



Combinación de tomografías simple y por emisión de positrones en la evaluación de la respuesta temprana al tratamiento del linfoma no Hodgkin

Maldonado-Ramírez GA¹, Ramírez-Arango J², Ciales-Vera SA³, Ciales-Cortés JL⁴

Resumen

INTRODUCCIÓN: el linfoma no Hodgkin es parte de un grupo heterogéneo de tumores hematopoyéticos que aparecen en los ganglios linfáticos, en los tejidos linfáticos de ciertos órganos o en ambos sitios. Tienen su origen en la proliferación de células linfoideas detenidas en diversas etapas de su desarrollo madurativo. La tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluordesoxiglucosa (¹⁸F-FDG) tiene un papel importante en su estadificación inicial, en la identificación de recidivas y en la evaluación de la respuesta al tratamiento. La estimación temprana de la eficacia del tratamiento permitiría cambiar de terapia de forma oportuna y conseguir un mejor resultado con mayor supervivencia de pacientes si hay respuesta pobre a la quimioterapia.

OBJETIVO: evaluar la prevalencia de respuesta mediante la combinación de tomografías simple y por emisión de positrones, con ¹⁸F-FDG, tras los primeros ciclos de quimioterapia. Realizar una revisión de la literatura médica especializada.

MATERIAL Y MÉTODOS: se efectuó un estudio transversal y descriptivo. Se incluyeron todos los pacientes con linfoma no Hodgkin que acudieron al Centro de Diagnóstico por Imagen CT Scanner del Sur, al departamento de tomografía, y presentaron elevada actividad metabólica (SUVmax entre 8.8 y 26 g/mL) durante el período de julio del 2014 a julio del 2015. A todos los pacientes se les practicó un estudio basal para estadificación y otro posterior a los primeros ciclos de quimioterapia para la evaluación de la respuesta al tratamiento.

RESULTADOS: por medio de tomografías simple y por emisión de positrones (con ¹⁸F-FDG) se encontraron datos de respuesta metabólica completa en 19% de los pacientes, respuesta metabólica parcial en 62%, enfermedad estable en 19% y ninguna recaída.

CONCLUSIONES: la prevalencia de respuesta metabólica completa fue de 19%. La combinación de tomografías simple y por emisión de positrones con ¹⁸F-FDG, tras los primeros ciclos de quimioterapia, es útil para vigilar el tratamiento debido a su elevado valor predictivo negativo, siendo éste un buen indicador, especialmente en pacientes que alcanzan la respuesta metabólica completa.

PALABRAS CLAVE: linfoma no Hodgkin, tomografía por emisión de positrones, quimioterapia.

¹Médico residente de cuarto año de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica; CT Scanner, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

²Médico residente de cuarto año de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica; CT Scanner, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

³Médico adscrito al Área de Imagen Seccional CT Scanner Lomas Altas. Profesor adjunto del curso de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, CT Scanner-Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, UNAM. Jefe del Servicio de Radiología Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

⁴Profesor titular del curso de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, CT Scanner-Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, UNAM. Director General Grupo CT Scanner.

CT Scanner del Sur. Rafael Checa #3, Col. San Ángel. C.P. 01000 Ciudad de México.

Recibido: 1 de noviembre 2016

Aceptado: 23 de enero 2017

Correspondencia

Gustavo Andrés Maldonado Ramírez
gustavomaldonadoramirez@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Maldonado-Ramírez GA, Ramírez-Arango J, Ciales-Vera SA, Ciales-Cortés JL. Combinación de tomografías simple y por emisión de positrones en la evaluación de la respuesta temprana al tratamiento del linfoma no Hodgkin. Anales de Radiología México 2017;16(1):31-42.

Anales de Radiología México 2017 Jan;16(1):31-42.

Combination of simple and positron emission tomography in evaluating early response to treatment of non-Hodgkin's lymphoma.

Maldonado-Ramírez GA¹, Ramírez-Arango J², Ciales-Vera SA³, Ciales-Cortés JL⁴

Abstract

INTRODUCTION: non-Hodgkin's lymphoma is part of a heterogeneous group of hematopoietic tumors which appear in the lymph nodes, in lymphatic tissues of certain organs, or in both sites. They originate in the proliferation of lymph cells arrested in various stages of their maturational development. Positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) plays an important part in its initial staging, in identification of relapse, and in evaluation of response to treatment. Early assessment of the efficacy of treatment would help change therapy opportunely and achieve a better result with higher patient survival when there is poor response to chemotherapy.

OBJECTIVE: evaluate the prevalence of response using a combination of simple and positron emission tomography, with ¹⁸F-FDG, following the first cycles of chemotherapy. Conduct a review of the specialized medical literature.

MATERIAL AND METHODS: we conducted a transverse and descriptive study. All patients with non-Hodgkin's lymphoma who were attended at the CT Scanner del Sur Image Diagnosis Center, in the tomography department, and presented high metabolic activity (SUVmax between 8.8 and 26 g/mL) in the period from July 2014 to July 2015 were included. All subjects underwent a baseline study for staging and another after their first cycles of chemotherapy to evaluate their response to treatment.

RESULTS: using simple and positron emission tomography (with ¹⁸F-FDG), we found data indicative of complete metabolic response in 19% of the patients, partial metabolic response in 62%, stable disease in 19%, and no relapse.

CONCLUSIONS: the prevalence of complete metabolic response was 19%. Simple and positron emission tomography with ¹⁸F-FDG, following the first cycles of chemotherapy, is useful to monitor treatment due to its high negative predictive value, which is a good indicator, especially in patients who achieve a complete metabolic response.

KEYWORDS: non-Hodgkin's lymphoma; positron emission tomography; chemotherapy

¹Médico residente de cuarto año de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica; CT Scanner, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

²Médico residente de cuarto año de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica; CT Scanner, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

³Médico adscrito al Área de Imagen Seccional CT Scanner Lomas Altas. Profesor adjunto del curso de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, CT Scanner-Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, UNAM. Jefe del Servicio de Radiología Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

⁴Profesor titular del curso de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, CT Scanner-Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, UNAM. Director General Grupo CT Scanner.

CT Scanner del Sur. Rafael Checa #3, Col. San Ángel. C.P. 01000 Ciudad de México.

Correspondence

Gustavo Andrés Maldonado Ramírez
gustavomaldonadoramirez@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

El linfoma no Hodgkin comprende un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas que se han clasificado en varios grupos con base en características clínicas, anatopatológicas y marcadores moleculares. Sus características dependen del punto de detección, tipo de célula, localización y grado de masa tumoral. Tiene distintos grados de agresividad, lo que supone distintos manejos terapéuticos y probabilidades de recaída.

La tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa permite diferenciar tejido con actividad tumoral de masas necróticas o fibróticas residuales. A lo largo de los años se ha confirmado su importante papel en las recidivas, para la estadificación inicial y en la vigilancia de la respuesta después de los primeros ciclos de quimioterapia y al final del tratamiento. La evaluación temprana de la respuesta metabólica permite identificar de forma oportuna a los pacientes que no responden al tratamiento; en esos casos el cambio temprano a una terapia más adecuada podría evitar la toxicidad y los costos del tratamiento sin beneficio, así como proporcionar la terapia que mejore la respuesta y la supervivencia de esos pacientes a quienes no beneficia el tratamiento estándar.

OBJETIVO

Evaluar la respuesta, mediante la combinación de tomografías simple y por emisión de positrones con ¹⁸F-FDG después de los primeros ciclos de quimioterapia en pacientes con linfoma no Hodgkin, en una serie de pacientes del Centro de Diagnóstico por Imagen CT Scanner del Sur y hacer una revisión de la bibliografía especializada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, descriptivo en el que se incluyeron todos los pacientes con

linfoma no Hodgkin que acudieron al Centro de Diagnóstico por Imagen, CT Scanner del Sur, al departamento de tomografía, durante el período de julio del 2014 a julio del 2015 y presentaron elevada actividad metabólica (SUVmax entre 8.8 y 26 g/mL) en el estudio basal. Se excluyeron aquellos pacientes con diferente nivel del SUVmax y aquellos que no tenían un estudio basal para estadificación.

A todos los pacientes se les realizó un estudio basal y otro posterior a los primeros ciclos de quimioterapia para la evaluación de la respuesta al tratamiento. Antes de la realización del estudio se solicitó los pacientes ayuno o suspensión de la alimentación parenteral por 4-6 horas. La glucemia debió ser inferior a 150 mg/dL. El radiofármaco utilizado fue [F-18]-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸F-FDG) y la dosis administrada de 0.1 mCi/kg de peso. Posteriormente se realizó el estudio combinado de tomografías simple y por emisión de positrones con ¹⁸F-FDG de cuerpo entero con un equipo híbrido Discovery PET-CT 710® (GE Healthcare). Las imágenes fueron obtenidas a los 60-120 minutos tras la administración del radiofármaco.

La adquisición de las imágenes incluyó el topograma (120 Kv y 10 mA) para definir el campo de estudio, tomografía de cuerpo entero en dirección craneocaudal (140 Kv y 80 mA) y tomografía por emisión de positrones de cuerpo entero. La reconstrucción de las imágenes de la tomografía se realizó con filtro de partes blandas y para pulmón, y las imágenes de la tomografía por emisión de positrones se reconstruyeron con algoritmos iterativos OSEM.

Se evalúo la variable cuantitativa continua: nivel de captación del SUVmax en el estudio basal y posterior a los primeros ciclos de quimioterapia. Se clasificaron los hallazgos según los índices de respuesta al tratamiento.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 16 pacientes, 5 fueron mujeres y 11 varones, con una edad media de 49 años (16-78 años), diagnosticados con linfoma no Hodgkin, todos ellos para estadificación y valoración de la respuesta al tratamiento. Se utilizó la clasificación de Ann Arbor y se encontraron los siguientes estadios de linfoma: enfermedad localizada en 5 pacientes (dos con estadio I y 3 con estadio II) y enfermedad diseminada en 11 pacientes (cinco con estadio III y 6 con estadio IV). Los esquemas de tratamiento incluyeron diferentes poliquimioterapias (**Cuadro 1**).

Se realizó evaluación cuantitativa, para esto se incluyó el valor máximo de captación estandarizado (SUVmax) sobre la lesión hipermetabólica. La disminución de la actividad metabólica de las lesiones se cuantificó utilizando el porcentaje de reducción del SUVmax. En la evaluación temprana se consideraron como indicadores de buena respuesta: una reducción del SUVmax superior a 50%, lo que se considera como respuesta metabólica parcial; la desaparición completa de la lesión, es decir negativa en la tomografía por emisión de positrones, se considera como respuesta metabólica completa. La reducción del SUVmax inferior a 50% fue considerada como enfermedad estable o sin cambios. En la recaída o progresión se da un aumento del SUVmax o aparición de nuevas lesiones respecto del estudio basal (**Cuadro 2**). En el estudio temprano de evaluación, realizado entre 2 y 3 semanas después de los primeros ciclos de quimioterapia, fueron

Cuadro 1. Número de pacientes según estadio del linfoma no Hodgkin

| Estadio | Número de pacientes |
|---------|---------------------|
| I | 2 |
| II | 3 |
| III | 5 |
| IV | 6 |

Cuadro 2. Criterios de respuesta del linfoma no Hodgkin según la captación de SUVmax respecto del estudio basal

| Respuesta | Captación de ¹⁸ F-FDG respecto al estudio basal |
|----------------------------------|--|
| Respuesta metabólica completa | Sin captación |
| Respuesta metabólica parcial | Reducción del SUVmax mayor a 50% |
| Enfermedad estable o sin cambios | Reducción del SUVmax menor a 50% |
| Recaída o progresión | Aumento del SUVmax o aparición de nuevas lesiones |

catalogados como con buena respuesta 13 de 16 pacientes (81%); de estos 3 tenían resultado negativo en la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluordesoxiglucosa (respuesta metabólica completa) y diez presentaron persistencia de la lesión con una disminución de la actividad metabólica superior a 50% respecto del estudio basal (respuesta metabólica parcial). Tres pacientes no alcanzaron el indicador de buena respuesta al tratamiento (por disminución de la actividad metabólica menor a 50% respecto del estudio basal) y se consideraron sin cambios. Ningún paciente tuvo recaída o progresión (**Cuadro 3**).

LINFOMA NO HODGKIN

Las enfermedades hematológicas se producen por la transformación neoplásica de las células derivadas de la médula ósea. La gran complejidad en la diferenciación celular del sistema linfático y hematopoyético es reflejo de la diversidad de tumores.

Cuadro 3. Número de pacientes según respuesta al tratamiento

| Respuesta al tratamiento | Número de pacientes |
|----------------------------------|---------------------|
| Respuesta metabólica completa | 3 |
| Respuesta metabólica parcial | 10 |
| Enfermedad estable o sin cambios | 3 |
| Recaída o progresión | 0 |



Se denominan linfomas a un grupo heterogéneo de tumores del sistema inmunológico que aparecen en ganglios linfáticos o tejidos linfáticos del parénquima de los órganos. Se clasifican en dos grupos: linfomas Hodgkin y linfomas no Hodgkin y tienen grandes diferencias clínicas y terapéuticas. El grupo de linfomas Hodgkin tiene su origen en la proliferación de células linfoides detenidas en diversas etapas de su desarrollo madurativo. Sus características dependen del punto de detención, tipo de célula, localización y grado del tumor. Dentro de este grupo se encuentran desde procesos largos e indolentes con largas supervivencias hasta neoplasias muy agresivas.¹ El linfoma no Hodgkin es una entidad neoplásica hematológica con diversos grados de agresividad, lo que supone distintos tratamientos y distintas probabilidades de recaída. Puede llegar a ser agresivo en sus estadios más avanzados (III y IV). Su tratamiento correcto permite aumentar las tasas de supervivencia y el intervalo libre de enfermedad.

Epidemiología

En México, los datos de Globocan 2002 fueron: en hombres tasa de incidencia 3.9/100,000 y tasa de mortalidad 2.5/100,000; para el género femenino: incidencia de 2.9/100,000 y mortalidad de 1.6/100,000.² En países occidentales la incidencia anual durante el periodo 2007-2011 fue de 19.7 casos por cada 100,000 personas y se incrementa exponencialmente con la edad (9.3 por 100,000 personas por debajo de los 65 años y 91.5 por 100,000 personas mayores de 65 años).³ La incidencia global de linfoma no Hodgkin es aproximadamente 50% mayor en hombres (23.9 por 100,000) que en mujeres (16.4 por 100,000).⁴ En México el linfoma no Hodgkin representa el séptimo tumor en frecuencia en hombres mientras que en mujer es el décimo más frecuente.⁵

Etiología

La etiología del linfoma no Hodgkin es muy amplia, siendo una de las principales la modulación inmunitaria y, dentro de ésta, los estados de inmunodepresión ya sean congénitos o adquiridos. Estas condiciones incluyen ataxiatelangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich, hipogammaglobulinemia variable común, síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X e inmunodeficiencia combinada grave. El virus de Epstein-Barr parece ser un cofactor importante, además de los defectos en la regulación inmunológica que resultan de la infección y la proliferación de linfocitos B de forma incontrolada, probablemente contribuyendo al desarrollo del linfoma no Hodgkin.⁶

Los estados de inmunodeficiencia adquirida como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana aumentan entre 75 y 100 veces más el riesgo de padecer linfoma no Hodgkin en comparación con la población general. Varios virus han sido implicados en la patogénesis del linfoma no Hodgkin incluyendo el virus linfotrópico (HTLV-1), sarcoma de Kaposi asociado al herpes virus tipo 8 y el virus de la hepatitis C.

La infección gástrica crónica por *Helicobacter pylori* se ha relacionado con el desarrollo de tejido linfoide gástrico en la mucosa y consecuentemente de linfoma MALT de bajo grado. La erradicación del *Helicobacter pylori* ha demostrado la regresión del linfoma MALT.

La infección por *Borrelia burgdorferi*, el agente causante de la enfermedad de Lyme, se ha detectado en aproximadamente 35% de los pacientes con linfoma de células B cutáneo primario. Se observó una remisión casi completa de una zona marginal del linfoma de células B primario des-

pués de la erradicación de la *B. burgdorferi* con tratamiento antibiótico. Otras causas asociadas con el linfoma no Hodgkin, pero que no han podido ser demostradas son los estilos de vida donde se incluyen tabaquismo, consumo de alcohol, dieta, radiación ultravioleta, exposición ocupacional y otros (**Cuadro 4**).⁷

Clasificación

Durante muchos años la clasificación más utilizada ha sido la de Rappaport que se basa, fundamentalmente, en criterios morfológicos; más tarde aparecieron otras, la más conocida en Europa es la de Lennert (grupo Kiel). El interés de encontrar una correcta clasificación reside en que el pronóstico y la terapia de estos linfomas depende en gran medida del tipo histológico y del grado de malignidad (bajo, intermedio y alto), más que del estadio de la enfermedad.

Cuadro 4. Enfermedades prelinfomatosas

| Hereditarias |
|---|
| Ataxia-telangiectasia |
| Síndrome de Wiskott-Aldrich |
| Síndrome de Klinefelter |
| Síndrome de Chediak-Higashi |
| Inmunodeficiencia común variable |
| Inmunodeficiencia grave combinada |
| Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X |
| Adquiridas |
| Trasplante de órganos |
| Síndrome de inmunodeficiencia adquirida |
| Enfermedad de Castleman |
| Enfermedad de Hodgkin |
| Enfermedades autoinmunitarias |
| Fármacos y exposición |
| Difenilhidantoína |
| Radiación |
| Quimioterapia |

En 1994 se publicó una posible clasificación de los linfomas, llamada "REAL Classification" (*Revised European-American Classification of Lymphoid Tumors*) que ha sido modificada y actualmente se utiliza la cuarta edición de la clasificación de los tumores de tejidos linfoideos y hematopoyéticos de la Organización Mundial de la Salud, que distingue entre precursores y neoplasias maduras, las cuales corresponden a las fases de diferenciación.⁸

Entre 85 y 90% de todos los linfomas deriva de los linfocitos B; el resto deriva de linfocitos T o linfocitos asesinos naturales. Los dos tipos más comunes de linfoma no Hodgkin son el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y el linfoma folicular, que representan aproximadamente 35 y 20% de todos los linfomas, respectivamente.⁹

La enfermedad ganglionar representó aproximadamente 65 a 70% de todos los linfomas. La incidencia de la enfermedad extranodal ha aumentado rápidamente durante la década de 1980 y principios de 1990, ahora representa 20-30% de todos los casos siendo los sitios de origen más común la piel, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central.¹⁰

Actualmente se distinguen dos pronósticos: uno de bajo grado de malignidad o poco agresivo y otro con los demás tipos que se llaman agresivos; dentro de éstos está un subgrupo muy agresivo, con pronóstico particularmente malo, que incluye a los linfomas linfoblástico, de Burkitt y periféricos en estadio IV (**Cuadro 5**).

Estadificación

La estadificación exacta del linfoma no Hodgkin es crucial para la evaluación del riesgo antes del tratamiento y para la selección de la terapia óptima. La estadificación va a depender también del tipo de linfoma no Hodgkin. La mayoría de los linfoma no Hodgkin agresivos, incluyendo tanto

**Cuadro 5.** Subtipos de linfoma no Hodgkin

| Linfoma no Hodgkin | Células B | Células T y asesinas naturales |
|---------------------|---|--|
| Células precursoras | Linfoma/leucemia linfoblástica B | Linfoma/leucemia linfoblástica T |
| Células maduras | Linfoma difuso de células grandes | Leucemia prolinfocítica T |
| | Linfoma folicular | Leucemia linfocítica de células granulares |
| | Linfoma de células del manto | Leucemia de células asesinas naturales |
| | Linfoma linfoplasmacítico | Linfoma de células T del adulto |
| | Linfoma B esplénico | Linfoma de células asesinas naturales |
| | Linfoma linfocítico de células pequeñas | Linfoma intestinal |
| | Linfoma B de la zona marginal y MALT | Linfoma hepático |
| | Linfoma de Burkitt | Micosis fungoides/síndrome de Sézary |
| | Linfoma prolinfocítico B | Linfoma angioinmunoblastico |
| | Linfoma ganglionar de la zona marginal | Linfoma de células grandes anaplásico |
| | Mieloma/plasmocitoma | |

los subtipos de células T y B, son potencialmente curables cuando los pacientes son aptos para el tratamiento de primera línea; sin embargo, el pronóstico real depende del subtipo de linfoma específico y de características de alto riesgo. Los índices de pronóstico más utilizados se derivan de las características clinicopatológicas e incluyen el estadio de la enfermedad o de medidas relacionadas con la carga de la enfermedad; por lo tanto, la estadificación del linfoma no Hodgkin agresivo contribuye al pronóstico y finalmente a la selección de la intensidad de la terapia.¹¹

La clasificación de Ann Arbor modificada, desarrollada originalmente para linfoma Hodgkin todavía proporciona la columna vertebral para la estadificación del linfoma no Hodgkin (**Cuadro 6**). El sistema de clasificación más reciente es el de Cotswolds,¹² utiliza los mismos criterios para definir los cuatro estadios de enfermedad

de Hodgkin y la enfermedad sintomática que la clasificación de Ann Arbor propuesta en 1971, pero incluye algunas modificaciones (**Cuadro 7**). Posteriormente se han propuesto nuevos métodos de estadificación como los del *International Working Group Response Criteria*, del *International Harmonization Project Criteria* o la clasificación de Lugano y Deauville *five-points scale*.¹³ La escala de Deauville de cinco puntos fue creada como un método simple de puntuación reproducible y se basa en la interpretación visual de la absorción de fluordesoxiglucosa, tomando en cuenta dos órganos de referencia que son el bazo y el hígado (**Cuadro 8**). Esta escala ha sido validada para cuantificar la respuesta durante el tratamiento y al final del mismo. La escala de Deauville fue adoptada como el método de reporte preferido en el primer taller internacional sobre tomografía por emisión de positrones en linfoma realizado en Deauville, Francia.

Cuadro 6. Estadificación de Ann Arbor

| Estadio | Criterios |
|---------|--|
| I | Afectación de una única región ganglionar (I) o de un único órgano o localización extralinfática (IE) |
| II | Afectación de dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II) o de un órgano extralinfático y sus ganglios (IIIE) |
| III | Afectación de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma (III) o afectación extralinfática (IIIE), del bazo (IIIS) o de ambos (IIIES) |
| IV | Afectación difusa diseminada de uno o más órganos extralinfáticos con o sin afectación ganglionar asociada |
| A | Asintomático |
| B | Fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso de más de 10% |
| E | Afectación de un único sitio extranodal |
| S | Afectación del bazo |

Cuadro 7. Estadificación de Ann Arbor

| | |
|--------------------|--|
| Estadio I | Participación de una región ganglionar o de un sitio u órgano extraganglionar en forma localizada (IE) |
| Estadio II | Participación de dos o más regiones ganglionares en un solo lado del diafragma o participación localizada de un sitio u órgano extraganglionar en el mismo lado del diafragma (IIIE) El número de regiones anatómicas debe indicarse mediante un sufijo |
| Estadio III | Participación de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma que pueden acompañarse de afectación localizada de un sitio u órgano extraganglionar (IIIE) del bazo (IIIS) o de ambos (IIISE) |
| Estadio IV | Participación difusa o diseminada de uno o más órganos extraganglionares |
| A | Asintomático |
| B | Fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso de más de 10% |
| E | Afectación de un único sitio extranodal |
| S | Afectación del bazo |
| X | Enfermedad voluminosa (<i>bulky</i>): ensanchamiento mediastínico mayor a 1/3 del diámetro intratorácico o 10 cm de diámetro |

Cuadro 8. Escala de Deauville de cinco puntos

| Puntaje | Grado de captación |
|---------|--|
| 1 | Sin captación |
| 2 | Captación \leq el mediastino |
| 3 | Captación > el mediastino pero \leq el hígado |
| 4 | Captación moderadamente mayor comparada con el hígado |
| 5 | Captación marcadamente mayor comparada con el hígado |
| X | Nuevas áreas de captación, probablemente sin relación con el linfoma |



Métodos de diagnóstico

Anteriormente el diagnóstico del proceso linfoproliferativo se realizaba con base en una biopsia de médula ósea y una tomografía computada con contraste intravenoso.¹⁴ Sin embargo, en la última década, la combinación de tomografías simple y por emisión de positrones con ¹⁸F-FDG ha demostrado una mejor rentabilidad diagnóstica para detectar la afectación ganglionar y extraganglionar previa al tratamiento, permitiendo una estadificación más precisa de los linfomas de acuerdo con el esquema de Ann Arbor y la modificación de Cotswolds.

El tomografía por emisión de positrones es una técnica no invasiva de diagnóstico *in vivo* capaz de medir la actividad metabólica del cuerpo humano, ésta se basa en detectar y analizar la distribución tridimensional que adopta en el interior del cuerpo un radiofármaco que se inyecta por vía endovenosa. La imagen se obtiene mediante la detección de fotones gamma emitidos por el paciente producto de la destrucción de un positrón emitido por el radiofármaco y un electrón cortical del cuerpo del paciente.¹⁵ La tomografía por emisión de positrones con el análogo de la glucosa ¹⁸F-fluóridesoxiglucosa es ahora una herramienta de imagen clínicamente aceptada y ampliamente utilizada para la estadificación y evaluación del tratamiento del linfoma no Hodgkin. La utilidad de la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-FDG para la detección de la enfermedad recurrente también se ha demostrado,¹⁶ puede evaluar la gravedad del linfoma con una mayor sensibilidad que las modalidades de imágenes anatómicas por sí solas.

Las tomografías simple y por emisión de positrones con ¹⁸F-FDG proporcionan información anatómica y funcional, respectivamente. La integración de ambas modalidades supera a ambos análisis por sí solos en la estadificación

del linfoma maligno. La integración de conjuntos de imágenes en un solo estudio se puede lograr por medio de un programa informático.

Sin embargo, las diferencias en equipos de tomografía, posicionamiento externo del paciente y el movimiento de los órganos internos representan un reto para los enfoques y la fusión; estos retos se han enfrentado recientemente con la introducción del escáner combinado y un enfoque orientado al equipo para la fusión de imágenes. Este tipo de escáner, registra con precisión anatómica y funcional, imágenes que pueden ser adquiridas en un solo examen, se ha demostrado que esto aumenta tanto la exactitud de la interpretación como el nivel de confianza de los médicos que interpretan dichos estudios.¹⁷

Estudio combinado el seguimiento temprano del tratamiento del linfoma no Hodgkin

La evaluación temprana de la respuesta metabólica permite identificar de forma oportuna a los pacientes que no responden al tratamiento, en estos casos el cambio oportuno a una terapia más adecuada podría evitar la toxicidad y mayores costos, además de proporcionar una terapia que mejore la respuesta y la supervivencia del tratamiento estándar en este tipo de pacientes (**Figura 1**).¹⁸ Este método es conocido como terapia adaptada al riesgo y es ampliamente reconocido como una forma potencial de lograr tasas de curación más altas con menor riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento.¹⁹⁻²¹

A diferencia de los cambios morfológicos del linfoma no Hodgkin, que ocurren más tarde durante la terapia, la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-FDG permite la evaluación de los cambios metabólicos que tienen lugar muy temprano durante la terapia de inducción (**Figura 2**). Análisis después de 1-4 ciclos de quimioterapia en los linfomas agresivos han

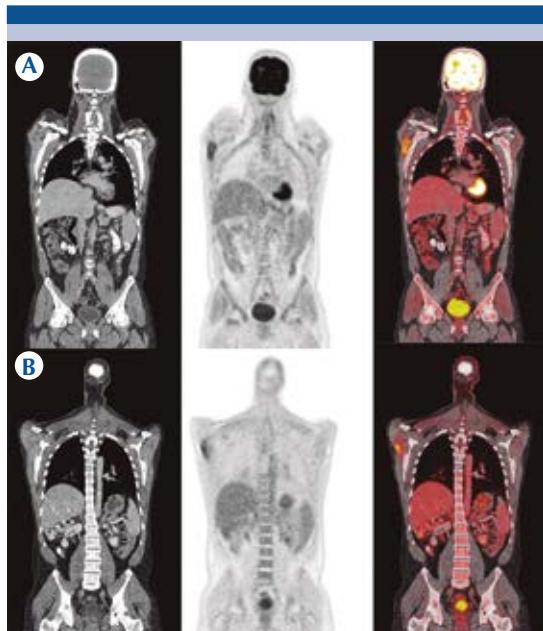


Figura 1. **A)** Tomografías simple, por emisión de positrones con ^{18}F -FDG y su combinación antes del tratamiento: lesión axilar derecha con SUVmax de 13.4. **B)** Disminución de la captación por la lesión con SUVmax de 8.2: enfermedad estable.

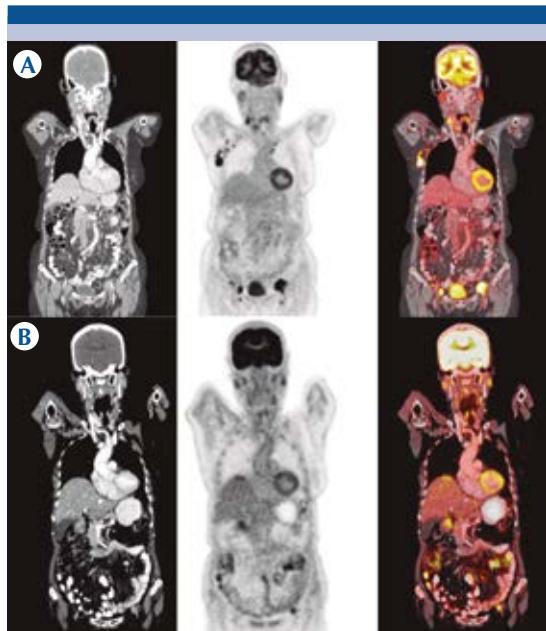


Figura 2. **A)** Tomografías simple, por emisión de positrones con ^{18}F -FDG y su combinación antes del tratamiento: lesiones axilares derechas y lesión inguinal izquierda con SUVmax de 9.6. **B)** Disminución del tamaño y captación de la lesión.

demostrado que estos primeros cambios metabólicos son altamente predictivos de la respuesta al tratamiento final y de la supervivencia libre de progresión.²²⁻²⁴

La mayoría de la evidencia está disponible para la evaluación de la respuesta al tratamiento después de 2-4 ciclos de quimioterapia;²⁵ sin embargo, algunos estudios sugieren fuertemente que el valor predictivo puede ser alto después de tan sólo un ciclo de quimioterapia (**Figura 3**). Esto es de importancia para los esquemas de tratamiento de respuesta adaptada mediante tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -FDG, ya que la adaptación al tratamiento se debe realizar lo antes posible para aumentar la probabilidad de remisión satisfactoria y para evitar quimioterapias innecesaria e ineficaces.²⁶⁻²⁸

DISCUSIÓN

En México el linfoma no Hodgkin es el séptimo tumor más frecuente en hombres, mientras que en mujer es el décimo más frecuente. Es una neoplasia hematológica con distintos grados de agresividad, desde procesos largos e indolentes hasta neoplasias muy agresivas. Sus causas son numerosas pero una de las principales es la modulación inmunológica y, dentro de ésta, los estados de inmunodepresión congénitos o adquiridos. La estadificación exacta de la enfermedad es crucial para la evaluación del riesgo previo al tratamiento y para la selección de la terapia óptima. En la última década la tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -FDG ha demostrado una mejor rentabilidad diagnóstica para detectar las afectaciones ganglionar y ex-

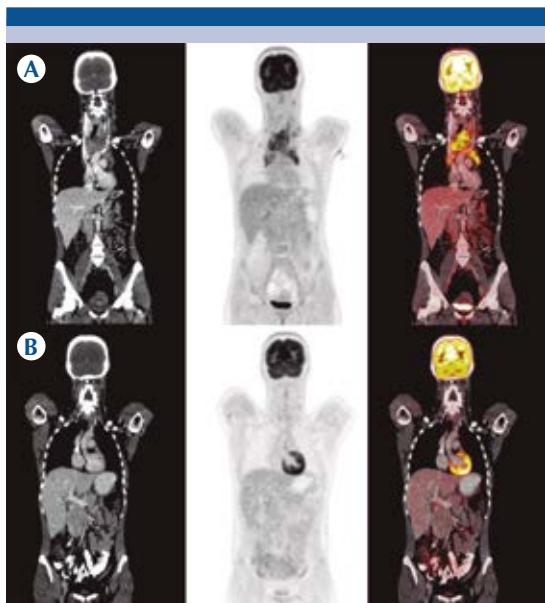


Figura 3. **A)** Tomografías simple, por emisión de positrones con ^{18}F -FDG y su combinación antes del tratamiento: lesión mediastinal, SUVmax de 11.2. **B)** Imágenes posteriores al tratamiento sin evidencia de lesión mediastinal ni captación: respuesta metabólica completa.

traganglionar previas al tratamiento, permitiendo una estadificación más precisa de los linfomas. Varios estudios de tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -FDG después de 1-4 ciclos de quimioterapia (en los linfomas agresivos) han demostrado que estos primeros cambios metabólicos son altamente predictivos de la respuesta al tratamiento final y de la supervivencia libre de progresión. Observamos que la combinación de tomografías simple y por emisión de positrones con ^{18}F -FDG, tras los primeros ciclos de quimioterapia, es útil para vigilar el tratamiento y para evaluar tempranamente su eficacia.

CONCLUSIONES

En el linfoma no Hodgkin la combinación de tomografías simple y por emisión de positrones

con ^{18}F -FDG, tras los primeros ciclos de quimioterapia, es útil para vigilar el tratamiento debido a su elevado valor predictivo negativo; es un buen indicador, especialmente en pacientes que alcanzan una respuesta metabólica completa que puede ser evidenciada después de los primeros ciclos de quimioterapia, ello refleja una elevada quimiosensibilidad y por lo tanto se correlaciona con un mejor pronóstico. Es entonces aconsejable continuar con ese mismo esquema de quimioterapia o incluso reducir el número de ciclos.

La evaluación temprana de la eficacia del tratamiento permitiría, en caso de observarse una mala respuesta, realizar un cambio oportuno y conseguir mejores resultados con una mayor supervivencia de los pacientes.

REFERENCIAS

- Schoder H, Noy A, Gonen M y cols. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4643–4651.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) / World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- Tirado L, Mohar A. Epidemiología de las Neoplasias Hematológicas. Revista Instituto Nacional de Cancerología. 2007;2:109-120.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M y cols. SEER cancer statistics review, 1975–2011. National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission.
- Hartge P, Wang SS, Bracci PM y cols. Non-Hodgkin lymphoma. *Cancer epidemiology and prevention*, 2006;3:898–918.
- Christoffer T, Galaly E, Hutchings M. Imaging of Non-Hodgkin Lymphomas: Diagnosis and Response-Adapted Strategies. Springer International Publishing Switzerland. 2015;3:314-319.
- Van Besien K, Cabanillas F. Clinical manifestations, staging and treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Hematology principles and practice*. Churchill Livingstone. 2000;1293-1339.
- Gribben JG, Steward A. Clinical manifestations, staging and treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology principles and practice*. Churchill Livingstone. 2005;1397-1419.

9. Yuliya S, David S. The Role of PET in Lymphoma. *J Nucl Med* 2006; 47:1326–1334.
10. Hutchings M. PET/CT for Therapy Response Assessment in Lymphoma. *J Nucl Med* 2009;50:21–30.
11. Hutchings M, Loft A, Hansen M y cols. Different histopathological subtypes of Hodgkin lymphoma show significantly different levels of FDG uptake. *Hematol Oncol* 2006;24:146–150.
12. Kako S, Izutsu K, Ota Y y cols. FDG PET in T-cell and NK-cell neoplasms. *Ann Oncol* 2007;18:1685–1690.
13. Hutchings M, Barrington S. FDG-PET for the early treatment monitoring, for final response and follow-up evaluation in lymphoma. *Clin Transl Imaging*. 2015;3:271–281.
14. Cortés M, Gámez C, Caresia A y cols. Utilidad de la PET-TC en la valoración de la respuesta precoz al tratamiento en el linfoma B difuso de célula grande. Resultados preliminares. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2012;31(3):135–141.
15. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS y cols. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus of the imaging subcommittee of international harmonization project in lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:571–578.
16. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2005;23:4652–4661.
17. Elstrom R, Guan L, Baker G y cols. Utility of FDG PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003;101:3875–3896.
18. Spaepen K, Stroobants S, Dupont y cols. Early staging positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002;13:1356–1363.
19. Ramos-Font C, Rebollo A, Villegas R, y cols. Tomografía de positrones con 18F- fluorodesoxiglucosa en la valoración de la respuesta al tratamiento de los linfomas. Revisión sistemática de la literatura y metanálisis. *Rev Esp Med Nucl*. 2009;8:48–55.
20. Cheson B, Pfistner B, Juweid ME y cols. Revised Response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579–586.
21. Hutchings M. FDG-PET Response—adapted Therapy Is 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography a Safe Predictor for a Change of Therapy? *Hematol Oncol Clin N Am*. 2014;28:87–103.
22. Kinahan P, Fletcher J. PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010 December; 31(6):496–505.
23. Jacene H, Filice R, Kasecamp W y cols. 18F-FDG PET/CT for Monitoring the Response of Lymphoma to Radioimmunotherapy. *J Nucl Med* 2009;50:8–17.
24. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard J y cols. PET Predicts Prognosis After 1 Cycle of Chemotherapy in Aggressive Lymphoma and Hodgkin's Disease. *J Nucl Med* 2002;43:1018–1027.
25. Cashen A, Dehdashti F, Luo Jingjin y cols. 18F-FDG PET/CT for Early Response Assessment in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Poor Predictive Value of International Harmonization Project Interpretation. *J Nucl Med* 2011;52:386–392.
26. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA y cols. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16:1514–1523.
27. Hutchings M, Loft A, Hansen M, y cols. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107:52–59.
28. Cheson B. The International Harmonization Project for Response Criteria in Lymphoma clinical trials. *Hematol Oncolo Clinic North Am*. 2007;21:841–854.