMIDs en la inducción, a diferencia de un 47% que recibió IMIDs y un 9.7% mantenimiento en nuestra población. Además, la mediana de seguimiento también fue mayor (65 meses).



Respecto a la EMR por RMN-DWI, se objetivó que los pacientes con EMR negativa por RMN-DWI presentan una SLP significativamente mayor a los que tienen EMR positiva (28 meses vs no alcanzada).



*Imagen 6.11 Imágenes de cuerpo entero del mapa de ADC y posterior inversión en la escala de grises A) Paciente con afectación focal y difusa al diagnóstico B) Mismo paciente con resolución de la afectación (EMR negativa por imagen) tras el TASPE.*

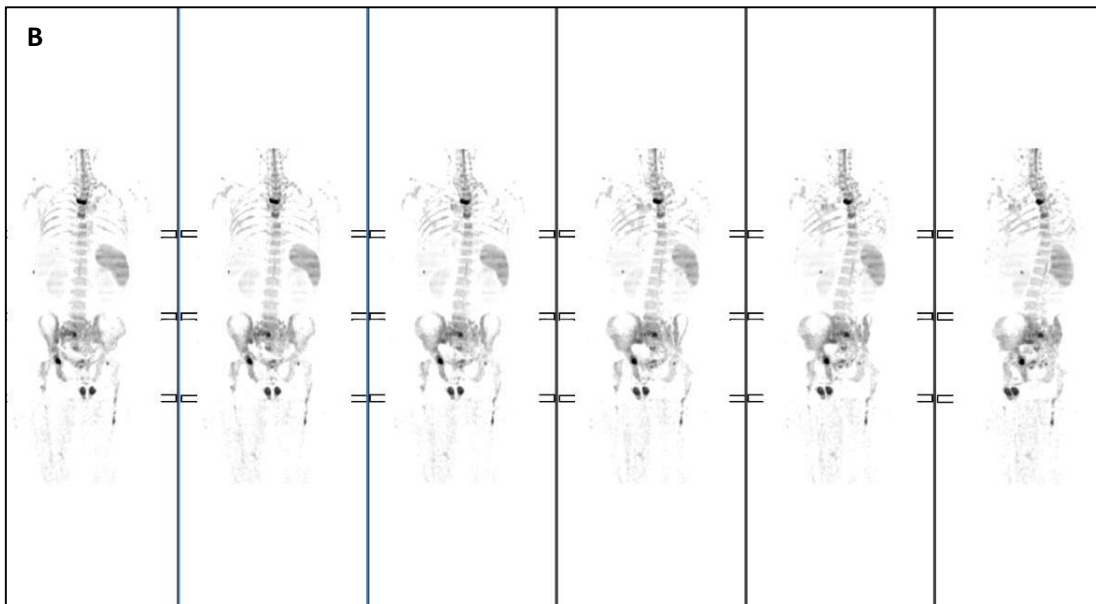
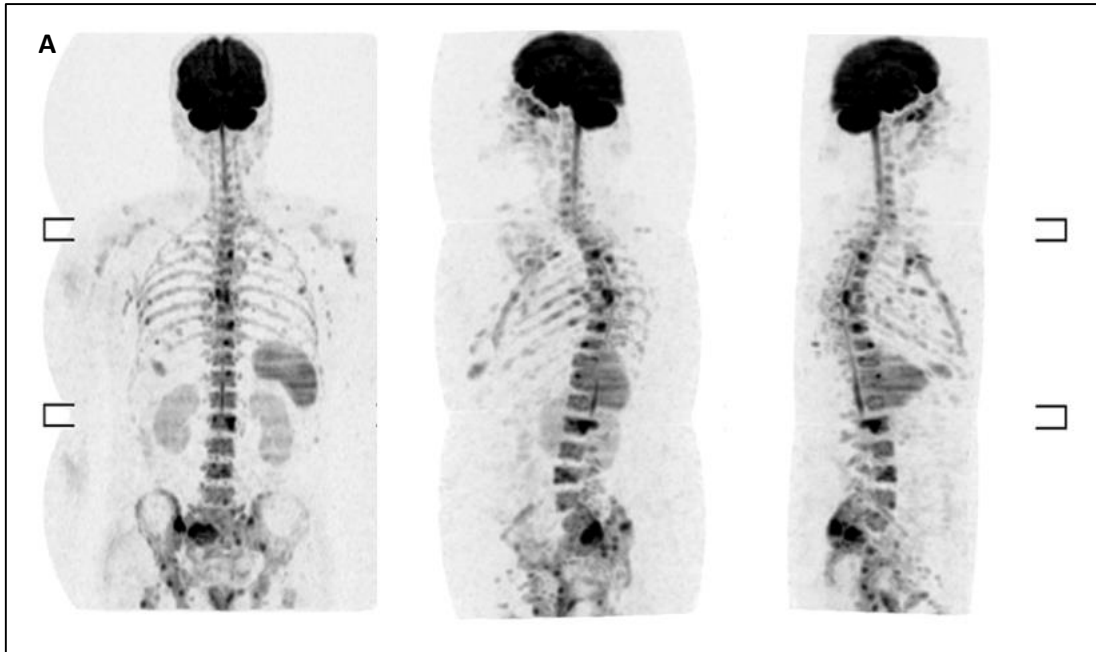


Imagen 6.12 Imágenes de cuerpo entero del mapa de ADC y posterior inversión en la escala de grises de un paciente con EMR positiva por RMN-DWI A) Afectación focal y difusa al diagnóstico. B) Persistencia de lesiones focales (EMR positiva por imagen) tras el TASPE.

El hecho de que sólo hayamos sido capaces de detectar las diferencias por RMN-DWI tal vez sea indicativo de que es una técnica más sensible para detectar la EMR, como se sugiere en el estudio de *Rasche*, dónde la RMN-DWI detecta más EMR positiva que la PET-TC, sin llegar a apreciarse diferencias en la SLP entre pacientes con EMR positiva por PET-TC y por RMN-DWI (158). En ese estudio, la SLP para los pacientes con EMR positiva

por imagen fue de 36 meses y en el nuestro de 28 meses. Achacamos la diferencia en este caso a que el estudio de *Rasche* sólo realizó el análisis en pacientes que alcanzaron RC y nosotros analizamos todos los pacientes, independientemente de la respuesta. La mediana de seguimiento fue similar a la de nuestro estudio.

El trabajo de *Rasche*, que cuenta con un gran tamaño muestral (n=168) y es el mayor referente, ha realizado subanálisis en función del ISS y en combinación con la presencia de EMR por CMF, observando que independientemente del índice de riesgo, la RMN-DWI mantiene valor pronóstico propio y que discrimina dos grupos de riesgo entre los pacientes con EMR negativa por CMF. Nosotros también hemos podido detectar que se observan diferencias entre los grupos de riesgo R-ISS (el grupo III no se vio representado). En cambio, no hemos observado el valor de la combinación con la CMF debido al pequeño tamaño muestral.

Por lo tanto, estos datos, refuerzan la hipótesis de que la RMN-DWI y la PET-TC aportan información pronóstica en el seguimiento del MM, y nuestro estudio demuestra que la EMR por RMN-DWI es un método muy sensible y útil para estimar el riesgo de recaída.

### **3. PET-TC vs RMN-DWI ¿Podemos elegir una técnica?**

Tras analizar nuestros resultados, volvemos a realizar la pregunta que ya planteamos en la introducción de este trabajo. No pretendemos excluir ninguna técnica, sino incorporar las técnicas de forma secuencial en función de los hallazgos.

Nuestra propuesta es realizar de forma inicial RMN-DWI a todos los pacientes con MM sintomático de nuevo diagnóstico. Los argumentos, en función de lo que se pretende diagnosticar son los siguientes:

- 1) EDM: La RMN-DWI tiene una sensibilidad similar a la PET-TC y una especificidad posiblemente menor. La probabilidad de que un resultado negativo sea falso es mucho menor que la probabilidad de que un resultado positivo sea falso (razón verosimilitud positiva 2.3 Vs razón verosimilitud negativa 7.4). Realizando primero RMN-DWI si obtuviésemos un resultado negativo, no necesitaríamos realizar ninguna otra técnica, ya que la seguridad en ese resultado es muy alta. Si el resultado en cambio fuese positivo, podríamos realizar la PET-TC si clínicamente fuera relevante (y no existiese evento definitorio de MM asociado).

- 2) EEM: La RMN-DWI tiene una alta sensibilidad y especificidad con razones de verosimilitud tanto negativa como positiva que aportan mucha seguridad en los diagnósticos de EEM.
- 3) Fracturas óseas: Es la técnica de referencia. La adición de la técnica de difusión, mejora la caracterización del edema óseo en torno a la fractura, lo que ayuda a conocer si es aguda, subaguda o crónica. La concordancia con la PET-TC es débil.
- 4) Patrón de afectación ósea difuso: Es un diagnóstico que carece de valor cuando se utiliza en la PET-TC pero que ha demostrado valor pronóstico cuando se diagnostica por RMN, que es la técnica de referencia. Al añadir la técnica de difusión, se mantiene este carácter pronóstico.
- 5) Compresión medular: Esta complicación del MM precisa de la realización de la RMN para su diagnóstico, es la técnica de referencia. No formaba parte de nuestros objetivos pero es una razón más para utilizar la RMN-DWI.
- 6) Valor pronóstico: Tanto con PET-TC como con RMN se han descrito diferentes puntos de corte para el número de lesiones focales que implican un peor pronóstico. La RMN-DWI también podría tener este valor pronóstico, aunque no hemos podido demostrarlo. No obstante, el objetivo cuando se realizan las técnicas de imagen al diagnóstico del MM en la práctica clínica, es valorar la presencia de EDM y EEM. Por eso, no vemos que el hecho no haber demostrado implicación pronóstica al diagnóstico sea un motivo para no realizar RMN-DWI. Además, es posible que con el aumento de tamaño muestral, en un futuro, demostremos también la asociación de la RMN-DWI positiva al diagnóstico con un peor pronóstico.
- 7) Radiación ionizante: Cabe recordar, que la RMN-DWI es una prueba que no utiliza radiaciones ionizantes, a diferencia de la PET-TC. Aunque la parte TC es de baja dosis, no deja ser una fuente de radiación. Este hecho es clave por ejemplo en gestantes con neoplasias hematológicas, en las que no tendríamos alternativa a la RMN para el estadiaje.

Para el seguimiento del MM, proponemos también realizar RMN-DWI a los tres meses del TASPE por los siguientes motivos:

- 1) Al ser nuestra prueba de diagnóstico, todos los pacientes tendrán un estudio comparativo con RMN-DWI, pero no todos lo tendrán con PET-TC.
- 2) Hemos observado diferencias significativas en cuanto a SLP en los pacientes que presentan una EMR por RMN-DWI a los tres meses del TASPE.

## **G. Conclusiones**

1. La RMN-DWI es una técnica tan sensible como la PET-TC en la detección de Eventos definitorios óseos de mieloma múltiple.
2. La RMN-DWI es una técnica tan sensible y específica como la PET-TC para la valoración de la enfermedad extramedular en el mieloma múltiple.
3. La RMN-DWI y la PET-TC obtienen resultados discordantes en la detección de la afectación ósea difusa y las fracturas óseas.
4. La enfermedad mínima residual por imagen detectada por RMN-DWI es capaz de predecir una menor supervivencia libre de progresión y mayor riesgo de recaída a los 3 meses de la realización de un TASPE en pacientes con MM.
5. La RMN-DWI es una técnica más útil que la PET-TC en el manejo integral del paciente con MM, ya que es equivalente en la detección de eventos definitorios óseos y enfermedad extramedular, es superior en el diagnóstico de la enfermedad difusa, fracturas óseas y compresión medular y también es un predictor de recaída tras el TASPE.

## REFERENCIAS

- 1) Shaji K. Kumar, Vincent Rajkumar, Robert A. Kyle et al. Multiple myeloma. *Nature reviews*. 2017 Jul 17; 17046 (3): 1-20.
- 2) Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016;43(6):676-681. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.11.004
- 3) Bladé J, Boada A, Borrás JM, et al. Situación actual y retos del mieloma múltiple en España. *EY* 2018.
- 4) Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003 Jan;78(1):21-33.
- 5) Davidow KA, Walter AW, Kolb EA. Bone marrow transplant and pediatric multiple myeloma. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66:e27528
- 6) Murray M, Tuchman S. Non-secretory multiple myeloma: from biology to clinical management. *OncoTargets and Therapy* 2016;9 7583–759
- 7) Larson D, Kyle RA, Rajkumar SV. Prevalence and Monitoring of Oligosecretory Myeloma. *N Engl J Med* 2012. Aug; 367;6 580-581.
- 8) Sevcikova S, Minarik J, Stork M, Jelinek T, Pourc L, Hajek R et al. Extramedullary disease in multiple myeloma – controversies and future directions. *Blood Reviews* 36 (2019) 32–39
- 9) Caers J, Paiva B, Zamagni E, Leleu X, Bladé J, Kristinsson SY et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *Caers et al. Journal of Hematology & Oncology* (2018) 11:10
- 10) Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Oct 3;93(19):1479-83.
- 11) Bacyka D, Gudzenko N, Dyagil I. Incidence of multiple myeloma among cleanup workers of the Chernobyl accident and their survival. *Exp Oncol* 2016 Dec. 38;4 267-271.
- 12) Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer*. 2002 Mar;2(3):175-87.

- 13) Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17;364(11):1046-60.
- 14) Furukawa Y, Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. *Int J Clin Oncol*. 2015 Apr.
- 15) Zamagni E, Cavo M, Fakhri B et al. Bones in Multiple Myeloma: Imaging and Therapy. *Asco educational Book* 2018. 638-646.
- 16) Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):553-68.
- 17) Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *Eur J Haematol*. 2006 Nov;77(5):378-86.
- 18) Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of highdose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 15;49(8):1211-25.
- 19) Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20;28(33):497684.
- 20) Bladé J, Rosiñol L. Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007 Dec;21(6):1231-46.
- 21) Badar T, D'Souza A et al. Recent advances in understanding and treating immunoglobulin light chain amyloidosis. 2018 Aug F1000 Faculty Rev:1348.
- 22) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390.
- 23) Kyle RA, Child A, Anderson K et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology*, 2003, Nov 121, 749–757.
- 24) Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-48
- 25) Katodritou E, Kastritis E, Gatt M, Cohen YC, Avivi I, Pouli A et al. Real-world Data on Incidence, Clinical Characteristics and Outcome of Patients with Macrofocal Multiple Myeloma



(MFMM) in the Era of Novel Therapies: A study of the Greco-Israeli Collaborative Myeloma Working Group. *Am J Hematol.* 2020 May;95(5):465-471

26) Litwin CM, Anderson SK. Comparison of capillary zone and immunosubtraction with agarose gel and immunofixation electrophoresis for detecting and identifying monoclonal gammopathies. *Am J Clin Pathol.* 1999 Sep;112(3):411-7.

27) Willrich M, Katzmann J. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54(6): 907–919

28) Willrich M, Katzmann JA. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54(6): 907–919.

29) Dimopoulos MA, Kyle R et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood.* 2011 May, (17) 4701-4705.

30) Argyropoulos CP, Shan C. Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases. *Front. Med* 2017 Jun. 4:73 1-26.

31) Dimopoulos MA, Kastritis E et al. The International Scoring System (ISS) for multiple myeloma remains a robust prognostic tool independently of patients' renal function. *Annals of Oncology* 2012 Jun 23: 722–729.

32) Woessner Casas, S y Florensa Brichs, L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. Quinta edición. Barcelona. Grupo acción médica. 2006.

33) Greipp P, Leong T, Bennett J et al. Plasmablastic Morphology, An Independent Prognostic Factor With Clinical and Laboratory Correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Myeloma Trial E9486 Report by the ECOG Myeloma Laboratory Group. *Blood* 1998 Apr. 91 (7) 2501-2507.

34) San Miguel JF, Gutiérrez N et al. Conventional Diagnostics in Multiple Myeloma. *European Journal of Cancer* 2006 Jun. 1510-1519.

35) Nadav L, Katz BZ et al. Diverse niches within multiple myeloma bone marrow aspirates affect plasma cell enumeration. *British Journal of Haematology.* 2006 Jun, (133). 530–532

36) Paiva B, Martínez-López J, Vidriales MB et al. Comparison of Immunofixation, Serum Free Light Chain, and Immunophenotyping for Response Evaluation and Prognostication in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2011Apr (29) 1627-1633.

- 37) San Miguel JF, García-Sanz R et al. Immunophenotype and DNA cell content in multiple myeloma. *Baillire's Clinical Haematology* 1995 Dec. 8, (4) 735-759.
- 38) A.M. Rajan, S.V. Rajkumar. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice, *Blood Cancer Jun.* (2015) e365.
- 39) Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel PL, Chesi M, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res.* 2004 Feb 15;64(4):1546-58.
- 40) Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016 Jun 16;127(24):2955-62
- 41) Kumar S, Kaufman J, Gasparetto C et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood.* 2017. Nov; 130 (22): 2401-2409.
- 42) Boyd K, Ross FM, Chiecchio L et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia.* 2012 February ; 26(2): 349–355.
- 43) Hyun A, Jung, Mi-Ae Jang MD et al. Clinical Utility of a Diagnostic Approach to Detect Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: A Single Institution Experience. *Annals of laboratory medicine.* 2017 Mar. 196-203
- 44) Ryland G, Jones K, Chin M et al. Novel genomic findings in multiple myeloma identified through routine diagnostic sequencing. *J Clin Pathol* 2018 (0)1–5.
- 45) Kastiris E, Dimopoulos MA. Recent advances in the management of AL Amyloidosis. *British Journal of Haematology,* 2016 (172) 170–186
- 46) Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975 Sep;36(3):842-54.
- 47) Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. [Corrección publicada en *Hematol J.* 2004;5(3):285]. *Hematol J.* 2003;4(6):379-398.

- 48) Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 May 16;23(15):3412-20. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):6281. Harousseau, JeanLuc [corrected to Avet-Loiseau, Herve].
- 49) Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2863-9.
- 50) Gavriatopoulou M, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. How I treat elderly patients with plasma cell dyscrasias. *Aging (Albany NY)*. 2018 Dec 18;10(12):4248-4268.
- 51) San Miguel JF, García-Sanz R. Prognostic features of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):569-83. 97.
- 52) Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015 Mar 26;125(13):2068-74. Erratum in: *Blood*. 2016 Mar 3;127(9):1213.
- 53) San Miguel JF, González M, Gascón A, Moro MJ, Hernández JM, Ortega F, et al. Immunophenotypic heterogeneity of multiple myeloma: influence on the biology and clinical course of the disease Castellano-Leones (Spain) Cooperative Group for the Study of Monoclonal Gammopathies. *Br J Haematol*. 1991 Feb;77(2):185-90.
- 54) Gonsalves WI, Morice WG, Rajkumar V, Gupta V, Timm MM, Dispenzieri A, et al. Quantification of clonal circulating plasma cells in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2014 Nov;167(4):500-5
- 55) Lu YY, Chen JH, Lin WY, et al. FDG PET or PET/CT for detecting intramedullary and extramedullary lesions in multiple Myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2012; 37(9): 833-7
- 56) Shaughnessy JD Jr, Zhan F, Burington BE, Huang Y, Colla S, Hanamura I, et al Stewart. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood*. 2007 Mar 15;109(6):2276-84. Epub 2006 Nov 14.

- 57) Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, Van Loo P, Alexandrov LB, Martincorena I et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2014;5:2997.
- 58) Ayman S, Mahindra A et al. Hematopoietic Cell Transplant Comorbidity Index is predictive of survival after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 March ; 20(3): 402–408
- 59) Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood.* 2015May 14;125(20):3076-84.
- 60) Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study *Lancet.* 2019;394(10192):29-38.
- 61) Maybury B, Cook G, Pratt G et al. Augmenting Autologous Stem Cell Transplantation to Improve Outcomes in Myeloma. *Biology of bone marrow transplantation.* 2016 Nov 22 (11) 1926-1937.
- 62) Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood.* 2014 Aug 7;124(6):882-90.
- 63) McCarthy P, Holstein SA, Petrucci MT et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2017 Jun (35) 3279-3289.
- 64) Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact. of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2259-66.
- 65) Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2018;378(6):518-528.
- 66) Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 4;371(10):906-17.

- 67) Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519-527.
- 68) Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2017 April ; 92(4): 578–598.
- 69) D’Agostino M, Salvini M, Palumbo A et al. Novel investigational drugs active as single agents in multiple myeloma. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2017 Apr. 1354-3784.
- 70) Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. How We Manage Patients with Plasmacytomas. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2018 Apr.
- 71) Lonial S, Lee HS, Badros A, Trudel S, Nooka AJ, Chari A et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):207-221.
- 72) Franssen L, Mutis T, Lokhorst M et al. Immunotherapy in myeloma: how far have we come? *Ther Adv Hematol* 2019, (10): 1–19
- 73) Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1726-1737.
- 74) Panitsas F, Kothari J, Vallance G, Djebbari F, Ferguson L, Sultanova M et al. Treat or palliate: outcomes of very elderly myeloma patients. *Haematologica*. 2018 Jan;103(1):e32-e34.
- 75) Saad F, Lipton A, Cook R, et al. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007;110:1860-1867.
- 76) Mateos MV, Fink L, Koneswaran N, Intorcchia M, Giannopoulou C, Niepel D et al. Bone complications in patients with multiple myeloma in five European countries: a retrospective patient chart review. *BMC Cancer*. 2020 Mar 3;20(1):170.
- 77) Toscani D, Bolzoni M, Ferretti M, Palumbo C and Giuliani N. Role of Osteocytes in Myeloma Bone Disease: Anti-sclerostin Antibody as New Therapeutic Strategy. *Front. Immuno* 2018. (9). 2467. 1-10.

- 78) Adamika J, Galsona D, Roodman D. Osteoblast suppression in multiple myeloma bone disease. *Journal of Bone Oncology* 2018 (13) 62-70.
- 79) Taube T, Beneton MN, McCoskey EV, Rogers S et al. Abnormal bone remodelling in patients with myelomatosis and normal biochemical indices of bone resorption. *Eur J Haematol* 1992;49:192-8.
- 80) Terpos E, Christoulas d, Gavriatopoulou M. Biology and treatment of myeloma related bone disease. *Metabolism clinical and experimental* 2018 (80) 80-90.
- 81) Jakob C, Goerke A, Terpos E, Sterz J, Heider U, Kühnhardt D, et al. Serum levels of total RANKL in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009 Dec;9(6):430-5
- 82) Terpos E, Kastiris E, Christoulas D, Gkotsamanidou M, Eleutherakis-Papaiakovou E et al. Circulating activin-A is elevated in patients with advanced multiple myeloma and correlates with extensive bone involvement and inferior survival; no alterations post-lenalidomide and dexamethasone therapy. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23(10):2681-6. Epub 2012 Apr 6.
- 83) Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, Siegel D et al. IMWG. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*. 2009 Sep;23(9):1545-56.
- 84) D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *British Journal of Haematology* 2007, 137, 49–63
- 85) Clark MS, Howe BM, Glazebrook KN, & Mauerman, Broski SM. Osteolytic-variant POEMS syndrome: an uncommon presentation of Bosteosclerotic myeloma. *Skeletal Radiol* (2017) 46:817–823.
- 86) Pianko MJ, Terpos E, Roodman GD, Divgi CR, Zweegman S, Hillengass J, Lentzsch S. Whole body lowdose computed tomography and advanced imaging techniques for multiplemyeloma bone disease. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 1;20(23):5888-97
- 87) Hillengass J, Mouloupoulos LA, Delorme S, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer Journal* 2017;7:e599
- 88) Ippolito D, Besostri V, Bonaffini PA, et al. Diagnostic value of whole-body low dose computed tomography (WBLDCT) in bone lesions detection in patients with multiple myeloma (MM). *Eur J Radiol*. 2013; 82:2322-2327

- 89) Blodgett TM, McCook BM, Federle MP. Positron emission tomography/computed tomography: protocol issues and options. *Semin Nucl Med.* 2006 Apr;36(2):157-68.
- 90) Rasche L, Angtuaco E, McDonald JE, Buros A, Stein C, Pawlyn C, Thanendrarajan S et al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. *Blood.* 2017 Jul 6;130(1):30-34.
- 91) Nakamoto Y, Kurihara K, Nishizawa M, Yamashita K, Nakatani K, Kondo T, Takaori-Kondo A, Togashi K. Clinical value of 11C-methionine PET/CT in patients with plasma cell malignancy: comparison with 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 May;40(5):708-15.
- 92) Carreras DJL, Lapeña GL, Del Barrio CA. PET en Oncología. 1a Ed. Madrid: Editorial Nova Sidonia; 2002, p. 35-51.
- 93) 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 Dec;83(12):2203-2223.
- 94) Nanni C, Versari A, Chauvie S, Bertone E, Bianchi A, Rensi M, Bellò M, Gallamini A, Patriarca F Interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma (IMPeTUs): final results. IMPeTUs (Italian myeloma criteria for PET USE). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 May;45(5):712-719.
- 95) Takahashi M, Mosci C, Souza EM, Brunetto SQ, Etchebehere E, Santos AO et al. proposal for a Quantitative 18F-FDG pet/ct Metabolic parameter to Assess the intensity of Bone involvement in Multiple Myeloma. *Nature Scientific reports* (2019) 9:16429.
- 96) Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, Englaro E, Castellucci P, Geatti O, Tosi P 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 Jan;92(1):50-5.
- 97) Van Lammeren-Venema D, Regelink JC, Riphagen II, Zweegman S, Hoekstra OS, Zijlstra JM. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in assessment of myeloma-related bone disease: a systematic review. *Cancer* 2012; 118: 1971–81.
- 98) 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. *Clin Exp Med* 2015; 15: 1–18.

- 99) Sager S, Ergül N, Ciftci H, Cetin G, Güner SI, Cermik TF. The value of FDG PET/CT in the initial staging and bone marrow involvement of patients with multiple myeloma. *Skeletal Radiol.* 2011 Jul;40(7):843-7.
- 100) De Waal E, Glaudemans A, Schröder CP, Vellenga E, Slart R. Nuclear medicine imaging of multiple myeloma, particularly in the relapsed setting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2017) 44:332–341
- 101) Baur A, Stabler A, Bruning R, et al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology.* 1998;207:349-356
- 102) Takasu M, Tamura T, Kaichi Y, Tanitame K, Akiyama Y, Date S et al. Magnetic resonance evaluation of multiple myeloma at 3.0 Tesla: how do bone marrow plasma cell percentage and selection of protocols affect lesion conspicuity? *PLoS One.* 2014 Jan 28;9(1):e85931.
- 103) Dutoit JC, Verstraete KL. MRI in multiple myeloma: a pictorial review of diagnostic and post-treatment findings. *Insights Imaging.* 2016 Aug;7(4):553-69
- 104) Soffia P. Difusión por resonancia magnética: Bases y aplicaciones oncológicas en órganos extracraneales. *Rev Chil Radiol* 2009; 15 Supl (1): s17-s24.
- 105) Koutoulidis V, Papanikolaou N, Mouloupoulos LA. Functional and molecular MRI of the bone marrow in multiple myeloma. *Br J Radiol.* 2018 Jul;91(1088):20170389.
- 106) Dimopoulos MA, Hillengas J, Usmani S, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol.* 2015;33:657–664.
- 107) Lacognata C, Crimi F, Guolo A, Varin C, De March E, Vio S, Ponzoni A et al. Diffusion-weighted whole-body MRI for evaluation of early response in multiple myeloma. *Clin Radiol.* 2017 Oct;72(10):850-857.
- 108) Shortt CP, Carty F, Murray JG. The Role of Whole-Body Imaging in the Diagnosis, Staging, and Follow-Up of Multiple Myeloma. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2010 Mar;14(1):37-46
- 109) Basha MAA, Hamed MAG, Refaat R, AlAzzazy MZ, Bessar MA, Mohamed EM et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT and whole-body MRI before and early after treatment of multiple myeloma: a prospective comparative study. *Jpn J Radiol.* 2018 Jun;36(6):382-393.



- 110) Gariani J, Westerland O, Natas S, Verma H, Cook G, Goh V. Comparison of whole body magnetic resonance imaging (WBMRI) to whole body computed tomography (WBCT) or 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT (18F-FDG PET/CT) in patients with myeloma: Systematic review of diagnostic performan. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Apr;124:66-72.
- 111) Dinter DJ, Neff WK, Klaus J, Böhm C, Hastka J, Weiss C, Schoenberg SO, Metzgeroth G. Comparison of whole-body MR imaging and conventional X-ray examination in patients with multiple myeloma and implications for therapy. *Ann Hematol*. 2009 May;88(5):457-64.
- 112) Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, Schoenberg SO, Lang N, Bartl R, Reiser MF. Whole-Body MRI Versus Whole-Body MDCT for Staging of Multiple Myeloma. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Apr;190(4):1097-104.
- 113) Lai AYT, Riddell A, Barwick T, Boyd K, Rockall A, Kaiser M5 et al. Interobserver agreement of whole-body magnetic resonance imaging is superior to whole-body computed tomography for assessing disease burden in patients with multiple myeloma. *Eur Radiol*. 2020 Jan;30(1):320-327
- 114) Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA, McHugh J, O'Connell MJ, O'Gorman PJ, Eustace SJ. Whole-Body MRI Versus PET in Assessment of Multiple Myeloma Disease Activity. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Apr;192(4):980-6
- 115) Stecco A, Buemi F, Iannesi A, Carriero A, Gallamini A. Current concepts in tumor imaging with whole-body MRI with diffusion imaging (WB-MRI-DWI) in multiple myeloma and lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2018 Feb 12:1-11.
- 116) Singh S, Pilavachi E, Dudek A, Bray TJP, Latifoltojar A, Rajesparan K et al. Whole body MRI in multiple myeloma: Optimising image acquisition and read times. *PLoS One*. 2020 Jan 30;15(1):e0228424
- 117) Messiou C, Kaiser M. Whole body diffusion weighted MRI – a new view of myeloma. *Br J Haematol*. 2015 Oct;171(1):29-37.
- 118) Koppula B, Kaptuch J, Hanrahan CJ. Imaging of multiple myeloma: usefulness of MRI and PET/CT. *Semin Ultrasound CT MR*. 2013 Dec;34(6):566-77.
- 119) Muchtar E, Dagan A, Robenshtok E, Shochat T, Oniashvili N, Amitai I et al. Bone mineral density utilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Hematol Oncol*. 2017 Dec;35(4):703-710.

- 120) Hansford BG, Silbermann R. Advanced Imaging of Multiple Myeloma Bone Disease. 2018 Aug 7;9:436.
- 121) Chantry A, Kazmi M, Barrington S, Goh V, Mulholland N, Streetly M, Lai M, Pratt G. Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma. *Br J Haematol.* 2017 Aug;178(3):380-393.
- 122) Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, Hillengass J et al. Role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2017 Apr;18(4):e206-e217
- 123) Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J, Hielscher T, Drake M, Rajkumar SV et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer Journal* (2017) 7, e599
- 124) Caers J, Garderet L, Kortüm M, O'Dwyer ME, Van de Donk N, Binder M et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica* 2018 Volume 103(11):1772-1784.
- 125) Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U, Vonthein R, Trabold T, Heuschmid M, Pfannenberger C. Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *Eur J Radiol.* 2005 May;54(2):289-97.
- 126) 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 Jun;20(6):e302-e312.
- 127) Zamagni E, Cavo M, Fakhri B, Vij R, Roodman D. Bones in Multiple Myeloma: Imaging and Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018 May 23;38:638-646.
- 128) Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 20;33(6):657-64.
- 129) Hillengass J, Ayyaz S, Kilk K, Weber MA, Hielscher T, Shah R, Hose D, Delorme S, Goldschmidt H, Neben K. Changes in magnetic resonance imaging before and after autologous stem cell transplantation correlate with response and survival in multiple myeloma. *Haematologica.* 2012 Nov;97(11):1757-60.

- 130) Messiou C, Giles S, Collins DJ, West S, Davies FE, Morgan GJ, Desouza NM. Assessing response of myeloma bone disease with diffusionweighted MRI. *The British Journal of Radiology*, 85 (2012), e1198–e1203
- 131) Park HY, Kim KW, Yoon MA, Lee MH, Chae EJ, Lee JH et al. Role of whole-body MRI for treatment response assessment in multiple myeloma: comparison between clinical response and imaging respons. *Cancer Imaging*. 2020 Jan 30;20(1):14.
- 132) Jamet B, Bailly C, Carlier T, Touzeau C, Michaud AV, Mickael Bourgeois M et al. Imaging of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. *Cancers* 2020, 12, 486;
- 133) Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1606–10.
- 134) Kumar S, Glazebrook KN, Broski SM. Fludeoxyglucose F 18 PET/Computed Tomography Evaluation of Therapeutic Response in Multiple Myeloma. *PET Clin*. 2019 Jul;14(3):391-403.
- 135) Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is overrepresented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica*. 2012 Nov;97(11):1761-7.
- 136) Wang C, Wu L, Sun C, Zhang Y. Clinical relevance of PET/CT in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12(2):619-627
- 137) Griffin PT, Ho VQ, Fulp W, Nishihori T, Shain KH, Alsina M et al. A Comparison of Salvage Infusional Chemotherapy Regimens for Recurrent/Refractory Multiple Myeloma. *Cancer*. 2015 Oct 15;121(20):3622-30.
- 138) Thorsteinsdottir S, Gislason G, Aspelund T, Sverrisdottir I, Landgren O, Turesson I et al. Fractures and survival in multiple myeloma: results from a population-based study. *Haematologica*. 2020 Apr;105(4):1067-1073
- 139) Matsue K, Kobayashi H, Matsue Y. Prognostic significance of bone marrow abnormalities in the appendicular skeleton of patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2018 May 8;2(9):1032-1039.
- 140) Zambello R, Crimi F, Lico A, Barilà G, Branca A, Guolo A, Varin C, Vezzano R, Checuz L et al. Whole body low dose CT recognizes two distinct patterns of lytic lesions in multiple myeloma

patients with different disease metabolism at PET/ MRI. *Ann Hematol.* 2019 Mar;98(3):679-689.

141) Nanni C, Zamagni E. Fluorodeoxyglucose-PET/Computed Tomography as a Predictor of Prognosis in Multiple Myeloma. *PET Clin.* 2019 Jul;14(3):383-389.

142) Bartel TB, Haessler J, Brown TL, Shaughnessy JD Jr, van Rhee F, Anaissie E. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood.* 2009 Sep 3;114(10):2068-76

143) Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 2011; 118: 5989–95.

144) Lapa C, Lückerrath K, Malzahn U, Samnick S, Einsele H, Buck AK et al. 18 FDG-PET/CT for prognostic stratification of patients with multiple myeloma relapse after stem cell transplantation. *Oncotarget* 2014; 5: 7381–91.

145) Nanni C, Zamagni E, Celli M, et al. The value of 18F-FDG PET/CT after autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients affected by multiple myeloma (MM): experience with 77 patients. *Clin Nucl Med* 2013; 38: e74–79.

146) Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, et al. PET/CT improves the definition of complete response and allows to detect otherwise unidentifiable skeletal progression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4384–90.

147) Elliott BM, Peti S, Osman K, et al. Combining FDG-PET/CT with laboratory data yields superior results for prediction of relapse in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011; 86: 289–98.

148) Patriarca F, Carobolante F, Zamagni E, et al. The role of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose integrated with computed tomography in the evaluation of patients with multiple myeloma undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1068

149) Moreau P, Attal M, Karlin L, et al. Prospective evaluation of MRI and PET-CT at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial. *Blood* 2015; 126: 395.

150) Moreau P, Attal M, Caillot D, Macro M, Karlin L, Garderet L et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography

Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2911-2918

151) Alonso R, Cedena MT, Gómez-Grande A2, Ríos R, Moraleda JM, Cabañas V, Moreno MJ et al. Imaging and bone marrow assessments improve minimal residual disease prediction in multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2019 Aug;94(8):853-861

152) Lecouvet FE, Vande Berg BC, Michaux L, Malghem J, Maldague BE, Jamart J et al. Stage III multiple myeloma: clinical and prognostic value of spinal bone marrow MR imaging. *Radiology*. 1998 Dec;209(3):653-60

153) Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol*. 2007;25:1121-1128.

154) Lee SY, Kim HJ, Shin YR, Park HJ, Lee YG, Oh SJ. Prognostic significance of focal lesions and diffuse infiltration on MRI for multiple myeloma: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017 Jun;27(6):2333-2347.

155) Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Kastiris E, et al. Diffuse pattern of bone marrow involvement on magnetic resonance imaging is associated with high risk cytogenetics and poor outcome in newly diagnosed, symptomatic patients with multiple myeloma: a single center experience on 228 patients. *Am J Hematol*. 2012; 87:861-864.

156) Song MK, Chung JS, Lee JJ, Min CK, Ahn JS, Lee SM et al. Magnetic resonance imaging pattern of bone marrow involvement as a new predictive parameter of disease progression in newly diagnosed patients with multiple myeloma eligible for autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2014 Jun;165(6):777-85.

157) Zhang Y, Xiong X, Fu Z, Dai H, Yao F, Liu D. Whole-body diffusion-weighted MRI for evaluation of response in multiple myeloma patients following bortezomib-based therapy: A large single-center cohort study. *Eur J Radiol*. 2019 Nov;120:108695

158) Rasche L, Alapat D, Kumar M, Gershner G, McDonald J, Wardell CP et al. Combination of flow cytometry and functional imaging for monitoring of residual disease in myeloma. *Leukemia*. 2018 Dec 20.

159) Rasche L, Kumar M, Gershner G, Samant R, Van Hemert R, Heidemeier A et al. Lack of Spleen Signal on Diffusion Weighted MRI is associated with High Tumor Burden and Poor

Prognosis in Multiple Myeloma: A Link to Extramedullary Hematopoiesis? *Theranostics*. 2019 Jul 9;9(16):4756-4763.

160) Lecouvet FE, Boyadzhiev D, Collette L, Berckmans M, Michoux N, Triqueneaux P et al. MRI versus 18F-FDG-PET/CT for detecting bone marrow involvement in multiple myeloma: diagnostic performance and clinical relevance. *Eur Radiol*. 2020 Apr;30(4):1927-1937.

161) Shortt P, Gleeson T, Breen K.A. Whole-Body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity. 2009 *AJR Am. J. Roentgenol*. 192, 980–986.

162) Cascini GL, Falcone C, Console D. Whole-body MRI and PET/CT in multiple myeloma patients during staging and after treatment: personal experience in a longitudinal study. 2013 *Radiol. Med*. 118, 930–948.

163) Sachpekidis C, Mosebach J, Freitag MT, Wilhelm T, Mai EK, Goldschmidt H. Application of (18)F-FDG PET and diffusion weighted imaging (DWI) in multiple myeloma: comparison of functional imaging modalities. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2015;5(5):479-49

164) Pawlyn C, Fowkes S, Otero S, Jones JR, Boyd KD, Davies FE et al. Whole-body diffusion-weighted MRI: a new gold standard for assessing disease burden in patients with multiple myeloma? *Leukemia*. 2016 Jun;30(6):1446-8.

165) Chen J, Li C, Tian T, Xiao Q, Deng M, Hu H et al. Comparison of Whole-Body DWI and 18F-FDG PET/CT for Detecting Intramedullary and Extramedullary Lesions in Multiple Myeloma. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Sep;213(3):514-523.

166) Mohty M, Malard F, Mohty B, Savani B, Moreau P, Terpos E. The effects of bortezomib on bone disease in patients with multiple myeloma. *Cancer*. 2014 Mar 1;120(5):618-23

167) Terpos E, Christoulas D, Kastiris E, Katodritou E, Papatheodorou A, Pouli A et al. The combination of lenalidomide and dexamethasone reduces bone resorption in responding patients with relapsed/refractory multiple myeloma but has no effect on bone formation: final results on 205 patients of the Greek myeloma study group. *Am J Hematol*. 2014 Jan;89(1):34-40.

168) Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 20;31(18):2347-57

169) Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal

complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003 Oct 15;98(8):1735-44

170) Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):558-67.

171) Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):1989-99

172) Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8580-7.

173) Yee AJ, Raje NS. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. *Clin Interv Aging*. 2012;7:331-8.

174) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1125-32.

175) Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):370-381

176) Nasser SM, Sahal A, Hamad A, Elazzazy S. Effect of denosumab versus zoledronic acid on calcium levels in cancer patients with bone metastasis: A retrospective cohort study. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Dec;25(8):1846-1852.

177) Steinman RM, Bonifaz L, Fujii S, Liu K, Bonnyay D, Yamazaki S et al. The innate functions of dendritic cells in peripheral lymphoid tissues. *Adv Exp Med Biol*. 2005;560:83-97.

178) Pearsall RS, Canalis E, Cornwall-Brady M, Underwood KW, Haigis B, Ucran J et al. A soluble activin type IIA receptor induces bone formation and improves skeletal integrity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 May 13;105(19):7082-7.

179) Iyer SP, Beck JT, Stewart AK, Shah J, Kelly KR, Isaacs R et al. A Phase IB multicentre dose-determination study of BHQ880 in combination with anti-myeloma therapy and zoledronic

acid in patients with relapsed or refractory multiple myeloma and prior skeletal-related events. *Br J Haematol.* 2014 Nov;167(3):366-75.

180) McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2014 Jan 30;370(5):412-20.

181) Kyriakou C, Molloy S, Vrionis F, Alberico R, Bastian L, Zonder JA et al. The role of cement augmentation with percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures in multiple myeloma: a consensus statement from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Blood Cancer J.* 2019 Feb 26;9(3):27.

182) Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, Zonder J, Schechtman K, Tillman JB et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011 Mar;12(3):225-35.

183) Rudzianskiene M, Inciura A, Gerbutavicius R, Rudzianskas V, Macas A, Simoliuniene R et al. Single vs. multiple fraction regimens for palliative radiotherapy treatment of multiple myeloma: A prospective randomised study. *Strahlenther Onkol.* 2017 Sep;193(9):742-749

184) Messiou C, Collins JD, Morgan VA, De Souza NM. Optimising diffusion weighted MRI for imaging metastatic and myeloma bone disease and assessing reproducibility. *Eur Radiol.* 2011;21(8):1713-1718.

185) Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, Fuller L, Libshitz HI, Alexanian R. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol.* 1993;11(7):1311-1315.

186) Wale A, Pawlyn C, Kaiser M, Messiou C. Frequency, distribution and clinical management of incidental findings and extramedullary plasmacytomas in whole body diffusion weighted magnetic resonance imaging in patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2016;101(4):e142-e144.

187) Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, Cibeira MT, Jiménez R, Powles R. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3805-3812.

188) Paiva B, García-Sanz R, San Miguel JF. Multiple Myeloma Minimal Residual Disease. *Cancer Treat Res.* 2016;169:103-122.



