

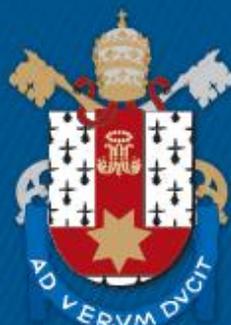
ESCOLA DE MEDICINA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DOUTORADO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

O USO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO  
COM CONTRASTE ENDOVENOSO NO MIELOMA MÚLTIPLO

LEONARDO STONE LAGO

Porto Alegre  
2019

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica  
do Rio Grande do Sul

---

**LEONARDO STONE LAGO**

**O USO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO  
COM CONTRASTE ENDOVENOSO NO MIELOMA MÚLTIPLO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), para obtenção do título de Doutor em Medicina e Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Hochegger

Porto Alegre

2019

---

---

### Ficha Catalográfica

L177u Lago, Leonardo Stone

O uso da ressonância magnética de corpo inteiro com contraste endovenoso no mieloma múltiplo / Leonardo Stone Lago . – 2019. 101.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Hochhegger.

1. Mieloma Múltiplo. 2. Imagem por Ressonância Magnética. 3. Imagem Corporal Total. 4. Acurácia dos Dados. I. Hochhegger, Bruno. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Salete Maria Sartori CRB-10/1363

---

---

**LEONARDO STONE LAGO**

**O USO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO  
COM CONTRASTE ENDOVENOSO NO MIELOMA MÚLTIPLO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), para obtenção do título de Doutor em Medicina e Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Hochegger

Aprovada em 27 de março de 2019

---

Prof. Dr. Anderson da Silva Garcez

---

Prof. Dr. Fernando Ferreira Gazzoni

---

Prof. Dr. Guilherme Watte

---

Prof. Dr. Ricardo Bernardi Soder

Porto Alegre

2019

---

---

*“True ignorance is not the absence of knowledge, but the refusal to acquire it.”*

*Karl Popper*

---

---

*Dedico a todos aqueles que persistem naquilo em que acreditam. Tudo tem um início, um meio e um fim.*

---

---

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais,  
Sergio e Isa, pelo apoio, ensinamentos e por serem meus exemplos.

Ao meu irmão,  
Fernando Stone Lago, que em sua maneira especial  
me ensinou a jamais desistir e a enfrentar todos os desafios.

À Fernanda Bortolon,  
minha esposa, por todo carinho e suporte neste período de extrema dedicação.

Ao Prof. Dr. Bruno Hocchegger, por me acolher,  
me apoiar e confiar no meu trabalho na conclusão desta etapa como meu  
orientador.

Ao Prof. Dr. Guilherme Watte,  
pela competência e dedicação na construção deste trabalho.

Aos meus estimados mentores: Prof. Dr. Vinicius Duval da Silva,  
Prof. Dr. Gustavo Carvalhal e Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese que me acolheram  
de braços abertos, com muita amizade e respeito, nos desafios que trilhei nesta  
jornada.

Aos alunos Julia Figueiró,  
Leonardo Buffon, Arthur Silva pela empenho e dedicação.

Aos meus amigos Gabriel Lenz, Facundo Zaffaroni, Carlos Eduardo Fay, Augusto  
Zottis, Guilherme Almeida, Eduardo Zottis e Rodrigo Nascente sempre juntos  
comigo nas batalhas e vitórias.

---

---

Aos professores que tive a oportunidade de conhecer durante minha vida e que sempre de maneira direta ou indireta me apoiaram e me ensinaram muito.

---

---

## RESUMO

**Introdução-objetivo:** Estudo retrospectivo com objetivo de comparar a acurácia da ressonância nuclear magnética com e sem contraste endovenoso no mieloma múltiplo.

**Métodos:** Tese desenvolvida em colaboração com a Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), [CAAE: 83269817.1.0000.5335; Número do Parecer: 2.974.279]. A coleta dos dados foi realizada entre toda a população diagnosticada de abril de 2017 a novembro de 2018, ISCMPA, RS – Brasil. Este projeto conta com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul, Edital 02/2017 – PqG, Número do Processo: 17/2551-00001 007-8.

**Resultados:** Cinquenta e quatro pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado foram prospectivamente submetidos à ressonância magnética de corpo inteiro. Em todos os pacientes incluídos foi realizada uma biópsia da medula óssea na crista íliaca. As imagens foram avaliadas por dois radiologistas especialistas (10 anos de experiência em ressonância magnética) em uma leitura consensual. O esqueleto foi dividido em 6 regiões. Não identificamos diferenças entre a acurácia do método com e sem contraste, 92,5 (82,1 a 97,4) e 94,4 (84,6 a 98,8), respectivamente. Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) também foram semelhantes.

**Conclusão:** A acurácia do método de ressonância de corpo inteiro não apresentou diferenças entre a sua utilização com e sem contraste, bem como, os valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN.

**Palavras chaves:** Acurácia dos Dados; Mieloma Múltiplo; Imagem por Ressonância Magnética; Imagem Corporal Total.

---

---

## ABSTRACT

**Introduction-objective:** Retrospective study to compare the accuracy of nuclear magnetic resonance with and without intravenous contrast in multiple myeloma.

**Methods:** Thesis developed in collaboration with the Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), [CAAE: 83269817.1.0000.5335; Process Number: 2,974,279]. Data collection was performed among the entire population diagnosed from April 2017 to November 2018, ISCMPA, RS - Brazil. This project has financial support from the Foundation for Research Support of the State of Rio Grande do Sul, Protocol 02/2017 - PqG, Process Number: 17 / 2551-00001 007-8.

**Results:** Fifty-four patients with newly diagnosed multiple myeloma were prospectively submitted to MRI of the entire body. In all patients included, a bone marrow biopsy was performed on the iliac crest. The images were evaluated by two specialist radiologists (10 years of experience in MRI) in a consensual reading. The skeleton was divided into 6 regions. We did not identify differences between the accuracy of the method with and without contrast, 92.5 (82.1 to 97.4) and 94.4 (84.6 to 98.8), respectively. The values of sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative (NPV) values were also similar.

**Conclusion:** The accuracy of the whole body resonance method did not show differences between its use with and without contrast, as well as the values of sensitivity, specificity, PPV and NPV.

**Keywords:** Data Accuracy; Multiple Myeloma; Magnetic Resonance Imaging; Whole Body Imaging.

---

---

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Possíveis mecanismos da insuficiência renal do mieloma.....23

**Figura 2.** Parâmetros que influenciam a relaxação das moléculas de água.....27

**Figura 3.** Ligantes mais utilizados nos complexos de Gd<sup>3+</sup>.....28

---

---

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características dos estudos.....	40
<b>Tabela 2.</b> Protocolos de aquisição de RNM, PET-TC e TC.....	41
<b>Tabela 3.</b> Acurácia diagnóstica.....	42
<b>Tabela 4.</b> Características iniciais dos pacientes.....	46

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACs: Agentes de contrastes

AL: Amiloidose

AKI: Acute kidney injury

CCR: Carcinoma de células renais

CL: Cadeias leves

CLL: Cadeias leves livres

CRAB: *hyperCalcemia, Renal failure, Anemia, Bone lesions*

DRC: Doença renal crônica

DWI: *diffusion weighted imaging*

FDA: *Food and Drug Administration*

FISH: *Fluorescence in situ hybridization*

FNS: Fibrose Nefrogênica Sistêmica

g/dia: Gramas por dia

g/dL: Gramas por decilitros

GBCA: Administração de contraste a base de gadolínio

Gd: Gadolínio

Gd<sup>3+</sup>: Íon Gd<sup>3+</sup>

LCDD: Doença de depósito de cadeia leve

LDH: Lactato desidrogenase

IMWG: *International Myeloma Working Group*

IRA: Insuficiência renal aguda

ISS: *International Staging System*

IV: intra-venoso

κ. Kappa

---

---

LRA: Lesão renal aguda

mg/L: Miligramas por litro

mg/mL: Miligramas por mililitros

MGUS: *Monoclonal gamopathy of uncertain significance*

MIDD: Doença de Depósito da Imunoglobulina Monoclonal

MM: Mieloma Múltiplo

NIC: Nefropatia induzida pelo contraste

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

OS: *Overall survival*

PET-TC: Tomografia computadorizada com emissão de pósitrons

PFS: *Progression free survival*

R-ISS: *Revised- International Staging System*

RNM: Ressonância nuclear magnética

RNMCI: Ressonância nuclear magnética de corpo inteiro

Rx: Radiografia simples, ou raio-x

SLT: Síndrome de lise tumoral

SNR: Relação sinal-ruído

STIR: *Short tau inversion recovery*

t: Translocação

TC: Tomografia computadorizada

TCCI: Tomografia computadorizada de corpo inteiro

TFG: Taxa de filtração glomerular

$\Lambda$ : Lambda

$^{18}\text{F}$ -FDG PET / CT: *Positron emission tomography with 2-deoxy-2-[fluorine- $^{18}$ ]fluoro-D-glucose integrated with computed tomography*

---

---

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>17</b>
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>43</b>
<b>4 HIPÓTESE</b> .....	<b>44</b>
<b>5 OBJETIVOS</b> .....	<b>45</b>
5.1 PRIMÁRIO .....	45
5.2 SECUNDÁRIO .....	45
<b>6 MÉTODOS</b> .....	<b>46</b>
6.1 ESTADIAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO .....	47
6.2 PROTOCOLO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA .....	47
6.3 AVALIAÇÃO DE DADOS DE IMAGEM.....	48
6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	49
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>50</b>
<b>8 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>51</b>
<b>APÊNDICE</b> .....	<b>74</b>
APÊNDICE 1 – ARTIGO ORIGINAL .....	75
<b>ANEXO</b> .....	<b>98</b>
ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO CEP .....	99

---

## 1 INTRODUÇÃO

Mieloma é uma doença responsável por cerca de 1% de todos os casos de cânceres e cerca de 13% das neoplasias hematológicas. Nos países ocidentais, a taxa de incidência anual é de 5,6 casos por 100.000 habitantes, sendo 50% mais frequente no sexo masculino (1,2). Para maioria destes pacientes, esta é uma doença debilitante que causa dores ósseas incessantes, fraturas patológicas e resulta em uma taxa de sobrevida de 47% em 5 anos (3). A idade mediana ao diagnóstico é de 70 anos, sendo que 35% dos pacientes tem menos de 65 anos, 26% entre 65 e 74 anos e 37% com idade superior a 75 anos (4). No Brasil, o mieloma causou cerca 1.466 mortes entre os homens, correspondendo a 1,4% de todos os óbitos por neoplasias em 2015 (5).

O diagnóstico de mieloma múltiplo é definido pelos critérios do *International Myeloma Working Group* (IMWG) que classicamente consiste na confirmação histológica do infiltrado clonal plasmocitário na medula óssea; contagem de plasmócitos  $\geq 10\%$  na medula óssea; (ou plasmocitoma extramedular) associado a qualquer um dos seguintes achados: hipercalcemia; insuficiência renal, anemia, lesões ósseas (6) .

Uma das formas de se diagnosticar o mieloma múltiplo é através de exames radiológicos com radiografia simples (Rx), tomografia computadorizada (TC), tomografia computadorizada de corpo inteiro (TCCI), ressonância nuclear magnética (RNM), ressonância nuclear magnética de corpo inteiro (RNMCI) e mais recentemente a tomografia com emissão de pósitrons (PET-TC).

Estes exames são capazes de identificar as alterações (lesões) ósseas causadas pela infiltração medular dos plasmócitos. No entanto, a acurácia de cada modalidade, o uso ou não de contraste, o acesso aos aparelhos radiológicos, bem como os custos são pontos que contribuem para a falta de consenso sobre qual o melhor método (mais efetivo) a ser empregado na prática clínica (7–9).

---

Outro ponto de crucial importância é conhecer as potenciais toxicidades do uso de contraste endovenoso nos métodos acima citados (uma vez que mais de 50 % dos pacientes com MM apresentar-se-ão com algum grau de lesão renal) e se sua omissão na realização do exame pode impactar na acurácia do mesmo (10–12).

---

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

O desenvolvimento do mieloma é devido a alterações genéticas que ocorrem durante a diferenciação terminal de linfócitos B em células plasmáticas. Em cerca de metade dos casos, ocorre uma translocação cromossômica, que coloca um oncogene no gene da cadeia pesada da imunoglobulina no cromossomo 14 (translocação IgH). Isso resulta em super-expressão do oncogene e na proliferação celular desordenada. Os casos restantes são caracterizados por trissomias de vários cromossomos de números ímpares - ou seja, os cromossomos 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 e 21. A presença dessas numerosas trissomias é chamada hiperdiploidia. À medida que o mieloma progride, outros eventos genéticos, como mutações RAS, por exemplo, podem ocorrer. Uma vez que o crescimento e a sobrevivência das células do mieloma dependem de outras células da medula óssea - como fibroblastos, osteoblastos, osteoclastos, células estromais e células dendríticas – muitos tratamentos já desenvolvidos tem seu alvo no microambiente da medula óssea (2).

O mieloma é o produto de uma proliferação clonal dos plasmócitos que se depositam na medula óssea. Suas principais características resultam do acúmulo anormal de células de mieloma dentro da medula óssea, causando: Comprometimento da função normal da medular refletida por anemia e/ou baixas contagens de leucócitos ou plaquetas; Destruição e invasão do osso e áreas adjacentes do envolvimento da medula óssea; Produção e liberação de proteína monoclonal das células de mieloma na corrente sanguínea e/ou na urina; Redução da função imune normal, refletida por níveis reduzidos de imunoglobulinas normais e suscetibilidade aumentada à infecção (13,14).

Plasmocitomas são tumores localizados compostos de plasmócitos, que podem crescer dentro do osso (intramedular), ou fora do osso (extramedular ou tecido mole). Quando há múltiplos plasmocitomas seja dentro ou fora do tecido ósseo, esta condição também é chamada de mieloma múltiplo. Quando pacientes

---

com mieloma têm doença fora da medula óssea; esta é chamada, “doença extramedular” (15).

A propriedade e característica das células de mieloma é a produção e secreção (liberação) de proteína monoclonal no sangue e/ou urina. A quantidade de proteína monoclonal produzida pelas células de mieloma varia consideravelmente de indivíduo para indivíduo. Ao avaliar um paciente com mieloma, é muito importante saber se suas células neoplásicas são grandes, ou pequenos produtores destas proteínas, ou até mesmo não secretores (sem liberação das mesmas no sangue ou urina). Desta forma, a relação entre o nível de proteína e a quantidade de mieloma na medula óssea é conhecida, sendo possível interpretar e compreender a relação entre um nível de proteína particular e a carga tumoral do mieloma (13,16).

O curso do mieloma é altamente variável, e o comportamento clínico é notavelmente heterogêneo. Muitos estudos identificaram fatores prognósticos capazes de prever essa heterogeneidade na sobrevivência dos pacientes, a saber: níveis séricos de  $\beta$ 2-microglobulina, albumina, proteína C-reativa e lactato desidrogenase (LDH) (16).

A proteína monoclonal também é chamada proteína M, componente M, proteína do mieloma, paraproteína, pico de proteína ou pico M. A proteína monoclonal é chamada de pico por causa da forma com que ela aparece na eletroforese de proteínas, uma técnica laboratorial usada para separar e identificar as proteínas séricas, por exemplo (17).

A proteína monoclonal é uma imunoglobulina ou um componente /fragmento de uma imunoglobulina. Nas células do mieloma, ocorreram mutações nos genes responsáveis pela produção de imunoglobulina. Portanto, nas proteínas do mieloma têm uma sequência de aminoácidos e estrutura proteica anormais. Em geral, a função normal de anticorpo da imunoglobulina é perdida, e a estrutura tridimensional da molécula pode ser anormal (17).

A produção aumentada de imunoglobulina anormal tem várias consequências:

---

- a) O excesso de proteína monoclonal se acumula na corrente sanguínea e/ou é excretado na urina.
- b) As moléculas monoclonais anormais podem aderir umas às outras e/ou a outros tecidos como, ou células sanguíneas, paredes de vasos sanguíneos e outros componentes do sangue. Isto pode reduzir o fluxo e circulação sanguínea, causando a síndrome de hiperviscosidade uma das carecterísticas marcantes desta doença.
- c) Mais cadeias leves são produzidas do que o necessário para combinar com as cadeias pesadas para criar uma molécula inteira de imunoglobulina. Estas cadeias leves em excesso são chamadas proteínas Bence Jones, cujo peso molecular é de 22.000 daltons, e são pequenas o suficiente para serem identificadas na urina.
- d) As proteínas monoclonais anormais também podem ter uma ampla variedade de outras propriedades, incluindo: Ligação a fatores de coagulação normais, resultando em tendência de sangramento aumentada, coagulação sanguínea aumentada ou flebite; Ligação a nervos que causam neuropatia ou a hormônios circulantes que causam disfunção metabólica.
- e) Proteínas Bence Jones livres também podem aderir umas às outras e/ou a outro tecido (assim como a molécula de imunoglobulina consegue).

Como consequência destas alterações, ocorrem manifestações clínicas características do mieloma, a saber:

1. Amiloidose AL – uma doença na qual as cadeias leves Bence Jones (normalmente lambda) têm ligações cruzadas de uma forma beta pregueada altamente simétrica e se depositam no tecido ao redor do corpo, incluindo, por exemplo, rim, nervos, tecido cardíaco; ou
-

2. Doença de Depósito da Cadeia Leve (LCDD) – cadeias leves (normalmente kappa) são depositadas de uma forma desordenada, mas de forma mais seletiva em pequenos vasos sanguíneos dos olhos e rins; ou
3. Doença de Depósito da Imunoglobulina Monoclonal (MIDD) – uma doença causada por depósito de fragmentos de cadeias pesadas, cadeias leves ou cadeias pesadas e leves (15,18,19).

Com relação a origem da proteína de Bence Jones e ao do próprio mieloma; devemos nos remeter ao Dr. Henry Bence Jones. Este foi o primeiro cientista a investigar uma proteína “estranha” na urina de pacientes com mieloma. A presença desta proteína urinária chamou sua atenção, pois se dissolvia com a fervura, mas precipitava novamente no resfriamento: estas são chamadas cadeias leves “Bence Jones”. Estes paciente também apresentavam uma estranha doença óssea que agora chamamos de mieloma múltiplo (20).

O diagnóstico de mieloma múltiplo é definido pelos critérios do *International Myeloma Working Group* (IMWG) que classicamente consiste na confirmação histológica do infiltrado clonal plasmocitário na medula óssea; contagem de plasmócitos  $\geq 10\%$  na medula óssea; (ou plasmocitoma extramedular) associado a qualquer um dos seguintes achados: hipercalcemia; insuficiência renal, anemia, lesões ósseas (6).

O *International Staging System* (ISS), um sistema de estadiamento reprodutível e fidedigno que classifica o MM em três estágios, dependendo da combinação dos níveis séricos de  $\beta 2$ -microglobulina e albumina.

A saber:

- I.  $\beta 2$ Microglobulina sérica  $< 3.5$  mg/mL e albumina  $\geq 3.5$  g/dL
  - II. Não estagio I ou IIIa
  - III.  $\beta 2$ Microglobulina sérica  $\geq 5.5$  mg/mL.
-

Para o estágio II, há duas possibilidades:  $\beta$ 2Microglobulina sérica  $<3.5$  mg/L e albumina sérica  $<3.5$  g/dL; ou;  $\beta$ 2Microglobulina sérica  $3.5\text{--}5.5$  mg/L independente dos níveis de albumina (21).

A citogenética, avaliada pelo FISH, é um dos principais fatores prognósticos desenvolvidos recentemente. Três anormalidades genéticas recorrentes, t (4; 14), deleção (17p) e t (14; 16), estão associados principalmente a um desfecho pior. As anormalidades no cromossomo 1 também são fatores prognósticos adversos (22).

Foi recentemente demonstrado que a combinação de FISH e LDH, juntamente com o estágio ISS, poderia melhorar significativamente avaliação prognóstica em termos de sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS), de acordo com esta nova e revisada ISS (R-ISS). A PFS mediana foi de 66 meses para pacientes com R-ISS estágio I, 42 meses para pacientes com R-ISS estágio II e 29 meses para pacientes com R-ISS estágio III. A sobrevida global em 5 anos foi de 82% para o estágio I do R-ISS, 62% para o estágio II do R-ISS e 40% para R-ISS estágio III. Tempo mediano de OS não foi atingido para pacientes com o estágio I do R-ISS e foi de 83 e 43 meses para o estágio II do R-ISS e R-ISS estágio III pacientes, respectivamente (6).

Praticamente todos os casos de Mieloma são precedidos por uma fase pré-maligna e assintomática chamada de Gamopatia Monoclonal de Significado Incerto (23,24). O MGUS progride para MM a uma taxa de 1% por ano. O gatilho para a progressão de MGUS para mieloma é pouco compreendido, mas acredita-se que seja um fenômeno multifatorial envolvendo mutações genéticas, alterações no microambiente da medula óssea que acaba favorecendo a proliferação clonal (13,25).

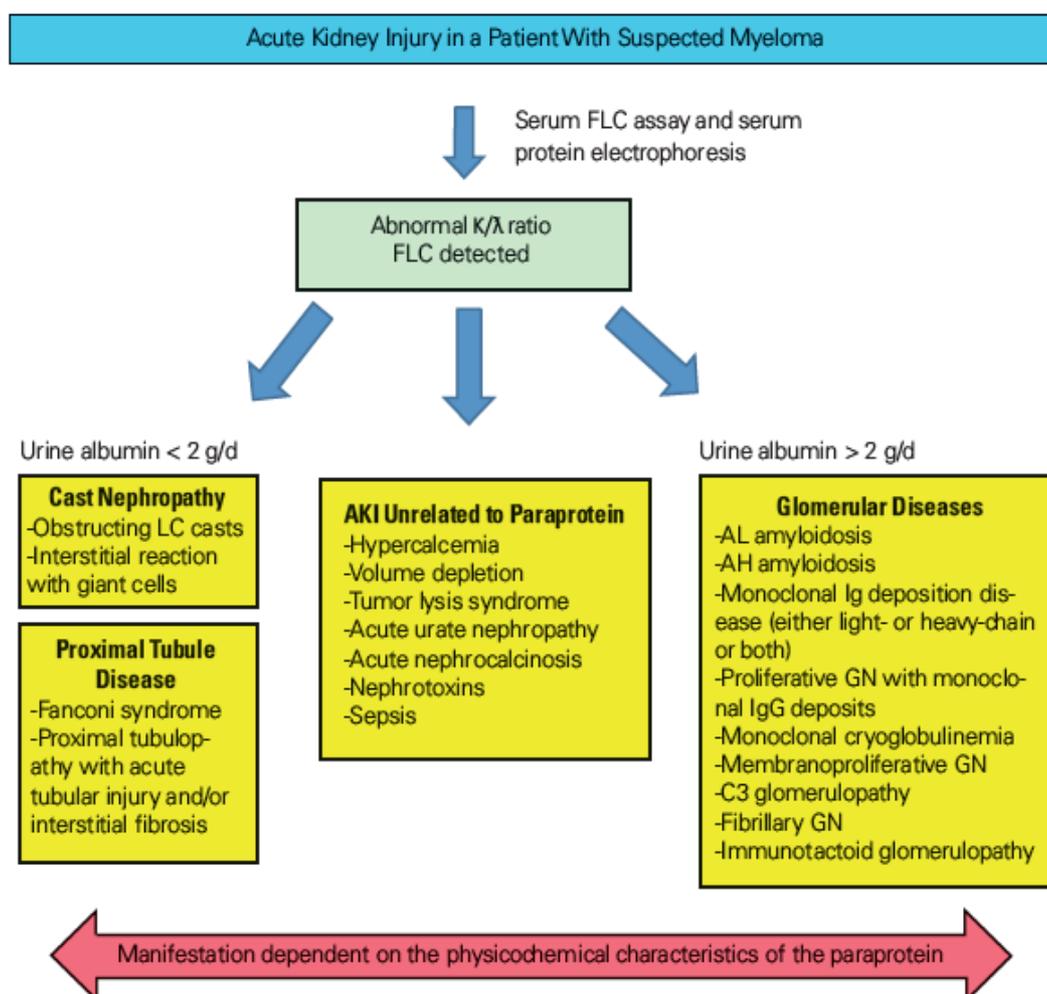
Muitos pacientes com câncer, dentre eles os portadores de MM, têm um risco elevado de desenvolver lesão renal aguda (LRA) no decorrer da evolução da doença e tratamento. Dependendo da definição de LRA, a taxa de incidência pode variar, mas em um estudo que utilizou um ponto de corte de aumento em 50% no nível de creatinina sérica para definir LRA, a taxa de LRA foi de 17,5% em um ano após o diagnóstico de câncer. As neoplasias com maior risco de LRA

---

incluem carcinoma de células renais (CCR), carcinoma hepatocelular, mieloma múltiplo, linfoma e leucemia (26,27).

A LRA é comum em pacientes com mieloma múltiplo (até 50% terão um nível sérico elevado de creatinina ao diagnóstico), que poderá ser secundária à patologia envolvendo os glomérulos e / ou túbulos ou poderá estar diretamente associada à produção de uma paraproteína ou não relacionado diretamente à paraproteína (12,28,29) A LRA que não está relacionada à produção de paraproteína é frequentemente secundária à depleção de volume, hipercalcemia ou síndrome de lise tumoral (SLT) e normalmente ocorre precocemente no curso da doença em pacientes com MM. A LRA característica para o mieloma é a secundária a uma paraproteína  $\kappa$  ou  $\lambda$  (Figura 1) (30,31). Dependendo das propriedades físico-químicas da paraproteína, a deposição de proteína nos glomérulos pode levar a glomerulonefrite de vários subtipos histológicos, tipicamente associados a albuminúria de alto grau ( $> 2$  g / dia). Essas várias doenças glomerulares relacionadas à paraproteína requerem biópsia renal para diagnóstico preciso e tomada de decisão terapêutica específica. O tratamento adequado dessas formas de glomerulonefrites e o controle efetivo do mieloma com quimioterapia devem ser realizados em centros especializados (32–34).

---



**Figura 1.** Possíveis mecanismos da insuficiência renal do mieloma.

Adaptado de Yadav P et al (30).

Uma forma mais comum de LRA associada ao mieloma é a nefropatia de cadeia leve (CL), que se refere à lesão tubular e à formação de grumos intratubulares devido à superprodução e filtração de CLs patogênicas (35,36). A nefropatia por LC representa a manifestação renal mais comum. mieloma. As CLs associam-se à uromodulina, que é um produto secretor normal da alça de Henle, formando cilindros intratubulares que podem obstruir o fluxo urinário, além de incitar uma reação inflamatória que leva à LRA. A formação de precipitados intratubulares é aumentada pela depleção de volume, acidose metabólica, uso de diuréticos de alça, anti-inflamatórios não-esteroidais, bem como por contrastes iodados (37–41).

Além disso, as CLs são endocitadas por células tubulares proximais, nas quais são resistentes à degradação da protease e podem causar lesão tubular proximal manifestada pela síndrome de Fanconi com ou sem LRA. O tratamento da nefropatia por LC é multifacetado e inclui a suspensão das drogas nefrotóxicas; correção de distúrbios ácido-base e eletrolíticos, incluindo hipercalcemia; e instituição de terapia com atineoplásica à base de bortezomibe em combinação com corticosteroides. O tratamento com bortezomibe tem a vantagem de não requerer ajustes de dose em pacientes com LRA. Em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) <30 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>, um regime de terapia tripla baseada em bortezomibe resultou em uma taxa de recuperação da função renal de 72%, levando a suspensão da diálise em 57% dos pacientes (42–47).

Uma maneira de aumentar a remoção de LCs livres de nefrotóxicos é pela adição de plasmaférese ou hemodiálise com uma membrana de “alto corte”, que permite a remoção de proteínas de maior peso molecular (até 50 kilodaltons). O objetivo é reduzir rapidamente os níveis das cadeias leves livres (CLL), pois um estudo demonstrou que uma redução de 60% nos níveis de CLL no 21º dia após o diagnóstico e estava associada à recuperação renal em até 80% dos casos. O tratamento da nefropatia por LC com plasmaférese permanece controverso e não é aplicável em pacientes que recebem a terapia moderna baseada em bortezomibe (48,49).

Os exames de imagem na investigação do mieloma múltiplo vem se aperfeiçoando nos últimos anos com o advento da tomografia computadorizada (TC); ressonância nuclear magnética (RNM) e da tomografia com emissão de pósitrons (PET-TC) (50–57).

Atualmente não há um consenso para lesão típica do mieloma múltiplo. Embora a avaliação do esqueleto seja aceita pelo algoritmo da European Myeloma Network (EMN), o uso da TC foi incorporado aos critérios diagnósticos, sendo considerado um exame mais sensível para detecção das lesões e de uso mais amplo (58,59). O parecer mais recente da IMWG inclui a presença de mais de uma lesão osteolítica focal inequívoca (≥5 mm) por “TC ou RM” como um critério diagnóstico para mieloma múltiplo (60). Apesar disto; ainda não há

---

unanimidade a respeito de qual modalidade radiológica seja a melhor para análise inicial do paciente, tão pouco o impacto no manejo clínico (61).

Em muitas instituições médicas, a radiografia convencional de todo o esqueleto ainda faz parte da rotina clínica inicial. O Mieloma múltiplo resulta em destruição óssea localizada ou em difusa e heterogênea osteopenia que, em muitos casos, pode ser difícil diferenciar dos quadros associados a perimenopausa, ou a osteoporose senil por este método. Em vários estudos comparando a sensibilidade da radiografia e ressonância magnética na detecção do envolvimento ósseo no mieloma, a radiografia foi associada com uma taxa de falso-negativo entre 30-70%, de modo que a extensão do envolvimento esquelético foi significativamente subestimado (62,63).

A ressonância magnética (RM) baseia-se nos princípios da espectroscopia da ressonância nuclear magnética (RMN), em que as imagens são geradas codificando espacialmente os sinais de ressonância nuclear provenientes dos núcleos (por exemplo, prótons) presentes no objeto a ser documentado; através da aplicação de campos magnéticos lineares variáveis e seus gradientes no tempo (64).

As propriedades de ressonância magnética têm origem na interação entre um átomo em um campo magnético externo; em outras palavras, é um fenômeno no qual partículas contendo momento angular e momento magnético exibem um movimento de precessão quando estão sob ação de um campo magnético. Os principais átomos que constituem o tecido humano são: nitrogênio, oxigênio, carbono, fósforo, cálcio, flúor, sódio, potássio e, principalmente, hidrogênio (65).

Estes átomos, exceto o hidrogênio, possuem no núcleo atômico prótons e nêutrons. Apesar de outros núcleos possuírem propriedades que permitam a utilização em RNM, o hidrogênio é o escolhido por três motivos básicos: é o mais abundante no corpo humano: cerca de 10% do peso corporal; as características de RMN se diferem bastante entre o hidrogênio presente no tecido normal e no tecido patológico; o próton do hidrogênio possui o maior momento magnético e, portanto, a maior sensibilidade a RMN (65).

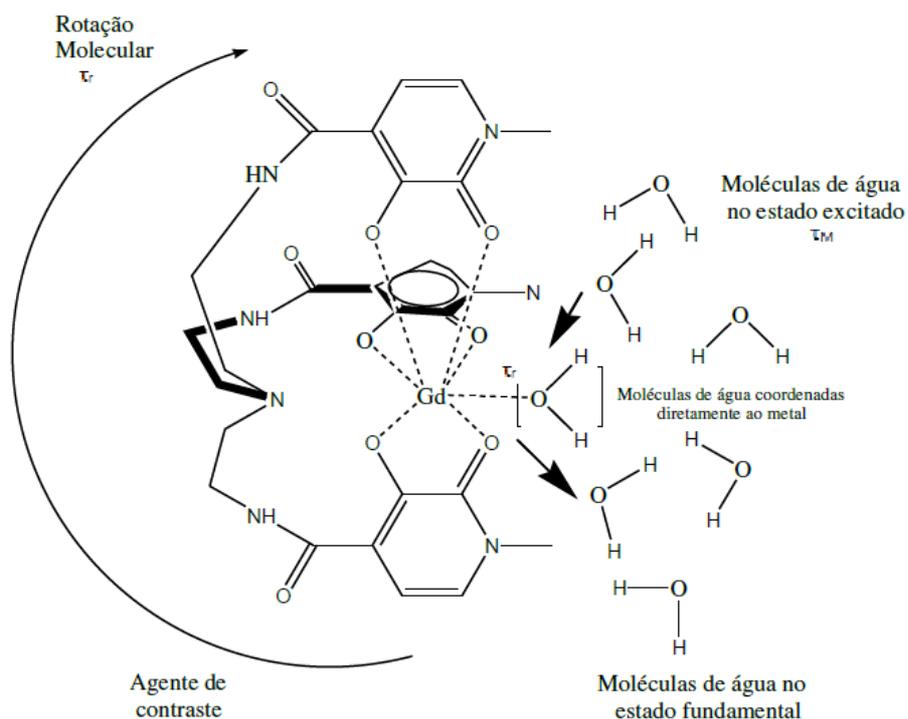
---

As imagens da RNM são geradas através da codificação do sinal, especialmente os vindos dos núcleos de hidrogênio. Este átomo é de suma importância devido a sua grande concentração na água, na gordura, nas proteínas dos tecidos corporais. E devido a alta capacidade da RNM em diferenciar tecidos, seu espectro de aplicações se estende a todas as partes do corpo humano, explorando aspectos anatômicos e funcionais. A primeira documentação do corpo humano através desta metodologia é datada em 1977; e desde então este método imagético de diagnóstico já está bem estabelecido na prática clínica atualmente, Figura 2 (65–67).

As imagens adquiridas por RNM surgiram, nas últimas décadas como uma poderosa ferramenta de diagnóstico que utiliza os tempos de relaxação longitudinal ( $T_1$ ) e transversal ( $T_2$ ) dos hidrogênios da água para obter imagens dos tecidos. O valor de  $T_1$  está relacionado ao tempo de retorno da magnetização para o eixo longitudinal e é influenciada pela interação dos spins com a rede (ambiente). Já o valor de  $T_2$  faz referência à redução da magnetização no plano transversal e é influenciada pela interação spin-spin (dipolo-dipolo). Existe também um atraso dos momentos magnéticos, aumentando ainda mais a relaxação no plano transversal e acelerando a queda do sinal de indução livre. Assim sendo, temos um outro tempo de relaxação definido como  $T_2$ , estas irregularidades podem ter origem nas próprias diferenças de composição dos tecidos do corpo, como também em imperfeições na fabricação e ajustes do magneto (65,68).

Na maioria dos exames de RNM apenas com a relaxação natural dos hidrogênios da água não é possível obter imagens claras dos tecidos. Assim, para se ter imagens mais claras é necessário o uso de Agentes de Contraste (ACs), que são compostos paramagnéticos capazes de diminuir os tempos de relaxação  $T_1$  e  $T_2$  dos hidrogênios da água presentes nos tecidos. Atualmente, cerca de 30% dos exames de RNM incluem o uso destas substâncias que são de suma importância para uma melhor visualização das imagens por este método. Para um uso eficiente, esses ACs precisam ser compostos paramagnéticos, ter uma baixa toxicidade, rápida e completa excreção após o exame médico e uma elevada relaxação, Figura 3 (69–73).

---



**Figura 2.** Parâmetros que influenciam a relaxação das moléculas de água.

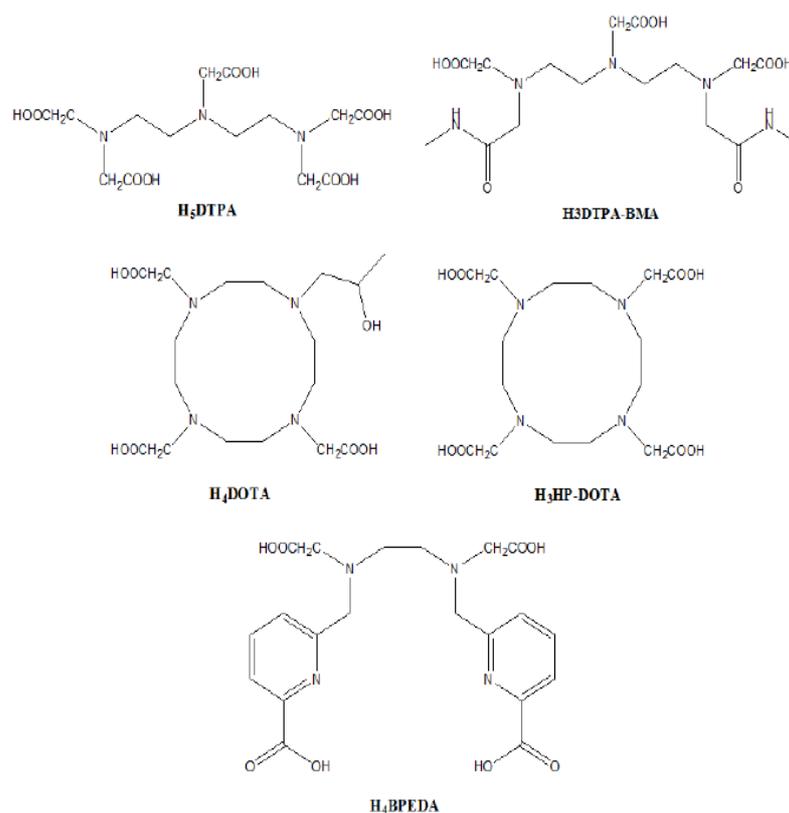
Adaptado de Gonçalves et al (67).

O gadolínio (Gd), base do contraste paramagnético mais amplamente utilizado e estudado na RNM, é um metal de transição interno pertencente a família dos lantanídeos. Os sete elétrons desemparelhados do Gd combinados com um tempo de relaxação relativamente longo, torna este lantanídeo um AC eficaz. O Gd vem sendo utilizado como AC desde o final da década de 1980, esses ACs alteram tanto o tempo de relaxação  $T_1$  como o  $T_2$ , porém estudos mostram que são mais eficazes em  $T_1$ . Até o ano de 1987, apenas poucos artigos poderiam ser encontrados na literatura relatando o uso do Gd como agente de contraste. Entretanto, cerca de 10 anos mais tarde já era possível encontrar mais de 600 referências publicadas a cada ano (74–77).

O Gd só tem um estado de oxidação disponível em potenciais acessíveis biologicamente ( $Gd^{3+}$ ). O íon  $Gd^{3+}$ , quando livre na circulação, é bastante tóxico com meia-vida biológica de algumas semanas. Assim, para diminuir sua toxicidade,

o  $Gd^{3+}$  é complexado com ligantes quelatos reduzindo sua meia-vida no organismo por volta de 1,5 hora. O íon  $Gd^{3+}$ , quando complexado a uma molécula, tem sua farmacocinética alterada, acelerando sua depuração (quelação do Gd possibilita aumento de até 500 vezes na sua taxa de excreção renal) e, portanto, reduzindo acentuadamente a sua toxicidade relativa (78–81).

Outras características que também afetam diretamente a segurança desses agentes são: estrutura molecular iônica versus não-iônica (a não-iônica é preferível), osmolaridade (quanto menor a osmolalidade, melhor) e viscosidade (baixa viscosidade é preferível e influencia na velocidade com que o contraste pode ser injetado). Pode-se dizer que a estrutura molecular e a osmolalidade têm importância menor na questão de segurança quando se compara o Gd aos contrastes iodados, devido ao menor volume de injeção utilizado na RNM (78).



**Figura 3.** Ligantes mais utilizados nos complexos de  $Gd^{3+}$ .

Adaptado de Yazyev et al (72).

As reações adversas agudas ao Gd podem ser divididas entre maiores ou graves, e menores, e entre gerais e locais. A incidência total de reações adversas aos meios de contraste em RNM varia, aproximadamente, entre 2% e 4% (78).

As reações menores mais comuns gerais são: náuseas, vômitos, urticária e cefaléia, enquanto as locais são irritação, ardor e sensação de frio. Casos de reações adversas agudas maiores ao Gd, como laringoespasma e choque anafilático, são raros. Estima-se uma incidência de 0,01% de reações anafilatóides com o uso de Gd, enquanto para o contraste iodado iônico chega a 0,17%. Reações adversas após a injeção intravenosa de Gd são esperadas com maior frequência em pacientes que já tiveram reações prévias a qualquer tipo de contraste de uso interno, quer seja Gd ou o contraste iodado (78).

Em um estudo publicado por Li, A. et al; verificou que cerca de 41% das reações adversas não foram documentadas no relatório final de ressonância magnética ou nos prontuários clínicos. Os meios de contraste à base de gadolínio foram considerados seguros e bem tolerados pela grande maioria dos pacientes. Também neste estudo, a taxa de reações adversas (0,48%) e a incidência de reação anafilactóide grave (0,01%) coincidiram com as relatadas na literatura. Embora a maioria dos sintomas fossem leves e transitórios, essas reações adversas devem ser documentadas e gerenciadas com precisão conforme a conclusão dos autores (82).

Em estudos previamente publicados, documentou-se 16 entre 75 (21%) pacientes que tiveram reação alérgica ao Gd apresentaram nova reação em injeções subsequentes. De maneira semelhante, pacientes com história de reação prévia ao contraste iodado têm mais que o dobro de chance de apresentarem reação alérgica ao Gd, com incidência de 6,3% em um estudo com 857 pacientes. Pacientes com asma também têm maior probabilidade de reação adversa ao Gd, assim como aqueles com história de alergias, de modo geral, têm risco aumentado de 2 a 3,7 vezes maior que pacientes sem história de alergia (82–84).

No entanto, as complicações com o uso do Gd existem, e mais recentemente, uma possível associação entre seu uso e uma doença dermatológica rara que ocorre em pacientes com insuficiência renal foi descrita. Esta associação foi tema de um anúncio público oficial pela agência americana de

---

regulação de drogas, a *Food and Drug Administration* (FDA), e esta já recomendou aos fabricantes de agentes de contraste à base de Gd a adicionar uma tarja de aviso sobre a Fibrose Nefrogênica Sistêmica (FNS). O que a princípio mostrava-se um problema menor e restrito, parece cada vez mais se configurar como um problema real e que deverá alterar a conduta de uso destes agentes (85–87).

Esta preocupação, atualmente rotineira quanto ao uso do contraste, principalmente nos pacientes com perda de função renal, é uma doença que envolve principalmente a pele e os tecidos subcutâneos, mas também envolve outros órgãos, como pulmões, esôfago, coração e músculos esqueléticos. Os sintomas iniciais tipicamente incluem o espessamento da pele e / ou prurido. Os sintomas e sinais podem se desenvolver e progredir rapidamente, com alguns pacientes afetados desenvolvendo contraturas e imobilidade articular e, em alguns casos, a doença pode ser fatal (88).

Inicialmente, observou-se que a FSN ocorria predominantemente em pacientes com doença renal crônica terminal (DRC), particularmente em pacientes em diálise. Em 2006, vários grupos observaram uma forte associação entre a administração de contraste à base de gadolínio (GBCA) em pacientes com doença renal avançada e o desenvolvimento de NSF (85,89). Atualmente, é aceito que a exposição GBCA é um fator necessário no desenvolvimento da FSN. Apesar de que em casos raros, a FSN possa ser diagnosticada sem exposição conhecida à GBCA. O tempo entre a injeção de GBCA e o início dos sintomas da FSN ocorre dentro de dias a meses na grande maioria dos pacientes; no entanto, em uma minoria de casos, os sintomas apareceram anos após a última exposição ao contraste (90–94).

A FNS, foi primeiramente diagnosticada em 1997 e formalmente descrita em 2000. É associada ao aumento da deposição tecidual de colágeno, ocasionando espessamento e endurecimento da pele (envolve predominantemente as extremidades distais, mas ocasionalmente pode envolver o tronco) e fibrose que pode acometer outras partes do corpo, incluindo diafragma, coração, vasculatura pulmonar e músculos das coxas. Não há cura definitiva, embora existam alguns relatos esparsos de resposta parcial a vários

---

tratamentos como plasmaferese, fotoforese extracorpórea e talidomina. Existem dados que sugerem retardo ou mesmo reversão dos sintomas quando ocorre melhora da função renal. A doença é progressiva e pode ser fulminante em cerca de 5% dos casos, podendo levar o paciente ao óbito, como mencionado anteriormente (88,95,96).

Há, especificamente nos casos de pacientes com MM (que normalmente se apresentam com hipercalemia), um efeito adverso/colateral de interesse com uso do Gb, o chamado de Pseudo-hipocalcemia. Este fenômeno tem sido descrito com o emprego de agentes de contraste menos estáveis (não-iônicos), mas não com agentes mais estáveis (iônicos), embora existam mais pesquisas em progresso sobre este assunto. É importante entender que a pseudo-hipocalcemia não é uma hipocalcemia real, pois só é observada nos exames laboratoriais (calorimétricos), ocorrendo somente dentro de 24 horas após a administração do contraste. A importância do reconhecimento deste problema está na possibilidade de que a pseudo-hipocalcemia seja interpretada não só como hipocalcemia real e o paciente seja tratado com reposição de cálcio, o que já foi causa de morte em pelo menos um caso (97); mas também subestime a gravidade do comprometimento renal associado ao MM.

Entretanto, em aproximadamente um quarto dos pacientes com MM tem insuficiência renal ao diagnóstico. E a gravidade desta insuficiência renal é significativa e diretamente associada à sobrevida dos pacientes. Mecanismos patogênicos múltiplos podem contribuir para a lesão renal no MM, alguns dos quais são resultado de imunoglobulinas monoclonais nefrotóxicas e alguns dos quais são independentes da deposição de paraproteína. Eventos comuns a estes pacientes como: desidratação, os antibióticos aminoglicosídeos e a administração de contraste intravenoso (IV) durante os procedimentos radiológicos podem exacerbar o comprometimento renal no contexto de MM, aumentando os riscos do desenvolvimento da nefropatia induzida pelo contraste (98–100).

A nefropatia induzida por contraste (NIC) é uma forma reversível de Insuficiência renal aguda. E pode ser definida como um aumento de mais de 0,5 mg / dL, ou > 25%, no nível de creatinina sérica de base após o uso de contraste IV ou intra-arterial. Normalmente ocorre dentro de três dias da administração de

---

contraste na ausência de uma causa(98). A fisiopatologia é complexa e apenas parcialmente compreendida. Parece ter três fatores que interagem entre si: efeitos hemodinâmicos, formação de espécies reativas de oxigênio e toxicidade de células tubulares. A ocorrência de NIC depende de vários fatores, incluindo características físicas, químicas e volume do agente de contraste, fatores de risco do paciente e medidas preventivas implementadas antes do procedimento. Pacientes oncológicos são expostos a múltiplos agentes nefrotóxicos (drogas citotóxicas, antibióticos e analgésicos). Além disso, questões como anemia, hipercalcemia e hiperuricemia também podem elevar o risco de NIC nesses pacientes. Em uma recente meta-análise, a taxa média de IRA em todos os estudos arrolados foi de 6,4% (101–104).

As publicações referentes ao risco de NIC em pacientes com MM geralmente são contraditórias e consistem em séries de casos e revisões retrospectivas da literatura. O primeiro relato de insuficiência renal aguda e morte após contraste IV em um paciente com MM foi em 1939 (105). Posteriormente, quatorze outros casos também foram publicados corroborando a correlação entre NIC e MM. Na maioria desses casos, os pacientes apresentavam proteinúria e extensa formação de grumos nos túbulos renais mesmo antes da administração do contraste (106–108). Há apenas uma revisão retrospectiva de 39 pacientes sugerindo a ligação entre as duas patologias (109). Existem oito estudos retrospectivos, uma revisão sistemática e um ensaio clínico randomizado que rejeitaram a associação (110–116).

Com relação ao uso de contrastes a base de Gd e RNM, deve-se adotar algumas precauções:

1. Evitar o uso em pacientes com insuficiência renal, pelo menos até que seja esclarecida qual a real participação destes agentes no desenvolvimento da FNS. Para isso, é necessário identificar quais os pacientes de risco para a FNS, de acordo com a recomendação da FDA: a) insuficiência renal grave aguda ou crônica (taxa de filtração glomerular < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); b) disfunção renal aguda relacionada
-

à síndrome hepatorenal ou no período perioperatório de transplante hepático. Todavia, é prudente considerar todos os agentes à base de Gd até que novas evidências apareçam. Caso seja necessária a realização de RM com injeção de contraste nesses pacientes, deve-se considerar que seja utilizado o menor volume possível e que eles sejam submetidos a hemodiálise logo após o procedimento (o ideal seriam três seções de hemodiálise em dias seguidos).

2. Não utilizar o Gd como substituto de contraste iodado, exceto se extremamente necessário e após monitoração do nível de creatinina, com programação de hemodíalises repetidas, caso necessário.
3. Evitar o uso em gestantes e crianças.
4. Considerar a possibilidade de pré-medicação com corticosteróide e anti-histamínicos em pacientes com história prévia de reação alérgica a contrastes de qualquer tipo ou história de alergia grave (78,85).

Devido à alta sensibilidade da ressonância magnética para detecção de lesões ósseas, o significado prognóstico das infiltrações medulares foi claramente documentado por este método. Durie e seus colaboradores introduziram o sistema de estadiamento PLUS, que inclui a ressonância magnética de corpo inteiro como método de diagnóstico. No entanto, devido à falta de aparelhos de ressonância magnética, a ressonância magnética de corpo inteiro nem sempre é um método acessível de maneira universal. Além disso, os custos do exame de corpo inteiro nem sempre são cobertos pelos planos de saúde. Devido a relativa disponibilidade dos aparelhos de tomografia, TCMD de corpo inteiro foi proposta como um método alternativo para triagem de alta resolução de todo o esqueleto em pacientes com mieloma múltiplo (55,117).

No entanto, encontramos na literatura médica trabalhos que concluem que em comparação com a RNM, um número considerável de pacientes teria seu diagnóstico subestimado usando apenas a TCMD. Portanto, se disponível, a ressonância magnética de corpo inteiro deve ser considerada como método de imagem de primeira escolha. Nos casos diagnosticados por RM, a TCMD com

---

reformatação ou raios X deve ser realizada para confirmar as alterações osteolíticas e o risco de fraturas. Entretanto, naqueles pacientes sem qualquer envolvimento detectável na RM, nenhuma imagem adicional será necessária, porque a RM, até o momento, é o método mais sensível para detectar o envolvimento esquelético em pacientes com mieloma múltiplo (118).

A ressonância nuclear magnética (RNM) oferece boa resolução espacial e dos tecidos moles. Além disto, devido a sua forma de aquisição das imagens, não expõe os pacientes a radiação ionizante. Isto é particularmente interessante para avaliação de indivíduos com câncer, que acabam realizando exames repetidas vezes no decorrer de seus tratamentos (119).

Apesar destas vantagens, a adoção da ressonância magnética de corpo inteiro na prática clínica tem sido lenta. Avanços tecnológicos permitiram a aquisição de caracteres morfológicos com a RNM de corpo inteiro em um pouco tempo sem comprometer resolução espacial. E, mesmo assim, encontramos na literatura artigos que advoguem que a RNM não se tornou um método totalmente difundido para o diagnóstico de mieloma múltiplo, apesar de já ser aceito e indicado por órgãos regulatórios importantes como NICE (120–122).

Entretanto, inúmeras publicações defendem que adição de DWI a RNM de corpo inteiro ajuda na detecção de alterações celulares, potencializando assim o desempenho do método diagnóstico (123). E, além disto, que demonstram que esta combinação mudou a abordagem diagnóstica, tornando a ressonância magnética de corpo inteiro uma potencial técnica de imagem “combo”, que estaria se consagrando na avaliação de pacientes com câncer, entre estes o mieloma (124,125).

As limitações da pesquisa óssea e da TCCI para a avaliação de mieloma são bem conhecidos e foram documentados anteriormente (126). Em particular, essa técnica detecta a destruição óssea e, portanto, têm uma capacidade limitada de quantificar a infiltração medular (127–132). Isso levou a outros métodos de imagem que podem detectar o envolvimento da medula a ser considerado dentro da avaliação do paciente, incluindo RNMCI e 18F-FDG PET / CT, com o objetivo de detectar a doença (isto é, teste sensível com uma proporção mínima de falsos negativos) (61).

---

As aplicações clínicas da RNMCI é atualmente a imagem técnica de escolha para o estadiamento do MM. Dados robustos suportam seu uso tanto para detecção do comprometimento medular, como estadiamento tumoral e seguimento da doença não somente no MM, mas também em vários outros cânceres (50,133). Um papel emergente deste método é na avaliação da resposta ao tratamento através de modificações da difusão tumoral antes das mudanças morfológicas serem observadas (125).

Inúmeras publicações sustentam o uso de RNMCI para avaliação do MM. O IMWG tem recomendado este exame para todos os pacientes submetidos a avaliação do plasmacitoma solitário ou mieloma assintomático. No Reino Unido, por exemplo, a orientação do *National Institute for Health and Care Excellence* houve um posicionamento de que a RNMCI se tornasse a imagem de primeira linha de todos os pacientes com um possível ou já firmado diagnóstico de mieloma e também para documentação de uma possível recorrência (50,122).

A ressonância magnética de corpo inteiro é considerada como método de alta confiabilidade interobservador, isto é, há uma alta taxa de concordância entre os radiologistas que a interpretam. Comparada com radiologia convencional de corpo inteiro e TCCI, a ressonância magnética de corpo inteiro foi incorporada para ter significativamente maior sensibilidade para detecção precoce de lesões ósseas. Comparada ao FDG PET/CT, a ressonância magnética de corpo inteiro teve maior sensibilidade (68% vs 59%), especificidade (83% vs 75%), e positivo valor preditivo (88% vs 75%) para avaliação da atividade da doença. A RNMCI também melhora a detecção de lesões da doença difusa em comparação com FDG PET/CT. A adição de DWI a RNMCI aumenta não só a sensibilidade e a precisão diagnóstica para detecção de lesões, mas também para diferenciar as fraturas malignas e benignas e também para determinar o tempo da compressão vertebral por fraturas (118,130,132,134–137).

Avanços tecnológicos no campo da imagenologia médica reduziram o tempo de aquisição RNMCI e permitiram que sequências como DWI fossem incorporadas dentro de um tempo aceitável na mesa de exames. A introdução de bobinas multicanais, maiores amplitudes de gradiente, introdução de imagens paralelas e sequências melhoradas, incluindo imagenologia de eco planar,

---

beneficiaram o DWI em particular. A RNMCI com DWI em pacientes com mieloma tem como objetivo maximizar a detecção da infiltração medular difusa, bem como das lesões focais e doença extra-óssea sem comprometer os detalhes anatômicos(138). Vários estudos já documentaram o potencial do DWI de corpo inteiro, particularmente para encenar outras entidades tumorais (125,139–141).

O papel e os aspectos técnicos do DWI também precisam ser melhor avaliados. Dos estudos incluídos na revisão sistemática publicada por J. Gariani et al., apenas 4/6 realizaram DWI usando valores-b de 0,800 e 50,900 s/mm<sup>2</sup>. Habitualmente, apenas 2 valores-b são utilizados em estudos WBMRI DWI devido à aquisição tempo reduzida quando comparada ao uso de > 2 valores b. Imagens com valor b inferior tem uma maior relação sinal-ruído (SNR), mas são influenciados pela perfusão. Valores de b mais altos, entretanto, destacam as diferenças na difusão de um tecido ou lesão, mas com uma SNR inferior (142).

Hillengass et al. avaliaram o significado prognóstico de lesões focais em RNB em pacientes assintomáticos e mostrou que a presença de lesões em um número maior que 1 foram os mais adversos fatores prognósticos para progressão para MM sintomático. Todos esses grupos utilizaram critérios clínicos como padrões de referência; não foi utilizado nenhum padrão de referencial de imagem (143).

Os critérios diagnósticos para mieloma múltiplo foram revisados e publicados em 2014 pelo *International Myeloma Working Group* (IMWG). Além dos critérios CRAB, três biomarcadores de malignidade foram incluídos como definidores de mieloma. A presença de pelo menos um destes biomarcadores será o suficiente para firmar o diagnóstico, independentemente dos critérios CRAB. Esses biomarcadores são: presença de mais de uma lesão medindo  $\geq 5$ mm em estudos de ressonância magnética, percentual clonal de plasma de células da medula óssea  $\geq 60\%$ , razão da cadeia leve livre envolvida / não envolvida  $\geq 100$ . O IMWG também recomenda a uso de TCCI de baixa dosagem, 18F FDG PET/CT ou RNMCI na investigação inicial de pacientes com MM (144).

Na mesma revisão sistemática da literatura com metanálise, já citada anteriormente, realizada por J. Gariani et al., focando no desempenho diagnóstico

---

da ressonância magnética de corpo inteiro (RNMCI), incluiu imagens ponderadas por difusão (DWI) em comparação com tomografia computadorizada de corpo inteiro (RNMCI) e 18F-fluorodesoxiglicose tomografia por emissão de pósitrons TC (18F-FDG PET/CT) na avaliação inicial mieloma. Tal estudo foi desenhado para identificar se haveria evidência suficiente para RNMCI substituir TCCI ou 18F-FDG PET/CT e o impacto do RNMCI no seguimento dos pacientes (145).

Nesta publicação, foram analisados estudos que acabaram sugerindo a ressonância magnética como sendo mais sensível na detecção de lesões do que o PET/CT (68–100% versus 47–100%). Apesar disto, ela se demonstrou menos específica (especificidade 37–83% versus 62–85,7%). Entretanto, devido a heterogeneidade dos protocolos de execução da RNM, os autores não conseguiram concluir qual o melhor método para avaliação dos pacientes com mieloma múltiplo, sugerindo que estudos com metodologia padronizada sejam realizados (145).

Em pacientes com MM assintomático, o uso da RNMCI melhora a detecção de lesões focais na coluna vertebral que eventualmente foram perdidas na RNM convencional. Em pacientes com MM latente, achados de imagem positivos na RNMCI correlacionam-se com maior risco de progressão para doença sintomática. Portanto, considerando as contribuições diagnóstica, esta técnica é recomendada para todos os pacientes com mieloma latente ou assintomático. Pacientes com mais de uma lesão focal, com diâmetro superior a 5 mm, devem ser tratados assumindo que eles tenham doença sintomática e que requerem terapia. Nos casos em que inequívocas pequenas lesões são detectadas (<5 mm), um segundo exame de ressonância magnética de corpo inteiro deve ser realizada de 3 a 6 meses depois. Se a progressão de doença for encontrada, o paciente deve ser tratado como tendo mieloma sintomático (146–149).

Há autores que confrontam achados de publicações prévias, demonstrando a falta de evidência robusta sobre qual o melhor método de imagem a ser incorporado na prática clínica. O impacto da escolha do método radiológico no manejo clínico dos pacientes não foi analisado por nenhum dos estudos identificados e incluídos nesta revisão sistemática. Os dados publicados sugerem que o RNMCI é mais sensível, mas menos específica que 18F-FDG PET/CT. Os

---

artigos incluídos não fornecem dados sobre verificação de lesão por biópsia ou acompanhamento das mesmas. No entanto, foi constatado que nas publicações de centro único incluídas nesta publicação os dados foram extremamente heterogêneos com uma população mista de pacientes (diagnóstico recente / mieloma pré-tratado), variação anatômica na cobertura de imagem do esqueleto, variações nos protocolos de aquisição usado e uma falta de padrão de referência independente de lesões se torna um potencial viés (145).

A escassez de dados multicêntricos também é algo preocupante. Estudos de centro único são tipicamente de centros com muita experiência. Atualmente a RNMCI permanece não testada no cenário multicêntrico e sua generalização é desconhecida. Os desafios técnicos de vários *scanners*, múltiplos fornecedores, diferentes magnetos e sequências são conhecidos por influenciar na qualidade da ressonância magnética e pode afetar a precisão do diagnóstico. Ainda não há dados publicados nesta área (145).

O uso de contraste intravenoso também deve ser considerado no futuro, devido a neovascularização associada ao envolvimento difuso da medula óssea no mieloma. Embora seja sabido que, em uma proporção considerável de pacientes, o exame contrastado não será factível devido ao comprometimento renal subjacente a própria doença de base (150).

Estudos iniciais exploraram o uso de realce do contraste e realce dinâmico do contraste e mostrou que há um concentrado de microvasculatura que aumenta a densidade, resultando em maior realce de contraste em alguns pacientes com boa concordância no estadiamento, quando comparado ao contraste em sequências T1 melhoradas com dados DWI e achados clínicos. A ressonância magnética de corpo inteiro com contraste também tem sido usada como uma ferramenta na avaliação do tratamento (151–154).

Embora as discrasias plasmocitárias, dentre elas o Mieloma Múltiplo, não sejam um risco absoluto para a ocorrência de NIC os pacientes precisam ser cuidadosamente monitorados quando forem submetidos à injeção de meio de contraste. O manejo dos pacientes com MM e que requerem a administração intravascular de contrastes iodados, principalmente naqueles submetidos a TCCI,

---

devem incluir (a) avaliação de o risco antes da administração; b) farmacológico e medidas preventivas não farmacológicas para reduzir tais fatores de risco; c) monitorização após administração; d) início diagnóstico preciso de NIC (10).

---

**Tabela 1.** Características dos estudos.

Autor/Ano/ Amostra	Patologia	Momento do exame	Multicêntrico ou centro único	Delineamento	Teste index	Teste referência das lesões	Campo magnético (TESLA)	Sequência RNM	DW1 bvals/ mm <sup>2</sup>	Atividade do FDG MBq
Baur-Malnyk, 2008 N= 41	Mieloma	Diagnóstico	Centro único	Prospectivo	RNM	TC	1,5	STIR T1	N/A	N/A
Shortt, 2009 N=24	Mieloma	Diagnóstico e acompanhamento	Centro único	Prospectivo	RNM, 18F- FDG PET/TC	Nenhum	1,5	STIR T1	N/A	250-440
Casciani, 2013 N=22	Mieloma	Diagnóstico e acompanhamento	Centro único	Prospectivo	RNM, 18F- FDG PET/TC	Nenhum	1,5	STIR T1	N/A	370
Sachpekidis, 2015 N=24	Mieloma	Diagnóstico e acompanhamento	Centro único	Prospectivo	DWI, 18F- FDG PET/TC	TC do PET/TC	3	STIR T1 T2 e DWI	0, 800	
Brillet, 2012 N=17	Mieloma MGUS	Diagnóstico	Centro único	Retrospectivo	RNM, 18F- FDG PET/TC	Nenhum	1,5	STIR T1 DWI	0, 800	5*
Pawlyn, 2016 N=17	Mieloma	Diagnóstico e acompanhamento	Centro único	Retrospectivo	RNM, 18F- FDG PET/TC	Nenhum	1,5	DWI	50, 900	400

STIR: Short tau inversion recovery; DWI: Diffusion weighted imaging; \* 5MBq/Kg

Adaptado de Gariani et al (145).

**Tabela 2.** Protocolos de aquisição de RNM, PET-TC e TC.

Autor/Ano/ Amostra	Campo magnético	Sequência da RNM	Padrão da espessura do corte RNM	Abrangência	Padrão da espessura da DWI	DWI b-valor s/mm <sup>2</sup>	Dose do FDG MBq	Padrão de corte da TC
Baur-Malnyk, 2008 N= 41	Siemens 1.5	STIR T1	Axial STIR/T1; Crânio Coronal STIR/T1; Tórax; Pelve; MI; Sagital STIR/T1 coluna 5mm	Do crânio aos tornozelos	N/A	N/A	N/A	Axial 3mm*
Shortt, 2009 N=24	Phillips 1.5	STIR T1	Axial STIR: Corpo inteiro; Coronal: STIR corpo inteiro; Sagital T1: corpo inteiro 8mm	Do crânio aos tornozelos	N/A	N/A	250-440	Axial não especificado
Casciani, 2013 N=22	Phillips 1.5	STIR T1	Coronal STIR: corpo inteiro; Sagital T1: coluna não especificado	Do crânio aos tornozelos	N/A	N/A	370	Axial não especificado
Sachpekidis, 2015 N=24	3	STIR T1 T2 e DWI	Coronal STIR: corpo inteiro; Coronal T1: corpo inteiro; Sagital T1: corpo inteiro; Sagital T2 corpo inteiro 5mm(cor) 3mm (sag)	Do crânio a metade das coxas	Axial DWI: corpo inteiro	0,800	Não especificado	Axial não especificado
Brillet, 2012 N=17	1.5	STIR T1 DWI	Coronal STIR: corpo inteiro; Sagital T1: Coluna	Do crânio a metade das coxas	Axial DWI: corpo inteiro	800	5+	Axial 3.75mmm
Pawlyn, 2016 N=17	1.5	DWI	N/A	Do crânio aos joelhos	Axial DWI: corpo inteiro	50,900	400	Axial não especificado

STIR: Short tau inversion recovery; DWI: Diffusion weighted imaging; \* 5MBq/Kg.

\*TC realizada separadamente; +MBq/Kg de peso corporal.

Adaptado de Gariani et al (145).

**Tabela 3.** Acurácia diagnóstica.

Autor/Ano/ Amostra	Segmento avaliado	Método de análise	Teste comparativo	Sensibilidade / Especificidade da RNMCI	Sensibilidade/ especificidade FDG PET/TC- TCCI	Limitações do estudo
Baur-Malnyk, 2008 n= 41	Crânio aos tornozelos	Análise, em consenso, por dois radiologistas. Esqueleto dividido em 61 regiões que foram avaliadas para o envolvimento pelo mieloma	TC	N/A	N/A	
Shortt, 2009 n=24	Crânio aos tornozelos	Análise independente por dois radiologistas; o envolvimento da medula óssea foi comparado ao aspirado e biópsia de medula.	PET-TC	68% 83%	59% 75%	Falta de um teste de imagem referência
Casciani, 2013 n=22	Crânio aos tornozelos	O padrão do envolvimento medular ao diagnóstico foi comparado ao aspirado e biópsia medulares. Uma segunda leitura avaliou a resposta ao tratamento.	PET-TC	100%/100% 100%/60%*	100%/82% 78%/80%	Falta de um teste de imagem referência
Sachpekidis, 2015 n=24	Crânio a metade das coxas	Análise visual de áreas suspeitas de comprometimento pelo mieloma foi realizada por dois médicos nucleares e dois radiologistas.	TC	77%* 90%**	47%* 90%**	
Brillet, 2012 n=17	Crânio a metade das coxas	Análise visual de áreas suspeitas de comprometimento pelo mieloma foi realizada por médicos nucleares e radiologistas de forma independente.	PET-TC	100% 37%	100%/62%	Falta de um teste de imagem referência
Pawlyn, 2016 N = 17	Crânio aos joelhos	Análise por consenso por dois radiologistas para regiões já estabelecidas para análise do volume de doença. Coparado a biópsia de medula óssea.	PET-TC	N/A	N/A	Falta de um teste de imagem referência

\*Após tratamento de mieloma.\*\* População mista (antes e depois de tratadas).

Adaptado de Gariani et al (145).

### **3 JUSTIFICATIVA**

Sabendo-se que até 50% dos pacientes com mieloma múltiplo podem se apresentar com perda de função renal (10–12) e que o uso de contrastes endovenosos podem oferecer algum grau de toxicidade, inerente ao método de imagem utilizado, é de suma importância determinar se o uso ou não do mesmo trará mudanças em relação a capacidade diagnóstica da ressonância magnética de corpo inteiro especificamente nesta população.

---

**4 HIPÓTESE**

H<sub>0</sub>: Não existe diferença na acurácia da ressonância nuclear magnética com e sem contraste endovenoso no mieloma múltiplo.

H<sub>1</sub>: Existe diferença na acurácia da ressonância nuclear magnética com e sem contraste endovenoso no mieloma múltiplo.

---

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 PRIMÁRIO**

- Comparar a acurácia da ressonância nuclear magnética com e sem contraste endovenoso no mieloma múltiplo.

### **5.2 SECUNDÁRIO**

- Avaliar a acurácia da ressonância nuclear magnética com e sem contraste endovenoso no mieloma múltiplo nas diferentes regiões do corpo.
-

## 6 MÉTODOS

Entre abril de 2017 e novembro de 2018, cinquenta e quatro pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticados foram submetidos prospectivamente à RM de corpo inteiro. Na Tabela 4, apresentamos as características iniciais dos pacientes. Em todos os pacientes incluídos, foi realizada uma biópsia da medula óssea na crista ilíaca. O intervalo médio de tempo entre a biópsia da medula óssea e a imagem foi de 31 dias (variação de 4-42 dias). Além disso, foram registrados parâmetros laboratoriais como hemoglobina, cálcio e conteúdo de paraproteína. Trinta e três pacientes tinham IgG -, doze pacientes tinham IgA - mieloma e nove pacientes tinham mieloma de Bence Jones. Todos os exames foram realizados dentro de um intervalo de 1 a 42 dias (média de 30 dias). Os pacientes não receberam nenhum tratamento antes do exame habitual de estadiamento e ressonância magnética. O estudo foi aprovado pelo seu comitê de ética local e o consentimento informado foi obtido de todos os pacientes.

**Tabela 4.** Características iniciais dos pacientes.

Variáveis	Total (N=54)
Masculino	34 (63)
Idade, a	73±5
Branca	45 (83)

Nota. Dados forma apesentados como No (%) ou média ± DP.

---

## 6.1 ESTADIAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO

Diversos sistemas de estadiamento foram propostos ao mieloma múltiplo (MM) durante os últimos 40 anos. Em 1975, foi introduzido o sistema de estadiamento de Durie-Salmon. Esse sistema dividia MM em três estágios, com base em vários parâmetros laboratoriais e na presença (ou ausência) de lesões ósseas líticas, detectadas pela radiografia convencional, que era a ferramenta radiológica disponível no momento em que o sistema foi estabelecido. O último sistema de estadiamento, o sistema Durie-Salmon PLUS, foi introduzido em 2006 e, com o ingresso de duas novas técnicas de imagem (PET/CT e MRI), representando um aprimoramento do tradicional sistema de estadiamento clínico Durie-Salmon.

## 6.2 PROTOCOLO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Todas as ressonâncias magnéticas foram realizadas usando um sistema de 1,5 T (Signa Excite HDx, GE Healthcare) com a aquisição das seqüências: 1. Sequências coronais T1 T1 (Tempo de Repetição [RT] = 400 ms, Tempo de Eco = 10 ms, matriz, número de estados excitados: seções de 4, 4 mm de espessura, intergap de 0,4 mm, campo de visão de 370 mm) e STIR (RT = 2500 ms, ET = 60 ms, tempo de inversão [IT] = 170 ms, número de estados excitados, seções de 4 mm de espessura, intergape de 0,4 mm, campo de visão de 370 ms): 2. Sequência ponderada em difusão: RT 5834 ms / ET 72 ms / TI 180 ms, FOV 460 mm, matriz 128, b = 600s / mm<sup>2</sup>. Essa aquisição foi obtida do vértex até o topo das coxas, com respiração livre, um deslocamento da mesa automática, uma antena tipo body e seis elementos. Foram obtidos três níveis de 80 cortes axiais em voxels isotrópicos de 4 mm (vértice do arco aórtico, arco aórtico até o polo inferior dos rins e polos inferiores dos rins até o topo das coxas). Sequência T1-CE axial reprimida por gordura (FOV, 395; TR / TE / ângulo de aleta, 1,8 / 2,4 / 10; espessura da fatia / gap interslice, 4/2 mm; tamanho da matriz / voxel, 154 256 /

---

1,13 mm<sup>3</sup>; NSA, 2) foi realizada após a administração de 0,2 mmol / kg de gadopentetato dimeglumina, Gd-DTPA, (Magnevist, Bayer Schering Pharma AG, Berlim, Alemanha), injetado na veia antecubital (3mL / s de fluxo) seguido por 20 mL solução salina usando um injetor automatizado (Spectris MR, Medrad Inc., Indianola, PA, EUA). Toda a aquisição levou cerca de 38 minutos.

### 6.3 AVALIAÇÃO DE DADOS DE IMAGEM

As imagens foram avaliadas por dois radiologistas especialistas (10 anos de experiência em ressonância magnética) em uma leitura consensual. O esqueleto foi dividido em 6 regiões. Cada região foi avaliada em uma decisão dicotômica (sim ou não) para o envolvimento do mieloma. Na RM, o envolvimento do mieloma foi determinado de acordo com os critérios publicados para doença focal ou difusa. O envolvimento do mieloma focal estava presente quando uma área focal de baixa intensidade de sinal nas imagens spin-echo ponderadas em T1 foi encontrada na medula óssea correspondendo a alta intensidade de sinal nas imagens STIR compatíveis com o acúmulo focal de células de mieloma. A infiltração difusa foi diagnosticada quando a medula óssea foi difusamente reduzida no sinal em imagens spin-echo ponderadas em T1 e aumentada em imagens STIR.

---

#### 6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados por frequências relativas (percentual) e absolutas para as variáveis categóricas, ou por média e desvio-padrão ou média (IC 95%) para as variáveis numéricas.

Utilizamos como referência a avaliação realizada pela comprovação de achados histopatológicos, para calcular sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e acurácia em relação avaliação da RM.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS v.22 (IBM, Chicago, IL, EUA).

---

## **7 CONCLUSÃO**

No presente estudo apresentamos que o uso de contraste endovenoso não modificou a acurácia da RNMCI no MM tanto na análise geral, quanto na análise por segmentos do corpo estudados quando comparado à técnica sem contraste. Este achado pode ser útil tanto para questão de redução de custos de cada exame, quanto, e principalmente, para a redução dos riscos de reações adversas relacionadas ao uso dos contrastes paramagnéticos.

---

**8 REFERÊNCIAS**

1. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Blade J, Mateos M V., et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011;118(17):4519–29.
  2. Smith D, Yong K. Multiple myeloma. *BMJ* 2013;346:f3863.
  3. Myeloma statistics | Cancer Research UK [Internet]. [cited 2019 Jan 20]. Disponível em :<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma#heading-Two>
  4. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf ÅR, Björkholm M. Patterns of Survival in Multiple Myeloma: A Population-Based Study of Patients Diagnosed in Sweden From 1973 to 2003. *J Clin Oncol* 2007;25(15):1993–9.
  5. Estatísticas de câncer | INCA - Instituto Nacional de Câncer. Acessado em 20 Jan 2019 .Disponível em:<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
  6. 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;33(26):2863–9.
-

7. National Collaborating Centre for Cancer Myeloma Myeloma: diagnosis and management NICE Guideline 35 Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence Myeloma Contents [Internet]. 2016. Available from:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344101/pdf/Bookshelf\\_NBK344101.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344101/pdf/Bookshelf_NBK344101.pdf)
  8. Chantry A, Kazmi M, Barrington S, Goh V, Mulholland N, Streetly M, et al. Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma. *Br J Haematol* 2017;178(3):380–93.
  9. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014. *Leukemia* 2017;31(9):1915–21.
  10. Mussap M, Merlini G. Pathogenesis of renal failure in multiple myeloma: any role of contrast media? *Biomed Res Int* 2014;2014:167125.
  11. Naito S, Tazaki H, Okamoto T, Takeuchi K, Kan S, Takeuchi Y, et al. Comparison of nephrotoxicity between two gadolinium-contrasts, gadodiamide and gadopentetate in patients with mildly diminished renal failure. *J Toxicol Sci.* 2017;42(3):379-384.
  12. Pasquali S, Zucchelli P, Casanova S, Cagnoli L, Confalonieri R, Pozzi C, et al. Renal histological lesions and clinical syndromes in multiple myeloma. Renal Immunopathology Group. *Clin Nephrol* 1987;27(5):222–8.
  13. Manier S, Sacco A, Leleu X, Ghobrial IM, Roccaro AM. Bone Marrow Microenvironment in Multiple Myeloma Progression. *J Biomed Biotechnol* 2012 ;2012:1–5.
-

14. 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.
  15. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Treatment of Multiple Myeloma–Related Bone Disease. *J Clin Oncol* 2013;31(18):2347–57.
  16. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos M V, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2017;28(suppl\_4):iv52-iv61.
  17. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23(2):215–24.
  18. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BGM, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2013;27(4):780–91.
  19. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Duin M Van, Sonneveld P. Multiple myeloma. *Nat Publ Gr* 2017;3:1–20.
  20. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet* 2015;385(9983):2197–208.
-

21. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412–20.
  22. 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;127(24):2955–62.
  23. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113(22):5412–7.
  24. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113(22):5418–22.
  25. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar S V, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24(6):1121–7.
  26. Canet E, Zafrani L, Lambert J, Thieblemont C, Galicier L, Schnell D, et al. Acute Kidney Injury in Patients with Newly Diagnosed High-Grade Hematological Malignancies: Impact on Remission and Survival. *PLoS One* 2013;8(2):e55870.
-

27. Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sørensen HT. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: A Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med* 2011;22(4):399–406.
  28. Kyle RA, Rajkumar S V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23(1):3–9.
  29. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, Gertz MA, et al. Clinicopathologic Correlations in Multiple Myeloma: A Case Series of 190 Patients With Kidney Biopsies. *Am J Kidney Dis* 2012;59(6):786–94.
  30. Ronco PM, Alyanakian MA, Mougnot B, Aucouturier P. Light chain deposition disease: a model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(7):1558–65.
  31. Yadav P, Cook M, Cockwell P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis* 2016;1(4):241.
  32. Sanders PW, Herrera GA, Kirk KA, Old CW, Galla JH. Spectrum of glomerular and tubulointerstitial renal lesions associated with monotypical immunoglobulin light chain deposition. *Lab Invest* 1991;64(4):527–37.
  33. Doshi M, Lahoti A, Danesh FR, Batuman V, Sanders PW, American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Kidney Injury from Paraproteins—What Determines the Site of Injury? *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(12):2288–94.
-

34. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25(2):127–37.
  35. Sanders PW. Mechanisms of Light Chain Injury along the Tubular Nephron. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(11):1777–81.
  36. Leung N, Nasr SH. Myeloma-related Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):36–47.
  37. Sanders PW, Booker BB, Bishop JB, Cheung HC. Mechanisms of intranephronal proteinaceous cast formation by low molecular weight proteins. *J Clin Invest* 1990;85(2):570–6.
  38. Huang ZQ, Sanders PW. Localization of a single binding site for immunoglobulin light chains on human Tamm-Horsfall glycoprotein. *J Clin Invest* 1997;99(4):732–6.
  39. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 1992;89(2):630–9.
  40. Holland MD, Galla JH, Sanders PW, Luke RG. Effect of urinary pH and diatrizoate on Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int* 1985;27(1):46–50.
  41. Kaur T, Krishnaprasad S, Shankar R, Kumar R, Gowrishankar S, Padua MD. Plasma Cell Infiltration of the Kidney as a Manifestation of Myeloma: A Report of Three Cases. *Indian J Nephrol* 2017;27(5):395–8.
-

42. Batuman V. Proximal Tubular Injury in Myeloma. *The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias* 2006. p. 87–104.
  43. Lacy MQ, Gertz MA. Acquired Fanconi's syndrome associated with monoclonal gammopathies. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13(6):1273–80.
  44. Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, Richardson PG, Miller KC, Lonial S, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood* 2007;109(6):2604–6.
  45. Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, Jarari L e., Bertsch U, et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica* 2014;99(1):148–54.
  46. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, Psimenou E, Eleutherakis-Papaiakovou E, Migkou M, et al. Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *Am J Hematol* 2016;91(5):499–502.
  47. Kouroukis TC, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, Reece DE, Cheung MC. Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations. *Curr Oncol* 2014;21(4):e573-603.
-

48. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, et al. Early Reduction of Serum-Free Light Chains Associates with Renal Recovery in Myeloma Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(6):1129–36.
  49. Fabbrini P, Finkel K, Gallieni M, Capasso G, Cavo M, Santoro A, et al. Light chains removal by extracorporeal techniques in acute kidney injury due to multiple myeloma: a position statement of the Onconeurology Work Group of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 2016;29(6):735–46.
  50. 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;33(6):657–64.
  51. Bannas P, Hentschel HB, Bley TA, Treszl A, Eulenburg C, Derlin T, et al. Diagnostic performance of whole-body MRI for the detection of persistent or relapsing disease in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Eur Radiol* 2012;22(9):2007–12.
  52. Caldarella C, Treglia G, Isgrò MA, Treglia I, Giordano A. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating the response to treatment in patients with multiple myeloma. *Int J Mol Imaging* 2012;2012:175803.
  53. Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP, Gleeson JP, Fitzpatrick P, Byrne B, et al. Accuracy of whole-body low-dose multidetector CT (WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions, and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI). *Skeletal Radiol* 2009;38(3):225–36.
-

54. Hanrahan CJ, Christensen CR, Crim JR. Current Concepts in the Evaluation of Multiple Myeloma with MR Imaging and FDG PET/CT. *RadioGraphics* 2010;30(1):127–42.
  55. Ghanem N, Lohrmann C, Engelhardt M, Pache G, Uhl M, Saueressig U, et al. Whole-body MRI in the detection of bone marrow infiltration in patients with plasma cell neoplasms in comparison to the radiological skeletal survey. *Eur Radiol* 2006;16(5):1005–14.
  56. Zamagni E, Cavo M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2012;159(5):n/a-n/a.
  57. Zamagni E, Cavo M, Fakhri B, Vij R, Roodman D. Bones in Multiple Myeloma: Imaging and Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ* 2018;(38):638–46.
  58. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015;100(10):1254–66.
  59. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J, Hielscher T, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Nat Publ Gr* 2017;7:599.
-

60. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*; 2014;15(12):e538-48.
  61. Gariani J, Westerland O, Natas S, Verma H, Cook G. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* Comparison of whole body magnetic resonance imaging ( WBMRI ) to whole body computed tomography ( WBCT ) or 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography / CT ( 18 F-FDG PET / CT ) in patients with myelom. *Crit Rev Oncol / Hematol* 2018;124:66–72.
  62. Fruehwald FXJ, Tscholakoff D, Schwaighofer B, Wicke L, Neuhold A, Ludwig H, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Lower Vertebral Column in Patients with Multiple Myeloma. *Invest Radiol* 1988;23(3).
  63. Lecouvet RE, Malghem J, Michaux L, Maldague B, Ferrant A, et al. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. *Br J Haematol*. 1999 Jul;106(1):35-9.
  64. Geraldés CFGC, Laurent S. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast Media Mol Imaging* 2009;4(1):1–23.
  65. Mazzola AA. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Rev Bras Física Médica* 2009;3(1):117–29.
  66. Maniam S, Szklaruk J. Magnetic resonance imaging: Review of imaging techniques and overview of liver imaging. *Radiol* 2010;2(8):309–22.
-

67. Gonçalves MA, Ramalho CT. Agentes de Contraste para Imagem por Ressonância Magnética: Uma Revisão Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging: A Review. *Rer Virtual Quim* 2017;2017(4):1511–24.
68. Chavhan B, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke, Mark E. Education Exhibit Principles, Techniques, and Applications of T2\*-based MR Imaging and Its Special Applications 1. *RadioGraphics*. 2009;29. Disponível em [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2799958/pdf/10.1148\\_RG.295095034.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2799958/pdf/10.1148_RG.295095034.pdf)
69. Bačić G, Pavićević A, Peyrot F. In vivo evaluation of different alterations of redox status by studying pharmacokinetics of nitroxides using magnetic resonance techniques. *Redox Biol* 2016;8:226–42.
70. Umut E, Pineider F, Arosio P, Sangregorio C, Corti M, Tabak F, et al. Magnetic, optical and relaxometric properties of organically coated gold–magnetite (Au–Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) hybrid nanoparticles for potential use in biomedical applications. *J Magn Magn Mater* 2012;324(15):2373–9.
71. Caravan P, Ellison JJ, McMurry TJ, Lauffer RB. Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications. *Chem Rev* 1999;99(9):2293–352.
72. Yazyev O V., Helm L. Gadolinium (III) ion in liquid water: Structure, dynamics, and magnetic interactions from first principles. *J Chem Phys* 2007;127(8):084506.
73. Raymond KN, Pierre VC. Next Generation, High Relaxivity Gadolinium MRI Agents †. *Bioconjug Chem* 2005;16(1):3–8.
-

74. Lasoroski A, Vuilleumier R, Pollet R. Hyperfine interactions in a gadolinium-based MRI contrast agent: High-frequency modulations from *ab initio* simulations. *J Chem Phys* 2013;139(10):104115.
  75. Busquets MA, Estelrich J, Sánchez-Martín MJ. Nanoparticles in magnetic resonance imaging: from simple to dual contrast agents. *Int J Nanomedicine* 2015;10(1):1727–41.
  76. Werner EJ, Datta A, Jocher CJ, Raymond KN. High-Relaxivity MRI Contrast Agents: Where Coordination Chemistry Meets Medical Imaging. *Angew Chemie Int Ed* 2008;47(45):8568–80.
  77. Gonçalves MA, da Cunha EFF, Peixoto FC, Ramalho TC. Probing thermal and solvent effects on hyperfine interactions and spin relaxation rate of  $\delta$ -FeOOH(1 0 0) and  $[\text{MnH}_3\text{buea}(\text{OH})_2]^{2-}$ : Toward new MRI probes. *Comput Theor Chem* 2015;1069:96–104.
  78. Elias Junior J, Carlos dos Santos A, Koenigkam-Santos M, Henrique Nogueira-Barbosa M, Francisco Muglia V, para correspondência E, et al. Complicações do uso intravenoso de agentes de contraste à base de gadolínio para ressonância magnética. *Radiol Bras* 2008;41(4):263–267
  79. Li Y, Yang Z, Wang B, Liu Z, Li S. Gd-complex labeled magnetite nanoparticles as fluorescent and targeted magnetic resonance imaging contrast agent. *Mater Lett* 2013;98:34–7.
  80. Ahmad MW, Xu W, Kim SJ, Baeck JS, Chang Y, Bae JE, et al. Potential dual imaging nanoparticle: Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticle. *Sci Rep* 2015;5(1):8549.
-

81. Flament J, Geffroy F, Medina C, Robic C, Mayer J-F, Mériaux S, et al. In vivo CEST MR imaging of U87 mice brain tumor angiogenesis using targeted LipoCEST contrast agent at 7 T. *Magn Reson Med* 2013;69(1):179–87.
  82. Li A, Wong CS, Wong MK, Lee CM, Au Yeung MC. Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media – gadolinium chelates. *Br J Radiol* 2006;79(941):368–71.
  83. Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C, Gross CA, Lasser TA. Clinical safety of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1995;196(2):439–43.
  84. Greenberger PA, Patterson R, Tapio CM. Prophylaxis Against Repeated Radiocontrast Media Reactions in 857 Cases. *Arch Intern Med* 1985;145(12):2197.
  85. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Suspected Causative Role of Gadodiamide Used for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(9):2359–62.
  86. Wiginton CD, Kelly B, Oto A, Jesse M, Aristimuno P, Ernst R, et al. Gadolinium-Based Contrast Exposure, Nephrogenic Systemic Fibrosis, and Gadolinium Detection in Tissue. *Am J Roentgenol* 2008;190(4):1060–8.
-

87. Krefting I. Gadolinium Retention Following Gadolinium Based Contrast Agents MRIs: Brain and Other Organs [Internet]. [cited 2019 Jan 20] 2017. <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/MedicalImagingDrugsAdvisoryCommittee/UCM577014.pdf>
  88. Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(4):1104–8.
  89. Jahanzeb M. Reducing the risk for breast cancer recurrence after completion of tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Clin Ther* 2007;29(8):1535–47.
  90. Lauenstein TC, Salman K, Morreira R, Tata S, Tudorascu D, Baramidze G, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: Center case review. *J Magn Reson Imaging* 2007;26(5):1198–203.
  91. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Risk Factors and Incidence Estimation. *Radiology* 2007;243(1):148–57.
  92. Wertman R, Altun E, Martin DR, Mitchell DG, Leyendecker JR, O'Malley RB, et al. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis: Evaluation of Gadolinium Chelate Contrast Agents at Four American Universities. *Radiology* 2008;248(3):799–806.
  93. Mazhar SM, Shieh-morteza M, Kohl CA, Middleton MS, Sirlin CB. Nephrogenic systemic fibrosis in liver disease: a systematic review. *J Magn Reson Imaging* 2009;30(6):1313–22.
-

94. Shabana WM, Cohan RH, Ellis JH, Hussain HK, Francis IR, Su LD, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Report of 29 Cases. *Am J Roentgenol* 2008;190(3):736–41.
  95. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000;356(9234):1000–1.
  96. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: A serious late adverse reaction to gadodiamide. *Eur Radiol* 2006;16(12):2619–21.
  97. Prince MR, Erel HE, Lent RW, Blumenfeld J, Kent KC, Bush HL, et al. Gadodiamide Administration Causes Spurious Hypocalcemia. *Radiology* 2003;227(3):639–46.
  98. Crowley MP, Prabhakaran VN, Gilligan OM. Incidence of Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Multiple Myeloma Undergoing Contrast-Enhanced Procedures. *Pathol Oncol Res.* 2018 Oct 13;24(4):915–9.
  99. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998;158(17):1889–93.
  100. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(11):2007–17.
-

101. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011;21(12):2527–41.
  102. Geenen RWF, Kingma HJ, van der Molen AJ. Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention. *Insights Imaging* 2013;4(6):811–20.
  103. Cicin I, Erdogan B, Gulsen E, Uzunoglu S, Sut N, Turkmen E, et al. Incidence of contrast-induced nephropathy in hospitalised patients with cancer. *Eur Radiol* 2014;24(1):184–90.
  104. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, et al. Frequency of Acute Kidney Injury Following Intravenous Contrast Medium Administration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2013;267(1):119–28.
  105. Rees ED, Waugh WH. Factors in the Renal Failure of Multiple Myeloma. *Arch Intern Med* 1965;116(3):400.
  106. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjørup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand* 1954;150(4):297–302.
  107. Healy JK. Acute oliguric renal failure associated with multiple myeloma. Report of three cases. *Br Med J* 1963;1(5338):1126–30.
  108. Vix VA. Intravenous Pyelography in Multiple Myeloma. *Radiology* 1966;87(5):896–902.
-

109. Brown M, Battle JD, Jr. The effect of urography on renal function in patients with multiple myeloma. *Can Med Assoc J* 1964;91(15):786–90.
  110. Morgan C, Hammack WJ. Intravenous Urography in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1966;275(2):77–9.
  111. Myers GH, Witten DM. Acute renal failure after excretory urography in multiple myeloma. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971;113(3):583–8.
  112. Lasser EC, Lang JH, Zawadzki ZA. Contrast media. Myeloma protein precipitates in urography. *JAMA* 1966;198(8):945–7.
  113. Berkseth RO, Kjellstrand CM. Radiologic Contrast-Induced Nephropathy. *Med Clin North Am* 1984;68(2):351–70.
  114. Pahade JK, LeBedis CA, Raptopoulos VD, Avigan DE, Yam CS, Kruskal JB, et al. Incidence of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Multiple Myeloma Undergoing Contrast-Enhanced CT. *Am J Roentgenol* 2011;196(5):1094–101.
  115. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992;183(2):519–21.
  116. Del Mastro L, Laghi A, Ronco C. Methods to Address Computed Tomography-Related Risk Factors in Oncology Patients: An Expert Opinion Based on Current Evidence. *Blood Purif* 2018;46(1):56–69.
-

117. Durie BGM, 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. *Hematol J* 2003;4(6):379–98.
  118. Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, Schoenberg SO, Lang N, Bartl R, et al. Whole-Body MRI Versus Whole-Body MDCT for Staging of Multiple Myeloma. *Am J Roentgenol* 2008;190(4):1097–104.
  119. Klenk C, Gawande R, Uslu L, Khurana A, Qiu D, Quon A, et al. Ionising radiation-free whole-body MRI versus (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT scans for children and young adults with cancer: a prospective, non-randomised, single-centre study. *Lancet Oncol*; 2014;15(3):275–85.
  120. Yoshikawa T, Kawamitsu H, Mitchell DG, Ohno Y, Ku Y, Seo Y, et al. ADC Measurement of Abdominal Organs and Lesions Using Parallel Imaging Technique. *Am J Roentgenol* 2006;187(6):1521–30.
  121. Resource impact report: Myeloma (NG35) [Internet]. 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/resource-impact-report-pdf-2311437997>
  122. Westerland OA, Pratt G, Kazmi M, El-Najjar I, Streetly M, Yong K, et al. National survey of imaging practice for suspected or confirmed plasma cell malignancies. *Br J Radiol* 2018;91(1092):20180462.
-

123. Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004;22(4):275-82.
  124. Koh D-M, Collins DJ. Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology. *Am J Roentgenol* 2007; 188(6):1622–35.
  125. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009;11(2):102–25.
  126. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, Kamphuis MH, Raijmakers PG, Pieters - van den Bos IC, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol* 2013;162(1):50–61.
  127. Baur-melnyk A, Buhmann S, Becker C, Schoenberg SO, Lang N, Reiser MF, et al. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *Am J Roentgenol* 2008;190(4):1097-104.
  128. Cascini GL, Falcone C, Console D, Restuccia A, Rossi M, Parlati A, et al. Whole-body MRI and PET/CT in multiple myeloma patients during staging and after treatment: personal experience in a longitudinal study. *Radiol Med* 2013;118(6):930–48.
  129. Giles SL, Messiou C, Collins DJ, Morgan VA, Simpkin CJ, West S, et al. Whole-Body Diffusion-weighted MR Imaging for Assessment of Treatment Response in Myeloma. *Radiology* 2014;271(3):785–94.
-

130. Pawlyn C, Fowkes L, 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;30(6):1446–8.
  131. Sachpekidis C, Hillengass J, Goldschmidt H, Mosebach J, Pan L, Schlemmer H-P, et al. Comparison of (18)F-FDG PET/CT and PET/MRI in patients with multiple myeloma. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2015;5(5):469–78.
  132. Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA, McHugh J, O’Connell MJ, O’Gorman PJ, et al. Whole-Body MRI Versus PET in Assessment of Multiple Myeloma Disease Activity. *Am J Roentgenol* 2009;192(4):980–6.
  133. Davis JT, Kwatra N, Schooler GR. Pediatric whole-body MRI: A review of current imaging techniques and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 2016;44(4):783–93.
  134. Dinter DJ, Neff WK, Klaus J, Böhm C, Hastka J, Weiss C, et al. Comparison of whole-body MR imaging and conventional X-ray examination in patients with multiple myeloma and implications for therapy. *Ann Hematol* 2009;88(5):457–64.
  135. Narquin S, Ingrand P, Azais I, Delwail V, Vialle R, Boucecbi S, et al. Comparison of whole-body diffusion MRI and conventional radiological assessment in the staging of myeloma. *Diagn Interv Imaging* 2013;94(6):629–36.
-

136. Messiou C, Kaiser M. Whole body diffusion weighted MRI--a new view of myeloma. *Br J Haematol* 2015;171(1):29–37.
  137. Geith T, Schmidt G, Biffar A, Dietrich O, Dürr HR, Reiser M, et al. Comparison of Qualitative and Quantitative Evaluation of Diffusion-Weighted MRI and Chemical-Shift Imaging in the Differentiation of Benign and Malignant Vertebral Body Fractures. *Am J Roentgenol* 2012;199(5):1083–92.
  138. Attariwala R, Picker W. Whole body MRI: Improved lesion detection and characterization with diffusion weighted techniques. *J Magn Reson Imaging* 2013;38(2):253–68.
  139. Collins CD. Multiple myeloma. *Cancer Imaging* 2010;10(1):20–31.
  140. Charles-Edwards EM, deSouza NM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer. *Cancer Imaging* 2006;6(1):135–43.
  141. Horger M, Weisel K, Horger W, Mroue A, Fenchel M, Lichy M. Whole-Body Diffusion-Weighted MRI With Apparent Diffusion Coefficient Mapping for Early Response Monitoring in Multiple Myeloma: Preliminary Results. *Am J Roentgenol* 2011;196(6):W790–5.
  142. Subhawong TK, Jacobs MA, Fayad LM. Diffusion-weighted MR Imaging for Characterizing Musculoskeletal Lesions. *RadioGraphics* 2014;34(5):1163–77.
-

143. Hillengass J, Fechtner K, Weber M-A, Bäuerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic Significance of Focal Lesions in Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in Patients With Asymptomatic Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1606–10.
  144. Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2017;95(6):373–83.
  145. 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 performance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;124:66–72.
  146. Bäuerle T, Hillengass J, Fechtner K, Zechmann CM, Grenacher L, Moehler TM, et al. Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Importance of Whole-Body versus Spinal MR Imaging. *Radiology* 2009;252(2):477–85.
  147. Hillengass J, Fechtner K, Weber M-A, Bäuerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic Significance of Focal Lesions in Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in Patients With Asymptomatic Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1606–10.
  148. Merz M, Hielscher T, Wagner B, Sauer S, Shah S, Raab MS, et al. Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28(9):1902–8.
-

149. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538-48.
  150. Baur A, Bartl R, Pellengahr C, Baltin V, Reiser M. Neovascularization of bone marrow in patients with diffuse multiple myeloma. *Cancer* 2004;101(11):2599–604.
  151. Dutoit JC, Vanderkerken MA, Verstraete KL. Value of whole body MRI and dynamic contrast enhanced MRI in the diagnosis, follow-up and evaluation of disease activity and extent in multiple myeloma. *Eur J Radiol* 2013;82(9):1444–52.
  152. Dutoit JC, Verstraete KL. MRI in multiple myeloma: a pictorial review of diagnostic and post-treatment findings. *Insights Imaging* 2016;7(4):553–69.
  153. Blade J, Rosiñol L, Sureda A, Ribera JM, Díaz-Mediavilla J, García-Laraña J, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005;106(12):3755–9.
  154. Nosàs-Garcia S, Moehler T, Wasser K, Kiessling F, Bartl R, Zuna I, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for assessing the disease activity of multiple myeloma: A comparative study with histology and clinical markers. *J Magn Reson Imaging* 2005;22(1):154–62.
-

---

## APÊNDICE

---

## APÊNDICE 1 – ARTIGO ORIGINAL

**International Journal of Hematology****Title page****Manuscript type:** Original article**Article title:** Whole Body Magnetic Resonance Imaging with or without Endovenous Contrast in Multiple Myeloma**Running title:** *WBMRI with and without Endovenous Contrast in Multiple Myeloma***Author names:**Leonardo Stone Lago, MD<sup>1</sup>; leolago21@gmail.comGuilherme Watte, PhD<sup>1</sup>; g.watte@gmail.comBruno Hochhegger, MD, PhD<sup>1</sup>; brunohochhegger@gmail.com

<sup>1</sup> School of Medicine, Graduate Program in Medicine and Health Sciences, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

**Corresponding author:** Bruno Hochhegger, MD, PhD.

School of Medicine, Graduate Program in Medicine and Health Sciences, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. 6690 Ipiranga Ave., Jardim Botânico, 90610000, Porto Alegre, Brazil. E-mail: brunohochhegger@gmail.com.

**Conflict of interest:** None.

---

**Abstract**

Myeloma is a disease responsible for about 1% of all cancer cases and about 13% of hematologic malignancies. One of the ways to diagnose multiple myeloma is through radiological exams with simple radiography, computed tomography (CT) and CT of the whole body, magnetic resonance imaging (MRI) and MRI of the whole body (WBMRI) and more recently a positron emission tomography. However, the accuracy of each modality, with or no contrast to access radiological devices, and costs contribute to a lack of consensus on what is most qualified. The aim of this study is to compare the accuracy of WBMRI with and without intravenous contrast in multiple myeloma. Fifty-four patients with newly diagnosed multiple myeloma were prospectively submitted to whole body MRI. In all patients included, a bone marrow biopsy was performed on the iliac crest. The images were evaluated by two specialist radiologists (10 years of experience in MRI) in a consensus reading. The skeleton was divided into 6 regions. We did not identify differences between the accuracy of the WBMRI method with and without contrast, 92.5 (82.1 to 97.4) and 94.4 (84.6 to 98.8), respectively. The values of sensitivity, specificity, PPV and NPV were also similar.

**Keywords:** Data Accuracy; Multiple Myeloma; Magnetic Resonance Imaging; Whole Body Imaging.

---

## **Introduction**

Myeloma is a disease responsible for about 1% of all cancer cases and about 13% of hematologic malignancies. In Western countries, a consecutive annual rate of 5.6 cases per 100,000 inhabitants, being 50% more frequent in males (1,2). For most patients, this is a debilitating disease that causes incessant bone pain, pathological fractures and results in a survival rate of 47% in 5 years (3). The age at diagnosis is about 70 years, 35% of patients are under 65 years, 26% are between 65 and 74 years and 37% are over 75 years old (4). In Brazil, myeloma caused about 1,466 deaths among men, accounting for 1.4% of all cases of neoplasms in 2015 (5).

One of the ways to diagnose multiple myeloma is through radiological scans with simple radiography, computed tomography (CT) and CT of the whole body, magnetic resonance imaging (MRI) and MRI of the whole body (WBMRI) and more recently a positron emission tomography. These tests are able to identify the bone changes caused by medullary infiltration of the plasma cells (6–8).

However, the accuracy of each modality, with or no contrast to access radiological devices, and costs contribute to a lack of consensus on what is most qualified to clinical practice. Likewise, is not well known if toxicities risk (damage on renal function, for example) could be avoided supressing the intravenous contrast use without impact in the accuracy of each method (9–11). The aim of this study is to compare the accuracy of WBMRI with and without intravenous contrast in multiple myeloma.

## **Materials and methods**

Between April 2017 to November 2018, 54 patients with newly diagnosed multiple myeloma were prospectively submitted to whole body MRI. In all patients included, a bone marrow biopsy was performed on the iliac crest. The mean time interval between the bone marrow biopsy and the image was 31 days (range 4-42 days). In addition, laboratory parameters such as hemoglobin, calcium and paraprotein content were recorded. Thirty-

---

three patients had IgG, twelve patients had IgA, myeloma and nine patients had Bence Jones myeloma. All examinations were performed within a range of 1 to 42 days (mean of 30 days). Patients received no treatment prior to the usual staging and MRI scan. The study was approved by our local ethics committee and informed consent was obtained from all patients.

All the MRI scans were performed using a 1.5 T system (Signa Excite HDx, GE Healthcare) with the acquisition of at least the following sequences: 1. T1 coronal sequences T1 (Repetition Time [RT] = 400 ms, Echo Time = 10 ms, matrix, number of excited states: 4, 4 mm thick sections, intergap of 0.4 mm, field of view of 370 mm) and STIR (RT = 2500 ms, ET = 60 ms, inversion time [IT] = 170 ms, matrix, number of excited states, 4 mm thick sections, intergap of 0.4 mm, field of view of 370 ms): 2. Diffusion weighted sequence: RT 5834 ms/ET 72 ms/TI 180 ms, FOV 460 mm, matrix 128, b = 600s/mm<sup>2</sup>. This acquisition was obtained from the vertex to the top of the thighs, with free breathing, a shift of the automatic table, a type body antenna and six elements. Three levels of 80 axial sections in 4 mm isotropic voxels (vertex to the aortic arch, aortic arch to the lower pole of the kidneys and lower poles of the kidneys to the top of the thighs) were obtained. Fat-suppressed axial T1-CE sequence (FOV, 395; TR/TE/flip angle, 1.8/2.4/10 ; slice thickness/interslice gap, 4/2 mm; matrix/voxel size, 154 256/1.13 mm<sup>3</sup>; NSA, 2) was performed after the administration of 0.2 mmol/kg gadopentetate dimeglumine, Gd-DTPA, (Magnevist, Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany), injected into the antecubital vein (3mL/s flow rate) followed by 20 mL saline solution using an automated injector (Spectris MR, Medrad Inc., Indianola, PA, USA). All acquisition took about 38 minutes.

The images were evaluated by two specialist radiologists (10 years of experience in MRI) in a consensus reading. The skeleton was divided into 6 regions. Each region was assessed in a dichotomous decision (yes or no) for myeloma involvement. In MRI, myeloma involvement was determined according to published criteria for focal or diffuse disease. The involvement of focal myeloma was present when a focal area of low signal intensity in T1-weighted spin-echo images was found in the bone marrow corresponding to high signal intensity in the STIR images compatible with the focal accumulation of myeloma cells. Diffuse infiltration was diagnosed when bone marrow was diffusely reduced in signal in T1-weighted spin-echo images and increased in STIR images.

---

The data were presented by relative (percentage) and absolute frequencies for the categorical variables, or by means and standard deviation or mean (95% CI) for the numerical variables. We used as a reference the evaluation performed by the histopathological findings of lesions, to calculate sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and accuracy in relation to MR evaluation. In 6 patients follow-up of lesions were performed because impossibility of bone biopsy. Statistical analyzes were performed using SPSS software v.22 (IBM, Chicago, IL, USA).

## **Results**

Baseline characteristics was presented in Table 1. In Table 2, we presented the accuracy results of WBMRI in all combined regions in this study. We did not identify differences between the accuracy of the WBMRI method with and without contrast, 92.5 (82.1 to 97.4) and 94.4 (84.6 to 98.8), respectively. The values of sensitivity, specificity, PPV and NPV were also similar.

Also, we evaluated the diagnostic capability of the WBMRI with and without contrast for the regions of the body, head, chest, abdominal, upper and lower limbs, spine and pelvis. We verified the method without contrast was similar to the use of contrast (Table 3).

Furthermore, we presented some examples of multiple myeloma lesions after contrast (Figure 1), of extensive infiltration areas (Figure 2), examples where the use of contrast did not detect lesions of multiple myeloma (Figure 3) and examples of plasmacytoma (Figure 4).

---

**Discussion**

Most of the studies published to date have not used the means of intravenous paramagnetic contrasts in their routine. Thus, our findings are in agreement with those presented in the literature in terms of sensitivity, specificity and positive predictive value of WBMRI for the diagnosis of MM lesions (15,16). Our WBMRI accuracy scores with and without contrast, 92.5 (82.1 to 97.4) and 94.4 (84.6 to 98.8), respectively are similar to those previously reported in the literature (12–14).

When we evaluated both body regions and combined analysis, we found that there was no difference in accuracy using intravenous contrast. Thus, we can infer that our results can be extrapolated to other publications since it presents one of the largest samples ever published.

Assuming that a majority of patients with MM are elderly, median age 70 years (4), a fact that in itself increases the chance that they already have some impairment of renal function due to comorbidities (smoking, hypertension and obesity), and that 13.6% had moderate or greater degree of dysfunction renal function becomes a constant concern in this population (17).

Approximately 50% of the patients with a diagnosis of MM present with renal insufficiency (serum creatinine > 1.3mg / dL) and about 20% of them with severe renal insufficiency (serum creatinine > 2.0 to 2.5mg / dL) (18). The severity of this renal failure is significant and directly associated with patient survival. Multiple pathogenic mechanisms may contribute to renal damage in MM, some of which are the result of nephrotoxic monoclonal immunoglobulins and some of which are independent of paraprotein deposition. Common events such as dehydration, aminoglycoside antibiotics and administration of intravenous (IV) contrast during radiological procedures may exacerbate renal impairment in the setting of MM, increasing the risk of developing contrast-induced nephropathy (19–21).

Therefore, the decision on the use of intravenous contrast in this population is of paramount importance, mainly assuming the risks of associated toxicities and morbidities (22). This concern, which is currently routine in the use of gadolinium-based contrast agents, especially in patients with loss of renal function, is a disease involving mainly skin and subcutaneous tissues, but also involves other organs such as the lungs, esophagus,

---

heart and skeletal muscles called Systemic Nephrogenic Fibrosis (23). Initial symptoms typically include skin thickening and / or pruritus (24). Symptoms and signs may develop and progress rapidly, with some affected patients developing joint contractures and immobility, and in some cases the disease may be fatal (25) .

The study presents limitations inherent in any retrospective observational study. Including its ability to only suggest new hypotheses to be evaluated without, however, being robust enough to change clinical practice. Because we do not have follow-up exams for patients, we miss important information about prognosis and survival of the participants. In addition, not all lesions diagnosed in scans could be histologically confirmed, as we do not have the renal function record of all patients for an analysis in this trial.

Another important limitation of our study is we do not use WBMRI with DWI as many publications (26,27). Therefore we do not know if the results of sensitivity, specificity and positive predictive value could be different as we presented, although STIR technique was used in our study as in the others cited.

In this study, we present consistent results of no difference in the accuracy of the WBMRI with or without endovenous contrast use. On the basis of these findings, we can suggest that saving patients from gadolinium, for example, besides not affecting the diagnostic quality, could decrease the risks of renal toxicities, morbidity-mortality, and reducing costs to the MRI technique.

Although our research has consistent data and in agreement with published literature, we know that prospective, randomized trials are needed. Such studies are necessary to implement changes in clinical practice regarding contrast media use; and not only for the investigation of multiple myeloma with WBMRI, also to assess the clinical impact related to toxicities of contrast compounds in this patient population.

---

**References**

1. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Blade J, Mateos M V., et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011;118(17):4519–29.
  2. Smith D, Yong K. Multiple myeloma. *BMJ* [Internet]. 2013 Jun 26;346:f3863. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803862>
  3. Myeloma statistics | Cancer Research UK [Internet]. [cited 2019 Jan 20]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma#heading-Two>
  4. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf ÅR, Björkholm M. Patterns of Survival in Multiple Myeloma: A Population-Based Study of Patients Diagnosed in Sweden From 1973 to 2003. *J Clin Oncol* 2007;25(15):1993–9.
  5. Estatísticas de câncer | INCA - Instituto Nacional de Câncer [Internet]. [cited 2019 Jan 20]. Available from: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
  6. National Collaborating Centre for Cancer Myeloma Myeloma: diagnosis and management NICE Guideline 35 Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence Myeloma Contents [Internet]. 2016. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344101/pdf/Bookshelf\\_NBK344101.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344101/pdf/Bookshelf_NBK344101.pdf)
  7. Chantry A, Kazmi M, Barrington S, Goh V, Mulholland N, Streetly M, et al. Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma. *Br J Haematol* 2017 1;178(3):380–93.
  8. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014. *Leukemia* [Internet]. Nature Publishing Group; 2017;31(9):1915–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28008176>
  9. Mussap M, Merlini G. Pathogenesis of renal failure in multiple myeloma: any role of contrast media? *Biomed Res Int* 2014;2014:167125.
  10. Naito S, Tazaki H, Okamoto T, Takeuchi K, Kan S, Takeuchi Y, et al. Comparison of nephrotoxicity between two gadolinium-contrasts, gadodiamide and gadopentetate in patients with mildly diminished renal failure. *J Toxicol Sci*
-

- 2017;42(3):379–84.
11. Pasquali S, Zucchelli P, Casanova S, Cagnoli L, Confalonieri R, Pozzi C, et al. Renal histological lesions and clinical syndromes in multiple myeloma. Renal Immunopathology Group. *Clin Nephrol* 1987;27(5):222–8.
  12. Jacobs MA, Pan L, Macura KJ. Whole-body diffusion-weighted and proton imaging: a review of this emerging technology for monitoring metastatic cancer. *Semin Roentgenol* 2009;44(2):111–22.
  13. Costa FM, Ferreira EC, Vianna EM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the evaluation of musculoskeletal tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2011;19(1):159–80.
  14. Subhawong TK, Jacobs MA, Fayad LM. Insights Into Quantitative Diffusion-Weighted MRI for Musculoskeletal Tumor Imaging. *Am J Roentgenol* 2014;203(3):560–72.
  15. Morone M, Bali MA, Tunariu N, Messiou C, Blackledge M, Grazioli L, et al. Whole-Body MRI: Current Applications in Oncology. 2017;209(6):W336-W349.
  16. Gariani J, Westerland O, Natas S, Verma H, Cook G. Critical Reviews in Oncology / Hematology Comparison of whole body magnetic resonance imaging (WBMRI) to whole body computed tomography (WBCT) or 18 F- fluorodeoxyglucose positron emission tomography / CT (18 F-FDG PET / CT) in patients with myelom. *Crit Rev Oncol / Hematol* 2018;124(July 2017):66–72
  17. Dutra MC, Uliano EJM, Machado DFG de P, Martins T, Schuelter-Trevisol F, Trevisol DJ, et al. Assessment of kidney function in the elderly: a population-based study. *J Bras Nefrol* 2014;36(3):297–303.
  18. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple Myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2533–45.
  19. Crowley MP, Prabhakaran VN, Gilligan OM. Incidence of Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Multiple Myeloma Undergoing Contrast-Enhanced Procedures. *Pathol Oncol Res.* 2018 Oct 13;24(4):915–9.
  20. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(11):2007–17
  21. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998;158(17):1889–93.
-

22. Messiou C, Kaiser M. Whole body diffusion weighted MRI--a new view of myeloma. *Br J Haematol* 2015;171(1):29–37.
  23. Kaewlai R, Abujudeh H. Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Am J Roentgenol* 2012;199(1):W17–23.
  24. Waikhom R, Taraphder A. Nephrogenic systemic fibrosis: a brief review. *Indian J Dermatol* 2011;56(1):54.
  25. Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(4):1104–8.
  26. Sachpekidis C, Hillengass J, Goldschmidt H, Mosebach J, Pan L, Schlemmer H-P, et al. Comparison of (18)F-FDG PET/CT and PET/MRI in patients with multiple myeloma. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2015;5(5):469–78.
  27. Pawlyn C, Fowkes L, 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;30(6):1446–8.
-

Table 1. Clinical characteristics of the study baseline.

Variables	Total (N=54)
Male	34 (63)
Age, y	73±5
Non-white race	45(83)

Note. Data was presented as No (%) or mean ± SD.

---

Table 2. Diagnostic capability of WBMRI with and without contrast. (N=54)

Region	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Accuracy (95% CI)
Total					
WBMR, no contrast	92.1 (78.6 to 98.3)	100.0 (79.4 to 100.0)	100.0 (90.0 to 100.0)	84.2 (60.4 to 96.6)	94.4 (84.6 to 98.8)
WBMR, contrast	89.5 (75.2 to 97.1)	100.0 (79.4 to 100.0)	100.0 (88.7 to 100.0)	80.0 (56.3 to 94.3)	92.5 (82.1 to 97.4)

Note: CI, confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

Table 3. Diagnostic capability of WBMRI with and without contrast by body regions. (N=54)

Region	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Accuracy (95% CI)
<b>Head</b>					
WBMRI, no contrast	63.2 (38.4 to 83.7)	100.0 (90.0 to 100.0)	100.0 (73.7 to 100.0)	83.3 (68.6 to 93.0)	87.0 (75.1 to 94.6)
WBMRI, contrast	100.0 (82.4 to 100.0)	100.0 (90.0 to 100.0)	100.0 (82.4 to 100.0)	100.0 (90.0 to 100.0)	100.0 (93.4 to 100.0)
<b>Chest</b>					
WBMRI, no contrast	71.4 (29.0 to 96.3)	100.0 (92.5 to 100.0)	100.0 (47.8-100.0)	95.9 (86.0 to 99.5)	96.3 (87.2 to 99.5)
WBMRI, contrast	71.4 (29.0 to 96.3)	100.0 (92.5 to 100.0)	100.0 (47.8-100.0)	95.9 (86.0 to 99.5)	96.3 (87.2 to 99.5)
<b>Abdominal</b>					
WBMRI, no contrast	62.5 (24.5 to 91.5)	95.7 (85.2 to 99.5)	71.4 (29.0 to 96.3)	93.6 (82.5 to 98.7)	90.7 (79.7 to 96.9)
WBMRI, contrast	100.0 (63.1 to 100.0)	100 (92.3 to 100.0)	100.0 (63.1 to 100.0)	100 (92.3 to 100.0)	100.0 (93.4 to 100.0)

Note: CI, confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

To be continued.

*Apêndice 1 - Artigo Original*

Continuation. Table 3. Diagnostic capability of WBMRI with and without contrast by body regions. (N=54)

Region	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Accuracy (95% CI)
Upper limb					
WBMRI, no contrast	75.0 (42.8 to 94.5)	97.6 (87.4 to 99.9)	90.0 (55.5 to 99.7)	93.2 (81.3 to 98.6)	92.5 (82.1 to 97.9)
WBMRI, contrast	91.7 (61.5 to 99.8)	97.6 (87.4 to 99.9)	91.7 (61.5 to 99.8)	97.6 (86.2 to 99.6)	96.3 (87.2 to 99.5)
Lower limb					
WBMRI, no contrast	75.0 (34.9 to 96.8)	100.0 (92.3 to 100.0)	100 (54.1 to 100.0)	95.8 (85.7 to 99.5)	96.3 (87.2 to 99.5)
WBMRI, contrast	75.0 (34.9 to 96.8)	100.0 (92.3 to 100.0)	100 (54.1 to 100.0)	95.8 (85.7 to 99.5)	96.3 (87.2 to 99.5)
Spine					
WBMRI, no contrast	0.0 (0.0 to 36.9)	80.4 (66.1 to 90.6)	0.0 (0.0 to 33.6)	82.2 (67.9 to 92.0)	68.5 (54.4 to 80.4)
WBMRI, contrast	25.0 (3.19 to 65.1)	76.1 (61.9 to 87.4)	15.4 (1.92 to 45.4)	85.4 (70.8 to 94.4)	68.5 (54.4 to 80.4)

Note: CI, confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.  
To be continued.

Continuation. Table 3. Diagnostic capability of WBMRI with and without contrast by body regions. (N=54)

Region	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Accuracy (95% CI)
Pelvis					
WBMR, no contrast	100.0 (2.50 to 100.0)	64.2 (49.8 to 76.9)	5.00 (0.12 to 24.9)	100.0 (89.7 to 100.0)	64.8 (50.6 to 77.3)
WBMR, contrast	0.00 (0.00 to 97.5)	77.4 (63.8 to 87.7)	0.00 (0.00 to 26.5)	97.6 (87.4 to 99.9)	75.9 (62.3 to 86.5)

Note: CI, confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

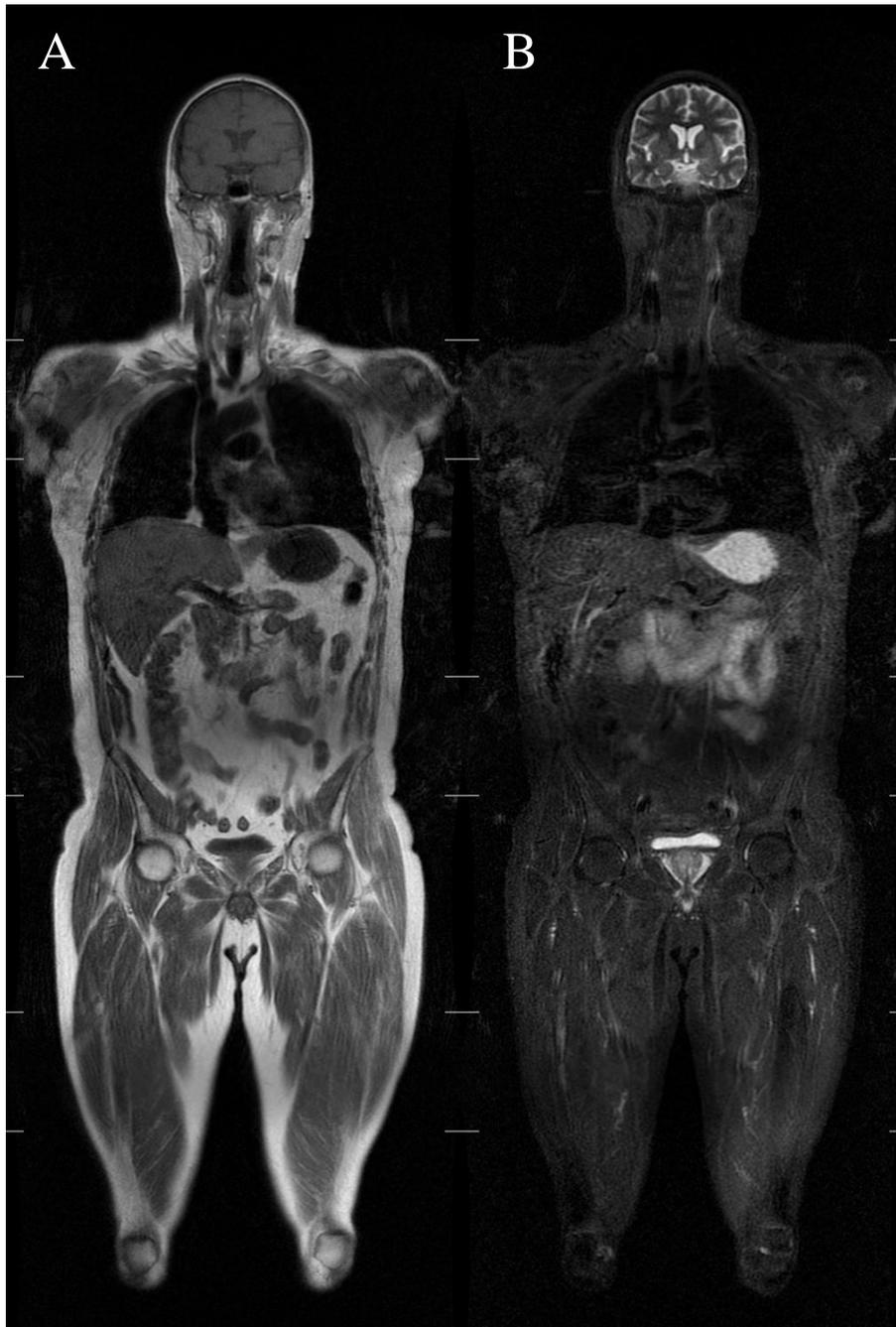


Figure 1. Example of multiple myeloma lesions after contrast. A, weighted coronal reconstruction of the whole body showing no sign of significant lesion after contrast; B, coronal reconstruction in STIR that does not show significant alteration after use of contrast. To be continued.



Continuation. Figure 1. Figure 1. Example of multiple myeloma lesions after contrast. C, T2/STIR-weighted sequence showing small area of hypersignal in the frontal to left bone with 0.5 cm after use of contrast; D, area of enhancement by the irregular contrast medium with rupture of the cortex next to the frontal bone to the left compatible with focal infiltration by lymphoproliferative disorder after use of contrast.

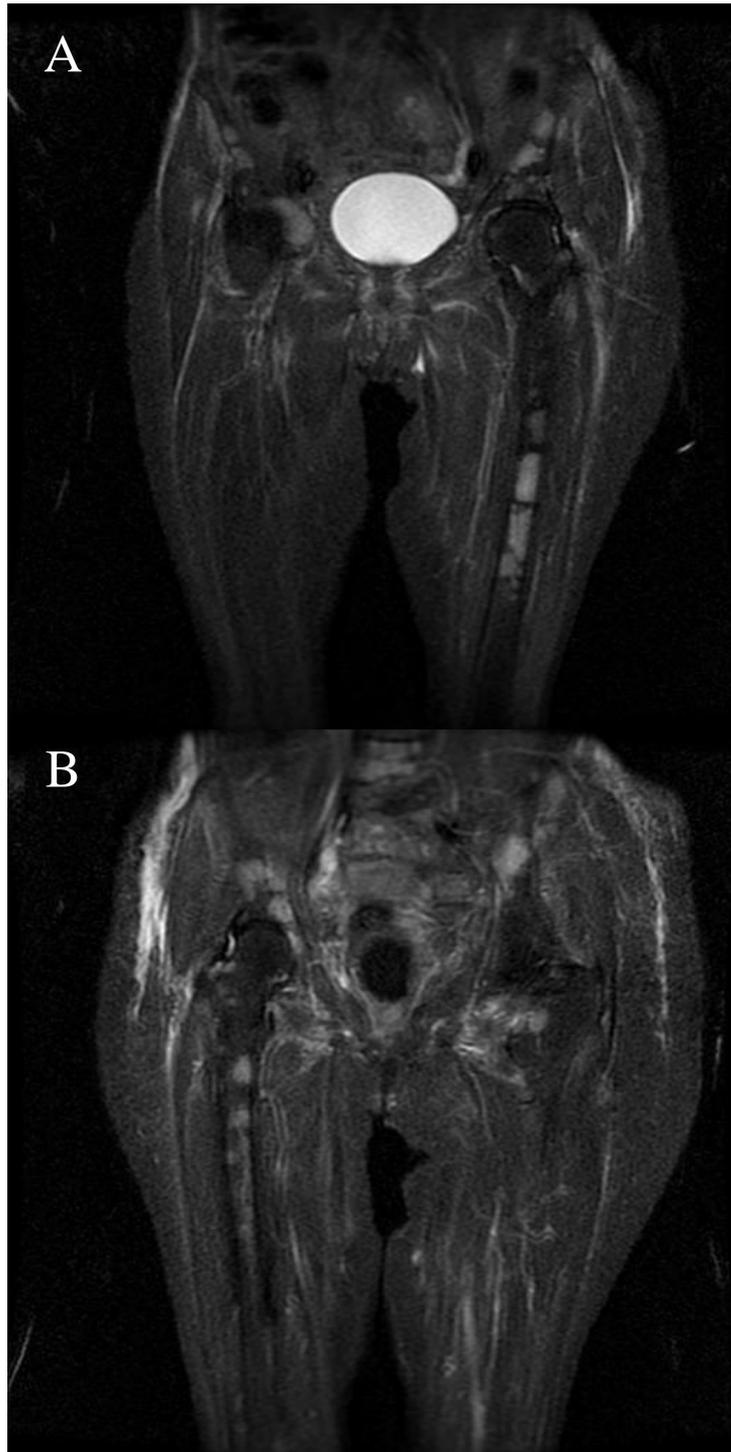
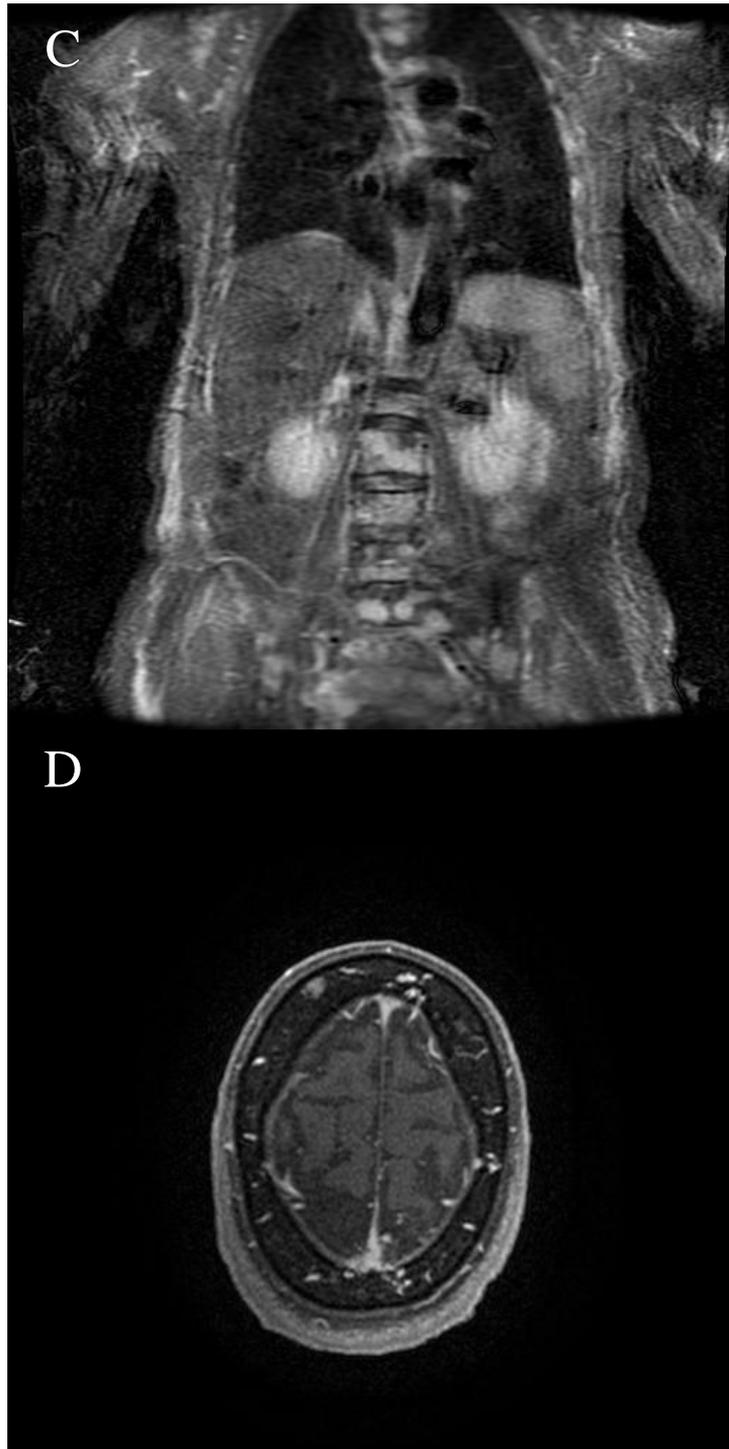


Figure 2. Examples of extensive infiltration areas. A and B, T2/STIR-weighted coronal sequence shows extensive diffuse hypersignal areas in the femur and iliac bones, which are compatible with myeloproliferative infiltration, post-contrast use. To be continued.

---



Continuation. Figure 2. Figure 2. Examples of extensive infiltration areas. C, T1-weighted coronal reconstruction showing various T1-weighted areas at the lumbar spine compatible with post-contrast lymphoproliferative disorder; D, axial T1-weighted sequence after contrast, showing multiple areas of nodular infiltration in the frontal and parietal bones and part of the occipital, compatible with lymphoproliferative disorder.

---

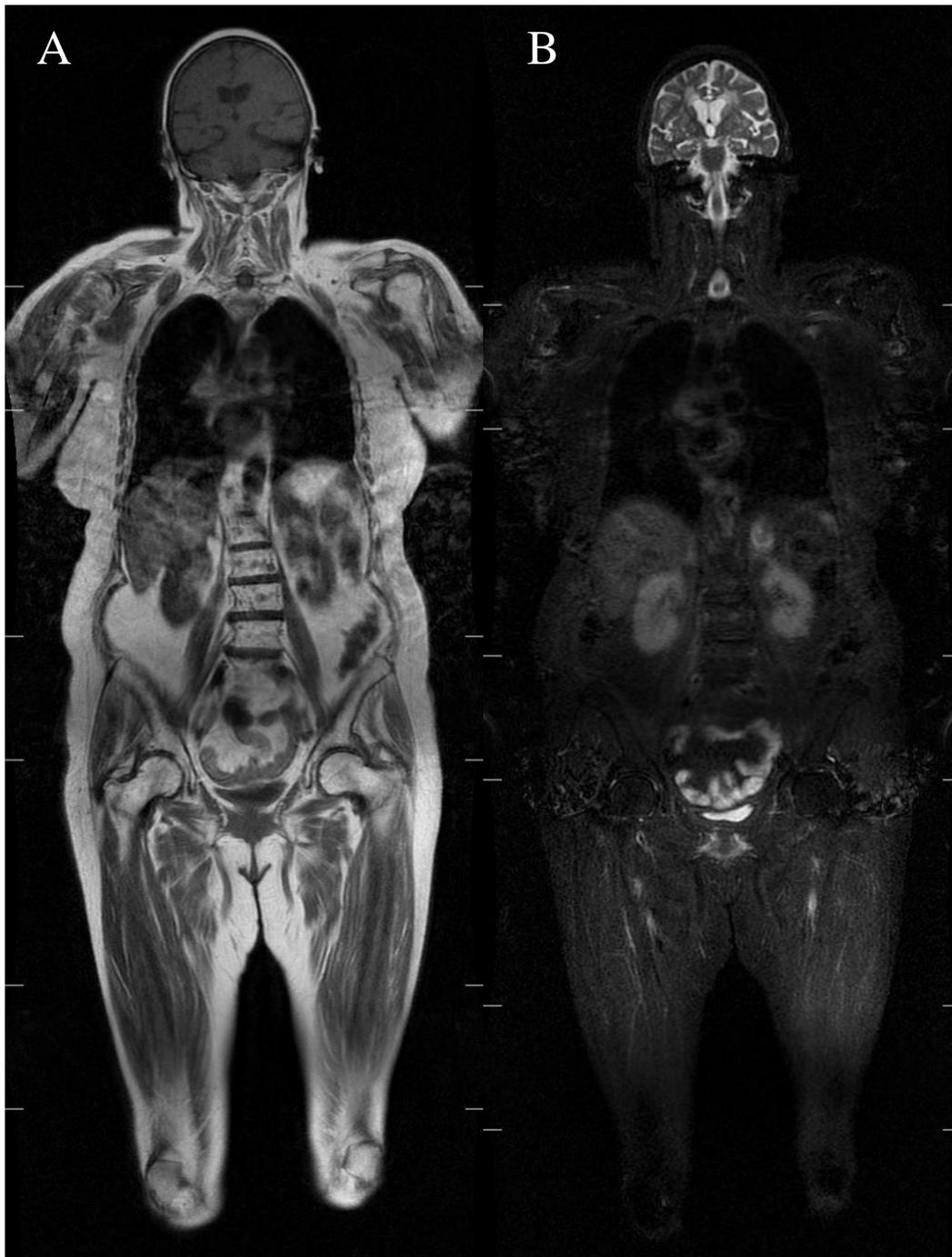
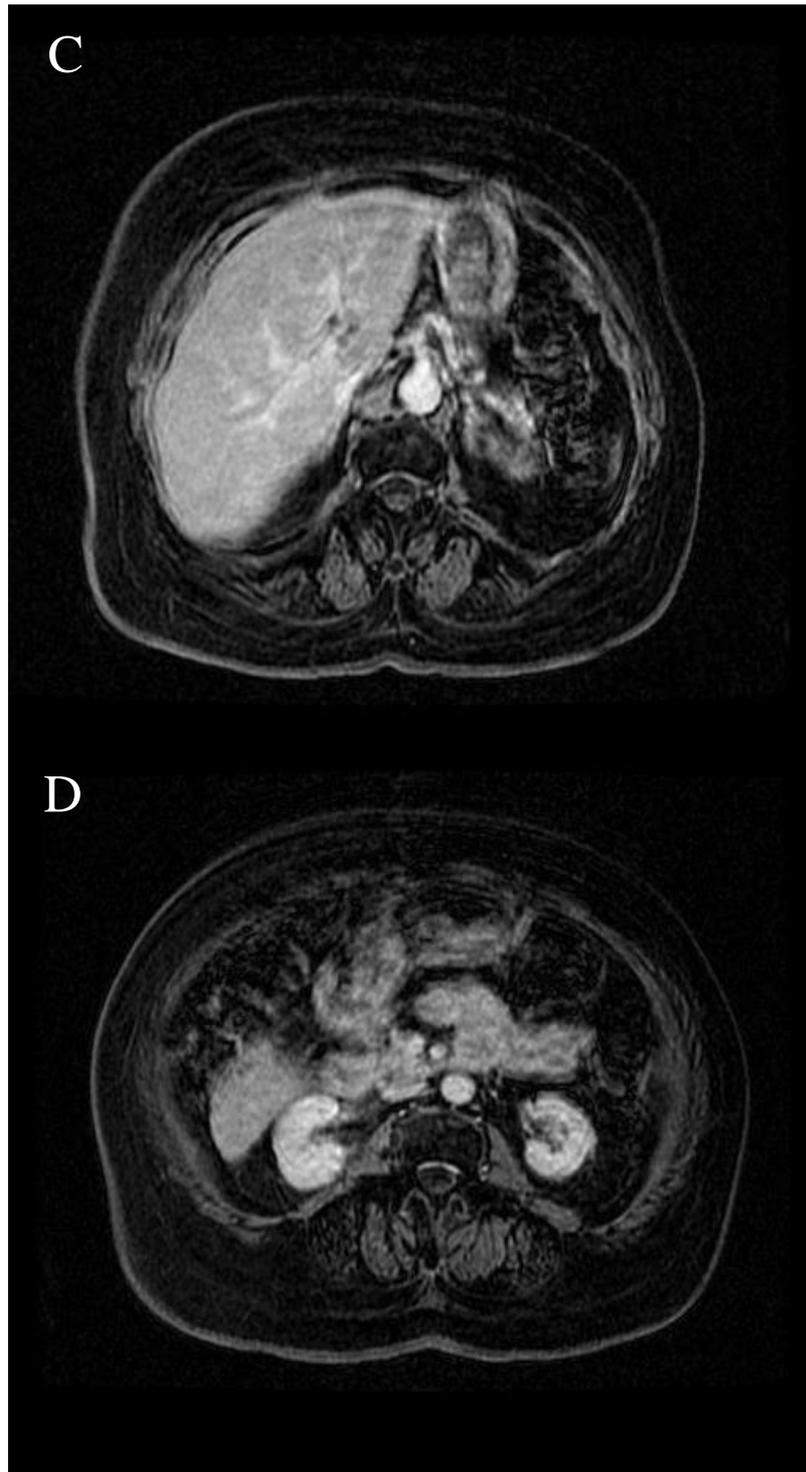


Figure 3. Examples where the use of contrast did not detect lesions of multiple myeloma. A, T1-weighted coronal reconstruction showing various lymphatic hypointense areas, possibly related to lymphoproliferative disorder; B, Coronal reconstruction with hypersignal in T2/STIR in the same areas determined by hypointensity in T1, suggesting lymphoproliferative process. To be continued.



Continuation. Figure 3. Figure 3. Examples where the use of contrast did not detect lesions of multiple myeloma. C and D, T1/STIR-weighted sequence without post-contrast fat burning shows no evidence of focal lesion enhancement in the areas shown. These lesions were biopsied and lymphoproliferative infiltration of the lesions was confirmed.

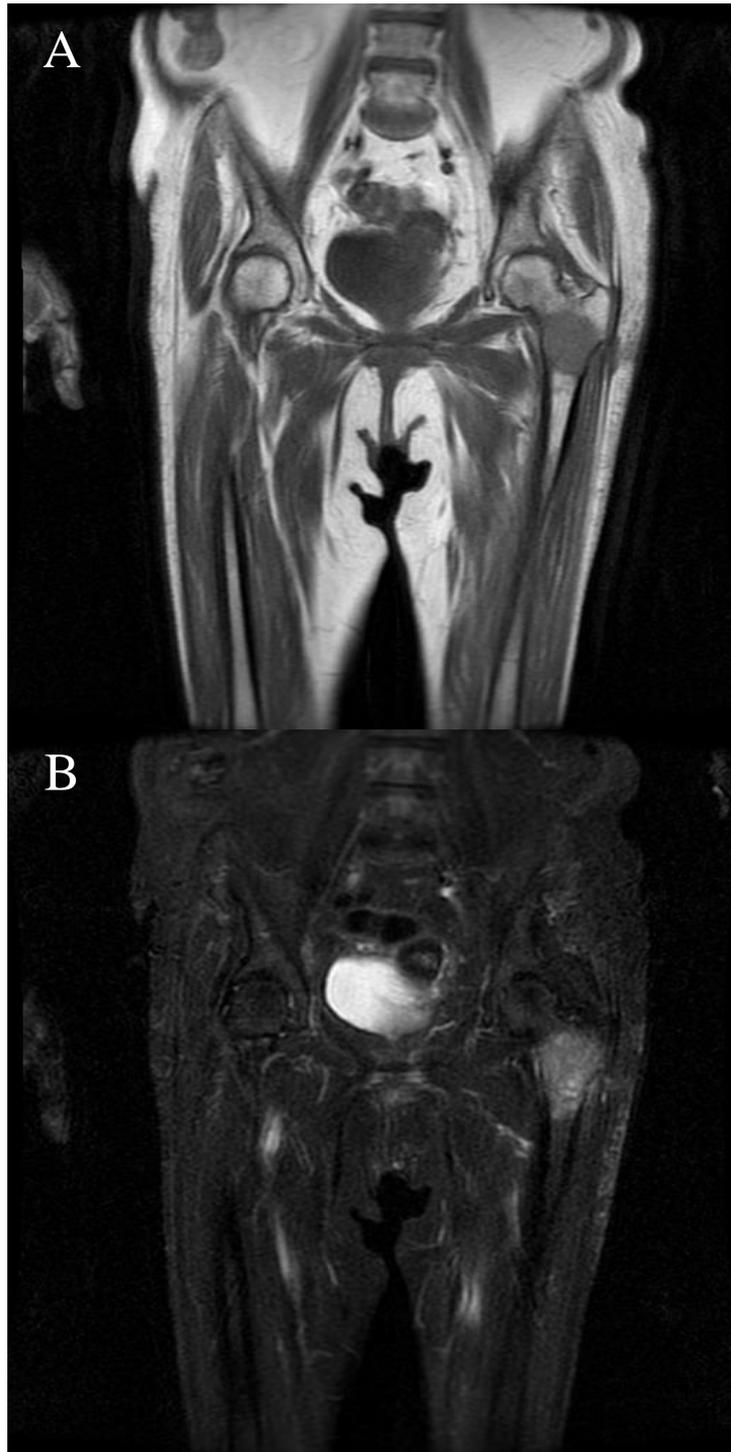
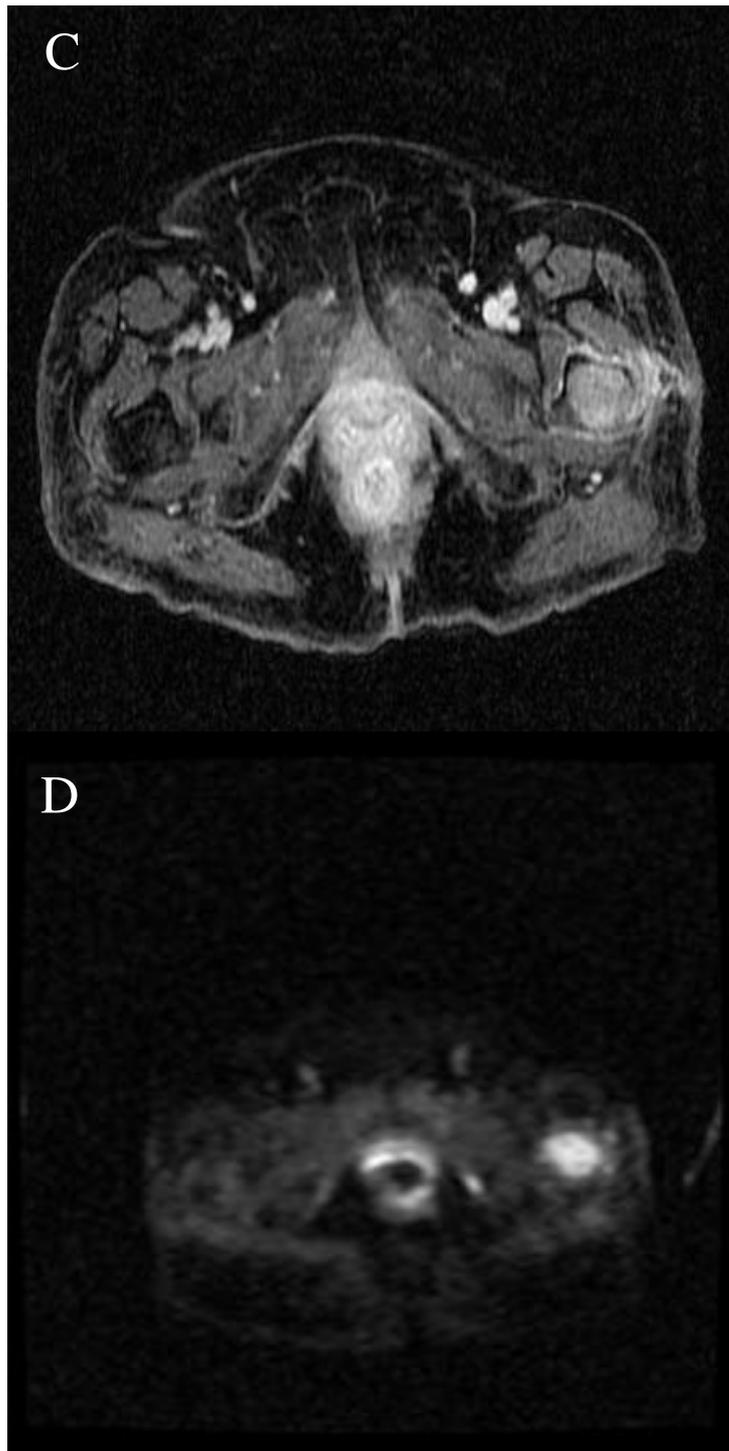


Figure 4. Examples of plasmacytoma in multiple myeloma. A, T1-weighted image/STIR without coronal fat saturation demonstrates extensive hypointense area in the left femoral neck with rupture of the cortical of the same; B, weighted coronal sequence STIR demonstrates area of hypersignal in the left femoral neck. To be continued.



Continuation. Figure 4. Figure 4. Examples of plasmacytoma in multiple myeloma. C, T1-weighted coronal sequence demonstrating various hypersignal areas compatible with diffuse proliferative infiltration; D, There are areas of diffusion restriction on the left that reiterates the possibility of single focal lesion. This lesion was biopsied and the diagnosis of plasmacytoma was confirmed. No other focal area of hypersignal was identified in the bone parenchyma.

---

---

**ANEXO**

---

## ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO CEP

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Ressonância magnética de corpo inteiro no câncer de pulmão: uma alternativa eficaz e barata ao PET/CT.

**Pesquisador:** Bruno Hochhegger

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 83269817.1.0000.5335

**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.974.279

**Apresentação do Projeto:**

A avaliação anterior não se altera em razão da emenda.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo da emenda:

Solicita a inclusão do seguinte centro participante:

- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre(UFCSPA).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

De acordo.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Carta justificando a inclusão do novo centro apresentada e adequada e centro incluído na Plataforma Brasil.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

**Endereço:** R. Profª Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

## Anexo 1 - Aprovação do CEP

### IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE PORTO ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 2.974.279

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação das alterações efetuadas no estudo acima descrito, o presente Comitê não encontrou óbices quanto à implementação das mesmas.

#### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1235209_E1.pdf	18/10/2018 17:36:13		Aceito
Outros	Emenda.pdf	18/10/2018 17:35:56	Bruno Hochhegger	Aceito
Outros	Termo_Compromisso_Relatorios.pdf	05/10/2018 19:14:19	Bruno Hochhegger	Aceito
Outros	Formulario_Inscricao.pdf	17/02/2018 18:47:42	Gabriel Sartori Pacini	Aceito
Outros	Declaracao_Chefia.pdf	17/02/2018 18:47:23	Gabriel Sartori Pacini	Aceito
Outros	Utilizacao_Dados_Prontuarios.pdf	14/02/2018 18:53:20	Gabriel Sartori Pacini	Aceito
Outros	Declaracao_Confidencialidade.pdf	14/02/2018 18:52:50	Gabriel Sartori Pacini	Aceito
Outros	Declaracao_Isencao.pdf	14/02/2018 18:52:27	Gabriel Sartori Pacini	Aceito
Declaração do Patrocinador	TO_Bruno_Hochhegger.pdf	14/02/2018 18:51:54	Gabriel Sartori Pacini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	14/02/2018 18:51:31	Gabriel Sartori Pacini	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	14/02/2018 18:51:16	Gabriel Sartori Pacini	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	14/02/2018 18:50:38	Gabriel Sartori Pacini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Ressonancia_magnetica_de_corpo_inteiro.pdf	14/02/2018 18:50:09	Gabriel Sartori Pacini	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	14/02/2018 18:49:17	Gabriel Sartori Pacini	Aceito

#### Situação do Parecer:

Aprovado

#### Necessita Apreciação da CONEP:

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 2.974.279

Não

PORTO ALEGRE, 22 de Outubro de 2018

---

**Assinado por:**  
**ELIZETE KEITEL**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br