

Aportes de la tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa/ tomografía computada en el diagnóstico de compromiso extramedular por mieloma múltiple en Uruguay

EUGENIA LISSARRAGUE^a, MARÍA SOL FREGEIRO^a,
YEMILE BINSTOK^a, CAMILA BARLA^a, MANUEL CAVANI^a,
FELIPE FRACHIA^a, SABRINA RANERO¹,
LILIANA SERVENTE², ELOÍSA RIVA¹

^{18}F -fluorodesoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in extramedullary multiple myeloma

Background: ^{18}F -fluorodesoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET-CT) has a high sensitivity and specificity to detect medullary and extramedullary lesions in multiple myeloma (MM). **Aim:** To describe the findings of PET-CT in extramedullary multiple myeloma (EMM) at diagnosis and at relapse, and correlate its results with clinical variables, response to treatment and survival. **Materials and Methods:** Review of medical records and PET-CT reports of 39 patients with multiple myeloma (MM) who had at least one PET-CT study, treated between January 1, 2015, and January 1, 2019 at a clinical hospital. **Results:** The Standard Uptake Values for each hypermetabolic lesion were not described in PET-CT reports. Fifteen patients had an EMM and in eight, without a previous clinical suspicion, PET-TC lead to the diagnosis. The mortality rate in the 39 patients with MM was 46%. Sixty seven percent of deaths occurred in patients with EMM. **Conclusions:** PET-TC was useful to diagnose EMM. However, a standardization in PET-CT reports would be required to unify criteria. As previously reported, EMM had a greater aggressiveness and lower survival.

(Rev Med Chile 2022; 150: 199-205)

Key words: Fluorodeoxyglucose F18; Magnetic Resonance Imaging; Multiple Myeloma; Positron Emission Tomography Computed Tomography.

El mieloma múltiple (MM) representa 1% de las neoplasias a nivel mundial, y, aproximadamente, 10% de las enfermedades hematológicas malignas¹. Se calcula una incidencia estimada de 4 casos cada 100.000 personas por año para Estados Unidos de Norteamérica, con un aumento en la sobrevida global, que alcanza actualmente los 6 a 8 años^{1,2}.

El mieloma múltiple extramedular (MME) se define como la diseminación o depósito de células neoplásicas clonales hacia sitios anatómicos alejados de la médula ósea (MO)³. Su incidencia varía entre 6 y 20%, siendo superior en la recaída de la enfermedad⁴. La importancia de reconocer y diagnosticar el MME radica en que, por su agresividad y pronóstico adverso,

¹Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

²Departamento Clínico de Imagenología. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

^aEstudiante de la carrera de Doctor en Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 14 de septiembre de 2020, aceptado el 19 de julio de 2021.

Correspondencia a:

Dra. Eloisa Riva.

Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. UDELAR. Montevideo, Uruguay. eloisariva@hotmail.com

requiere un tratamiento y control de respuesta distinto^{4,5}.

La supervivencia general de los pacientes con MM ha aumentado significativamente en la última década debido a las nuevas estrategias terapéuticas. En consecuencia, ha habido un incremento sustancial en la detección de recaídas, incluyendo los sitios extramedulares⁶.

La correcta evaluación de la infiltración de la médula ósea, la identificación de lesiones óseas y de enfermedad extramedular son cruciales en la valoración del MM⁷.

En la evaluación ósea, la radiografía convencional (Rx) ya no es una técnica recomendada, por su baja sensibilidad en la detección de lesiones líticas. La tomografía computada (TC) posee mayor sensibilidad y especificidad que la Rx para detectar lesiones osteolíticas de pequeño tamaño, así como de partes blandas⁸. Como desventaja, utiliza radiaciones ionizantes a mayores dosis que la Rx y no es útil para evaluar la respuesta al tratamiento^{8,9}. La resonancia magnética (RM) es la técnica de elección para el diagnóstico de plasmocitoma solitario y para evaluar el compromiso neurológico de la enfermedad. Tiene como ventaja, la mayor resolución espacial y de contraste, mayor capacidad de detección de lesiones en MO y no uso de radiaciones ionizantes. La tomografía por emisión de positrones/tomografía computada (PET-CT) es una técnica no invasiva que combina información anatómica y funcional en un mismo equipo, PET y TC. De esta forma se pueden detectar lesiones óseas, extraóseas y de la MO en un tiempo razonable y en un único procedimiento⁸. Existen varios radiotrazadores. El más utilizado en MM es el ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDC), un marcador análogo de la glucosa, que detecta tanto

lesiones tumorales como tejidos o lesiones benignas con alta captación de glucosa. En este texto, siempre que se alude a PET-TC nos referimos al radiotrazador ¹⁸F-FDG, a menos que se indique lo contrario. Para evaluar el grado de captación de las lesiones se utiliza el índice semicuantitativo de captación del trazador en una determinada lesión (SUV) y un análisis cualitativo visual, comparando la captación de la lesión con la de otros tejidos, fundamentalmente el hígado¹⁰.

En la Tabla 1 se resumen las principales características de cada técnica de imagen.

PET-TC tiene una sensibilidad (59-85%) y una especificidad (75-92%) relativamente alta para la detección de enfermedad medular y extramedular, teniendo una sensibilidad significativamente más alta para la detección de esta última¹¹. A su vez, proporciona mayor información para detectar compromiso óseo (lesiones líticas), infiltración de MO, predecir el pronóstico y evaluar la respuesta al tratamiento comparado con la Rx convencional. Es el estudio de referencia para evaluar y monitorear la respuesta al tratamiento, por su capacidad para distinguir entre los sitios metabólicamente activos de los inactivos¹². Su utilidad postrasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH) se debe a que muestra de manera temprana la normalización de los hallazgos imagenológicos, asociándose con mayor supervivencia libre de enfermedad¹¹. La positividad en PET-TC puede ser usada como marcador de actividad de la enfermedad, reduciendo potencialmente la necesidad de biopsias de MO seriadas para monitorizar la respuesta terapéutica y predecir fracturas patológicas¹¹.

En la actualidad, el nuevo consenso de imagen del *International Myeloma Working Group*

Tabla 1. Comparación entre las diferentes técnicas de imagen

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

*Relacionado a uso de medio de contraste.

(IMWG) del año 2019 propone realizar el PET-TC en MM cuando la TC de cuerpo entero o la RM no identifican signos de lesiones líticas u osteoporosis, o existen contraindicaciones para las mismas o estas no son factibles. En el seguimiento, permite evaluar la respuesta al tratamiento y la progresión y evolución de la enfermedad. En pacientes con lesiones residuales detectadas por PET-TC, se recomienda su realización anual para detectar progresión precozmente¹³. Las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan realizar la evaluación imagenológica inicial por TC de cuerpo entero de baja dosis o PET-TC⁶.

Desde el año 2010, en Uruguay, la realización de PET/TC es exclusivamente en el Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM) lo que posee un efecto unificador en términos de calidad. Sin embargo, no hay datos publicados sobre la utilidad del PET-TC en pacientes con MM en nuestro país.

Objetivos

Describir los hallazgos de la ¹⁸F-FDG PET/TC en el compromiso extramedular por mieloma múltiple, tanto en la estadificación al debut como en la recaída, y correlacionarlos con variables clínicas, de respuesta al tratamiento y sobrevida.

Materiales y Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de la Unidad de Gammapatías Monoclonales del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años con MM activo a los que se realizó PET-TC en el período comprendido entre 1° de enero de 2015 y 1° de enero de 2019.

En Uruguay, las indicaciones del PET-TC en MM con cobertura por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) según la normativa de septiembre de 2017 son: Plasmocitoma solitario o gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), en quienes los estudios de imagen convencionales no permitan descartar con seguridad el MM y en los pacientes con MM en que luego de la evaluación convencional persisten dudas y este estudio determine modificar la conducta terapéutica¹⁴.

Se analizaron los resultados de PET en cuanto a frecuencia de lesiones hipercaptantes, lugar afectado, localización extramedular, SUV y número de lesiones.

Se compararon los hallazgos de pacientes con MM no extramedular (MMNE) y pacientes con MME. Si bien el objetivo del trabajo se centra en la técnica PET-TC, se comparó al debut el resultado de los distintos métodos imagenológicos utilizados.

Se creó una planilla de recolección de datos *ad hoc*, identificando a los pacientes según una codificación numérica aleatoria e incluyendo las variables clínicas y paraclínicas necesarias, con respuestas previamente codificadas

Para el análisis de datos se utilizó el *software* estadístico Epi info 7.2 para Windows (CDC inc, Atlanta, GA, USA). Se aplicaron test no paramétricos como chi cuadrado para comparar variables cualitativas y test de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas que no presentan distribución normal.

Respecto al protocolo PET-TC, todos los estudios se realizaron en un único centro PET, en equipos híbridos marca General Electric, modelos STE y 690 Discovery, de 16 y 64 cortes respectivamente. Los pacientes debieron cumplir al menos 6 horas de ayuno antes de la realización del estudio. Luego de la medida de la glucemia capilar se procedió a la inyección de 4,07 Mbq/Kg de ¹⁸F-FDG. Una hora después de la inyección, se adquirieron imágenes de PET en combinación con una TC según el protocolo de cuerpo entero. En ningún paciente se administró contraste oral o intravenoso.

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

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

Resultados

En el período mencionado se realizó PET-TC a 60 pacientes con planteo de MM. De ellos, 21 se excluyeron por diagnóstico de otras enfermedades hematológicas y no hematológicas (gammapatía monoclonal de significado incierto, MM latente, secundarismo óseo) o por no cumplir otros criterios de inclusión. En la Tabla 2 se resumen las características de la población estudiada.

Tabla 2. Características clínicas y paraclínicas de la población estudiada

Variable	Población global (n = 39)	MME (n = 15)	MMNE (n = 24)	Valor-p (comparación entre MME y MMNE)
Edad (años)				
Media	55	53	57	0,4497
Desvío estándar	14,0	14,9	13,4	
Rango	31-85	31-80	32-85	
Sexo N (%)				
Femenino	17 (43,6)	6 (40)	11 (45,8)	
Masculino	22 (56,4)	9 (60)	13 (54,2)	
Hemoglobina g/dl				
Media	10,0	10,0	10,0	0,6247
Desvío estándar	2,5	2,7	2,7	
Creatininemia mg/dL				
Media	1,5	1,7	1,3	0,4497
Desvío estándar	1,5	1,9	1,3	
Calcemia mg/dL				
Media	9,8	10,4	9,5	0,3864
Desvío estándar	1,4	1,9	0,8	
Tipo de MM N (%)				
Cadena liviana K	2 (5,1)	1 (6,7)	1 (4,2)	NS
Cadena liviana λ	2 (5,1)	2 (13,3)		NS
IgA K	2 (5,1)	2 (13,3)		NS
IgA λ	3 (7,7)	2 (13,3)	1 (4,2)	NS
IgG K	19 (48,7)	7 (46,7)	12 (50)	NS
IgG λ	10 (25,6)	1 (6,7)	9 (37,5)	NS
No secretor	1 (2,6)		1 (4,2)	NS
Estadio Durie-Salmon N (%)				
IA	7 (18)	3 (20)	4 (16,7)	NS
IIA	2 (5,1)	1 (6,7)	1 (4,2)	NS
IIIA	24 (61,5)	8 (53,3)	16 (66,7)	NS
IIIB	6 (15,4)	3 (20)	3 (12,5)	NS
ISS N (%)				
I	11 (28,2)	3 (20)	8 (33,3)	NS
II	12 (30,7)	4 (26,7)	8 (33,3)	NS
III	12 (30,7)	7 (46,7)	5 (20,8)	NS
Sin dato	4 (10,3)	1 (6,7)	3 (12,5)	NS
R-ISS N (%)				
I	7 (18)	1 (6,7)	6 (25)	NS
II	17 (43,6)	6 (40)	11 (45,8)	NS
III	7 (18)	4 (26,7)	3 (12,5)	NS
Sin dato	8 (20,5)	4 (26,7)	4 (16,7)	NS
FISH N (%)				
Alto riesgo	4 (10,3)	2 (13,3)	2 (8,3)	NS
No alto riesgo	26 (66,7)	9 (60)	17 (70,8)	NS
No realizado	3 (7,7)	1 (6,7)	2 (8,3)	NS
Sin dato	6 (15,4)	3 (20)	3 (12,5)	NS
Sospecha clínica de compromiso extramedular N (%)				
Sí	7 (18)	7 (46,7)		
No	32 (82,1)	8 (53,3)	24 (100)	
Compromiso extramedular confirmado por biopsia N (%)				
Sí	6 (15,4)	6 (40)		
No	1 (2,6)	1 (6,7)		
No corresponde	32 (82,1)	8 (53,3)	24 (100)	

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

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

De los 39 pacientes finales en estudio, 15 (38%) presentaban MME, dentro de ellos, 8 fueron diagnosticados mediante el estudio PET-TC, sin sospecha clínica previa. Del total de pacientes con MME, solo 2 (5%) tenían compromiso extramedular al debut de la enfermedad, siendo diagnosticado el resto durante la recaída.

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

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

Se describieron un total de 194 lesiones óseas hipercaptantes, de las cuales solo en 83 (42,8%) se informó el SUV. Se hallaron un total de 82 lesiones extramedulares hipercaptantes, de las cuales en 44 (53,7%) se reportó el SUV. Del total de estudios analizados, 26 (51%) presentaron lesiones con un SUV mayor a 4. La media del SUV óseo fue de 5,2 y la del compromiso extramedular de 3,2.

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

Con respecto a los estudios de valoración imagenológica al debut, cabe destacar que 66,7% (n = 26) de las Rx óseas fueron patológicas, mostrando lesiones líticas, fracturas o ambas. Los datos de las demás técnicas de imagen se encuentran resumidos en la Tabla 3.

Discusión

El análisis de los datos recabados evidenció que 24 pacientes tuvieron diagnóstico de MMNE, mientras que los restantes 15 presentaron MME. El porcentaje de pacientes con diagnóstico de MME fue superior al descrito en la bibliografía.

Tabla 3. Hallazgos en los estudios de valoración imagenológica al debut

Variable	Población global (n = 39)
Tomografía n (%)	
Lesiones óseas	15 (38,5)
Plasmocitoma extramedular	1 (2,6)
Plasmocitoma óseo	2 (5,1)
Compromiso combinado	5 (12,8)
Normal	2 (5,1)
No realizado	8 (20,5)
Sin dato	5 (12,8)
No concluyente	1 (2,6)
Resonancia magnética n (%)	
Lesiones óseas	9 (23,1)
Plasmocitoma óseo	1 (2,6)
Compromiso combinado	3 (7,7)
Normal	1 (2,6)
No realizado	24 (61,5)
Sin dato	1 (2,6)
PET-TC al diagnóstico n (%)	
Lesiones óseas	7 (18)
Plasmocitoma extramedular	2 (5,1)
Plasmocitoma óseo	1 (2,6)
Compromiso combinado	5 (12,8)
Normal	5 (12,8)
No realizado	19 (48,7)

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

La mayor incidencia encontrada en nuestra población probablemente se deba al sesgo dado por los criterios de autorización de PET-TC por el FNR¹⁴.

Se observó una predominancia del sexo masculino sobre el femenino, concordando con lo reportado a nivel mundial¹⁵. Sin embargo, en referencia a la edad media de diagnóstico, la misma fue 10 años menor a la reportada mundialmente¹⁵. No se encontraron diferencias de edad significativas entre el MME y MMNE en los pacientes a los que se les indicó PET-TC, a diferencia de publicaciones internacionales que informan menor edad en pacientes con MME¹⁶. Las características de la población global incluida en este estudio no difieren de lo reportado a nivel internacional considerando

subtipo de MM, frecuencia de criterios de daño de órgano blanco al diagnóstico y estratificación según el sistema de clasificación Durie-Salmon (DSS) y el *International Staging System* (ISS).

Dentro del subgrupo con MME (n = 15), en 8 pacientes PET-TC permitió el diagnóstico incidental de compromiso extramedular. Los restantes (7) presentaron manifestaciones clínicas que hacían sospechar el compromiso extramedular, y de ellos, 6 fueron confirmados con biopsia. Esta baja cantidad de biopsias es concordante con lo reportado mundialmente¹⁷.

No se observaron diferencias significativas entre MME y MMNE según los sistemas de estadificación DSS, ISS y *Revised International Staging System* (R-ISS)¹⁶. Este hecho puede ser consecuencia del bajo número de pacientes incluido en nuestro estudio. En relación a la detección de alteraciones genéticas de alto riesgo realizadas por hibridación *in situ* fluorescente (FISH), tampoco se hallaron diferencias significativas entre las subpoblaciones en relación a la sobrevida y agresividad, en contraposición a lo que se reporta a nivel mundial¹. En nuestro país, la mayoría de los estudios FISH se realizan sin previa selección de células plasmáticas, por lo cual la estratificación de riesgo es deficitaria.

Pese a la conocida superioridad de las otras técnicas de imagen¹¹, la Rx convencional continúa siendo ampliamente indicada. Esto se debe a su bajo costo y amplia disponibilidad. En los casos de nuestra serie, un gran porcentaje de pacientes presentaron Rx patológicas. Esto es reflejo de la fase tardía de detección del MM en nuestro país, con lesiones óseas extensas al diagnóstico. La TC mostró lesiones óseas en un porcentaje considerable de pacientes siendo además útil para evaluar la presencia de lesiones extramedulares.

La RM, dada su menor accesibilidad y disponibilidad, costo, toxicidad renal y tiempo de realización, se realiza en menor número que la TC, reservándose para situaciones particulares como la compresión medular. Por este motivo, en el presente estudio no es posible extraer conclusiones acerca del rendimiento de la RM.

El estudio con PET-TC fue indicado en porcentaje similar al diagnóstico y la recaída, y un porcentaje no despreciable de pacientes contaba con más de un estudio PET-TC. De este punto cabe destacar que muchos de los pacientes fueron diagnosticados previo al cambio en la normativa

de cobertura del Fondo Nacional de Recursos, por lo que pueden haber sido diagnosticados en una época en la cual el PET-TC no era subsidiado, lo que influye en estos resultados.

Respecto al rendimiento de esta técnica en el subgrupo de pacientes con diagnóstico de MME, el sitio de compromiso extramedular múltiple fue el más frecuente, destacándose el compromiso de partes blandas y ganglionar.

Limitaciones del trabajo

El número de casos es reducido, lo que dificulta realizar análisis con una significancia estadística. También las propias limitaciones por tratarse de un trabajo retrospectivo realizado en pacientes no consecutivos y en diferentes estadios de la enfermedad. Ya se comentó el sesgo que implica la normativa de autorización de PET-TC.

La descripción y análisis de los estudios de imagen se obtuvieron a través de informes, sin contar con una revisión independiente de las imágenes. A su vez, los informes no fueron analizados e informados por los mismos especialistas, lo que pudo generar diferencias de interpretación y redacción. Es necesario implementar una forma sistematizada de informar el PET-TC, para que los resultados puedan ser objetivables independientemente.

Conclusiones

El estudio con PET-TC logró detectar compromiso extramedular en pacientes con MM que no tenían sospecha clínica. El MME tuvo un comportamiento más agresivo, con mayor mortalidad, en comparación con pacientes con enfermedad confinada a la médula ósea.

Este trabajo constituye el primer reporte nacional de resultados de PET-TC en pacientes con MM, siendo un punto de partida para futuras líneas de investigación. La estandarización de los reportes es esencial para lograr conclusiones sólidas.

Referencias

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018; 3 (8): 981-1114.
2. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson L, Balje-

- vic M, Campagnaro E, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18 (12): 1685-717.
3. Amini B, Yellapragada S, Shah S, Rohren E, Vikram R. State-of-the-Art Imaging and Staging of Plasma Cell Dyscrasias. *Radiol. Clin. North Am*. 2016; 54 (3): 581-96.
 4. Weinstock M, Ghobrial IM. Extramedullary multiple myeloma, *Leuk Lymphoma*; 54 (2013): 1135-41.
 5. Kyle R. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003; 121 (5): 749-57.
 6. Tirumani SH, Sakellis C, Jacene H, Shinagare AB, Munshi NC, Ramaiya NH, et al. Role of FDG-PET/CT in Extramedullary Multiple Myeloma: Correlation of FDG-PET/CT Findings With Clinical Outcome. *Clin Nucl Med*. 2016; 41 (1): e7-13.
 7. Nanni C, Zamagni E, Versari A, Chauvie S, Bianchi A, Rensi M, et al. Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. *IMPETUs (Italian Myeloma criteria for PET USe)*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43 (3): 414-21.
 8. Alonso O. Impacto clínico de la tomografía de emisión por positrones (PET) en pacientes oncológicos y su potencial aplicación en el contexto sanitario y académico nacional. *Revista Médica del Uruguay* 2006; 22: 169-78.
 9. Calzado A, Geleijns J. Computed Tomography . Evolution, technical principles and applications. *Rev Fis Med*. 2010; 11 (3): 163-80.
 10. Delbeke D, Coleman RE, Guibertau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med*. 2006; 47 (5): 885-95.
 11. Ferraro R, Agarwal A, Martin-Macintosh EL, Peller PJ, Subramaniam RM. MR Imaging and PET/CT in Diagnosis and Management of Multiple Myeloma. *Radio Graphics* 2015; 35 (2): 438-54.
 12. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017 Apr; 18 (4): e206-e217.
 13. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol*. 2019; 20 (6): e302-12.
 14. http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/tecnicas/n_pet_scan.pdf. [Accessed: 30-Oct-2019].
 15. 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; 78 (1): 21-33.
 16. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol*. 2010; 21 (2): 325-30.
 17. Lu YY, Chen JH, Lin WY, Liang JA, Wuang HY, Tsai SC, Kao CH. 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.