



**Universidad Zaragoza**

**“Estad阶段 de linfoma no Hodgkin:  
papel actual de la biopsia de médula ósea  
frente a nuevas técnicas diagnósticas”**

**“Non-Hodgkin lymphoma staging: actual role of bone marrow  
biopsy vs new diagnostic techniques”**

Realizado por: Irene Sampedro Martín

Dirigido por: Dra. Gemma Azaceta Reinares

Trabajo de Fin de Grado en Medicina

Universidad de Zaragoza

2016

<b>ÍNDICE PAGINADO .....</b>	<b>1</b>
<b>RESUMEN Y PALABRAS CLAVE .....</b>	<b>2</b>
<b>ABSTRACT AND KEYWORDS .....</b>	<b>2</b>
<b>(I) INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
• Generalidades de LNH .....	3
- Epidemiología .....	3
- Etiología .....	3
- Clasificación .....	5
- Sistemas de estadiaje .....	6
- Curso clínico .....	8
- Pronóstico .....	9
- Terapias actuales y seguimiento .....	10
• La importancia de un estadiaje adecuado en el curso evolutivo y en la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica del LNH. ....	11
<b>(II) TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL ESTADIAJE DE LNH .....</b>	<b>14</b>
• TC .....	14
• RM .....	15
• PET .....	15
• PET-TC .....	18
<b>(III) RESULTADOS: ¿BMO Y/O PET-TC PARA LA VALORACIÓN DE AFECTACIÓN MEDULAR POR LNH .....</b>	<b>23</b>
<b>(IV) DISCUSIÓN ENTRE COMPARATIVA BMO Y PET/TC PARA LA VALORACIÓN DE AFECTACIÓN MEDULAR POR LNH .....</b>	<b>28</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS</b>	

## **“Estadía de linfoma no Hodgkin: papel actual de la biopsia de médula ósea frente a nuevas técnicas diagnósticas”**

**Objetivo:** en este contexto, este estudio aspira a comparar la necesidad actual de realizar biopsia de médula ósea frente a PET-TC para el estadía de la afectación de médula ósea en pacientes diagnosticados de linfoma no Hodgkin, mediante revisión bibliográfica y metanálisis de la literatura disponible para ofrecer una interpretación práctica de la misma.

**Métodos:** búsqueda bibliográfica efectuada en bases de datos Pubmed y ScienceDirect.

**Resumen:** la estadificación de una neoplasia informa de su extensión y localización y aporta información sobre el manejo terapéutico y pronóstico. Se acepta para este papel la tecnología PET-TC, que aúna información metabólica y anatómica, empleándose ya de manera rutinaria en LH y LNH. La presencia de afectación medular ósea confiere al paciente un estadio IV y un peor pronóstico. Clásicamente se ha utilizado la biopsia de médula ósea para el estadía de la médula ósea en el linfoma no Hodgkin, a pesar de sus numerosas limitaciones y agresividad, por lo que se plantea su posible sustitución por PET-TC, manteniéndose la biopsia de médula ósea como un método complementario inestimable en determinados supuestos clínicos.

**Palabras clave:** Staging; Bone marrow biopsy; PET/CT; non-Hodgkin lymphoma.

## **“Non-Hodgkin lymphoma staging: actual role of bone marrow biopsy vs new diagnostic techniques”**

**Purpose:** in this context, this study aims to compare the current need for bone marrow biopsy vs PET/CT for staging bone marrow's involvement in patients diagnosed non-Hodgkin lymphoma, by means of available literature review and meta-analysis to give a practical interpretation of itself.

**Methods:** literature search conducted in PubMed and ScienceDirect databases.

**Abstract:** staging of a neoplasia reports its extent and location and provides information about therapeutic and prognostic management. This role is accepted for PET/CT technology, which combines metabolic and anatomical information, already being used routinely in HL and NHL. The presence of bone marrow involvement gives the patients a stage IV and a worse prognosis. Classically bone marrow biopsy has been used for staging of the bone marrow in non-Hodgkin lymphoma, despite its many limitations and aggressiveness, so PET/CT is posed for its possible replacement, keeping bone marrow biopsy as a valuable complementary method in certain clinical situations.

**Keywords:** Staging; Bone marrow biopsy; PET/CT; non-Hodgkin lymphoma.

## **(I) INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades hematológicas abarcan un amplio espectro de manifestaciones clínico - patológicas, cuyo origen común es la transformación neoplásica de células derivadas de la médula ósea.

Los linfomas son tumores del sistema inmune, originados en los ganglios linfáticos y/o tejidos linfáticos parenquimatosos orgánicos. Se clasifican en dos grandes grupos: Linfomas de Hodgkin (LH) y Linfomas No Hodgkin (LNH), muy diferentes entre sí, tanto en su presentación como en la clínica y manejo terapéutico, que analizaremos brevemente a continuación.

### **• GENERALIDADES DEL LNH**

Los LNH se originan por proliferaciones anómalas de células de estirpe linfoide detenidas en diferentes etapas de su desarrollo madurativo y que las caracterizan según el punto de detención, el tipo de células específica, su localización y el grado de masa tumoral. Debido a estas numerosas posibilidades, es comprensible que estas neoplasias sean tan variadas en su agresividad, pudiendo encontrar desde procesos largos e indolentes a otros altamente agresivos y de debut precoz; lo que a su vez condiciona diversos manejos terapéuticos y distintas probabilidades de recaída.

#### **- EPIDEMIOLOGÍA**

Es el quinto cáncer más frecuente tanto en hombres como en mujeres, con aproximadamente 19 nuevos casos por 100000 personas. Se presenta más en personas de coloración blanca y es un 50% más común en hombres que en mujeres. Respecto a la edad, su incidencia aumenta exponencialmente, diagnosticándose la mayoría en personas de más de 50 años (68 casos nuevos/ 100000 personas).<sup>1</sup>

La incidencia del LNH está aumentando globalmente desde la década de 1990, con diferencias marcadas para cada uno de sus subtipos, por lo que un estudio enfocado en los subtipos podría favorecer la interpretación epidemiológica buscando patrones y ayudar a una mejor comprensión de las mismas. <sup>2, 3</sup>

#### **- ETIOLOGÍA**

La patogenia del LNH es compleja, postulándose como un factor importante la estimulación crónica antigénica, que provocaría una proliferación de células B, que a su vez condiciona un mayor

reordenamiento de genes de inmunoglobulina implicados en el desarrollo de una neoplasia.<sup>1</sup> Estos precursores linfocíticos malignos se han encontrado en más del 90% de los casos, lo que orienta a susceptibilidad genética, que no explica en su totalidad la patogénesis del LNH, interviniendo probablemente factores ambientales. Entre éstos últimos, el más visiblemente asociado es la inmunosupresión.<sup>4</sup>

- ▶ Herencia: tener parientes de primer grado con LNH u otras enfermedades linfoproliferativas se ha asociado con un riesgo aumentado de LNH de 2'5 - 4.
- ▶ Inmunosupresión: es el único factor hasta la fecha que ha demostrado estar plenamente asociado con el desarrollo de LNH, mediante 3 factores principales como son el VEB, defectos en la inmunorregulación y defectos genéticos que producen inmunoglobulinas anormales y receptores T alterados. Por lo tanto, enfermedades como el VIH, los trasplantes y cualquier condición que curse con inmunosupresión crónica y estimulación antigénica asocian un mayor riesgo de transformación maligna.
- ▶ SIDA: el LNH es una manifestación clínica última del SIDA, con origen en las células B y el 60% de las veces en estadios III y IV, ya diseminado por el organismo. El 80% ocurren en zonas extranodales, la mayoría en el SNC.
- ▶ Virus:
  - ▶ VEB
  - ▶ HTLV: es un retrovirus que causa inmunosupresión crónica y a largo plazo puede conducir a una expansión clonal anómala de las células T helper.<sup>2</sup>
  - ▶ *Helicobacter pylori*: se ha relacionado con linfoma gástrico MALT. La infección por este patógeno produce gastritis crónica, que sería el sustrato perfecto para el desorden de tejido linfoide que conduciría a desarrollar un cáncer exclusivamente gástrico, sin aumentar el riesgo de LNH en otras localizaciones.
  - ▶ Exposiciones químicas - agrícolas: los pesticidas se han relacionado con la translocación cromosómica t(14;18)(q32;q21), una de las más frecuentes en estas neoplasias.<sup>5</sup>

Como hemos comentado, ninguno de estos factores se asocia 100% al desarrollo del LNH, por lo que hablaríamos de una mezcla de factores de etiología inmunológica, factores ambientales y susceptibilidad personal, es decir, de heterogeneidad etiológica que influirían como factores epigenéticos.

## - CLASIFICACIÓN

La importancia de una correcta clasificación reside en que el tratamiento y el pronóstico depende del tipo histológico y del grado de malignidad, más que del propio estadio.

La clasificación hematopatológica es compleja y de difícil interpretación por lo que debido a esto ha habido muchas clasificaciones desde el descubrimiento de los primeros linfomas en 1832. <sup>6</sup>Aún así, el diagnóstico de certeza se obtiene con el examen histopatológico. <sup>4,6</sup>

- Rappaport
- Kiel
- IWF (National Cancer Institute's Working Formulation)
- REAL (Revised European - American Classification of Lymphoid Neoplasms)
- WHO: en 2008 la OMS se reunió para modificar los criterios (clasificación anterior creada en 2001 según la clasificación REAL) y enfocarlos de una manera más multidisciplinar y con un enfoque práctico.<sup>7</sup> Las actualizaciones se basaron en criterios morfológicos, inmunofenotípicos, genéticos, moleculares y clínicos, así como en la célula linfoide de la que derivan. Las neoplasias más frecuentes (85%) son las de origen en las células B, seguidas por las de células T y células NK (15%). Dentro de los tipos de células B los dos más frecuentes son el linfoma difuso de células B grandes (30 - 60%) y el linfoma folicular (20%). Respecto a las neoplasias T y NK las más frecuentes son el linfoma de células T angioinmunoblástico (7%) y el linfoma de células T del adulto (3%). (*Ver anexos: TABLA 1, FIGURA 1*)

También los podemos dividir clínicamente en agresivos e indolentes.

- Neoplasias indolentes:
  - Linfomas B:
    - Origen marginal (esplénico, ganglionar, MALT)
    - Linfoma folicular: segundo más frecuente
    - Macroglobulinemia de Waldenström
  - Linfomas T y NK:
    - Leucemia linfocítica de células T grandes granulares
    - Linfoma linfoproliferativo crónico de células NK
    - Micosis fungoide
- Neoplasias agresivas:
  - Linfomas B:
    - Leucemia/linfoma linfoblástico (células precursoras B)

- Linfoma de células del manto
- Linfoma B difuso de células grandes: 50%
- Linfoma de Burkitt
- Linfomas intermedios entre LBDCG y linfoma de Burkitt.
- Linfomas T:
  - Leucemia/linfoma linfoblástico (células precursoras T)
  - Todos los linfomas linfoproliferativos de células T maduras, excepto micosis fungoide.

- SISTEMA DE ESTADIAJE

Al igual que en toda enfermedad neoplásica, necesitamos un sistema que establezca de forma precisa la extensión de la enfermedad local y que a la vez identifique la enfermedad oculta, permitiendo obtener información del estado basal de la enfermedad que pueda ser comparada posteriormente con los resultados obtenidos tras el tratamiento.

El sistema usado para la estadificación es el de Ann Arbor con las modificaciones de Cotswold, que clasifica la enfermedad en diversos estadios con implicación terapéutica y pronóstica (un mayor estadio implica peor pronóstico), tanto en LH como LNH. (TABLA 2)

A lo anterior hay que sumar otros factores: el estado y los síntomas del paciente, los marcadores bioquímicos, la biopsia de médula ósea y los estudios de imagen.

I	Afectación de una sola región ganglionar (I) o de un solo órgano o región extraganglionar (IE)
II	Afectación de 2 o mas regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma (II), que puede incluir el bazo (II-S) o afectación extraganglionar localizada (II E) o ambas (II ES)
III	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden incluir el bazo (III S) o afectación extraganglionar localizada (III E) o ambas (III SE)
IV	Afectación diseminada de órganos extralinfáticos con afectación ganglionar o sin ella
A	Ausencia de síntomas sistémicos
B	Presencia de síntomas sistémicos ( fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso)

TABLA 2: Ann Arbor con modificaciones de Cotswold (Murias A, 2010 )

Según la nueva clasificación de Lugano, los términos A y B solo es necesario aplicarlos al LH porque afectan directamente al tratamiento, mientras que la mayoría de las veces no son

representativos o no afectan al LNH, que a parte tiene sus propios índices pronósticos (Índice Pronóstico Internacional, Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular, Puntuación Pronóstica Internacional). (TABLA 3, TABLA 4)

El término X (bulky) tampoco es necesario, ya que hoy en día es posible medir con precisión el tamaño de las adenopatías mediastínicas.

Edad	Mayor de 60
Performance Status de la OMS	Igual o mayor de 2
Lactato Deshidrogenasa	Elevada
Áreas extraganglionares afectas	Igual o mayor a 2
Estadio Ann-Arbor	Estadio III-IV
Buen pronóstico:	IPI con valores 0-1
Pronóstico intermedio:	IPI con valor 2- 3
Mal pronóstico:	IPI con valores 4-5

TABLA 3: IPI (Índice Pronóstico Internacional)

<b>Risk factors</b>		
Serum albumin, <4 g/dL		
Hemoglobin, <10.5 g/dL		
Male gender		
Stage IV disease		
Age ≥ 45 years		
White blood cell count, ≥15,000/mm <sup>3</sup>		
Lymphocyte count, <600/mm <sup>3</sup> or <8% of white blood cells		
<b>Outcomes</b>		
<b>Number of factors</b>	<b>5-year progression-free survival</b>	<b>5-year overall survival</b>
0	84	89
1	77	90
2	67	81
3	60	78
4	51	61
≥5	42	56

TABLA 4: IPSS (Puntuación Pronóstica Internacional)



- Nunca debemos olvidar la importancia de la anamnesis y la exploración física, que nos puede orientar hacia una u otra localización, a posibles complicaciones... Imprescindible preguntar sobre los siguientes síntomas: fiebre, escalofríos, sudores nocturnos y pérdida de peso inexplicable de más del 10% del IMC en 6 meses.
- Rx de tórax: siempre hay que descartar una masa mediastínica, adenopatías hiliares, derrame pleural o pericárdico.
  - Hoy en día contamos con la TC, mucho más sensible que la Rx. Es imprescindible realizarla si el subtipo cursa frecuentemente con afectación torácica, si el tratamiento contempla la radioterapia, si tenemos dudas con la Rx o si queremos aclarar detalles anatómicos.<sup>7</sup>
  - La RMN también tiene alta sensibilidad para la detección de masas o tumores mediastínicos o torácicos.
- Todos los pacientes afectos de LNH tienen que tener una TC abdomino-pélvico por la elevada frecuencia de masas en estas zonas y la valoración de enfermedad nodal y extranodal.
- Para la revisión del SNC contamos con la TC cerebral y la RM (más sensible).
  - El linfoma primario cerebral suele presentarse como una lesión única solitaria, mientras que las metástasis suelen ser múltiples masas pequeñas.
- La gammagrafía plasma la detección de actividad radionuclear por Ga<sup>67</sup> y el Tc<sup>99</sup>. No se suele usar porque la información proporcionada por la TC o la RM suele ser suficiente para estadiar el linfoma. El Ga<sup>67</sup> varía su proporción según la histología tumoral, la localización y el tamaño. Es más exacto para el LH y el LNH de alto grado y poco útil para formas indolentes.<sup>2</sup>
- PET-TC: su introducción ha hecho más precisa tanto la estadificación como la evaluación de respuesta al tratamiento y la detección de las recurrencias. De momento está indicada en las guías para el estadiaje inicial del LH y para la respuesta al tratamiento en el LH y en LNH.
- BMO: 30 - 40% de pacientes presentan afectación de la médula ósea al diagnóstico, lo que les confiere estadio IV.

#### - CLÍNICA

La clínica es un pilar fundamental en el diagnóstico del LNH, incluida en los criterios de clasificación, como la edad o la localización del tumor. Debido a la amplia variedad de estas neoplasias, es obvio pensar que también su espectro de presentación clínica puede ser muy variado, por ello tenemos que analizar las propias células tumorales que componen el tumor, su capacidad de proliferación, los cambios metabólicos que producen, etc.<sup>8,9</sup>

La mayoría de paciente presentan una masa, en ocasiones acompañada por síntomas sistémicos como fiebre, disminución de peso, sudoración vespertina (síntomas B).

Los linfomas indolentes al momento del diagnóstico suelen estar diseminados (adenopatías, células neoplásicas en sangre periférica y médula ósea, megalias), ya que al ser la célula primaria de características “benignas” tiene una duplicación lenta, poco agresiva, pero que asegura un crecimiento tumoral lento y progresivo, con pocos síntomas al principio. Su vida media es prolongada y menos sensible a la QT, por lo que estos pacientes no suelen obtener una remisión completa, y necesitan ser vigilados posteriormente al tratamiento por el elevado riesgo de recurrencias.

Por contra, la historia natural de las neoplasias agresivas es de corta evolución, con una rápida proliferación tumoral y sintomatología llamativa y rápidamente progresiva. Es muy frecuente la diseminación extranodal. Debido a su agresividad inicial, es importante no demorarse en su diagnóstico y tratamiento, porque el pronóstico es satisfactorio, con remisiones completas en el 80% de los casos.

Si existe diseminación, es más frecuente por vía hematógena, sobre todo a ganglios periféricos, abdominales, mediastínicos, bazo, riñón y pulmón.<sup>2, 10</sup>

*(Ver Anexos: TABLA 5, TABLA 6)*

#### - PRONÓSTICO

El tratamiento del LNH se establece según el estadiaje, la clasificación histológica y el IPI (International Prognostic Index).

De esta manera reconoceremos modelos de pacientes con bajo riesgo de recidiva, que podrán beneficiarse de un tratamiento estándar, y otro grupo de pacientes de alto riesgo, con elevado riesgo de recidiva, en los que tendremos que ampliar o cambiar el tratamiento.

El IPI es un predictor de respuesta al tratamiento que predice el riesgo de recurrencia y la supervivencia según la edad, el estadiaje, el estado general del paciente, la presencia de afectación extralinfática y la elevación de la enzima LDH. Permite hacer una estimación sobre los pacientes que pueden requerir una terapia convencional de aquellos que podrían necesitar una más agresiva, clasificando a los pacientes en riesgo bajo 0 - 1, intermedio 2 - 3 y alto 4 - 5. *(Ver TABLA 3)*

Existen otros índices pronósticos específicos según el subtipo de linfoma, como el MIPI para el linfoma del manto, FLIPI para linfoma folicular... utilizados en el planteamiento terapéutico de manera habitual.

#### - TERAPIAS ACTUALES y SEGUIMIENTO

El manejo terapéutico elegido debe basarse en el subtipo de linfoma, el estadio, el estado general del paciente y el pronóstico que presenta. Su objetivo debe ser conseguir la remisión completa.

En linfomas de baja agresividad, pero más problemáticos a largo plazo por la dificultad de lograr la remisión completa, se puede optar por una actitud vigilante y conservadora mientras no haya síntomas. En estadios localizados puede proponerse la RT con o sin QT.

En los estadios avanzados de la enfermedad, emplearemos la poliQT (sumando Rituximab si es de origen en células B), como: CHOP, COP, CVP, FC, FCM.<sup>10</sup>

Un caso especial es el linfoma MALT, ya que en un estadio precoz la erradicación de *Helicobacter pylori* con antibiótico puede llegar a ser una medida curativa.

Por contra, en los linfomas agresivos usaremos un tratamiento agresivo también, con varios ciclos de poliQT, como CHOP, EPOCH, MACOP - B, siempre con Rituximab si es un linfoma de células B y con la opción de realizar un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

Otro concepto es la respuesta al tratamiento, controlada por estudios de imagen. En las últimas reuniones de expertos, se ha establecido que el método ideal es el PET-TC, gracias a la información anatómica y biológica que proporciona sobre las masas residuales, a que evita el uso de RT sobre lesiones metabólicamente inactivas y a que permite revisar el tratamiento si la neoplasia es persistente. La opción idónea es la comparación post - tratamiento con un estudio basal al inicio del estadiaje. Así, finalmente clasificaremos el linfoma del paciente como en remisión (completa o parcial), en situación estable o en progresión.<sup>2</sup> El PET-TC tiene un alto VPP para las recurrencias precoces y presenta mayor sensibilidad y exactitud que la TC sola.

Aproximadamente el 50% de los LNH van a recurrir, siendo la primera sospecha de este evento la clínica. Por lo tanto, no están contemplados en el seguimiento de estos paciente TC ni PET seriados, sino que el control principal, la sospecha inicial de una recurrencia se lleva a cabo por la exploración física y la historia clínica. En estos casos, es conveniente realizar un PET - TC que marque lesiones sospechosas y permitan obtener una biopsia guiada.

- LA IMPORTANCIA DE UN ESTADIAJE ADECUADO EN EL CURSO EVOLUTIVO Y LA TOMA DE DECISIONES TERAPÉUTICAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DEL LNH <sup>11-13</sup>

Es muy recomendable tener guías homogéneas y validadas que permitan hacer valoraciones similares, comparaciones entre estudios, identificar patrones y facilitar la evaluación y la constante revisión de las neoplasias No Hodgkin. Ha habido avances recientes en cuanto a la estadificación y la evaluación de respuesta al tratamiento en los últimos años, con el desarrollo de índices pronósticos, avances moleculares y estudios de imagen más precisos.

Los primeros criterios de estadificación y respuesta al tratamiento se desarrollaron en 1999, revisados en 2007 con la introducción del PET como evaluador de la respuesta al tratamiento y se volvieron a revisar en 2011 en Lugano, Suiza, en la 11ª International Conference on Malignant Lymphoma, cuyas conclusiones se optimizaron en el 12ª International Conference y se actualizaron en las guías del International Working Group, con las siguientes conclusiones (*TABLA 7*):

<p><b>Staging</b></p> <p>PET-CT for staging of FDG-avid lymphoma histologies</p> <p>Modified Ann Arbor for extent of disease</p> <p>Treatment directed more by limited or advanced disease and prognostic/risk factors</p> <p>Elimination of bone marrow biopsies in Hodgkin and most diffuse large B-cell NHL</p> <p>Elimination of routine chest X-ray</p> <p>A and B only used for HL</p> <p>Elimination of "X", but record largest mass diameter</p> <p><b>Response assessment</b></p> <p>PET-CT is the basis of response assessment for all FDG-avid histologies</p> <p>CR includes residual masses that are not FDG-avid</p> <p>Interpretation of PET using 5-point scale</p> <p>Increase of single node for progressive disease</p>
--

*TABLA 7: Modificaciones de la clasificación de Lugano (Cheson D, 2015)*

En la actualidad está recomendado usar el PET - TC para la estadificación de los linfomas con grado alto de avidéz por FDG y la evaluación de la respuesta al tratamiento según la escala de los 5 puntos, ya que se trata del método más sensible de todos los disponibles y uno de los más específicos. Si existen dudas o el interés mayor es en los ganglios, la mejor medida es hacer una TC, que queda relegada a segunda opción.

Se ha implantado la tendencia a tratar por “grupos de tratamiento”, es decir, el estadio I y II del LNH, aunque diferentes, se tratan de la misma manera, y lo mismo con el estadio III y IV. Surgen por tanto dos grupos, el de enfermedad limitada y avanzada. (*TABLA 8*)

Stage	Involvement	Extranodal (E) status
Limited		
Stage I	One node or a group of adjacent nodes	Single extranodal lesions without nodal involvement
Stage II	Two or more nodal groups on the same side of the diaphragm	Stage I or II by nodal extent with limited contiguous extranodal involvement
Stage II bulky**	II as above with “bulky” disease	Not applicable
Advanced		
Stage III	Nodes on both sides of the diaphragm Nodes above the diaphragm with spleen involvement	Not applicable
Stage IV	Additional non-contiguous extralymphatic involvement	Not applicable
Note: tonsils, Waldeyer’s ring and spleen are considered nodal tissue. *, extent of disease is determined by PET-CT for avid lymphomas, and CT for non-avid histologies; **, whether II bulky is treated as limited or advanced disease may be determined by histology and a number of prognostic factors. Reprinted from reference (1).		

*TABLA 8: Sistema de estadiaje revisado para linfomas primarios nodales (Cheson D, 2015)*

Los síntomas A y B solo se aplican al LH, ya que en el LNH no tienen mucha repercusión en los índices pronósticos, que sí que definen de manera más fidedigna el pronóstico y pueden traducirse en un cambio en el manejo del paciente.

Tanto en el LH como en la mayoría de linfomas difusos de células grandes, es decir, captantes de FDG, puede no ser necesario hacer una biopsia y aspirado de médula ósea. Se tiende a intentar un manejo menos agresivo y a evitar la BMO en la medida de lo posible. Si el PET es positivo en hueso o MO, sugiere un LNH agresivo avanzado; pero si el PET es negativo, hay que valorar individualmente, según la práctica clínica y la experiencia y las probables implicaciones pronósticas, la realización de una BMO.

A las 6-8 semanas de finalizar el tratamiento se suele hacer una re-estadificación, generalmente con un PET-TC como indicaban las guías del 2007, usando una escala visual de interpretación tomando como guía el mediastino.

Al igual que ocurre con la BMO, si es posible debido a la histología y las características individuales es preferible realizar un PET-TC, quedando la TC para aquellos linfomas que no captan ávidamente FDG o con histología negativa o discordante.

No se recomienda el seguimiento con estudios de imagen pautados, ya que no son eficientes y presentan una alta probabilidad de falsos positivos, lo que lleva al paciente a estudios de imagen innecesarios y biopsias. Como ya se ha comentado, lo mejor es referirse a la clínica, ya que suele ser la primera manifestación de una recaída.

Con las anteriores conclusiones obtenidas a lo largo de los años gracias a la experiencia y al desarrollo del conocimiento de los LNH y LH y debido a su conocida heterogeneidad, cobra especial importancia realizar un buen diagnóstico y un manejo adecuado a las características del paciente y del linfoma. El estadiaje forma parte de un arsenal diagnóstico para dirigir el tratamiento junto con la histología y los factores de riesgo y pronósticos.

Para un adecuado estadiaje tenemos las opciones de imagen anteriores, lideradas ahora por la alta sensibilidad y especificidad del PET-TC, y las biopsias posiblemente dirigidas y preferentemente excisionales para analizar la arquitectura histológica. Si se realiza un adecuado estadiaje y reconocimiento de los factores pronósticos, la mejor opción es hacer un tratamiento enfocado específicamente al subtipo de linfoma y las características del paciente.

## (II) TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL ESTADIAJE DE LNH

- TC

Este método supuso con su introducción una mejora en el diagnóstico de los LNH, con un espectacular desarrollo desde los años 70, pasando por la TC espiral de los años 90 a la TC con tecnología multidetectora, que en los años 2000 permitió la adquisición de imágenes mucho más finas y en un tiempo mucho menor.

Algunas de sus principales ventajas son su amplia disponibilidad en nuestro medio hospitalario, su reproducibilidad y su confirmado impacto diagnóstico y terapéutico tras muchos años de experiencia.<sup>14, 15</sup>

Hoy en día, en el contexto del linfoma, su uso ha eliminado totalmente la necesidad de realizar Rx de tórax, al identificar más masas hiliares y discriminar entre una masa hilar aumentada o un agregado de nódulos individuales. Detecta nódulos linfáticos de 5 mm, con más precisión con el uso de contraste, igualmente útil si queremos realizar una medición exacta del tamaño de una lesión o planificar sobre su base la RT. Lamentablemente, no diferencia entre cambios normales y malignos, es decir, no proporciona ninguna información de carácter funcional y metabólico.<sup>13, 14</sup>

Su ventaja principal (y a la vez inconveniente) es que clasifica según el tamaño, considerando positivos ganglios de más de 10 mm y como sospechosos nódulos confluentes de tamaño normal en mediastino y mesenterio, dando lugar a falsos positivos.<sup>14-16</sup>

Para el diagnóstico de linfoma con TC se necesita la identificación de 6 ganglios agrandados, masas o lesiones linfomatosas cuyos diámetros pueden ser medidos en zonas nodales y/o 6 lesiones extraganglionares (megalias, masas abdominales, cambios estructurales en órganos y un realce de contraste anormal). El resto de lesiones se clasifican como no medibles, por ejemplo, piel, GI, hueso, ascitis, etc. Respecto a la MO, la TC no se considera un buen método de evaluación, mostrándose superior la biopsia de médula ósea.

Otra desventaja, importante por su repercusión, es la exposición a radiación ionizante que puede conducir al desarrollo de una segunda neoplasia. La FDA calcula que una dosis de 10 mSv ya eleva el riesgo de padecer un cáncer mortal en 1 de cada 2000 personas (estadísticas que aumentan a 1 cada 1000 en otros estudios). La dosis estándar para un examen de cuello a pelvis son 20-25 mSv. Se recomienda precaución especial con los niños y con aquellos linfomas potencialmente curables como el LH y algunos LNH por el riesgo de desarrollar otra neoplasia diferente del proceso inicial a largo plazo.

El contraste yodado tanto intravenoso como oral puede ser el causante de reacciones adversas, incluyendo nefrotoxicidad aguda y choque anafiláctico.

- RM

Empleado en 1980 por Damadian y Lanterbun por primera vez en el linfoma, se caracteriza por su elevada resolución espacial, sobre todo para los tejidos parenquimatosos y óseos.

Una de sus principales ventajas respecto a las otras imágenes es que no expone al paciente a radiaciones ionizantes (muy relevante en niños, ya que son más radiosensibles que los adultos y tienen más tiempo para desarrollar un cáncer).<sup>14, 17</sup>

Sus desventajas principales son el largo tiempo de adquisición de la imagen, la escasa disponibilidad y su elevado precio. No se puede realizar en pacientes con marcapasos, desfibriladores, claustrofóbicos... Puede presentar falsos positivos debido a la incapacidad de distinguir entre enfermedad neoplásica o benigna en nódulos agrandados, sobre todo axilares e inguinales.<sup>17</sup>

Se ha mostrado superior respecto a la TC para la infiltración en SNC y médula ósea, para valorar el compromiso de estructuras neuromeningeas, cerebrales o radicales, por lo que no es una exploración rutinariamente utilizada, sino que presenta un rendimiento diagnóstico específico para los casos anteriores.<sup>16, 18</sup>

- PET

Fue inventado en 1987 y aplicado a los linfomas por primera vez en 1990 con la tecnología whole-body. La ventaja principal que presenta sobre la TC es la capacidad que tiene para distinguir entre tumor activo y fibrosis y cicatrices de los tejidos.

El radiofármaco más usado es la 18-fluorodeoxiglucosa. La FDG presenta un transporte activo al interior de las células por el transportador de membrana GLUT-1 y allí es transformado a GDF-6-fosfato por las hexoquinasas, la primera enzima participante en la glucolisis. Este metabolito se acumula dentro de la célula tumoral porque no es sustrato del siguiente paso de la glucolisis, siendo su tasa de captación más alta en aquellos tumores que tienen una mayor demanda de glucosa y energía, es decir, mayor índice glicolítico, y se presupone tumores más activos y/o agresivos.<sup>14, 16, 19, 20</sup>



Su gran caracterización metabólica es su principal virtud, capaz de distinguir lesiones de una cicatriz previa a una recaída; y su gran desventaja es la falta de caracterización anatómica, siendo necesario un factor de corrección de la atenuación que ofrece una posible valoración semicuantitativa (SUV), ya que la interpretación estándar se lleva a cabo mediante escala visual. La evaluación de lesiones es igual de específica supra e infradiafragmáticamente. <sup>16</sup> (TABLA 9)

ZONAS DE CAPTACIÓN FISIOLÓGICA	
- Cerebro	- Timo
- Miocardio	- Tejido linfoide
- Tracto GI	- Tracto urinario
- Músculo liso	- Grasa parda
- Glándulas salivares, axilares	
- Glándulas apocrinas sudoríparas	

TABLA 9: Zonas de captación fisiológica de F-FDG

En el pasado para mejorar esta falta de visualización anatómica, se realizaba un PET y una TC de manera separada y se superponían las imágenes mentalmente. Este proceso se veía influenciado por la manera en cómo se habían obtenido las pruebas, ya que la adquisición de imágenes es dependiente de la posición y la respiración del paciente.

Las lesiones se consideran positivas si presentan un aumento de la captación de FDG en zonas no aumentadas fisiológicamente o en áreas que no indican lesiones hipermetabólicas clínicas. En órganos que captan FDG de manera fisiológica, un aumento focal o no homogéneo se considera positivo.

Su principal desventaja cuando se usa solo es su imprecisión anatómica. Hay que ser cauto a la hora de interpretar la información si el paciente ha recibido QT con factor estimulador de colonias granulocíticas, ya que puede presentar una mayor captación incluso 3 semanas después. Por lo tanto, hay un tiempo de espera para la realización del PET en pacientes tratados con esta línea terapéutica de por lo menos 1 mes.

La dosis ionizante recibida por PET es de 3.3 a 7.6 mSv, menor que la TC.

La captación del radiomarcador depende de las diferencias biológicas en subtipos histológicos, siendo la captación mucho menor en los linfomas indolentes o de bajo grado. <sup>21</sup> (Ver anexos: TABLA 10)

En 2005 Schöder et al realizaron un estudio para comprobar si con la intensidad de captación de FDG era posible diferenciar entre linfoma agresivo e indolente. Relacionaron el mayor valor de SUV registrado en 97 pacientes con su histología, registrando que la captación en los linfomas indolentes era menor (todos con  $SUV_{max} < 13$ ) en comparación con los agresivos, los cuales presentaban en su mayoría  $SUV_{max} > 10$ . Presentar un  $SUV > 10$  excluye la posibilidad de linfoma indolente con una especificidad del 81%, lo que no quiere decir que tener un SUV menor sea igual a tener linfoma indolente, ya que un 35% de pacientes con linfoma agresivo presentaron un  $SUV < 13$ . El  $SUV_{medio}$  en linfomas indolentes fue de 6.7 y en agresivos de 17.2 en lesiones de 1-18 cm de tamaño, por lo que consideraron un buen punto de corte un  $SUV = 10$ , con una especificidad del 81% y una sensibilidad del 71% (cuanto más aumenta el SUV de una lesión, más aumenta la especificidad y la probabilidad de presentar un linfoma agresivo).<sup>22</sup>

En un estudio realizado en 172 pacientes por Elstrom et al, comparando la BMO, la histología y PET, ésta última evaluó correctamente al 94% de ellos, siendo de 100% o muy próximo a esta cifra la sensibilidad para linfoma B difuso, LH y linfoma folicular (encontrando lesiones en al menos una zona). La sensibilidad bajó hasta 67% para el linfoma de células del manto y al 40% para el linfoma periférico cutáneo de células T. La comparación BMO y PET se demostró no fiable para todos los subtipos analizados (linfoma B difuso, linfoma folicular, LH, linfoma de zona del manto y células del manto).<sup>21</sup>

Siguiendo esta línea de resultados, según varios estudios como el realizado por Najjar en 2001 comparando PET y TC más datos clínicos en 36 pacientes con histología de linfoma indolente, la FDG es captada por linfomas de alto y de bajo grado, aunque de manera menos sensible en estos últimos en las lesiones ganglionares. El único tumor no captante fue MALT. Las lesiones extranodales se visualizaron de la misma manera con cualquier técnica. Respecto a la infiltración de MO, PET no fue capaz de identificar a 11 pacientes con resultado positivo en biopsia, coincidiendo en resultado en 24 (70% de pacientes).<sup>19</sup>

Ya en 1997 en un estudio realizado por Moog et al con 60 pacientes, el uso de PET aumentó el estadio a un 8% de pacientes,<sup>23</sup> y 4 años más tarde Schöder et al concluyó que su uso cambia el manejo en un 44% de pacientes (21% aumento de estadio), lo que supuso más de un 60% de pacientes con modificaciones en el manejo y tratamiento.<sup>24</sup>

- PET-TC

Esta técnica de imagen está considerada hoy en día como el gold standard para la evaluación de la respuesta en los linfomas y según las últimas guías es superior respecto a sensibilidad y especificidad para el estadiaje inicial del LNH y LH, pudiendo obviar otras técnicas como la TC o la biopsia de médula ósea en determinados subtipos histológicos.

Si está disponible, la elegiremos para los linfomas con alto grado de captación de FDG, reservando la TC para los no captantes o captantes en menor grado.<sup>13, 25</sup> En general, disponemos de PET-TC para todos los tipos histológicos, excepto leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia de Waldenström, micosis fungoide y LNH de zona marginal, siempre y cuando no haya sospecha de transformación a linfoma de alto grado.<sup>17</sup> Si el PET-TC es negativo y la histología es discordante, es necesario confirmación por biopsia.

El PET-TC es una fusión digital que aúna la información anatómica precisa de la TC y la caracterización metabólica del PET. Desde su introducción ha demostrado su superioridad respecto a PET solo y TC sola en numerosos estudios. Con la adición de la TC existe una mejor corrección de la atenuación para los datos obtenidos, que reducen el tiempo de adquisición de un 25 al 40%, un estadiaje más preciso del tumor y reducción de falsos positivos y negativos.<sup>16</sup>

La radiación que recibe el paciente es otro punto que tiene en común con sus predecesores y que sigue siendo de unos 25 mSv por exploración.<sup>14</sup>

En un estudio realizado por Raanani et al en 2006 con 103 pacientes afectados de LH o LNH y evaluados con TC vs PET-TC (y confirmación por biopsia) se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre el estadiaje con uno u otro método. Los resultados en el LNH fueron que el PET-TC aumentó el estadio en 31% de pacientes, casi todos ellos con estadios previos de I y II, disminuyéndolo tan solo en un 1%. Se modificó el manejo en el 25% de pacientes, por lo que las conclusiones fueron que en estadios tempranos PET-TC es mejor que la TC sola para el estadiaje, pudiendo obviar en estos pacientes una TC diagnóstica adicional.<sup>15</sup>

Para analizar esta técnica de imagen tan importante para el objetivo de este estudio, vamos a seguir las recomendaciones del Malignant Lymphomas Imaging Working Group para el uso del PET-TC: (*Ver anexos: TABLA 11*)

- ▶ Mecanismo y adquisición de PET-TC:

El biomarcador <sup>18</sup>-F-FDG es el más usado en esta técnica de imagen. Es transportado al interior de la célula por los transportadores de membrana de glucosa, expresados en mayor

número por las células tumorales y fosforilada en el interior, quedando atrapado en el interior celular el metabolito al no ser sustrato de la siguiente fase de la glucólisis. Los positrones emitidos del biomarcador chocan con un electrón, generando dos fotones de 511 KeV que se dispersan en direcciones opuestas y son detectadas por la cámara PET y posteriormente reconstruidos en forma de imagen metabólica y aunado a la imagen anatómica proporcionada por la TC de baja dosis (factor de corrección de la atenuación para rayos gamma para mejorar la calidad de la imagen PET).<sup>18, 26</sup>

El protocolo estándar de adquisición requiere que el paciente descanse la noche anterior, que no haga ejercicio antes de la prueba e hidratación posterior a la inyección del biotrazador, así como control de los niveles de glucemia (<200 mg/dL). (*Ver anexos: TABLA 12*)

► Interpretación de escáneres PET-TC:

Como ya se ha comentado en el subapartado de PET, casi todos los linfomas captan en mayor o menor grado FDG, siendo los más representativos el LH, el linfoma B difuso de células grandes y el linfoma folicular, con una sensibilidad del 85 - 100%.<sup>11, 18</sup>

(*Ver anexos: TABLA 13, FIGURA 2*)

La manera más extendida de analizar los escáneres PET-TC es mediante el análisis visual de la captación de FDG con SUV (radioactividad corregida para el peso del paciente y la cantidad de FDG administrada, representa la ratio de concentración de trazador en el tumor respecto a la concentración media en el organismo), en comparación con las zonas fisiológicas o zonas de inflamación e infección gracias a la localización de la TC y los datos clínicos.<sup>25</sup>

- Una captación focal ganglionar o extraganglionar se considera positiva, mientras que un patrón difuso de captación puede dar lugar a confusión en zonas como la médula ósea, el hueso, el hígado etc, por lo que no hay que menospreciar la histología y la historia natural del subtipo de linfoma, junto con los datos clínicos del paciente.<sup>14</sup>
- En el bazo (y de manera similar en el hígado) se consideran resultados positivos una esplenomegalia homogénea, infiltración difusa con lesiones miliares, lesiones nodulares focales o una gran masa solitaria captante. Cheson et al recomiendan un punto de corte para esplenomegalia de 13 cm o más.<sup>12</sup>
- La técnica más usada para comprobar la infiltración de médula ósea (estadio IV) es la biopsia de cresta iliaca. En el LH ya está establecido que la realización de un PET-TC es suficiente para comprobar la infiltración de la MO y no es necesaria la realización de una biopsia con aspirado, debido a que aquellos pacientes en estadios localizados rara vez tienen participación de la MO sin un PET sugerente de ello y aquellos con

enfermedad avanzada rara vez tienen una infiltración tumoral de la MO sin presentar más síntomas sugerentes. Si la infiltración es <20%, es frecuente que no sea detectada como tal, aunque esta situación no suele afectar al manejo del paciente porque en un estadio IV se presentan otros signos y síntomas clínicos.<sup>25</sup>

Se recomienda realizar una biopsia en linfoma folicular, linfoma de células del manto y en la mayoría de linfomas indolentes; al igual que si la histología es discordante o se sospecha una transformación maligna.<sup>14</sup> En el resto de subtipos se considera suficiente la realización de PET-TC para definir un estadio IV por infiltración de médula ósea.

Según Cheson en un artículo de revisión sobre la clasificación de Lugano, un PET positivo en hueso y médula ósea es sugestivo de linfoma B difuso de células grandes avanzado y no es necesaria la confirmación por biopsia. Si el resultado del PET es negativo, sí que es necesaria la realización de una biopsia de médula ósea, pero siempre valorando su necesidad y si tendrá implicaciones pronósticas.<sup>12, 25</sup>

*(Ver anexos: TABLA 14)*

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento es óptimo tener un estudio PET-TC previo con el que comparar los nuevos resultados mediante la escala de los 5 puntos y los datos clínicos y el tratamiento recibido. El uso de esta escala es válido para el iPET y para la evaluación post-tratamiento. Si el linfoma no es captante, se recomienda realización de TC.<sup>12, 14</sup> *(Ver anexos: TABLA 15)*

Como medida cautelar para evitar falsos positivos por hiperplasia, se recomienda esperar como mínimo 1 mes tras el último ciclo de QT y factor estimulante de colonias granulocíticas y 3 meses tras el cese de la RT para realizar este escáner de re-estadiaje.

En los LNH agresivos sigue siendo necesario la práctica de una biopsia si la masa es sospechosa.<sup>14</sup>

*(Ver anexos: FIGURAS 3, 4, 5)*

#### ► Estadiaje con PET-TC:

Es la nueva modalidad de imagen recomendada para linfomas que captan ávidamente FDG, pero no para aquellos con baja captación, aunque se remarca su utilidad en las biopsias dirigidas a áreas sospechosas.<sup>25</sup> Ha demostrado una mejora diagnóstica respecto a la TC con contraste con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 100%, sobre todo para ganglios de tamaño normal y enfermedad extranodal. Por contra, no se recomienda de rutina en linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma marginal y leucemia linfocítica crónica, debido a su baja y variable captación de F-FDG.<sup>18, 20, 26</sup>

A pesar de las recomendaciones de las guías de usar PET-TC como estadiaje inicial en LH y linfoma B difuso de células grandes, existe controversia sobre su uso en el segundo subtipo histológico de LNH más frecuente, el indolente linfoma folicular. Este linfoma es captante de FDG en casi todos los casos y PET identifica más lesiones en un 18-29% de los casos, beneficiándose sobre todo los paciente con enfermedad localizada potencialmente curables con RT, ya que en estos pacientes identificar la extensión o multifocalidad de las lesiones tiene impacto en el posterior manejo del campo de RT.

Wirth et al evaluó a 42 pacientes en estadio I y II de linfoma folicular encontrando información adicional en el 14% de ellos y subiendo al estadio III y IV al 31%. En diversos estudios de la misma línea, también se encontró que PET-TC tenía mayor impacto en pacientes con enfermedad limitada, con la mayor ventaja al identificar mejor las lesiones óseas, de bazo, gastrointestinales y cutáneas. En todos los estudios el uso en la infiltración de médula ósea se reveló menor, por lo que la toma de biopsia de MO en linfoma folicular se sigue considerando indispensable. <sup>27</sup> (Ver anexos: FIGURA 6)

Respecto a la TC, existen dos posibilidades: realizarla con contraste o sin contraste usando una baja dosis de radiación. No se han observado diferencias en el manejo respecto a emplear uno u otro, aunque una TC con contraste a dosis plenas podría mejorar la identificación de lesiones abdominales y pélvicas a la par que radiar más al paciente. <sup>25</sup>

▶ **iPET:**

Se trata de un escáner PET realizado cuando el paciente lleva 1 - 2 ciclos de QT para asegurar la eficacia del tratamiento, ya que la respuesta metabólica precede a los cambios anatómicos en las lesiones, lo que permite hacer una planificación del tratamiento más personalizada. Según las últimas recomendaciones no se recomienda cambiar el manejo solo con resultados de PET-TC, a no ser que haya una progresión evidente del linfoma. Su máxima validez parece radicar en aquellos pacientes con estadio limitado que podrían beneficiarse de un tratamiento menos agresivo e intensivo por tener un buen pronóstico de respuesta. <sup>12, 18</sup>

▶ **PET-TC al finalizar el tratamiento:**

Es más adecuado que la TC sola en LH, linfoma B difuso de células grandes y linfoma folicular de alto grado. En varios estudios de linfomas agresivos con muestras representativas se ha concluido en que esta prueba tiene un VPN del 80 al 100% y un VPP del 50 al 100%.

Un paciente con PET/TC negativo presenta por tanto un pronóstico excelente, mientras que el resultado positivo sugiere un riesgo aumentado de recaída del linfoma.

Debería ser realizado como mínimo 6-8 semanas después de finalizar el tratamiento quimioterápico y 8-12 semanas después de la RT por los cambios hipermetabólicos e inflamatorios que producen las terapias usadas por el riesgo de presentar un falso positivo.

Como ya se ha referido previamente, ante cualquier masa o lesión residual metabólicamente activa en LNH, es necesaria la confirmación con biopsia.

### (III) ¿BMO Y/O PET-TC PARA LA VALORACIÓN DE AFECTACIÓN MEDULAR POR LNH?

El estadiaje inicial de los linfomas incluye una revisión de la MO debido a la alta incidencia de afectación en esta zona (27% según lo detectado por BMO, 50-80% en LNH indolente y 25 - 40% en LNH agresivo).<sup>28-30</sup>

La afectación de la MO es considerada como participación extranodal y afecta negativamente al estadiaje, ya que confiere al paciente un estadio IV, pudiendo afectar a la estrategia terapéutica y al pronóstico. En la actualidad, el “gold standard” para la estadificación de infiltración de MO recae en la biopsia de MO.<sup>31</sup>

- BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA

La BMO es considerada el “gold standard” para la evaluación de la MO, ya sea unilateral o bilateral de cresta iliaca posterior o anterior por su accesibilidad.

Existen unas zonas hematopoyéticas, de más difícil acceso para realizar una biopsia, pero que también pueden infiltrarse por células cancerosas.<sup>31</sup>

El aspirado medular se tiñe con May-Grünwald-Giemsa y el cilindro ósea obtenido es procesado y teñido con hematoxilina-eosina. Es posible realizar citometría de flujo e IHQ para identificar la expresión de poblaciones linfoides con inmunofenotipo anómalo, como CD3 (células T), CD79a, CD20 (células B), y de manera más específica CD5, CD23 y cadenas ligeras kappa y lambda.<sup>28, 29, 32</sup> Se considera positiva con la visualización de células pequeñas, o más frecuentemente, células grandes linfomatosas.<sup>33</sup>

En ocasiones puede aparecer histología discordante, es decir, diferentes tipos histológicos entre la biopsia y los ganglios linfáticos.<sup>34</sup>

En el caso del LH, ya está establecido que el uso de biopsia no aporta información adicional en el estadiaje frente al PET-TC; no así en el LNH donde puede descubrir la ya citada histología discordante o ser necesaria en aquellos subtipos menos captantes de FDG, como los linfomas indolentes, donde sigue siendo necesaria una BMO.<sup>35</sup>

La BMO presenta ciertas características que pueden considerarse una desventaja para su utilización:



- Se trata de una técnica invasiva y moderadamente dolorosa aún con el uso de anestésico local, que presenta como potenciales complicaciones de su técnica el riesgo de hemorragia, infección y aquellas asociadas a la sedación si se practica.<sup>29, 33, 35, 36</sup>

- Se realiza de manera unilateral, identificando la afectación de la MO en 5-34% de pacientes. La biopsia bilateral de crestas iliacas aumenta la tasa de detección en un 10-20%, pero no se suele realizar por razones éticas y al aumento de la posibilidad de complicaciones.

- Las muestras tomadas son pequeñas, por lo que pueden no ser concluyentes debido a su tamaño.<sup>37</sup>

- La biopsia se realiza de manera “ciega” de manera focalizada, por lo que no es capaz de captar zonas medulares óseas infiltradas que estén en otros focos o fuera de las crestas iliacas. Las lesiones focales no son detectadas en el 10-50% de los casos, por lo que pueden existir falsos negativos si la afectación de la MO es de patrón focal y no difuso.<sup>37-39</sup>

- Según lo anterior, una BMO con resultado positivo indica IMO, pero una BMO negativa no excluye esta posibilidad.

- La sensibilidad de la BMO es del 50%, mejorada según Khan et al cuando la IMO es difusa.<sup>28, 33</sup>

Ribrag et al publicaron un estudio prospectivo en 2008 con 47 pacientes diagnosticados de LNH agresivo (21 de ellos con estadio IV de Ann Arbor). A 43 pacientes se les practicó una BMO, una RM y un PET/TC. La MO se consideró afectada si con PET/TC la médula mostraba captación aumentada de FDG que disminuía o desaparecía post-tratamiento o el SUV <2; si con RM había lesiones óseas que desaparecían tras la terapia; o si la biopsia mostraba células B grandes difusas. En 9 pacientes se detectaron por imagen alteraciones focales sin afectación difusa de la MO, dos presentaban lesiones óseas en zonas no hematopoyéticas y siete lesiones en otras zonas hematopoyéticas. Los restantes 34 pacientes no presentaron lesiones medulares óseas de ningún tipo. En los 9 paciente con alteraciones en imagen, la biopsia demostró en dos histología de células B grandes; en otros dos pacientes células linfoides pequeñas, que por RM y PET/TC tenían lesiones en otro sitio distinto de la cresta iliaca; y en cinco pacientes la biopsia de MO fue normal, aunque todos ellos presentaban anormalidades por imagen en otras áreas. Las conclusiones fueron que tanto PET/TC como RM son técnicas muy específicas y que una BMO normal no excluye la posibilidad de presentar infiltración de la MO en otras zonas hematopoyéticas. PET/TC detectó más lesiones linfomatosas respecto a la RM y en ninguno de los casos no captantes se demostró infiltración por biopsia.<sup>31</sup>

- PET-TC DE MO

Gracias a la fusión de la capacidad de reconocimiento metabólico de PET y a la precisión anatómica de la TC, este método es especialmente útil para la estadificación de la MO, entre otros.

Posee unas ventajas de las que carece la BMO, como pueden ser:

- No es un método de imagen agresivo ni invasivo.
- Presenta mayor sensibilidad en la detección de nódulo pequeños y tejido extranodal, así como para las variantes de LNH agresivo debido a la elevada actividad metabólica que presentan y a la frecuente extensión a la MO.<sup>29, 40</sup>
- Detecta lesiones metabólicas antes de producirse una lesión anatómica, es decir, posee la capacidad de estadificar la MO en estadios precoces, hecho que podría repercutir en el pronóstico y en el manejo terapéutico.<sup>36</sup>
- Si solo se realiza PET-TC y no se comprueba con BMO, se puede usar el SUV como medida semi-cuantitativa orientativa, ya que pacientes con IMO tienen SUV más altos, aunque este dato no es estadísticamente significativo y necesita de más estudios para comprobar su utilidad en la práctica clínica de los LNH.
- Puede ser empleado como control post-tratamiento de las lesiones no biopsiadas y ávidas de FDG, que al desaparecer se asumirían como metastásicas.<sup>41</sup>
- La afectación se describe como focal si hay una o más áreas con captación aumentada de FDG y difusa si la captación se presenta de manera homogénea en toda la médula ósea. Dado que la mayoría de los patrones de infiltración son focales y pueden no ser detectados por la BMO, este método es idóneo para la enfermedad metastásica limitada (Khan et al), presentando una mayor sensibilidad.<sup>28, 36</sup>
- En recientes estudios, el estadiaje de la MO con PET/TC se ha considerado un marcador pronóstico independiente, no así la BMO, ya que en pacientes con BMO negativa el uso del PET/TC podría suponer un impacto pronóstico añadido.<sup>33</sup>

De manera análoga a la BMO, PET-TC también presenta ciertas desventajas:

- Como ya se ha expuesto en el apartado II, PET-TC no identifica correctamente la IMO si ésta es <20% o con bajo volumen de infiltración de células neoplásicas.
- La captación del trazador FDG varía según el tipo de linfoma, siendo menor en LNH indolentes y células del manto. Por lo tanto, en estos casos PET-TC no es buen método de estadiaje por sí solo, ya que se pueden producir falsos negativos debido a la menor sensibilidad (del 39% en algunas series).<sup>40, 41</sup>

- No diferencia la IMO del linfoma agresivo con la histología discordante de LNH indolente, por lo que en estos casos sigue siendo necesaria la toma de biopsia. <sup>41</sup>
- La hiperplasia medular se ve en este tipo de imágenes como una captación difusa aumentada, lo que puede dar lugar a confusión. En algunos estudios, una captación difusa se considera como negativa, al estar muy frecuentemente asociada a procesos hiperplásicos, anémicos e inflamatorios más que a infiltración neoplásica de MO. En estos casos de sospecha, el PET-TC se tiene que interpretar cautamente y recurrir a la BMO para confirmar o descartar la sospechas. <sup>33, 37, 38</sup>
- No existen en la actualidad criterios unificados para identificar y definir la infiltración de MO (estadio IV), sino que se realiza mediante acuerdo de expertos por escala visual. <sup>33, 37</sup>

La estadificación con PET-TC identifica correctamente la IMO en linfoma B difuso de células grandes, el más frecuente de los linfomas agresivos y en frecuencia poblacional. Según estudios realizados, como el de Khan et al, PET-TC estadifica la IMO con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100%, frente a la biopsia con un 40% y un 100% respectivamente, con la diferencia de que la estadificación con biopsia confiere al paciente una supervivencia libre de enfermedad menor debido probablemente a la asociación de otros marcadores de peor pronóstico. <sup>28</sup> (Ver anexos: FIGURA 7)

En un estudio publicado por Berthet (2013) sobre 133 pacientes con linfoma B difuso de células grandes, 33 con IMO, con el objetivo de comparar la eficacia del PET/TC y la BMO, se concluyó que el PET/TC tiene una sensibilidad significativamente mayor que la BMO, 93'9% y 24'2% respectivamente; así como un valor predictivo negativo mayor, 98% y 80% respectivamente. Por contra ambos métodos presentan una especificidad (99% PET-TC y 100% BMO) y valor predictivo positivo similares (96'9% y 100% respectivamente). Respecto al impacto que esto supuso en el manejo de los pacientes, 11 con IMO aumentaron su estadio (<10%), y para 4 de ellos supuso un cambio directo en el manejo terapéutico. Se encontró 28 histologías discordantes que hubo que biopsiar; 26 de ellas estaban estadiadas como negativas por la BMO y positivas por PET/TC (1 de ellos fue un falso-positivo por un síndrome mielo-proliferativo), y las otras 2 restantes presentaban biopsia con resultado positivo y PET/TC negativo, a pesar de histología de células B grandes y otras lesiones ávidas de FDG en otros ganglios. <sup>33</sup> (Ver anexos: FIGURAS 8, 9)

Con resultados similares, en un meta-análisis publicado en 2012 por Wu et al comparando PET, PET/TC y RM para la detección de infiltración linfomatosa de la MO se encontró que la

sensibilidad y especificidad global mayor era la de PET/TC (91'6% y 90'3% respectivamente), a pesar de la heterogeneidad de los estudios escogidos. <sup>42</sup>

En otro meta-análisis de 13 estudios (587 pacientes) realizado en 2005 por Pakos et al se evidenció la menor cualificación del PET para definir IMO en LNH indolente: de 53 casos elegidos en la literatura con afectación de la MO e histologías indolentes (linfoma folicular, de zona marginal, linfocítico de célula pequeña y de tejido linfoide asociado a mucosas), PET sólo detectó a 16 como positivos. En el resto de histologías PET se calificó como “moderadamente bueno” en conjunto con la BMO. Más del 90% de los pacientes con histología negativa en la biopsia, también eran no captantes en el PET; y aquellos con PET captante y BMO negativa, fueron sometidos a una BMO dirigida. La BMO mostró mayor sensibilidad en LH y LNH agresivo. <sup>40</sup>

Otros estudios han seguido esta línea, como el de Fuster et al, en el cual se concluyó que PET y BMO no eran métodos excluyentes, sino complementarios. <sup>43</sup>

#### **(IV) COMPARATIVA BMO Y PET/TC PARA LA VALORACIÓN DE AFECTACIÓN MEDULAR POR LNH: DISCUSIÓN**

La identificación de la infiltración de la MO es primordial para el desarrollo diagnóstico y terapéutico del paciente afecto de linfoma, ya que confiere un estadio IV y un cambio en el manejo.

En la actualidad, el gold standard es la BMO, aun presentando numerosas limitaciones. Con el auge del PET-TC para la estadificación inicial de los linfomas que captan ávidamente FDG, este se ha revelado como una herramienta útil y acertada para la exploración de la MO, con numerosos estudios y revisiones realizados en su mayoría en LH y LNH agresivo.

La BMO es más útil en patrones infiltrativos difusos, pero en afectación focal puede no detectar estas áreas metastásicas al realizarse de manera ciega, aumentando de esta manera los falsos negativos. Por lo tanto, es obvio afirmar que un método de estadificación que no sea invasivo y que localice las infiltraciones focales facilitaría el manejo posterior en estos casos.<sup>44</sup>

Este patrón focal es el más prevalente cuando existe afectación de la MO, que a su vez puede no localizarse en la cresta iliaca posterior, sino en otros huesos hematopoyéticos, por lo que la BMO no registraría esa información.<sup>28</sup>

Por contra, PET-TC es capaz de visualizar patrones focales y difusos, y la participación de otras áreas hematopoyéticas al visualizar todo el organismo metabólicamente y anatómicamente.

En el caso particular del linfoma B difuso (el más frecuente de los LNH y de curso agresivo), si PET-TC no muestra evidencia de IMO es bastante improbable que la BMO la detecte, en el caso de que existiera. De manera similar, un patrón focal fuera de la cresta iliaca tampoco se beneficia de la realización de una BMO; en el caso de una infiltración difusa de MO, sí sería conveniente realizar una BMO para comprobar que se trata realmente de infiltración tumoral y no de hiperreactividad medular ósea debida a otras causas.

Numerosos estudios han demostrado que PET/TC es superior a otros métodos para la infiltración de médula ósea, siempre acompañado de verificación histológica si se considera necesario, por lo que la BMO permanece en el arsenal diagnóstico y de estadificación en estos pacientes.<sup>29, 39, 44</sup>

También existen estudios como el de Jerusalem et al que desaconsejan realizar PET/TC en tumores con captación disminuida de FDG (LNH indolentes) debido a la dificultad en la discriminación entre el patrón infiltrativo y la captación fisiológica de la MO.<sup>25</sup>

Por lo tanto, de estas informaciones se extrae que la BMO y PET-TC son técnicas complementarias, ya que abren la puerta a biopsias dirigidas en lesiones ávidas de FDG y exámenes más específicos en caso de PET negativo y alta sospecha, debido a las limitaciones de estadificar solamente con BMO y a las informaciones valiosas pronósticas y terapéuticas que podrían no identificarse de hacerlo de esta manera. <sup>36, 37, 40, 44</sup>

Una parte fundamental en esta decisión es la propia práctica y experiencia clínica del médico, al considerar si el uso de una técnica u otra, o la combinación de ambas, afectaría al manejo y al pronóstico del paciente, supra-estadiándolo y conduciendo a una terapia más personalizada. <sup>35</sup>

De esta manera, si PET/TC muestra infiltración de la MO, puede no ser necesaria la BMO ciega debido al alto valor predictivo positivo del PET, siempre según el criterio del facultativo y del análisis minucioso de las características clínicas del paciente.

Como ya estudió Moog et al en 1998, el uso de PET-TC para identificar la afectación linfomatosa de la médula ósea en un grupo de 78 pacientes estadificó correctamente la mayoría de los casos (sensibilidad 81%, especificidad 100%), confirmando con biopsia los resultados visuales y aportando información adicional, que en este estudio supra-estadió al 10'3% de los pacientes, por lo que supuso un impacto en el manejo. <sup>39</sup>

Numerosos estudios han investigado esta línea de actuación, como el realizado por Pelosi et al en 194 pacientes con linfoma, cuyas conclusiones fueron que el uso del PET-TC es complementario de la biopsia, aumentado su sensibilidad, especialmente en el caso de lesiones focales, recomendando la realización de PET-TC previamente a la BMO. La concordancia entre estos métodos, tanto negativa como positiva, fue del 78'9%. <sup>30</sup> (*Ver anexos: FIGURA 10*)

De igual manera, en un estudio de Kim et al con 94 pacientes (LH = 8, LNH = 86), PET/TC obtuvo una sensibilidad del 50%, una especificidad del 96%, un VPP del 80% y un VPN del 85% respecto a la BMO. En los LNH agresivos las zonas de la MO infiltradas presentaron 16 veces más la probabilidad de captar ávidamente FDG que en zonas no infiltradas de la MO (valor de probabilidad positiva de 11.7) Debido a la baja sensibilidad, no puede sustituir a la BMO, pero por su alta especificidad, sobre todo en agresivos, puede ser complementario y guiar una biopsia a un área sospechosa.

Usados conjuntamente permiten la identificación de más lesiones y ofrecen una mejor evaluación del paciente con linfoma, con un probable impacto sobre el manejo posterior, sobre todo en el caso de LNH captantes en alto grado de FDG. <sup>30, 44</sup>

El uso conjunto de BMO y PET/TC en lesiones de MO ávidas de FDG es superior a otros métodos, supra-estadiando al 42% de los pacientes, según un estudio de Schaefer et al con 50 pacientes publicado en 2007. Otros estudios, como el de Cortés-Romera et al concluyen que el uso conjunto de estas técnicas presentan una muy buena concordancia, por lo que se sugiere usarlas de forma complementaria, confirmando la línea de resultados de estudios anteriores.<sup>45, 46</sup>

Por lo anteriormente detallado, PET/TC parece no poder sustituir a la BMO, sino complementarla. En numerosos estudios recomiendan realizar un PET previo que muestre la MO y el patrón de captación para ahorrar BMO ciegas innecesarias y realizar biopsias más precisas y dirigidas, mejorando de esta manera la estadificación y el manejo posterior del paciente con LNH.

En conclusión, tanto la BMO como el PET/TC se mantienen como herramientas complementarias para la visualización de la infiltración de la médula ósea en pacientes afecto de LNH.

En el caso de linfomas indolentes, no se recomienda el estadiaje con PET/TC debido a niveles menores de captación de FDG, que podrían conducir a falsos negativos y a un manejo terapéutico incorrecto; por tanto, la BMO continúa siendo indispensable para este subgrupo de pacientes.

Los LNH agresivos suelen presentar una mayor avidéz por la FDG que los LNH indolentes, por lo que PET/TC es un método útil para la valoración de la MO, con la posibilidad de realizar una BMO si esto supone un impacto en el manejo del paciente con linfoma con cambios terapéutico y pronósticos.

Ante la existencia de los diferentes patrones de afectación de la MO, siendo el focal mucho más frecuente en presentación clínica, es necesario tener unas guías de actuación que guíen al médico en su proceder, dirección que debe ser desarrollada en el futuro por su potencial impacto en el manejo de los pacientes con LNH.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*. 2004 (23):6524 - 6534. Disponible en: <http://www.nature.com/onc/journal/v23/n38/full/1207843a.html>
2. Murrieta González H, Villalobos Prieto A, García Correa SE. Linfoma: Aspectos clínicos y de imagen. *An Radiol Mex*. 2009; 2009: 1:81 - 97. Disponible en: [http://isradiology.org/gorad/revistas/rev\\_mex/anrx091\\_08.pdf](http://isradiology.org/gorad/revistas/rev_mex/anrx091_08.pdf)
3. Morton LM, Wang SS, Devesa SS et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006; 107 (1): 265 - 276. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/107/1/265.long?sso-checked=true>
4. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 523 - 531. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2009/1/523.long>
5. Zheng T, Zahm SH, Cantor KP et al. Agricultural exposure to carbamate pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Occup Environ Med*. 2001; 43 (7): 641 - 649.
6. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European - American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994; 84: 1361 - 92. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/84/5/1361.full.pdf>
7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4ª edición). Lyon, France: IARC Press; 2008.
8. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011; 117 (19): 5019 - 5032. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/117/19/5019.long>
9. Murias Rosales, Adolfo. Seguimiento a largo plazo de pacientes con linfomas no Hodgkin tratados con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP). Directores: José María Limiñana Canal, Manuel Sosa Henríquez. Tesis doctoral inédita, Universidad de las Palmas de Gran Canaria, Departamento de Ciencias médicas y quirúrgicas, Patología general y Porpedéutica clínica, 2010. Disponible en: [http://acceda.ulpgc.es/bitstream/10553/5277/1/0627403\\_00000\\_0000.pdf](http://acceda.ulpgc.es/bitstream/10553/5277/1/0627403_00000_0000.pdf)
10. NCCN. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 4.2014. 2014. Disponible en: <https://www.nccn.org/about/nhl.pdf>
11. Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014; 32 (27): 3048 - 3058. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/32/27/3048.full>
12. Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano Classification. *Chin Clin Oncol*. 2015; 4(1): 5. Disponible en: <http://cco.amegroups.com/article/view/5224/6748>



13. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non - Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014; 27: 3059 - 3067. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/32/27/3059.long>
14. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RAJ. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood.* 2008; 111 (2): 504 - 516. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/111/2/504.long?sso-checked=true>
15. Raanani P, Shasha Y, Perry C, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era?. *Ann Oncol.* 2006; 17: 117 - 122. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/17/1/117.long>
16. Jhanwar YS, Straus DJ. The role of PET in lymphoma. *J. Nucl. Med.* 2006; 47 (8): 1326 - 1334. Disponible en: <http://jnm.snmjournals.org/content/47/8/1326.long>
17. Regacini R, Puchnick A, Shigueoka DC, et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging versus FDG-PET/CT for initial lymphoma staging: systematic review on diagnostic test accuracy studies. *Sao Paulo Med J.* 2015; 133 (2): 141 - 150. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-31802015005000810&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802015005000810&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
18. Wang X. PET/CT: appropriate application in lymphoma. *Chin Clin Oncol.* 2015; 4 (1): 4. Disponible en: <http://cco.amegroups.com/article/view/5291/6747>
19. Najjar F, Hustinx R, Jerusalem G et al. Positron emission tomography (PET) for staging low-grade non Hodgkin's lymphomas (NHL). *Cancer Biother Radiopharm.* 2001; 16 (4): 297 - 304.
20. Coughlan M, Elstrom R. The use of FDG-PET in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): predicting outcome following first line therapy. *Cancer Imaging.* 2014; 14: 34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4264252/>
21. Elstrom R, Guan L, Baker G et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood.* 2003; 101 (10): 3875 - 3876. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/101/10/3875?sso-checked=true>
22. Schöder H, Noy A, Gönen M, et al. Intensity of 18Fluorodeoxyglucose uptake in Positron Emission Tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (21): 4643 - 4651. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/23/21/4643.full.pdf>
23. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG. Lymphoma: role of whole body 2-deoxy-2-[F-18]-fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology.* 1997; 203: 795 - 800.
24. Schöder H, Meta J, Yap C et al. Effect of whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med.* 2001; 42: 1139 - 1143. Disponible en: <http://jnm.snmjournals.org/content/42/8/1139.full>
25. Biggi A, Guerra L, Hofman MS. Current status of FDG-PET/CT in staging of adult lymphoma. *Clin Transl Imaging.* 2015; 3: 253 - 269. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/282540761\\_Current\\_status\\_of\\_FDG-PETCT\\_in\\_staging\\_of\\_adult\\_lymphoma](https://www.researchgate.net/publication/282540761_Current_status_of_FDG-PETCT_in_staging_of_adult_lymphoma)

26. Papajik T, Myslivecek M, Skopalova M, et al. Determining the extent and stage of disease in patients with newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma using 18-F-FDG-PET/CT. *Neoplasma*. 2011; 58 (4): 291 - 297. Disponible en: [http://www.elis.sk/download\\_file.php?product\\_id=2309&session\\_id=e4eb145711a4f0bc7a5a11e8d8729806](http://www.elis.sk/download_file.php?product_id=2309&session_id=e4eb145711a4f0bc7a5a11e8d8729806)
27. Metser U, Hussey D, Murphy G. Impact of 18-F-FDG PET/CT on the staging and management of follicular lymphoma. *Br J Radiol*. 2014; 87: 20140360. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170869/>
28. Khan AB, Barrington SF, Mikhael NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 2013; 122 (1): 61 - 67. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/122/1/61.long?sso-checked=true>
29. Carr R, Barrington SF, Madan B, et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood*. 1998; 91 (9): 3340 - 3346. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/91/9/3340.long>
30. Pelosi E, Penna D, Deandreis D, et al. FDG-PET in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management. *QJ Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 52: 9 - 16. Disponible en: <http://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/wC2WBHFjsDn%252FFJqhOmhlQvW1nDbW2W72XMp1l7rCED9rx6w%252BdrLIQZ19jjjFBzbnPNSF4tiFukJbRxZ0qLuUDw%253D%253D/R39Y2008N01A0009.pdf>
31. Ribrag V, Vanel D, Leboulleux S, et al. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: Whole-body MRI, PET/CT and bone marrow biopsy. *European Journal of Radiology*. 2008; 66: 325 - 331. Disponible en: [http://www.academia.edu/20302908/Prospective\\_study\\_of\\_bone\\_marrow\\_infiltration\\_in\\_aggressive\\_lymphoma\\_by\\_three\\_independent\\_methods\\_Whole-body\\_MRI\\_PET\\_CT\\_and\\_bone\\_marrow\\_biopsy](http://www.academia.edu/20302908/Prospective_study_of_bone_marrow_infiltration_in_aggressive_lymphoma_by_three_independent_methods_Whole-body_MRI_PET_CT_and_bone_marrow_biopsy)
32. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (5): 579 - 586. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/25/5/579.long>
33. Berthet L, Cochet A, Kanoun S, et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med*. 2013; 54 (8): 1244 - 1250. Disponible en: <http://jnm.snmjournals.org/content/54/8/1244.long>
34. Brudno J, Tadmor T, Pittaluga S, et al. Discordant bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016; 127 (8): 965 - 970. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/127/8/965.long?sso-checked=true>
35. Hofman MS. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for evaluation of bone marrow involvement in lymphoma: when is it superior to biopsy? *Leukemia Lymphoma*. 2012; 53 (3) : 349 - 351. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/10428194.2011.627483>

36. Kwee TC, de Klerk JMH, Nievelstein RAJ. Imaging of bone marrow involvement in lymphoma: state of the art and future directions. *TheScientificWorldJOURNAL*. 2011; 11: 391 - 402. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1100/tsw.2011.40>
37. Lee Y, Hwang KH, Hong J, et al. Usefulness of 18F-FDG PET/CT for the evaluation of bone marrow involvement in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 46: 269 - 277. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4043073/>
38. Cheng G. The diagnostic value of FDG-PET cannot be judged by iliac bone marrow biopsy. *Br J Radiol* [Correspondence]. 2012; 85 - 1204 - 1205. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3587095/>
39. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, et al. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 603 - 609.
40. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JPA. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. 2005. *J Nucl Med*; 46 (6): 958 - 963. Disponible en: <http://jnm.snmjournals.org/content/46/6/958.long>
41. Najjar IE, Barwick T, Avril N, et al. The role of FDG-PET and bone marrow examination in lymphoma staging. *Ann Oncol*. 2012; 23 (suplemento 10): x 89 - x 91. Disponible en: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl\\_10/x89.full](http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_10/x89.full)
42. Wu L-M, Chen F-Y, Jiang X-X, et al. 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Radiology*. 2012; 81: 303 - 311.
43. Fuster D, Chiang S, Andreadis C, et al. Can 1[18-F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging complement biopsy results from the iliac crest for the detection of bone marrow involvement in patients with malignant lymphoma? *Nucl Med Commun*. 2006; 27: 11 - 15.
44. Çetin G, Çıkrıkçıoğlu MA, Özkan T, et al. Can positron emission tomography and computed tomography be a substitute for bone marrow biopsy in detection of bone marrow involvement in patients with Hodgkin's or Non-Hodgkin's lymphoma? *Turk J Hematol*. 2015; 32: 213 - 219. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4563196/>
45. Schaefer NG, Strobel K, Taverna C, et al. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/TC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 60-67.
46. Cortés-Romera M, Sabaté-Llobera A, Mercadal-Vilchez S, et al. Bone marrow evaluation in initial staging of lymphoma: 18F-FDG PET/CT versus bone marrow biopsy. *Clin Nucl Med*. 2014; 39 (1): 46- 52.