



UNIVERSIDAD DE CHILE



## MINITESIS

# PET/CT $^{18}\text{F}$ -FDG EN LA EVALUACIÓN DEL COMPROMISO DE MÉDULA ÓSEA DE PACIENTES CON LINFOMA.

**AUTOR:** DR. DIEGO MUÑOZ VILLANUEVA

Residente 3° Año Medicina Nuclear  
Hospital Clínico de la Universidad de Chile  
Servicio de Medicina Nuclear, Departamento de Medicina  
Convenio Docente: Clínica Santa María

**TUTOR DE TESIS:** DR. PATRICIO GONZÁLEZ ESPINOZA

Colaboración: DR. ERIC ORELLANA ULUNQUE

UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POST GRADO  
PROGRAMAS DE ESPECIALISTAS

**CALIFICACION MINITESIS**

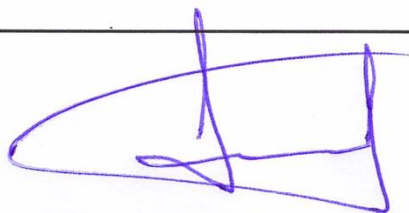
**Nombre** DR. DIEGO MUÑOZ VILLANUEVA.  
**Programa** ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR  
**Departamento** MEDICINA  
**Hospital** CLINICO DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE  
**Asignatura** CLINICA III

---

Efectuó mini tesis referente a **Evaluación Medula ósea en Linfomas con PET CT F18-FDG** que será incorporado al repositorio de la Universidad de Chile.  
Se adjunta.

**Nota: siete (7)**

---



**PROF. DR. PATRICIO GONZÁLEZ E.**  
**Jefe Programa Especialista**

**Tutor Tesis**

Santiago, abril de 2022

## **INDICE**

Portada	1
Calificación	2
Índice	3
Resumen	4
Abreviaciones	6
Introducción	7
Objetivos	8
Metodología	9
Marco Teórico	10
Definición, epidemiología	10
Etiopatogenia	11
Clasificación	12
Presentación Clínica y Diagnóstico, Etapificación.	14
Definición de Riesgo y Pronóstico	17
Rol del PET/CT – FDG en Linfoma	20
Rol de la Biopsia de Médula Ósea en Linfoma	25
Materiales y Métodos	26
Resultados	31
Discusión	45
Conclusión	49
Bibliografía	51
Anexo – Casos Representativos	54

## **Agradecimientos**

A mi familia, amigos y compañeros de beca que me acompañaron durante todo este camino. También a todo el equipo médico-docente por su vocación y dedicación para entregarnos las mejores herramientas durante este proceso de formación como especialista. Finalmente a los tecnólogos médicos, TENS, secretarias y auxiliares de los distintos centros en los que tuve oportunidad de trabajar, en quienes encontré siempre un apoyo para poder enfrentar los desafíos del día a día.

## **RESUMEN**

### **Introducción**

Los linfomas corresponden a un grupo complejo y heterogéneo de procesos linfoproliferativos malignos. Un aspecto fundamental en el proceso de etapificación de estos pacientes corresponde a la evaluación de la enfermedad extranodal y en particular, el compromiso de la médula ósea, siendo la biopsia el método recomendado en las guías internacionales.

Múltiples estudios han mostrado que el PET/CT-FDG es una técnica capaz de evaluar adecuadamente el compromiso de médula ósea y que podría reemplazar a la biopsia realizada de forma rutinaria. Sin embargo su rendimiento diagnóstico respecto a los distintos tipos de linfoma y los criterios para su correcta interpretación son aun controversiales.

El objetivo principal de este estudio es caracterizar y evaluar el rendimiento diagnóstico del PET/CT-FDG, para definir el compromiso de médula ósea en los pacientes con linfoma en etapificación.

### **Método**

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Caracterización de los hallazgos en médula ósea en los estudios de PET/CT- FDG de los pacientes con linfoma en etapificación y su relación con el compromiso de médula ósea.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de linfoma en los cuales se realizó una biopsia de médula ósea y un PET/CT-FDG de etapificación durante los años 2013 a 2021 en Clínica Santa María. Se definió la presencia de compromiso de médula en caso de confirmación histológica o ante la presencia de lesiones focales en en el PET/CT-FDG que se resolvieran con tratamiento sistémico.

Se analizó el rendimiento diagnóstico del PET/CT-FDG para la detección de compromiso de médula ósea bajo distintos criterios de interpretación, considerando una evaluación visual (lesiones focales y/o aumento difuso del metabolismo en médula ósea) y análisis semicuantitativo (SUVmax en médula ósea y la relación

del SUV en médula e Hígado [ $SUV_{MO}/SUV_H$ ]). Se evaluó la sensibilidad y especificidad del PET/CT-FDG para cada criterio de positividad y se realizaron curvas de ROC e índice de Youden para evaluar el rendimiento diagnóstico y encontrar el mejor punto de corte para los valores del análisis semicuantitativo.

## **Resultados**

Se incluyeron 115 pacientes con diagnóstico de linfoma en los que se realizó una biopsia de médula ósea y PET/CT-FDG de etapificación entre los años 2013 y 2021. Para LNH de alto grado, incluyendo a aquellos con LBDCG, el PET/CT-FDG mostró una mayor sensibilidad que la biopsia de médula ósea para diagnosticar compromiso por linfoma. La evaluación visual fue el método que tuvo mejor rendimiento diagnóstico, considerando como positivos a aquellos pacientes con lesiones óseas hipermetabólicas focales y/o aumento difuso del metabolismo de mayor intensidad que hígado.

Para pacientes con LNH de bajo grado, incluyendo al linfoma folicular, el PET/CT-FDG mostró un rendimiento diagnóstico inferior a la biopsia, por lo tanto debe ser considerado como una herramienta diagnóstica complementaria y no puede reemplazar la realización de la biopsia.

Para pacientes con linfoma de Hodgkin el PET/CT-FDG demostró ser el estudio más sensible y específico para evaluar el compromiso de médula ósea y por lo tanto podría reemplazar la realización de la biopsia. La evaluación visual fue el mejor criterio para su interpretación, considerando como positivos a aquellos pacientes con lesiones hipermetabólicas óseas focales, no explicables por patología ósea benigna.

## **Abreviaciones**

PET/CT : Tomografía por emisión de positrones con tomografía computada.

FDG: Fluorodeoxiglucosa

LH: Linfoma de Hodgkin

LNH: Linfoma No Hodgkin

BMO: Biopsia de médula ósea

CMO: Compromiso de médula ósea

SUVmax: Maximum standardized uptake value

SUV<sub>MO</sub>: SUVmax de médula ósea

SUV<sub>H</sub> : SUVmax del parénquima hepático

IPI: International Prognostic Index

LF: Linfoma folicular

LBDCG: Linfoma B difuso de células grandes

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ESMO: European Society for Medical Oncology

## INTRODUCCIÓN

Las técnicas de imágenes moleculares con PET/CT han ido evolucionando exponencialmente durante los últimos años , con el desarrollo de nuevas tecnologías y la introducción de nuevos radiotrazadores. En el campo de la oncología se han ido posicionando en el tiempo como una herramienta fundamental en las diferentes etapas del proceso diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

Los linfomas corresponden a un grupo complejo y heterogéneo de procesos linfoproliferativos malignos, clásicamente clasificados en dos grandes entidades, el linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma no Hodgkin (LNH) y en los cuales una correcta etapificación resulta fundamental para tomar decisiones terapéuticas y conocer el pronóstico de estos pacientes. En este contexto, la evaluación del compromiso de médula ósea tiene gran relevancia ya que se considera un potencial sitio de extensión extra nodal de la enfermedad, afectando directamente en la etapificación y pronóstico.

La biopsia de médula ósea tradicionalmente ha sido el método estándar de evaluación del compromiso medular en pacientes con linfoma, sin embargo se han publicado estudios en los cuales se ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad del PET/CT con fluorodeoxiglucosa (FDG) y se ha planteado como un método adecuado para reemplazar a la biopsia, principalmente en pacientes con linfoma de Hodgkin y linfoma difuso de células grandes B (1).

El presente trabajo tiene como objetivo principal caracterizar los hallazgos del PET/CT-FDG de los pacientes con diagnóstico de linfoma en proceso de etapificación, y correlacionar estos hallazgos con el compromiso de médula ósea.

## **OBJETIVOS**

### **Pregunta de Investigación:**

¿Qué hallazgos se pueden observar a nivel de médula ósea en los estudios de PET/CT -FDG en los pacientes con linfoma en etapificación?

¿Qué valor tienen estas alteraciones para la detección del compromiso de médula ósea por linfoma?

### **Objetivos**

Objetivo Principal: Caracterizar y evaluar el rendimiento diagnóstico del PET/CT-FDG, para definir el compromiso de médula ósea en los pacientes con linfoma en etapificación, en pacientes de Clínica Santa María durante el periodo 2013 a 2021.

### Objetivos Secundarios:

-Búsqueda de pacientes con diagnóstico de linfoma en los que se haya realizado PET/CT-FDG e informes de biopsia de médula ósea durante su etapificación inicial.

-Analizar visualmente la actividad metabólica de la médula ósea en el PET/CT-FDG clasificándola como: Normal, difusamente aumentada o focalmente aumentada (unifocal o multifocal).

-Comparar los hallazgos del PET/CT-FDG en médula ósea con los hallazgos del estándar de referencia. Considerando como estándar de referencia, una biopsia positiva de médula ósea o PET/CT-FDG positivo confirmado con biopsia dirigida o imagen complementaria dirigida o resolución de lesiones focales hipermetabólicas luego de tratamiento sistémico.

- Comparar los hallazgos de la biopsia de médula ósea con los hallazgos del estándar de referencia.

- Análisis semicuantitativo de la captación del PET/CT-FDG en médula ósea, considerando el SUVmax en cresta iliaca y además su relación con el metabolismo hepático.



- Analizar y comparar el rendimiento diagnóstico del PET/CT-FDG para la detección del compromiso de médula ósea por linfoma bajo distintos criterios de interpretación.

## **METODOLOGÍA**

Método de Investigación: Estudio observacional descriptivo, retrospectivo. Caracterización de los hallazgos en médula ósea en los estudios de PET/CT-FDG de los pacientes con linfoma en etapificación y su relación con el compromiso de médula ósea.

Fuente de Información: Registro clínico electrónico y estudios PET/CT-FDG e informes de biopsias de médula ósea de pacientes de Clínica Santa María con diagnóstico de linfoma durante los años 2013 a 2021.

### Criterios de Inclusión

-Pacientes con diagnóstico de linfoma en los cuales se haya realizado estudio de PET/CT con FDG y biopsia de médula ósea en cresta iliaca durante proceso de etapificación.

### Criterios de Exclusión

-Pacientes sin PET/CT-FDG en la etapificación o imágenes no disponibles.  
-Pacientes sin informe de biopsia de médula ósea.  
-Pacientes en tratamiento con quimioterapia o factores estimuladores de colonias.  
- Pacientes con anemia o síndromes mielodisplásicos concomitantes.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Definición de Linfoma**

Los linfomas malignos constituyen un grupo de neoplasias, de diversos grados de malignidad, derivadas de las células básicas del tejido linfoide, el linfocito y los histiocitos en cualquiera de sus estadios de desarrollo.

Tradicionalmente se dividen en linfoma de Hodgkin (que representa alrededor del 10% de todos los linfomas) y linfoma no Hodgkin (90% aproximadamente).

El linfoma de Hodgkin (LH) es un tipo de linfoma que se caracteriza histopatológicamente por la presencia en linfonodos de células gigantes con doble núcleo denominadas células de Reed-Stenberg.

El linfoma no Hodgkin (LNH) representa un amplio espectro de enfermedades que varían desde neoplasias malignas más indolentes hasta otras más agresivas. Surgen de linfocitos que se encuentran en diversas etapas de desarrollo, y las características del subtipo de linfoma específico reflejan las de la célula de la que se originaron (2).

### **Epidemiología**

El LNH es la neoplasia hematopoyética más prevalente, representa aproximadamente el 4,3 % de todos los diagnósticos de cáncer y ocupa el séptimo lugar en frecuencia entre todos los cánceres. El LNH es más de 5 veces más común que la enfermedad de Hodgkin (3).

A nivel mundial, la tasa de incidencia del linfoma de Hodgkin asciende a 1,0 por 100.000 habitantes, estimándose una tasa de mortalidad de 0,34 por 100.000 habitantes en ambos sexos (4).

En Chile la incidencia anual de LNH es de aproximadamente 5,6 casos por 100.000 habitantes, con una mortalidad de 3-4 por 100.000 habitantes y una supervivencia global de 35% a 5 años, falleciendo alrededor de 700 personas al año por causa de esta enfermedad (5).

A nivel nacional la incidencia estimada del LH es levemente superior en hombres (1,1 por 100.000 habitantes) respecto a las mujeres (0,7 por 100.000 habitantes) (6).

### **Etiopatogenia**

El linfoma no Hodgkin incluye un espectro diverso de cánceres del sistema inmunitario. Alrededor del 85% al 90% de los linfomas no Hodgkin se derivan de las células B, mientras que los linfomas restantes se derivan de las células T o las células NK.

Es importante destacar que dos linfomas específicos, el linfoma folicular (LF) y el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), representan aproximadamente el 65% de todos los linfomas no Hodgkin.

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 (7).

Factores de riesgo del LNH (8).

1. Inmunosupresión
2. Radiaciones ultravioleta
3. Virus y otros patógenos (EBV, HTLV, HHV8, Hepatitis C, SV40 y Helicobacter pylori)
4. Trastornos inflamatorios crónicos y autoinmunitarios (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico)
5. Exposición ocupacional (pesticidas como fenoxiácidos, organofosforados y organoclorados)

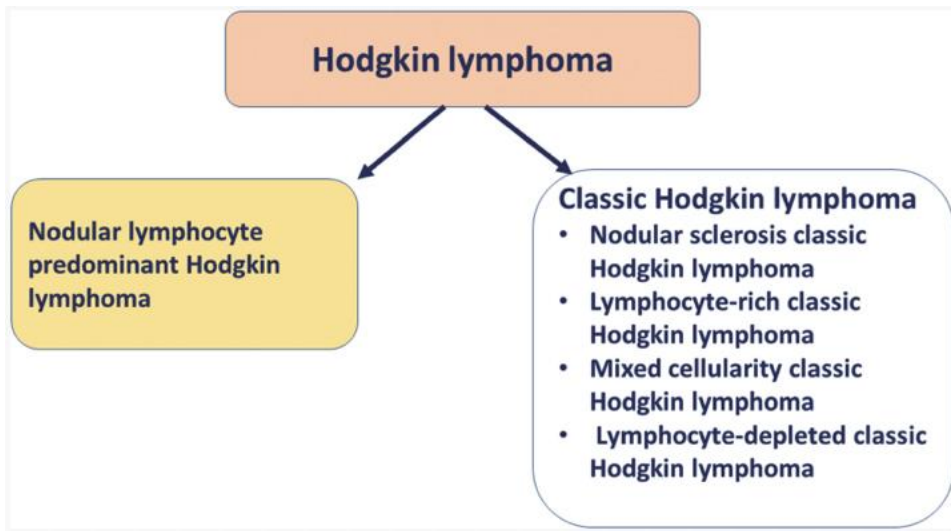
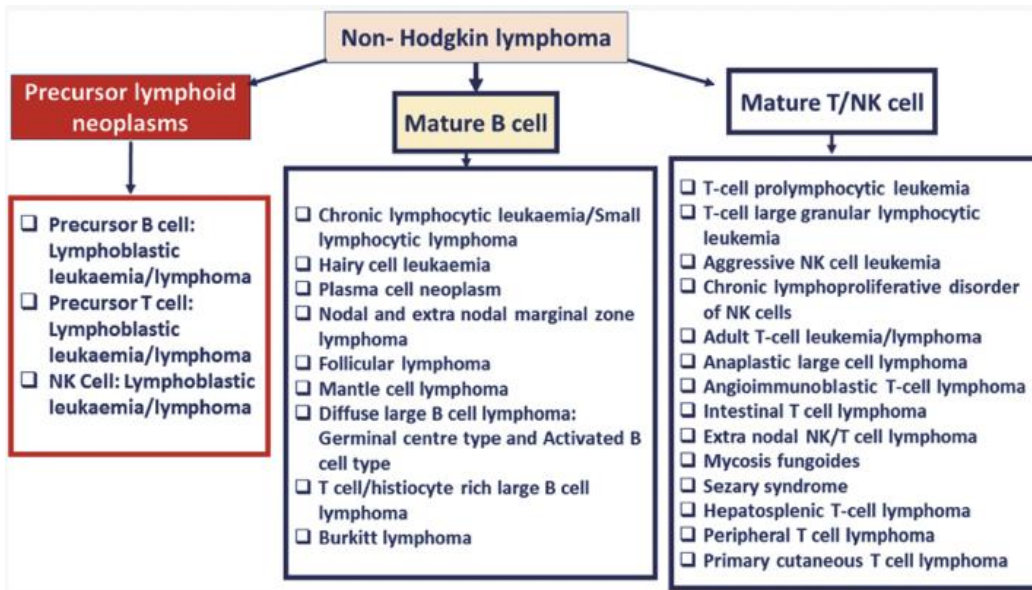
En el caso del LH, la etiología es desconocida. Agentes infecciosos, especialmente el virus Epstein Barr pudieran estar relacionados a su patogénesis (9).

Se ha descrito que existe predisposición genética para el desarrollo de LH. Aproximadamente el 1% de los pacientes con linfoma de Hodgkin tienen antecedentes familiares de la enfermedad, y los hermanos de una persona afectada tienen un riesgo de 3 a 7 veces mayor de desarrollar la enfermedad (10).

## **Clasificación**

La clasificación de linfomas de la OMS publicada a fines de 2001 representó el primer consenso internacional verdadero sobre la clasificación de neoplasias malignas hematológicas y ganó aceptación en todo el mundo como referencia para patólogos, médicos, científicos e investigadores (11).

La clasificación de la OMS de 2001 de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides se actualizó en 2008 y la última edición se revisó en 2017 (12).



**Figura 1:** Clasificación de los linfomas, Imagen gentileza a Dey P. Classification of Lymphoma, Different Markers and Approach. In: Diagnostic Flow Cytometry in Cytology. Springer, Singapore. (2021) (13).

## **Presentación Clínica y Diagnóstico**

La mayoría de los pacientes con linfoma no Hodgkin presentan linfadenopatías indoloras y pueden tener o no síntomas sistémicos como fiebre, sudores nocturnos abundantes, pérdida de peso, prurito y fatiga. Sin embargo, dado que el linfoma no Hodgkin puede afectar a cualquier órgano del cuerpo, son posibles una gran variedad de presentaciones y los síntomas pueden simular una amplia gama de otras patologías.

Los pacientes con LH también pueden presentar linfadenopatías asintomáticas (supradiafragmáticas el 80% de los casos), síntomas constitucionales como baja de peso, fiebre y sudoración nocturna pueden estar presentes en 40% de los pacientes, también pueden presentar dolor torácico o dificultad respiratoria en caso de presentar una gran masa mediastínica o compromiso pulmonar.

El diagnóstico debe basarse en una muestra de biopsia adecuada analizada por un hemato-patólogo experimentado. Preferiblemente, esta muestra debe ser por escisión de un ganglio linfático comprometido o de un tumor en otro órgano. La obtención de una cantidad suficiente de tejido para permitir los estudios inmunohistoquímicos y genéticos son fundamentales para que el patólogo llegue al diagnóstico correcto (2).

## **Etapificación**

En 2014, la Conferencia Internacional sobre Linfomas Malignos (un equipo multidisciplinario de investigadores que representan a los principales grupos de ensayos clínicos de linfoma y centros oncológicos de América del Norte, Europa, Japón y Australasia) publicó pautas para la evaluación, etapificación y evaluación de la respuesta de pacientes con linfomas. Este sistema de etapas se conoce como la Modificación de Lugano del sistema de etapas de Ann Arbor (14). En el 2015 la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) adoptó este sistema (tabla 1).

Las recomendaciones revisadas para la etapificación incluyen lo siguiente:

- Se prefiere la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT) para los linfomas ávidos de fluorodesoxiglucosa (FDG); La CT está indicada para linfomas no ávidos.
- Se prefiere PET-CT para la evaluación previa al tratamiento y la etapificación de rutina.
- La CT con contraste es más precisa para medir el tamaño de los ganglios y también se prefiere para la planificación de la radiación
- Se prefiere la PET-CT para determinar la afectación esplénica, con corte para esplenomegalia de más de 13 cm.
- El tamaño del hígado no es una medida confiable; la afectación hepática se sugiere por aumento difuso o captación focal, con o sin nódulos focales o diseminados
- La etapificación anterior de Ann Arbor dividió a los pacientes según la ausencia (A) o la presencia (B) de síntomas relacionados con la enfermedad (los síntomas B incluyen pérdida de peso >10 %, fiebre, sudores nocturnos abundantes); esta distinción no es necesaria en la etapificación del LNH ya que no son pronósticos.

Table 2. Revised Staging System for Primary Nodal Lymphomas		
Stage	Involvement	Extranodal (E) Status
Limited		
I	One node or a group of adjacent nodes	Single extranodal lesions without nodal involvement
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
II bulky*	II as above with "bulky" disease	Not applicable
Advanced		
III	Nodes on both sides of the diaphragm; nodes above the diaphragm with spleen involvement	Not applicable
IV	Additional noncontiguous extralymphatic involvement	Not applicable
<p>NOTE. Extent of disease is determined by positron emission tomography-computed tomography for avid lymphomas and computed tomography for nonavid histologies. Tonsils, Waldeyer's ring, and spleen are considered nodal tissue.</p> <p>*Whether stage II bulky disease is treated as limited or advanced disease may be determined by histology and a number of prognostic factors.</p>		

**Tabla 1** Sistema de etapificación revisado para los linfomas ganglionares primarios. Gentileza a Cheson BD et al Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 (14).

Respecto al uso del PET/CT-FDG para la evaluación del compromiso de médula ósea, en general, las guías actuales indican que no se requiere una biopsia si la exploración PET-CT muestra compromiso óseo o medular, pero si la exploración es negativa, está indicada una biopsia si es clínicamente relevante.

Para los pacientes con LH en estadios tempranos (etapas I-IIA) no es necesaria la biopsia si se ha realizado un PET-CT. Excepto en casos de citopenias no explicables (15).

Se recomienda realizar biopsia de médula en pacientes con LH en etapas avanzadas (IIB-IV).



## Definición de Riesgo y Pronóstico

El índice de pronóstico internacional (IPI), agrupa una serie de factores pronósticos que permiten predecir la evolución clínica de los pacientes con linfomas no Hodgkin (LNH), se diseñó originalmente como un modelo de factor pronóstico para el linfoma no Hodgkin agresivo, sin embargo también parece ser útil para predecir el resultado de los pacientes con linfoma de bajo grado (tabla 2) (16).

TABLE 3. International Prognostic Index <sup>16</sup>		
Factors		
Age >60 y		
LDH level greater than the upper limit of normal		
ECOG performance status $\geq 2$		
Ann Arbor stage III or IV		
No. of extranodal disease sites > 1		
No. of factors	Risk group	3-y OS (%)
0-1	Low	91
2	Low intermediate	81
3	High intermediate	65
4-5	High	59
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactate dehydrogenase; OS = overall survival.		
Data from <i>Blood</i> . <sup>16</sup>		

**Tabla 2** Índice de Pronóstico Internacional, Gentileza a Ansell, S. M. et al Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings* (2015) (16).

En el caso de los pacientes con LH la etapificación del riesgo clasifica a los pacientes en tres grupos:

- Enfermedad Temprana/Favorable: Etapas I y II.
- Enfermedad Temprana/Desfavorable: Etapas I y II asociado a factores de riesgo.
- Enfermedad Avanzada: Etapas III y IV

Existen diferencias en las diferentes guías clínicas para la definición de los factores de riesgo en enfermedad desfavorable.

La NCCN define los factores de riesgo para enfermedad desfavorable (15):

- Enfermedad tipo Bulky en mediastino (relación diámetro máximo de masa/diámetro intra-torácico (MMR) >0,33) o mayor a 10 cm.
- Síntomas B.
- Velocidad de eritrosedimentación > 50 mm/hr.
- Mas de 2-3 estaciones nodales comprometidas.

La European Society for Medical Oncology (ESMO) recomienda usar los factores de riesgo definidos por la European Organization for Research and Treatment of Cancer /Lymphoma Study Association (EORTC/LSA) y la German Hodgkin Study Group (GSHG) (tabla 3) (17).

Factor de Riesgo	GSHG	EORTC/LSA
Edad	–	≥50 años
Histología	–	Celularidad mixta o Depleción Linfocitaria
Velocidad de Eritrosedimentación o Síntomas B	>50 mm/hr si A o >30 si B	>50 mm/hr si A o >30 si B
Masa Mediastínica (MMR: Diámetro masa/tórax)	MMR >0.33	MMR >0.35
Numero de Estaciones Nodales Comprometidas.	>2	>3
Lesiones Extranodales	Cualquiera	–

**Tabla 3** Factores de riesgo recomendados para la etapificación de los pacientes con linfoma de Hodgkin, definidos por la European Organization for Research and Treatment of Cancer /Lymphoma Study Association (EORTC/LSA) y la German Hodgkin Study Group (GSHG).

Para el LH avanzado, el riesgo se define a partir del International Prognostic Score (IPS), (cada factor de riesgo recibe 1 punto):

- Albumina < 4 g/dL
- Hemoglobina < 0.5 g/dL
- Sexo Masculino
- Edad  $\geq$ 45 años
- Etapa IV
- Leucocitosis: Rec. glóbulos blancos (RGB) >15,000/ $\mu$ L
- Linfopenia : Recuento de linfocitos <8% del RGB o recuento absoluto < 600 cells/ $\mu$ L.

Según el puntaje se define:

Riesgo Bajo (IPS 0-1)

Riesgo Intermedio (IPS 2-3)

Riesgo Alto (IPS 4-7)

## **Rol del PET/CT – FDG en Linfoma**

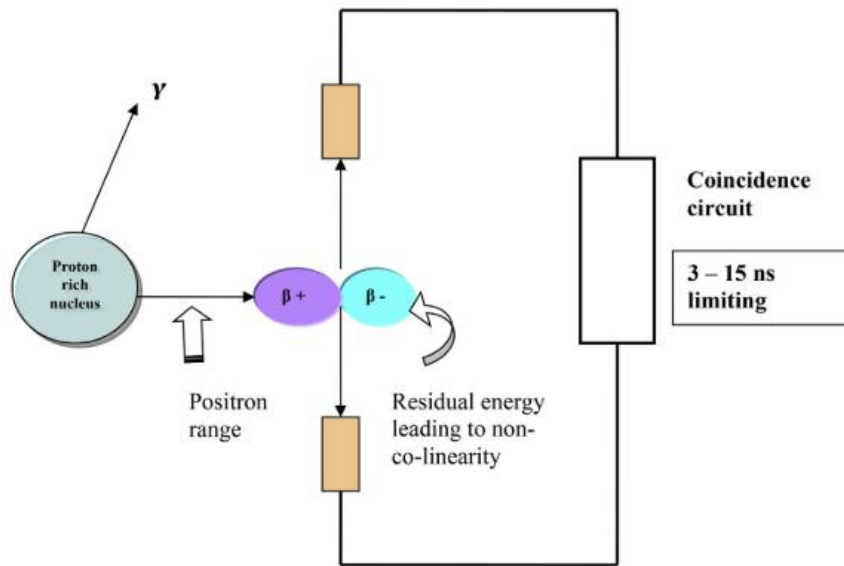
### Descripción General de la Técnica

La tomografía por emisión de positrones (PET) asociada a técnicas de imágenes morfológicas de tomografía computada (PET/CT) se ha ido desarrollando rápidamente durante las últimas décadas, y su uso se ha ido expandiendo principalmente en el campo de la oncología.

El principio fundamental del funcionamiento de la PET radica en la detección por coincidencia de fotones gamma (cada uno de 511 keV) que se producen de manera simultánea y en direcciones opuestas (aproximadamente 180°) como resultado de la reacción de aniquilación entre un positrón y un electrón. El positrón se emite desde radionúclido asociado a alguna molécula biológicamente activa y con una biodistribución conocida (radiotrazador) (figura 2).

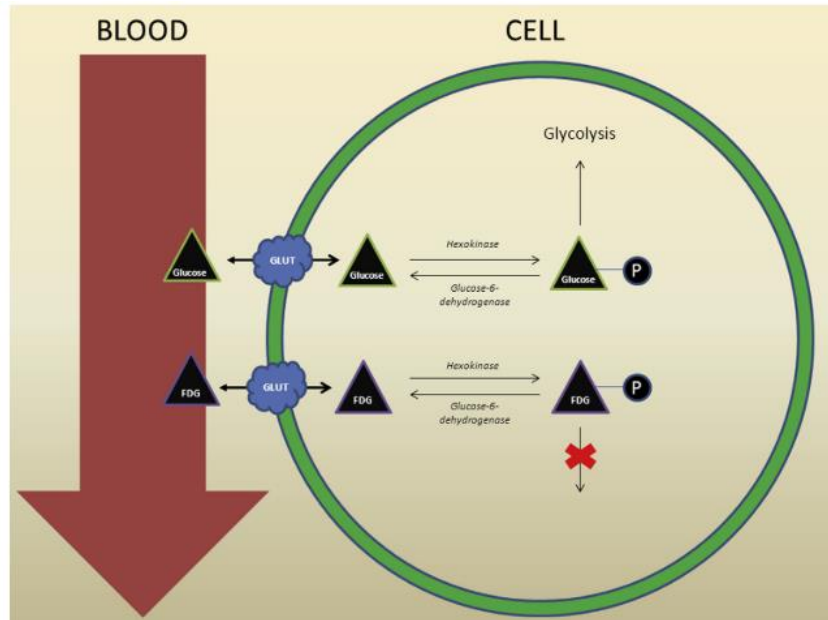
La asociación con imágenes de tomografía computada permiten, por una parte poder localizar de mejor manera los lugares con mayor actividad del radiotrazador, y por otra parte permite realizar la corrección de atenuación de los fotones emitidos, mejorando la calidad de la imagen (18).

La PET utiliza principalmente como trazador metabólico un análogo de la glucosa (2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa [FDG]) marcado con  $^{18}\text{F}$ .



**Figura 2** Reacción de aniquilación y detección por coincidencia, gentileza a Basu S, Kwee TC, Surti S, et al. Fundamentals of PET and PET/CT imaging. Ann N Y Acad Sci 2011;1228:2 (19).

La PET/CT-FDG se basa en el principio de que la mayoría de los tumores malignos tienen incrementadas la tasa de captación y el metabolismo de la glucosa en relación a los tejidos normales. La FDG es captada por las células metabólicamente activas mediante los transportadores de glucosa de membrana (GLUT-1) y, una vez el citoplasma, sigue la misma ruta metabólica de la glucosa. Así, es fosforilada por una hexoquinasa convirtiéndose en FDG-6-fosfato, la cual no es metabolizada y queda atrapada dentro de la célula (figura 3).



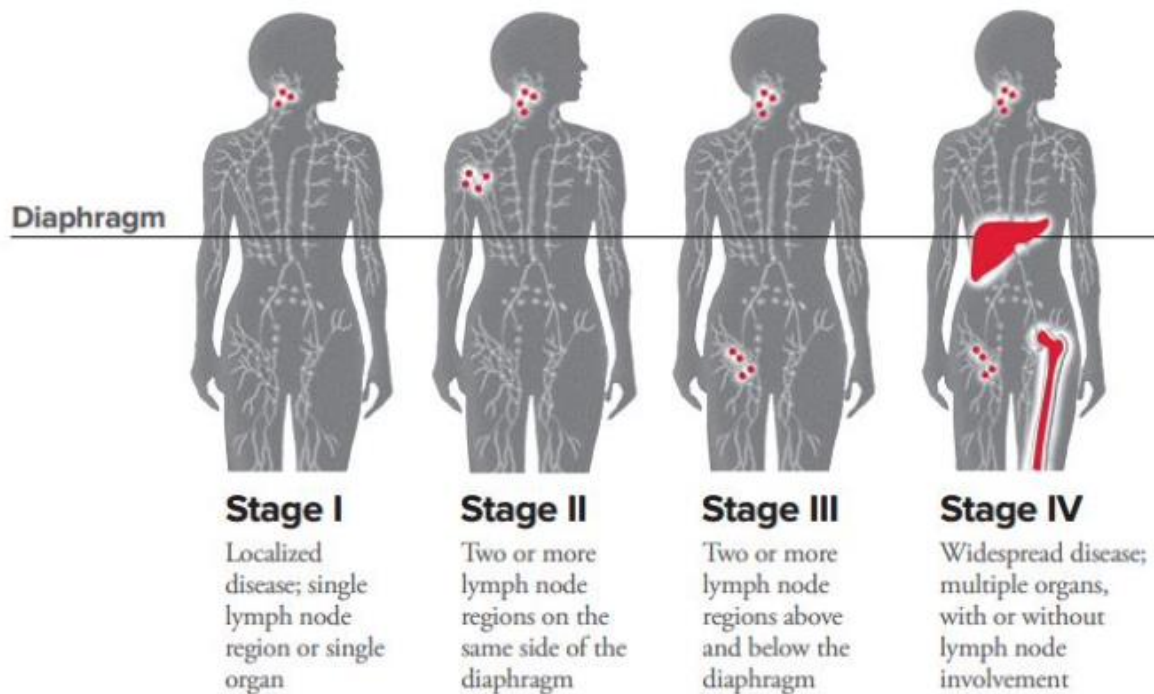
**Figura 3** Esquema general del metabolismo de la Fluordesoxiglucosa (FDG), gentileza a Basu, S., et al. The basic principles of FDG-PET/CT imaging. *PET Clinics*, (2014) (19).

### Rol del PET/CT-FDG en la Etapificación del linfoma no Hodgkin

Una etapificación adecuada es de gran importancia a la hora de tomar decisiones terapéuticas y aporta información respecto al pronóstico de los pacientes.

La clasificación de Ann Arbor sigue siendo el sistema de etapificación estándar para los linfomas no cutáneos y separa a los pacientes con linfoma en cuatro etapas de la enfermedad (figura 4).

El PET/CT se considera la técnica de elección para la etapificación de los linfomas, con la excepción de aquellos con baja afinidad por la FDG (linfoma marginal esplénico y MALT, linfoma linfocítico de células pequeñas y linfomas cutáneos de células B y T, excepto la micosis fungoide) (20).



**Figura 4** Sistema de etapificación de Ann Arbor. Gentileza a John P. Leonard, MD, The Leukemia & Lymphoma Society (LLS) (2020) (21).

### Rol Del PET/CT-FDG En La Evaluación De Respuesta A Tratamiento

El año 1999 los criterios de la IWG (international workin group) fueron publicados para evaluar la respuesta a tratamiento en linfomas basados en una escala de 5 puntos en relación al tamaño de la lesión en la CT.

El año 2007 Los criterios del Proyecto Internacional de Armonización para la evaluación de la respuesta definieron la respuesta clínica basada en imágenes PET/CT de la actividad metabólica. La avidéz de FDG se definió en relación con la acumulación de pool mediastínico (22). Los criterios de Deauville se propusieron posteriormente en 2009 para clasificar la avidéz por FDG en PET (23). El año 2014 se publica la clasificación de Lugano (14).

A diferencia de lo que ocurre con el linfoma de Hodgkin, existe evidencia controversial respecto del uso del PET precoz o *interim* PET (iPET) para valorar la respuesta a tratamiento en los linfoma no Hodgkin. Por lo tanto, la recomendación

de las guías actuales es que, fuera de ensayos o protocolos clínicos, el tratamiento no debe alterarse en función de la iPET, a no ser que haya evidencias claras de progresión de la enfermedad (24)(25).

### PET/CT En La Evaluación Del Compromiso De Médula Ósea

El compromiso de médula ósea en los pacientes con linfoma no Hodgkin puede influir en su pronóstico y tratamiento. El International Prognostic Index (IPI) considera el compromiso de médula ósea como enfermedad extranodal y afecta negativamente su etapificación ya que le confiere al paciente un estadio IV, alterando su pronóstico y terapia.

En el caso del linfoma de Hodgkin existe evidencia de que la biopsia de médula ósea no aporta información extra en la etapificación frente al PET-CT, a diferencia de lo que ocurre con el LNH en donde se ha descrito que algunos subtipos poco ávidos de FDG pueden no detectar el compromiso de médula ósea, además se ha observado que puede haber una histología discordante entre la biopsia de médula ósea y los ganglios linfáticos (26)(27).

El estudio prospectivo más grande publicado a la fecha respecto a la evaluación del compromiso de médula ósea en pacientes con LNH agresivo de células B, la biopsia de médula ósea y el PET/CT-FDG mostraron una sensibilidad de 38% y 84%, especificidad de 100% y 100%, valor predictivo positivo de 100% y 100% y valor predictivo negativo de 84% y 95% respectivamente. Concluyéndose que en pacientes con LNH agresiva de células B la biopsia de médula ósea de rutina no aporta información extra a la etapificación inicial en comparación con el PET/CT-FDG, por lo tanto puede ser omitida (28).



## **Rol de la Biopsia de Médula Ósea en Linfoma**

La biopsia de médula ósea (BMO) obtenida de la cresta iliaca se ha considerado el método estándar para la evaluación del compromiso medular en linfoma. La infiltración de la médula ósea se diagnostica en aproximadamente en un 25% a 40% de los LNH de alto grado y un 5% a 14% de los LH (29).

La principal ventaja de la BMO es la obtención de material histológico para estudio, una biopsia positiva se considera como diagnóstico definitivo de infiltración medular. También puede ser útil en establecer el diagnóstico de linfoma en los casos en que el estudio histológico de tejido extra medular no es concluyente o no es posible de obtener.

Una de sus principales desventajas es que es un procedimiento invasivo, doloroso y no exento de complicaciones.

En una serie publicada de 235 adultos sometidos a biopsia de médula ósea, 70% reportó dolor asociado al procedimiento y un tercio indicó dolor severo.

Otra de las desventajas de la BMO es que solamente evalúa una pequeña fracción de la médula ósea, por lo que la presencia de compromiso focal o parcheado pudiera no ser diagnosticado. Otro aspecto desfavorable de la BMO es que el tejido medular debe fijarse y descalcificarse antes de que pueda examinarse histológicamente, lo cual es un procedimiento que requiere mucho tiempo y que puede retrasar el diagnóstico y posponer el inicio del tratamiento.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### Recolección de Datos

Se realizó una búsqueda de los estudios de PET/CT-FDG realizados en Clínica Santa María entre los años 2013 y 2021. Para esto se utilizaron dos fuentes de información, la primera corresponde a una base de datos en una tabla Excel ® en la que se encuentran registrados todos los estudios de PET/CT realizados desde el año 2013 al 2018, donde se detallan el número de identificación de cada paciente, sexo, edad, fecha de realización del examen, radiotrazador empleado, dosis (expresada en mCi), hemoglucotest, creatinina plasmática, diagnóstico de referencia e informe validado del examen en extenso. En esta base de datos se procedió a utilizar filtros de selección, discriminando aquellos estudios realizados a pacientes con antecedentes de linfoma o sospecha de síndrome linfoproliferativo.

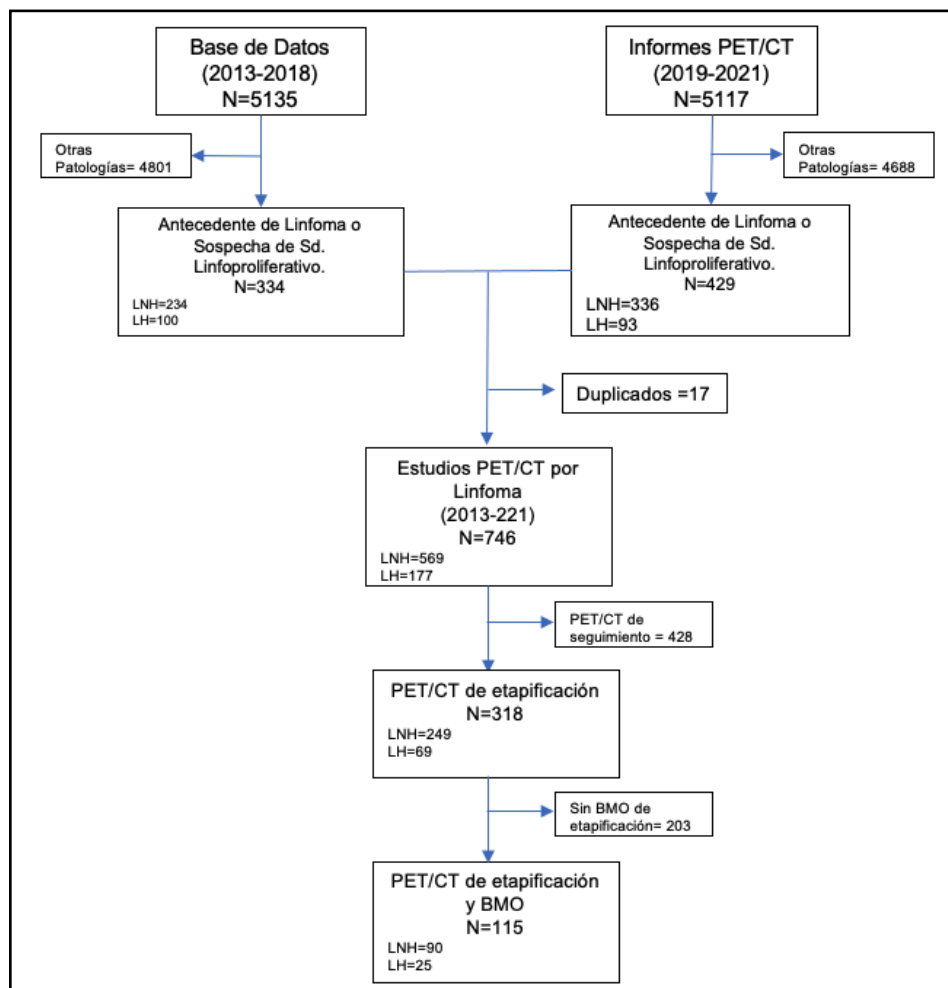
La segunda fuente de información se obtuvo a partir del registro de todos los estudios de PET/CT realizados entre los años 2019 y 2021 desde el sistema AGFA®, en donde se evaluaron de manera individual cada informe realizado durante este periodo, y fueron seleccionados aquellos estudios de pacientes con antecedentes o sospecha de linfoma. Posteriormente se analizaron los antecedentes de cada estudio y fueron seleccionados aquellos realizados para etapificación de linfoma (sin tratamiento o intervenciones previas). Así se obtuvo registro de los estudios de PET/CT-FDG realizados entre los años 2013-2021 en pacientes con antecedente de linfoma en proceso de etapificación.

A continuación se realizó una revisión de los antecedentes de cada uno de los pacientes seleccionados, mediante la utilización del Registro Clínico Electrónico (RCE, Medysin 3.0 de TISAL, <http://rce.csm.cl>) por usuarios autorizados y fueron seleccionados aquellos pacientes en los que se haya realizado biopsia de médula ósea como parte de su proceso de etapificación.

De esta forma se obtuvo registro de todos los pacientes a los cuales se les realizó un estudio de PET/CT y biopsia de médula ósea como parte de su proceso de etapificación entre los años 2013 y 2021.

De cada uno de los pacientes se consignó la edad, sexo, tipo de linfoma, subgrupo histológico, diagnóstico de biopsia de médula ósea, información relacionada con PET/CT (fecha, dosis, creatinina plasmática, glicemia).

Previo a la realización de cada estudio, todos los pacientes firmaron un documento de consentimiento informado y fueron entrevistados para obtener toda la información relevante para la realización e interpretación del examen.



**Figura 5** Esquema de selección de pacientes

## Instrumentación

Cada estudio fue realizado en equipo Philips modelo TruFlight Select PET/TC (tecnología Time of Flight - TOF), año 2013 (16 canales), posterior a aproximadamente 60 minutos de la inyección endovenosa del 18F-FDG, actividad administrada según peso corporal.

El estudio morfológico con tomografía computada fue realizado con medio de contraste (Omnipaque 300 mg Yodo/ml, 2 mL/Kg) según protocolo local. En caso de antecedente de reacción alérgica al medio de contraste se realizó premedicación con glucocorticoides. En pacientes con antecedentes de reacción alérgica severa al medio de contraste o falla renal crónica etapa IV el estudio se realizó sin medio de contraste.

El proceso de adquisición de imágenes se realizó según protocolo habitual. En primera instancia se obtiene imagen scout, posteriormente se realiza TC con medio de contraste y luego PET de cuerpo completo. Finalmente se realiza adquisición de TC de tórax en inspiración. EL procesamiento de las imágenes fue realizada por Tecnólogo Medico entrenado en PET/CT utilizando software Phillips Fusion Viewer®.

## Interpretación de las Imágenes

Para la interpretación de las imágenes se realizó un análisis visual y semicuantitativo bajo distintos criterios de positividad para establecer el compromiso de médula ósea.

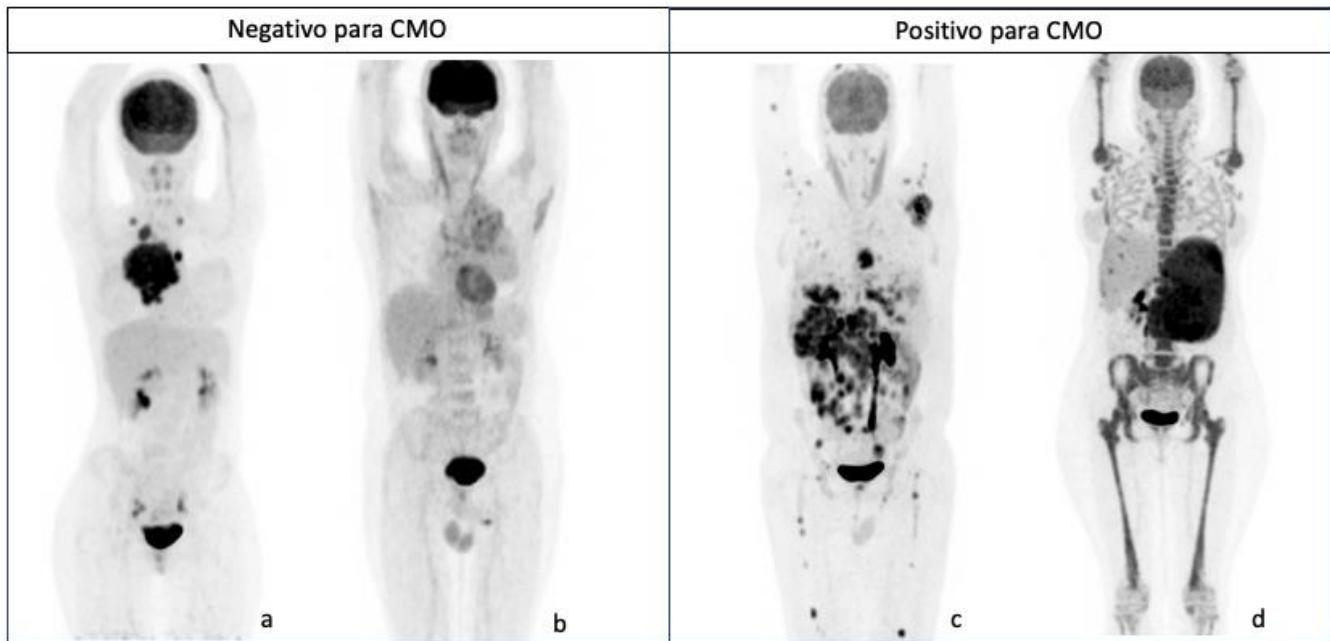
- a) Análisis Visual del PET/CT-FDG: El patrón de distribución de la captación de FDG en la médula ósea se clasificó como normal, aumentado de forma difusa o unifocal/multifocal. La positividad de la PET se evaluó visualmente y se consideró un nivel de captación de FDG superior al del hígado. La captación

difusa, menor a la captación en hígado, sin focos hipermetabólicos, se consideró negativa para el compromiso de médula ósea; en caso contrario, se considerará positiva. Los focos atribuibles a respuestas fisiológicas (ej. fracturas) se consideraron negativas.

- b) Análisis Semicuantitativo del PET/CT-FDG: Se realizó además una medición de captación del FDG en médula ósea a partir del SUVmax (standard uptake value) medido en una región de interés (ROI) en médula ósea ubicada en cresta iliaca derecha. Se realizó un área de interés en el parénquima hepático sano y se calculó la relación entre el SUVmax de médula ósea ( $SUV_{MO}$ ) y SUVmax del parénquima hepático ( $SUV_H$ ).

Definición del Compromiso de Médula Ósea (CMO): Tomando como referencia el estándar de oro definido por Berthet et al (31) se consideró la presencia de alguno de los siguientes criterios para establecer el compromiso de médula ósea por linfoma:

- Biopsia positiva de médula ósea.
- Lesión focal en el PET/CT-FDG confirmado con biopsia dirigida o imagen complementaria dirigida que confirme los hallazgos (CT o RNM).
- Resolución de lesiones focales hipermetabólicas detectadas en el PET/CT-FDG luego de haber iniciado tratamiento sistémico.



**Figura 6** Interpretación Visual del Compromiso de Médula Ósea (CMO); (a) Mínima captación en médula ósea, (b) Leve aumento de captación  $\leq$  al hígado, (c) Lesiones focales hipermetabólicas, (d) Aumento difuso del metabolismo  $>$  hígado.

### Análisis Estadístico

Los datos fueron analizados usando el software GraphPad Prism 7 for Mac®, Versión 9.3.1. Se analizó el promedio, desviación estándar (SD), mediana, rango e intervalo de confianza (95%), para cada una de las variables continuas analizadas. Se utilizó prueba de Shapiro-Wilk para evaluar distribución de datos, Welch's t test para comparación de datos no pareados. Se realizaron curvas de ROC e índice de Youden para determinar valores de corte óptimos del SUV<sub>max</sub> y SUV<sub>MO</sub>/SUV<sub>H</sub>. El valor  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

### Características de los Pacientes

Un total de 115 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 81 hombres (70%) y 34 mujeres (30%). El promedio de edad fue 52 años (rango 13-82 años). Del total de casos 90 (78%) pacientes presentaron diagnóstico de LNH y 25 (22%) fueron LH.

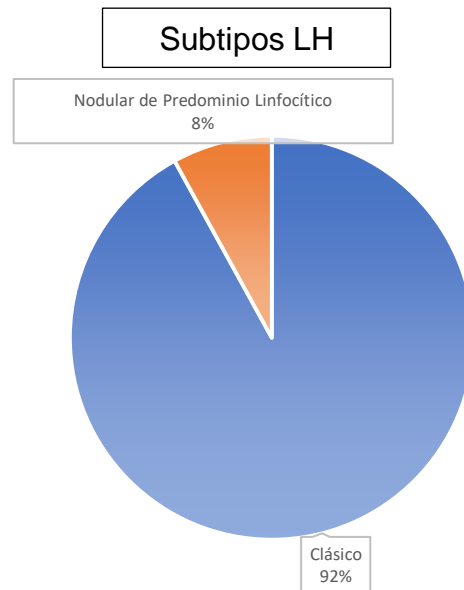
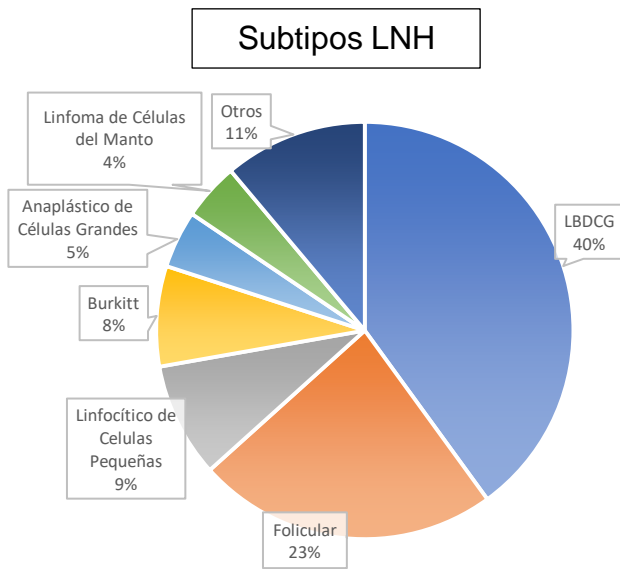
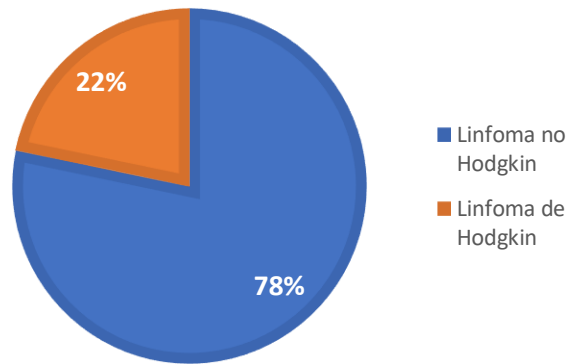
Dentro del grupo de los pacientes con LNH los subtipos histológicos más frecuentes fueron el Linfoma B Difuso de Células Grandes 36 (40%), Linfoma Folicular 21 (23%) y el Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas 8 (9%)

De los pacientes con LH, 23 (20%) fueron variante Clásica y 2 (1,7%) fueron de tipo nodular de predominio linfocítico.

Características	N° de Pacientes (N=115)	%
<b>Edad (años), media (rango)</b>	52 (13-82)	
<b>Sexo M:F</b>	81:34	70:30
<b>Histología</b>		
<b>LNH</b>	90	78
LBDCG	36	31,3
Folicular	21	18,2
Linfocítico de Células Pequeñas	8	6,9
Burkitt	7	6,0
Anaplásico de Células Grandes	4	3,4
Linfoma de Células del Manto	4	3,4
Linfoma NK	2	1,7
MALT	2	1,7
Linfoma T Periférico	2	1,7
Linfocítico granular de células T grandes (LLG-T)	1	0,8
Linfoma Cutáneo T	1	1
Linfoma de la zona marginal	1	1
Linfoma Linfoblástico T	1	1
<b>LH</b>	25	22
Clásico	23	20
Nodular de Predominio Linfocítico	2	1,7

**Tabla 4** Características de los pacientes incluidos en el estudio.

## TIPOS DE LINFOMA



**Figura 7** Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según tipo de linfoma y subtipo histológico.



### Biopsia de Médula Ósea

En relación a las biopsias de médula ósea de etapificación, del total de pacientes 35 (30%) fueron positivos para compromiso medular y 80 (70%) pacientes tuvieron biopsia de médula ósea negativa.

Dentro del grupo de pacientes con LNH, 29 (32%) tuvieron biopsia de médula ósea positiva para compromiso por linfoma.

Dentro del grupo de los pacientes con LH, 6 (17%) tuvieron biopsia de médula ósea positiva para compromiso por linfoma.

Histología	BMO positiva (n=35) N° (%)
LBDCG	7 (20%)
Folicular	7(20%)
Linfocítico de Células Pequeñas	5(14%)
Linfoma de Células del Manto	3(9%)
Burkitt	2(6%)
Anaplásico de Células Grandes	2(6%)
MALT	1(3%)
Linfocítico granular de células T grandes (LLG-T)	1(3%)
Linfoma T Periférico	1(3%)

**Tabla 5** Hallazgos en las biopsias de médula ósea.

Se encontraron 11 pacientes con biopsia de médula ósea de etapificación negativa para compromiso por linfoma pero que tenían lesiones hipermetabólicas óseas focales en el PET/CT, que se resolvieron en los controles posteriores (*interim* o fin de tratamiento), por lo tanto fueron consideradas como resultados falsos negativos de la biopsia.

En estas condiciones la sensibilidad de la biopsia de médula ósea en cresta iliaca en el grupo completo de pacientes fue de 76% (95% CI 62%-86%), con una

especificidad de 100% (95% CI 94,7%-100%), VPP 100% (95% CI 90,1%-100%), VPN 86,2% (95% CI 77%-92%).

Para los pacientes con LNH la sensibilidad de la biopsia fue de 78% (95% CI 62%-88%), especificidad de 100% (93% CI 94,7%-100%), VPP 100% (95% CI 90,1%-100%), VPN 86,8% (95% CI 76%-93%).

La sensibilidad de la biopsia para detectar compromiso medular por linfoma en pacientes con LNH de alto grado fue de 71,3% y 87,5% para linfomas de bajo grado, mientras que la especificidad en ambos grupos fue de 100%.

También se observaron algunas diferencias en la sensibilidad según el subtipo histológico, para el LBDCG se encontró una sensibilidad de 70% mientras que los pacientes con linfoma folicular la sensibilidad fue de 80%.

Para los pacientes con LH la sensibilidad de la biopsia fue de 66,6% (95% CI 35,4%-87,9%), especificidad de 100% (93% CI 80,6%-100%), VPP 100% (95% CI 60,1%-100%), VPN 84,2% (95% CI 62,4%-94,4%).

Subtipo Linfoma		%	p
LNH	Sensibilidad	78,3	<0,0001
	Especificidad	100	
LNH Alto Grado	Sensibilidad	71,3	<0,0001
	Especificidad	100	
LNH Bajo Grado	Sensibilidad	87,5	<0,0001
	Especificidad	100	
LBDCG	Sensibilidad	70	<0,0001
	Especificidad	100	
LF	Sensibilidad	87,5	<0,0001
	Especificidad	100	
LH	Sensibilidad	66,6	0,0005
	Especificidad	100	

**Tabla 6** Sensibilidad y especificidad de la biopsia de médula ósea en los distintos subgrupos de linfoma.

### PET/CT de Etapificación

Se analizaron 115 estudios de PET/CT-FDG. La dosis administrada de 18F-FDG fue en promedio 8.2 mCi (rango 4.4-13.2 mCi). La glicemia basal de los pacientes previo al examen fue en promedio 97 mg/dl (rango 61-200 mg/dl).

#### a) Análisis Visual PET/CT

Si se considera como positivo para compromiso de médula ósea un PET/CT que presente lesiones focales o un aumento difuso del metabolismo mayor que el hígado, la sensibilidad para la detección de compromiso de médula ósea en el total de los pacientes fue de 63% (95% CI 48,6%-75%), especificidad 97,1% (95% CI

90%-99,4%), VPP 93,5% (95% CI 79,2%-98,8%) y VPN 79,7% (95% CI 69,9-86,9%).

Para los pacientes con LNH la detección de compromiso de médula ósea por PET/CT tuvo una sensibilidad de 53% (95% CI 38,3%-68,9%), especificidad 100% (95% CI 93,2%-100%), VPP de 100% (95% CI 83,8%-100%) y VPN 75,7% (95% CI 64,5-84,2%). Si se considera únicamente los LNH de alto grado la sensibilidad del PET/CT fue de 80% con una especificidad de 100% y para los LNH de bajo grado la sensibilidad fue de 25% con una especificidad de 100%.

Si se analiza de manera particular los hallazgos del PET/CT para los subgrupos histológicos de linfoma, se puede observar que para el LBDCG la sensibilidad fue de 90% (95% CI 59,5%-99,4%), especificidad de 100% (95% CI 87,1-100%), VPP de 100% (95% CI 79%-100%) y VPN de 96,3% (95% CI 81,7-99,8%).

En pacientes con linfoma folicular la sensibilidad del PET/CT fue de 37,5% (95% CI 13,6%-69,4%), especificidad de 100% (95% CI 77,1-100%), VPP de 100% (95% CI 43,8%-100%) y VPN de 72,2% (95% CI 49,1-87,5%).

Para los pacientes con LH la sensibilidad del PET/CT fue de 88,8% (95% CI 56,5%-99,4%), especificidad 87,5% (95% CI 63,9%-97,7%), el VPP fue 80% (95% CI 49%-96,4%) y VPN 93,3% (95% CI 70,1-99,6%).

	PET/CT positivo	PET/CT negativo	Sensibilidad	Especificidad	p
Total (N=115)					
CMO (+)	29	17	63%	97%	<0,0001
CMO (-)	2	67			
LNH (N=90)					
CMO (+)	20	17	53%	100%	<0,0001
CMO (-)	0	53			
LNH Alto grado (58)					
CMO (+)	17	4	80%	100%	<0,0001
CMO (-)	0	37			
LNH Bajo Grado (32)					
CMO (+)	4	12	25%	100%	0,1012
CMO (-)	0	16			
LBDCG (N=36)					
CMO (+)	9	1	90%	100%	<0,0001
CMO (-)	0	26			
Folicular (N=21)					
CMO (+)	3	5	37,5%	100%	0,04
CMO (-)	0	13			
LH (N=25)					
CMO (+)	8	1	88,8%	87,5%	0,0003
CMO (-)	2	14			

**Tabla 7** Rendimiento diagnóstico del PET/CT-FDG para la detección del compromiso de médula ósea (CMO) según análisis visual, considerando como positivos aquellos con lesiones óseas focales y/o aumento difuso del metabolismo mayor al hígado.

Si se considera como positivo para compromiso de médula ósea solo aquellos estudios que presentaron lesiones óseas focales la sensibilidad fue menor en todos los pacientes con LNH, independiente del subtipo histológico. Por el contrario, para los pacientes con LH la presencia de lesiones focales fue un criterio altamente sensible y específico para evaluar el compromiso de médula ósea, en este grupo la sensibilidad fue de 88,85% (95% CI 56,5%-99,4%), especificidad de 100% (95% CI 80,6-100%), VPP de 100% (95% CI 67,5%-100%) y VPN de 94,2% (95% CI 73%-99,7%).

	PET/CT positivo	PET/CT negativo	Sensibilidad	Especificidad	p
Total (N=115)					
CMO (+)	23	23	50%	100%	<0,0001
CMO (-)	0	69			
LNH (N=90)					
CMO (+)	15	22	40,5%	100%	<0,0001
CMO (-)	0	53			
LNH Alto grado (58)					
CMO (+)	13	8	61,9%	100%	<0,0001
CMO (-)	0	37			
LNH Bajo Grado (32)					
CMO (+)	2	14	12,5%	100%	0,48
CMO (-)	0	16			
LBDCG (N=36)					
CMO (+)	7	3	70%	100%	<0,0001
CMO (-)	0	26			
Folicular (N=21)					
CMO (+)	3	5	37,5%	100%	0,04
CMO (-)	0	13			
LH (N=25)					
CMO (+)	8	1	88,8%	100%	<0,0001
CMO (-)	0	16			

**Tabla 8** Rendimiento diagnóstico del PET/CT-FDG para la detección del compromiso de médula ósea (CMO) según análisis visual, considerando como positivos aquellos con lesiones óseas focales.

#### b) Análisis Semicuantitativo del PET/CT-FDG

Se realizó medición de la captación del FDG en médula ósea (SUVmax) en hueso iliaco y se correlacionaron estos hallazgos con la evidencia de compromiso de médula ósea.

En el grupo de pacientes con LNH el SUVmax en pacientes con compromiso de médula ósea fue en promedio de 3,0 (rango 1,2-10), y en pacientes sin compromiso de médula fue de 1,9 (rango 1,0-4,6) esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,004$ ). La relación  $SUV_{Mo}/SUV_H$  fue de 1,0 (rango 0,3-4,7) en pacientes con CMO y fue de 0,5 (rango 0,2-1,0) en pacientes sin CMO, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,002$ ).

También se observaron diferencias en la medición semicuantitativa de la actividad metabólica entre pacientes con LNH de alto y bajo grado. En pacientes con LNH de alto grado con compromiso medular el SUVmax en médula fue en promedio 3,5 (rango 1,3-10) y de 2,0 (rango 1,0-4,6) en pacientes sin CMO ( $p=0,013$ ), de la misma forma la relación  $SUV_{MO}/SUV_H$  mostró diferencias significativas siendo en promedio 2,0 (1,0-4,6) para pacientes con CMO y 0,5 (0,2-1,0) en pacientes sin CMO. En el caso de los pacientes con LNH de bajo grado el SUVmax en médula fue en promedio 2,2 (1,2-4,0) en pacientes con CMO y de 1,7 (1,2-2,6) en pacientes sin CMO ( $p=0,013$ ) mientras que la relación  $SUV_{MO}/SUV_H$  fue 0,6 (0,3-0,8) en pacientes con CMO y 0,4 (0,3-6,7) en pacientes sin CMO ( $p=0,001$ ).

En el grupo de pacientes con LBDCG no se encontró una diferencia significativa entre el SUVmax de pacientes con CMO, siendo en promedio de 3,5 (rango 1,3-9,6) y pacientes sin CMO, SUVmax 2,0 (1,0-4,6) ( $p=0,1$ ). Sin embargo si se encontró una diferencia significativa si se considera la relación  $SUV_{MO}/SUV_H$ , siendo de 1,2 (0,4-3,2) en pacientes con CMO y de 0,5 (0,2-1,0) en pacientes con compromiso de médula ósea ( $p=0,04$ ).

En los pacientes con linfoma folicular el SUVmax en médula ósea en pacientes con CMO fue en promedio de 2,1 (rango 1,3-2,5), y sin CMO de 1,6 (rango 1,2-2,3), ( $p=0,03$ ). También se encontró una diferencia significativa al considerar la relación  $SUV_{MO}/SUV_H$ , siendo de 0,6 (rango 0,3-0,8) en pacientes con CMO y de 0,4 (rango 0,3-0,6) en pacientes sin CMO ( $p=0,006$ ).

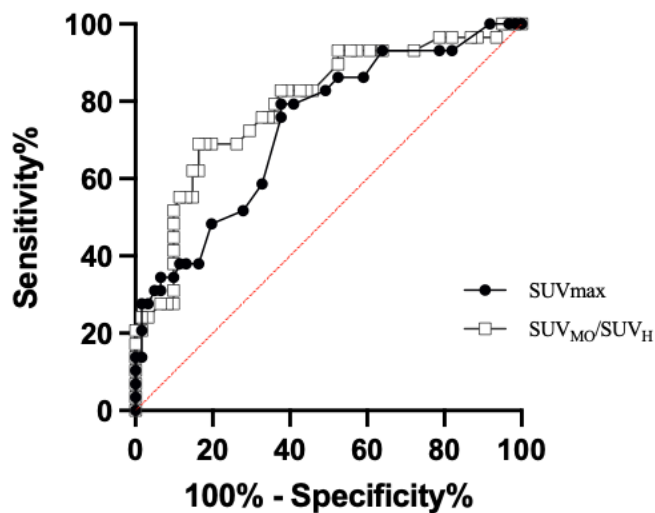
En pacientes con LH no hubo diferencias significativas en el SUVmax ni en la relación  $SUV_{MO}/SUV_H$  entre los pacientes con y sin compromiso medular.

Subtipo Histológico	SUVmax Media (Rango)	p	SUV <sub>MO</sub> /SUV <sub>H</sub> Media (Rango)	p
LNH (N=90)				
CMO (+) (37)	3,0 (1,2-10)	0,004	1,0 (0,3-4,7)	0,002
CMO (-) (53)	1,9 (1,0-4,6)		0,5 (0,2-1,0)	
LNH Alto Grado (N=58)				
CMO (+) (21)	3,5 (1,3-10)	0,013	2,0 (1,0-4,6)	0,006
CMO (-) (37)	2,0 (1,0-4,6)		0,5 (0,2-1,0)	
LNH Bajo Grado (N=32)				
CMO (+) (16)	2,2 (1,2-4,0)	0,016	0,6 (0,3-0,8)	0,001
CMO (-) (16)	1,7 (1,2-2,6)		0,4 (0,3-6,7)	
LBDCG (N=36)				
CMO (+) (10)	3,5 (1,3-9,6)	0,1	1,2 (0,4-3,2)	0,04
CMO (-) (26)	2,0 (1,0-4,6)		0,5 (0,2-1,0)	
Folicular (N=21)				
CMO (+) (8)	2,1 (1,3-2,5)	0,03	0,6 (0,3-0,8)	0,006
CMO (-) (13)	1,6 (1,2-2,3)		0,4 (0,3-0,6)	
LH (N= 25)				
CMO (+) (9)	2,4 (1,4-4,2)	0,4	0,7 (0,1-1,4)	0,7
CMO (-) (16)	2,1 (1,3-3,7)		0,7 (0,4-1,1)	

**Tabla 9** Características del análisis semicuantitativo del metabolismo de la médula ósea para los distintos tipos de linfoma.

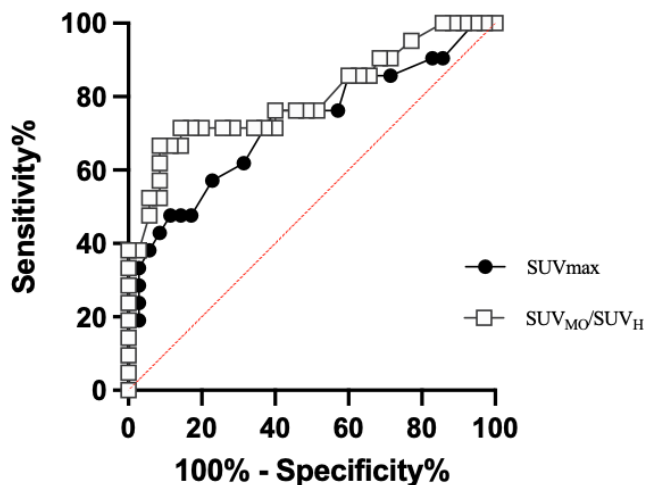
Al analizar las curvas de ROC se observa que para los pacientes con LNH el SUVmax de la médula ósea mostró un área bajo la curva de 0,702 (95% CI 0,59-0,81, p=0,001) para predecir el compromiso medular. De acuerdo al índice Youden un punto de corte de SUVmax en médula ósea de 2,1 mostro la mejor sensibilidad (72,9%) y Especificidad (64,1%). La relación SUV<sub>MO</sub>/SUV<sub>H</sub> mostró un área bajo la curva de 0,775 (95% CI 0,67-0,87, p<0,0001) para predecir el compromiso de médula ósea. De acuerdo al índice Youden un punto de corte de 0,68 en la relación SUV<sub>MO</sub>/SUV<sub>H</sub> mostró la mayor Sensibilidad (62,1%) y Especificidad (86,7%).



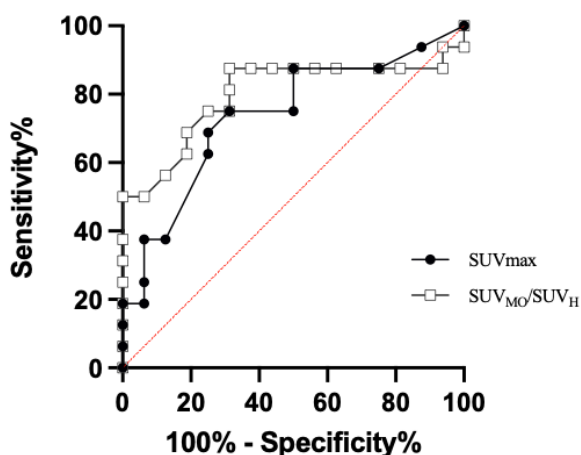


**Gráfico 1** Curva ROC (receiver operating characteristic) del rendimiento del SUVmax y de la relación SUV<sub>MO</sub>/SUV<sub>H</sub> para la detección del compromiso de médula ósea en pacientes con LNH. El área bajo la curva para el SUVmax fue de 0,702 (95% CI 0,59-0,81, p=0,001) y para la relación SUV<sub>MO</sub>/SUV<sub>H</sub> fue de 0,775 (95% CI 0,67-0,87, p<0,0001).

Para los LNH de alto grado SUVmax de la médula ósea mostró un área bajo la curva de 0,724 (95% CI 0,57-0,86, p=0,005) para predecir el compromiso medular. De acuerdo al índice Youden un punto de corte de SUVmax en médula ósea de 2,7 mostro la mejor sensibilidad (47,2%) y Especificidad (88,5%). La relación SUV<sub>MO</sub>/SUV<sub>H</sub> mostró un área bajo la curva de 0,795 (95% CI 0,66-0,9, p=0,0002) para predecir el compromiso de médula ósea. De acuerdo al índice Youden un punto de corte de 0,71 en la relación SUV<sub>MO</sub>/SUV<sub>H</sub> mostró la mayor Sensibilidad (71,4%) y Especificidad (85,7%).



**Gráfico 2** Curva ROC (receiver operating characteristic) del rendimiento del SUVmax y de la relación SUV<sub>MO</sub>/SUV<sub>H</sub> para la detección del compromiso de médula ósea en pacientes con LNH agresivo o de alto grado. El área bajo la curva para el SUVmax fue de 0,724 (95% CI 0,57-0,86, p=0,005) y para la relación SUV<sub>MO</sub>/SUV<sub>H</sub> fue de 0,795 (95% CI 0,66-0,9, p=0,0002).



**Gráfico 3** Curva ROC (receiver operating characteristic) del rendimiento del SUVmax y de la relación SUV<sub>MO</sub>/SUV<sub>H</sub> para la detección del compromiso de médula ósea en pacientes con LNH de bajo grado. El área bajo la curva para el SUVmax fue de 0,736 (95% CI 0,55-0,91, p=0,02) y para la relación SUV<sub>MO</sub>/SUV<sub>H</sub> fue de 0,798 (95% CI 0,63-0,96, p=0,003).

Para los LNH de bajo grado SUVmax de la médula ósea mostró un área bajo la curva de 0,736 (95% CI 0,55-0,91, p=0,02) para predecir el compromiso medular. De acuerdo al índice Youden un punto de corte de SUVmax en médula ósea de 2,0 mostro la mejor sensibilidad (68,7%) y Especificidad (75%). La relación SUV<sub>MO</sub>/SUV<sub>H</sub> mostró un área bajo la curva de 0,798 (95% CI 0,63-0,96, p=0,003) para predecir el compromiso de médula ósea. De acuerdo al índice Youden un punto de corte de 0,51 en la relación SUV<sub>MO</sub>/SUV<sub>H</sub> mostró la mayor Sensibilidad (87,5%) y Especificidad (68,7%).

En el caso de LBDCG la relación SUV<sub>MO</sub>/SUV<sub>H</sub> mostró un área bajo la curva de 0,773 (95% CI 0,58-0,96, p=0,01) para predecir el compromiso de médula ósea. De acuerdo al índice Youden un punto de corte de 0,78 en la relación SUV<sub>MO</sub>/SUV<sub>H</sub> mostró la mayor Sensibilidad (70%) y Especificidad (88,4%).

Para el linfoma folicular el SUVmax de la médula ósea mostró un área bajo la curva de 0,778 (95% CI 0,56-0,99, p=0,03) para predecir el compromiso medular. De acuerdo al índice Youden un punto de corte de SUVmax en médula ósea de 1,5 mostro la mejor sensibilidad (87,5%) y Especificidad (61,4%). La relación SUV<sub>MO</sub>/SUV<sub>H</sub> mostró un área bajo la curva de 0,855 (95% CI 0,63-1,0, p=0,007) para predecir el compromiso de médula ósea. De acuerdo al índice Youden un punto de

corde de 0,62 en la relación  $SUV_{MO}/SUV_H$  mostró la mayor Sensibilidad (75%) y Especificidad (100%).

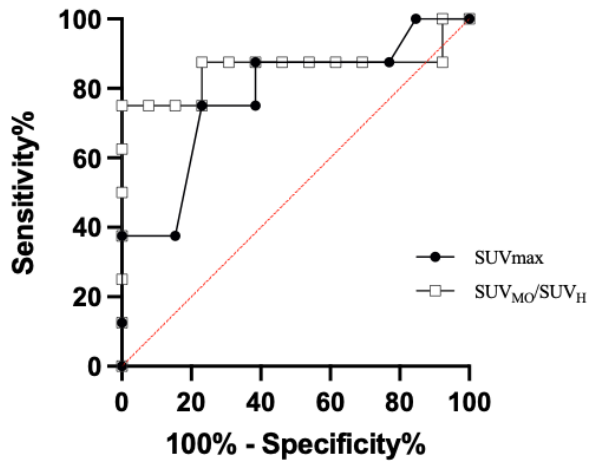


Gráfico 4 Curva ROC (receiver operating characteristic) del rendimiento del SUVmax y de la relación  $SUV_{MO}/SUV_H$  para la detección del compromiso de médula ósea en pacientes con LNH folicular. El área bajo la curva para el SUVmax fue de 0,778 (95% CI 0,56-0,99,  $p=0,03$ ) y para la relación  $SUV_{MO}/SUV_H$  fue de 0,855 (95% CI 0,63-1,0,  $p=0,007$ ).

		Biopsia Cresta Iliaca	PET/CT Difuso+Focal	PET/CT Lesiones Focales	PET/CT SUVmax Punto de Corte	PET/CT SUVmax Punto de Corte	PET/CT SUV <sub>max</sub> /SUV <sub>H</sub> Punto de Corte
LNH	Sensibilidad	78,3	53	40,5	72,9	62,1	0,68
	Especificidad	100	100	100	64,1	86,7	<0,0001
LNH Alto Grado	Sensibilidad	71,3	80	61,9	47,2	66,6	0,78
	Especificidad	100	100	100	88,5	91,8	0,0002
LNH Bajo Grado	Sensibilidad	87,5	25	12,5	68,7	87,5	0,51
	Especificidad	100	100	100	75	68,7	0,003
LBDCG	Sensibilidad	70	90	70	80	70	0,78
	Especificidad	100	100	100	61,5	88,4	0,01
LF	Sensibilidad	87,5	37,5	12,5	87,5	75	0,62
	Especificidad	100	100	100	61,4	100	0,007
LH	Sensibilidad	66,6	88,8	88,8	66,6	50	0,9
	Especificidad	100	87,5	100	50	87,5	0,44

**Tabla 10** Rendimiento diagnóstico de las diferentes técnicas para el diagnóstico de CMO.

## DISCUSIÓN

El presente estudio ha permitido caracterizar bajo distintos criterios los hallazgos del PET/CT-FDG en relación al compromiso de médula ósea en los pacientes en proceso de etapificación de linfoma en una serie de 115 pacientes.

Respecto a las biopsias de médula ósea en cresta iliaca, en los pacientes con LNH la sensibilidad de esta técnica fue de 78,3% con una especificidad de 100% y en los pacientes con LH una sensibilidad de 33,3% y especificidad de 100%, estos resultados son similares a los reportados por Chen-Liang et al (32)

quien describe para el LNH una sensibilidad de 77,6% y para el LH una sensibilidad de 32,3%. En este estudio, los casos falsos negativos para la biopsia correspondieron a 11 pacientes en los cuales el PET/CT de etapificación detectó lesiones óseas hipermetabólicas no atribuibles a lesiones óseas benignas y que revirtieron en los controles de posteriores luego de haber iniciado tratamiento sistémico. Demostrándose que la infiltración irregular o parcheada de la médula ósea puede provocar resultados falsos negativos en la biopsia.

En relación a la capacidad del PET/CT-FDG para la detección del compromiso de médula ósea se observó que su rendimiento diagnóstico varía dependiendo del subtipo histológico y de los criterios para considerar el estudio como positivo para compromiso medular.

En los pacientes con linfoma de Hodgkin, si se utiliza como criterio de positividad un aumento de captación difusa en médula ósea mayor al hígado y/o la presencia de lesiones óseas hipermetabólicas focales no explicables por patología ósea benigna, la sensibilidad y especificidad del PET/CT fue de 88,8% y 87,5% respectivamente con VPN de 93,3%, estos valores son similares a los datos publicados por El-Galaly et al (33) quien reporta una sensibilidad de 85%, especificidad de 86% VPP de 28% y VPN de 99%. Existe controversia respecto a si es correcto considerar un aumento de captación difuso como criterio de positividad del PET/CT para el LH ya que se ha publicado que en general este tipo de linfoma puede mostrar un aumento difuso

del metabolismo en la médula, sobre todo en etapas iniciales, sin representar necesariamente un compromiso por linfoma (34).

Si se establece como criterio de positividad para compromiso medular la presencia de lesiones óseas focales (descartando aquellos con aumento difuso del metabolismo) la especificidad se incrementa llegando al 100%, manteniendo la sensibilidad de 88,8%. Bajo este criterio, la sensibilidad del PET/CT para detectar el compromiso de médula ósea en LH fue significativamente mayor que la observada para la BMO (88,8% vs 66,6%) por lo tanto en este grupo de pacientes el estudio de PET/CT pudiera reemplazar la BMO, en concordancia con las recomendaciones de la European Society for Medical Oncology (ESMO) (35).

El análisis semicuantitativo del metabolismo en médula ósea, ya sea a través del SUVmax o de la relación  $SUV_{MO}/SUV_H$ , no mostró ser una herramienta que mejore el rendimiento diagnóstico para definir el compromiso medular en comparación con el análisis visual. Por lo tanto en pacientes con linfoma de Hodgkin la mejor forma de evaluar el compromiso de médula ósea es a través del análisis visual y considerando como positivo aquellos estudios que muestren lesiones óseas hipermetabólicas focales no explicables por patología ósea.

Para los pacientes con linfoma no Hodgkin el análisis visual del PET/CT para definir el compromiso de médula ósea, mostró una sensibilidad baja (53%) pero una alta especificidad (100%) si se considera como positivos aquellos pacientes con lesiones óseas focales y/o aumento difuso del metabolismo (mayor que el hígado). Estos resultados son similares a otros reportes recientes como por ejemplo Göçer et al (36) quien describe una sensibilidad de 52,9% y una especificidad algo menor de 87,5% o Kupik et al (37) quien reporta una sensibilidad de 69% y una especificidad de 100%. Sin embargo es importante considerar que dentro de los LNH existe una presentación variable dependiendo del subtipo histológico, lo que queda demostrado al analizar de manera detallada estos subgrupos.

Para los pacientes con LNH agresivos o de alto grado la sensibilidad del PET/CT, según el análisis visual (considerando como positivos aquellos con lesiones focales y/o aumento difuso del metabolismo mayor al hígado) fue de 80% con una especificidad de 100%, similar a lo publicado por Almaimani et al en una revisión sistemática (38) quien reporta una sensibilidad de 77% y una especificidad de 93,8%. Si se considera solamente las lesiones focales como criterio de positividad la sensibilidad disminuye a 61,9% manteniendo un 100% de especificidad, esto se explica por la presencia, en algunos casos, de compromiso de médula ósea en pacientes con aumento difuso del metabolismo. Por lo tanto, en aquellos pacientes con lesiones óseas focales y/o aumento difuso del metabolismo en médula ósea, mayor que el hígado, se puede establecer el diagnóstico de compromiso de médula ósea por linfoma sin necesidad de biopsia, por el contrario, un examen negativo bajo estos criterios no descarta el compromiso medular y se requiere del estudio histológico para una mejor evaluación.

En aquellos pacientes con un aumento leve del metabolismo en médula ósea, en donde la interpretación visual no sea categórica, el estudio semicuantitativo puede ayudar a orientar el diagnóstico, analizando la información de las curvas de ROC un valor de  $SUV_{MO}/SUV_H \leq 0,42$  se puede considerar negativo para compromiso de médula ósea, mientras que un valor  $> 0,42$  requiere confirmación con estudio histológico.

Estos hallazgos también son extrapolables a los pacientes con LBDCG, en donde también se observa una alta sensibilidad (90%) y especificidad (100%) para la detección del compromiso medular mediante evaluación visual, considerando como positivos aquellos con lesiones focales y/o aumento difuso mayor que el hígado. De la misma forma, en aquellos casos con leve aumento del metabolismo en médula ósea un valor de  $SUV_{MO}/SUV_H \leq 0,42$  se puede considerar negativo para compromiso de médula ósea, mientras que un valor  $> 0,42$  requiere confirmación con estudio histológico.

Para los LNH de bajo grado o indolentes el análisis visual del PET/CT no logró discriminar de manera estadísticamente significativa el compromiso de médula ósea, a excepción de los pacientes con linfoma folicular, donde la evaluación visual (considerando como positivos aquellos estudios con lesiones óseas focales o aumento difuso del metabolismo mayor al hígado) mostró una sensibilidad y especificidad de 37,5% y 100% respectivamente, similar a lo publicado por Göçer et al (36) quien reporta una sensibilidad de 31,5% con una especificidad algo menor de 85,1%. Bajo los criterios del análisis visual la sensibilidad del PET/CT es significativamente menor al de la biopsia de medula ósea (37,5% vs 87,5%) . Por lo tanto para los pacientes con LNH de bajo grado y en particular el subgrupo de pacientes con linfoma folicular no se puede plantear el PET/CT como un estudio que pueda reemplazar a la BMO y debe ser considerado como un estudio complementario.



## CONCLUSIONES

1.- La identificación del compromiso de médula ósea en pacientes con linfoma constituye un elemento fundamental durante el proceso de etapificación, ya que le confiere un estadio IV e influye en el manejo posterior.

2.- Si bien la biopsia de médula ósea se considera el estándar de oro para diagnosticar la infiltración medular por linfoma, tiene ciertas limitaciones si se realiza de forma ciega, ya que puede haber compromiso focal o parcheado no detectado en la muestra histológica. Además es un procedimiento invasivo, doloroso y no exento de eventos adversos.

3.- Múltiples estudios han evidenciado la utilidad del PET/CT FDG para identificar el compromiso medular por linfoma. Sin embargo existe controversia si el PET/CT FDG puede reemplazar la realización de la biopsia.

4.- La correcta interpretación de los hallazgos del PET/CT FDG para establecer el compromiso de médula ósea requiere considerar el tipo de linfoma y sus características histológicas .

5.- El presente estudio ha permitido caracterizar bajo distintos criterios los hallazgos del PET/CT en relación al compromiso de médula ósea en los pacientes en proceso de etapificación de linfoma en una serie de 115 pacientes.

6.- Para LNH de alto grado, incluyendo a aquellos con LBDCG, el PET/CT-FDG mostró una mayor sensibilidad que la biopsia de médula ósea para diagnosticar compromiso por linfoma. La evaluación visual fue el método que tuvo mejor rendimiento diagnóstico, considerando como positivos a aquellos pacientes con lesiones óseas hipermetabólicas focales o aumento difuso del metabolismo de mayor intensidad que hígado.

8.- Para pacientes con LNH de bajo grado, incluyendo linfoma folicular, el PET/CT mostró un rendimiento diagnóstico inferior a la BMO, por lo tanto debe ser considerado como una herramienta diagnóstica complementaria y no puede reemplazar la realización de la biopsia.

9.- Para pacientes con linfoma de Hodgkin el PET/CT-FDG demostró ser el estudio más sensible y específico para evaluar el compromiso de médula ósea por linfoma y por lo tanto puede reemplazar a la realización de biopsia. La evaluación visual fue el mejor criterio para su interpretación, considerando como positivos a aquellos pacientes con lesiones hipermetabólicas óseas focales, no explicables por patología ósea benigna.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Adams H.J, Kwee T.C, de Keizer B, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDGPET/ CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*. May 2014;25(5):921–927.
- (2) Armitage, J. O., Gascoyne, R. D., Lunning, M. A., & Cavalli, F. (2017). Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*, 390(10091), 298–310. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32407-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32407-2)
- (3) Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin Lymphoma. National Cancer Institute. Available at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>. ) (American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2022*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2022.) .
- (4) World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
- (5) Fuente: International Agency for Research on Cancer, Globocan 2020). Guía Clínica AUGÉ LINFOMA en personas de 15 años y más. Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013. [Internet]. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp-content/uploads/2016/04/Linfoma-en-personas-de-15-a%C3%B1os-y-m%C3%A1s.pdf>
- (6) Ministerio de Salud de Chile. Primer Informe de Registro Poblacionales de Cáncer de Chile del quinquenio 2007-2003. 2003.
- (7) Fisher, S. G., & Fisher, R. I. (2004). The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*, 23(38), 6524–6534. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207843>
- (8) Singh, R., Shaik, S., Negi, B., Rajguru, J., Patil, P., Parihar, A., & Sharma, U. (2020). Non-Hodgkin's lymphoma: A review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(4), 1834. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_1037\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1037_19)
- (9) Hjalgrim H, Smedby KE, Rostgaard K, et al. Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma. *Cancer Res*. 2007 Mar 1. 67(5):2382-8.
- (10) Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, Gail MH, Li X, Mellemkjaer L, et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer*. 2004 May 1. 100(9):1902-8.
- (11) De Leval, L., & Jaffe, E. S. (2020). *Lymphoma Classification A HISTORICAL PERSPECTIVE OF LYMPHOMA CLASSIFICATION*. 176–185. [www.journalppo.com](http://www.journalppo.com)
- (12) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017
- (13) Dey P. Classification of Lymphoma, Different Markers and Approach. In: *Diagnostic Flow Cytometry in Cytology*. Springer, Singapore. (2021).
- (14) 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 Sep 20. 32 (27):3059-68.
- (15) [Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. National Comprehensive Cancer Network. Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf). Version 4.2021 — April 20, 2021.
  - (16) Ansell, S. M. (2015). Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(8), 1152–1163. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.025>
  - (17) [Guideline] Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 May 23. 25 Suppl 3:iii70-5.
  - (18) Torres Espallardo, I. (2017). PET/CT: underlying physics, instrumentation, and advances. *Radiologia*, 59(5), 431–445. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2016.10.010>.
  - (19) Basu, S., Hess, S., Nielsen Braad, P. E., Olsen, B. B., Inglev, S., & Høiland-Carlson, P. F. (2014). The basic principles of FDG-PET/CT imaging. *PET Clinics*, 9(4), 355–370. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2014.07.006>
  - (20) Tamayo, P., Martín, A., Díaz, L., Cabrero, M., García, R., García-Talavera, P., & Caballero, D. (2017). 18F-FDG PET/CT in the clinical management of patients with lymphoma. *Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, 36(5), 312–321. <https://doi.org/10.1016/j.remn.2017.03.004>.
  - (21) John P. Leonard, MD, The Leukemia & Lymphoma Society (LLS) (2020).
  - (22) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579–586.
  - (23) Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gal- lamini A, Haioun C. Report on the First In- ternational Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50(8): 1257–1260.
  - (24) Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gal- lamini A, Haioun C. Report on the First In- ternational Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50(8): 1257–1260.
  - (25) Pregno P, Chiappella A, Bello M, Botto B, Ferrero S, Franceschetti S, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*. 2012;119:2066–73.
  - (26) Brudno J, Tadmor T, Pittaluga S, et al. Discordant bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016; 127 (8): 965 - 970.
  - (27) 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.
  - (28) Kaddu-Mulindwa, D., Altmann, B., Held, G., Angel, S., Stilgenbauer, S., Thurner, L., Bewarder, M., Schwier, M., Pfreundschuh, M., Löffler, M., Menhart, K., Grosse, J., Ziepert, M., Herrmann, K., Dührsen, U., Hüttmann, A., Barbato, F., Poeschel, V., & Hellwig, D. (2021). FDG PET/CT to detect bone marrow involvement in the initial staging of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma: results from the prospective, multicenter PETAL and OPTIMAL>60

- trials. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(11), 3550–3559. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05348-6>.
- (29) Levis A, Pietrasanta D, Godio L, et al. A large-scale study of bone marrow involvement in patients with Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004;5: 50Y55.
- (30) Liden Y, Landgren O, Arner S, Sjolund KF, Johansson E. Procedure-related pain among adult patients with hematologic malignancies. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53:354–63, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01874.x>.
- (31) Berthet L, Cochet A, Kanoun S, et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bonemarrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med*. 2013;54(8): 1244–50.
- (32) Chen-Liang, T.H.; Martin-Santos, T.; Jerez, A.; Senent, L.; Orero, M.T.; Remigia, M.J.; Muiña, B.; Romera, M.; Fernandez–Muñoz, H.; Raya, J.M.; et al. The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high-grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. accuracy in a multicenter series of 372 patients. *Am. J. Hematol*. 2015, 90, 686–690.
- (33) El-Galaly, T. C., D'Amore, F., Mylam, K. J., Brown, P. D. N., Bøgsted, M., Bukh, A., Specht, L., Loft, A., Iyer, V., Hjorthaug, K., Nielsen, A. L., Christiansen, I., Madsen, C., Johnsen, H. E., & Hutchings, M. (2012). Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 30(36), 4508–4514. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.4036>.
- (34) Adams HJ, Kwee TC, Fijnheer R, et al. Diffusely increased bone marrow FDG uptake in recently untreated lymphoma: Incidence and relevance. *Eur J Haematol*. 2014 Dec 23. doi: 10.1111/ ejh.12483.
- (35) Eichenauer, D. A., Aleman, B. M. P., André, M., Federico, M., Hutchings, M., Illidge, T., Engert, A., & Ladetto, M. (2018). Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 29(May), iv19–iv29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy080>.
- (36) Göçer, M.; Kurtoglu, E. Comparison of Bone Marrow Involvement with Bone Marrow Biopsy and PET–CT and Evaluation of Any Effects on Survival in Patients Diagnosed with Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Indian J. Hematol. Blood Transfus*. 2021, 37, 52–59.
- (37) Kupik, O.; Akin, S.; Tuncel, M.; Eren, G.; Türker, A.; Kars, A.; Erbaş, B. Comparison of clinical and PET-derived prognostic factors in patients with non-Hodgkin lymphoma: A special emphasis on bone marrow involvement. *Nucl. Med. Commun*. 2020, 41, 540–549.
- (38) Almainani, J., Tsoumpas, C., Feltbower, R., & Polycarpou, I. (2022). FDG PET/CT versus Bone Marrow Biopsy for Diagnosis of Bone Marrow Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma: A Systematic Review. *Applied Sciences (Switzerland)*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/app12020540>.

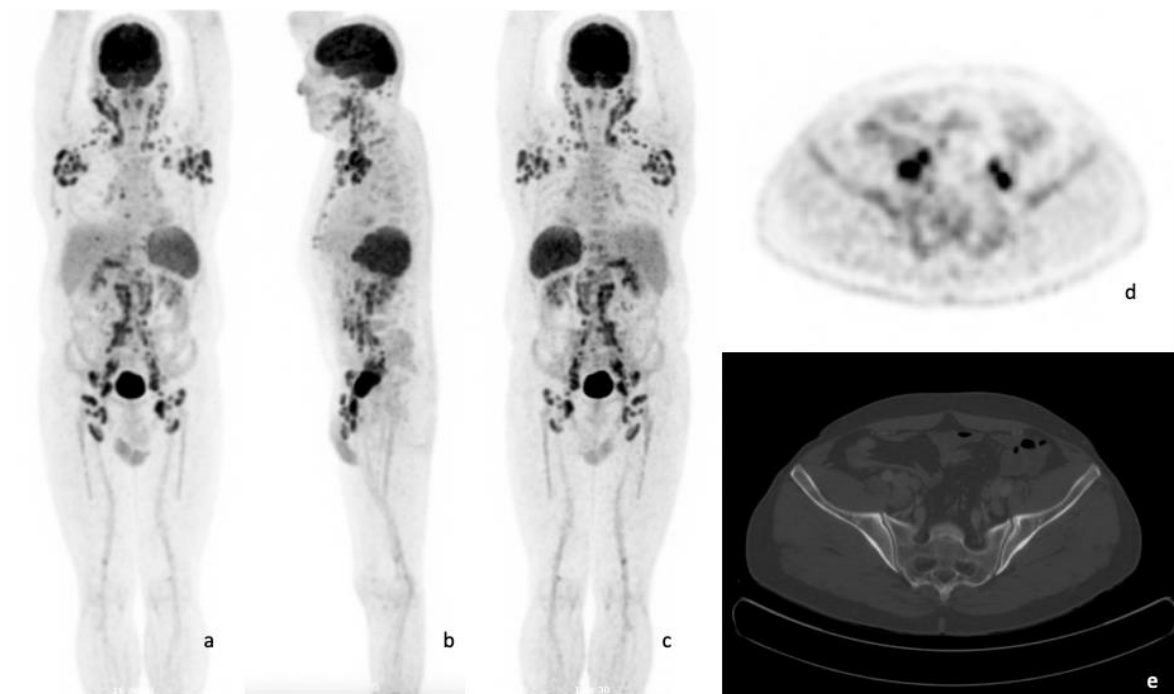
## Anexo - Casos Representativos

### Caso n°1



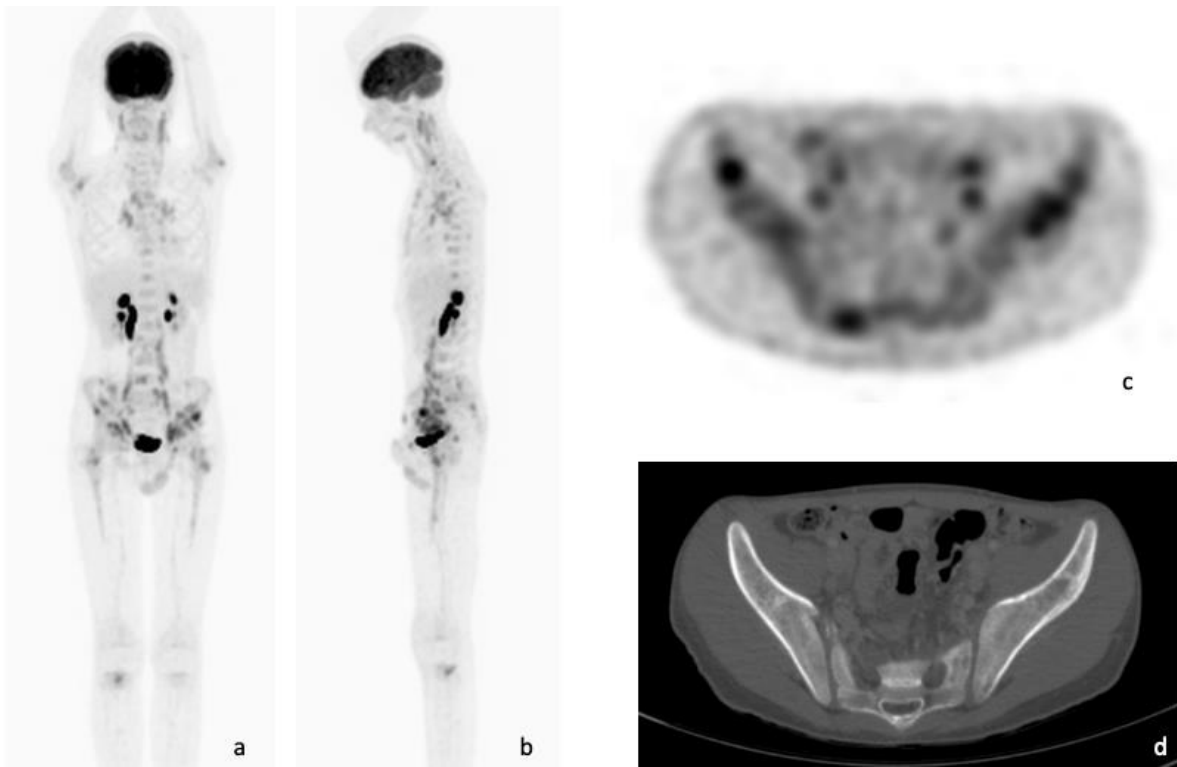
Hombre de 39 años sin antecedentes mórbidos, en estudio por aumento de volumen cervical derecho, se realiza resección de adenopatía cervical cuya biopsia fue compatible con Linfoma B de Alto Grado. Imágenes de PET FDG en proyecciones de máxima intensidad (MIP) en vista frontal (a) y lateral (b) que muestran aumento marcado del metabolismo en esqueleto axial y apendicular de mayor intensidad que el hígado. El SUVmax en médula ósea medido en cresta iliaca fue 9,6. La relación  $SUV_{MO}/SUV_H$  fue 3,2. La biopsia de médula ósea por punción fue compatible con extenso compromiso por linfoma B de alto grado.

## Caso N° 2



Hombre de 58 años, consulta por aumento de volumen cervical derecho, se realiza disección de ganglio cervical cuya biopsia es compatible con linfoma folicular G2. Imágenes de PET/CT-FDG de etapificación en proyecciones de máxima intensidad (MIP) en vista frontal (a), lateral (b), posterior (c) y cortes axiales de PET (d) y CT en ventana ósea (e) de pelvis que muestran múltiples adenopatías hipermetabólicas supra en infra diafragmáticas con leve esplenomegalia hipermetabólica. La médula ósea presenta aumento del metabolismo, levemente mayor respecto al hígado en columna dorsolumbar.  $SUV_{max} = 2,4$  en cresta iliaca derecha.  $SUV_{MO}/SUV_H = 0,77$ . La biopsia de médula ósea fue concordante con compromiso por linfoma folicular.

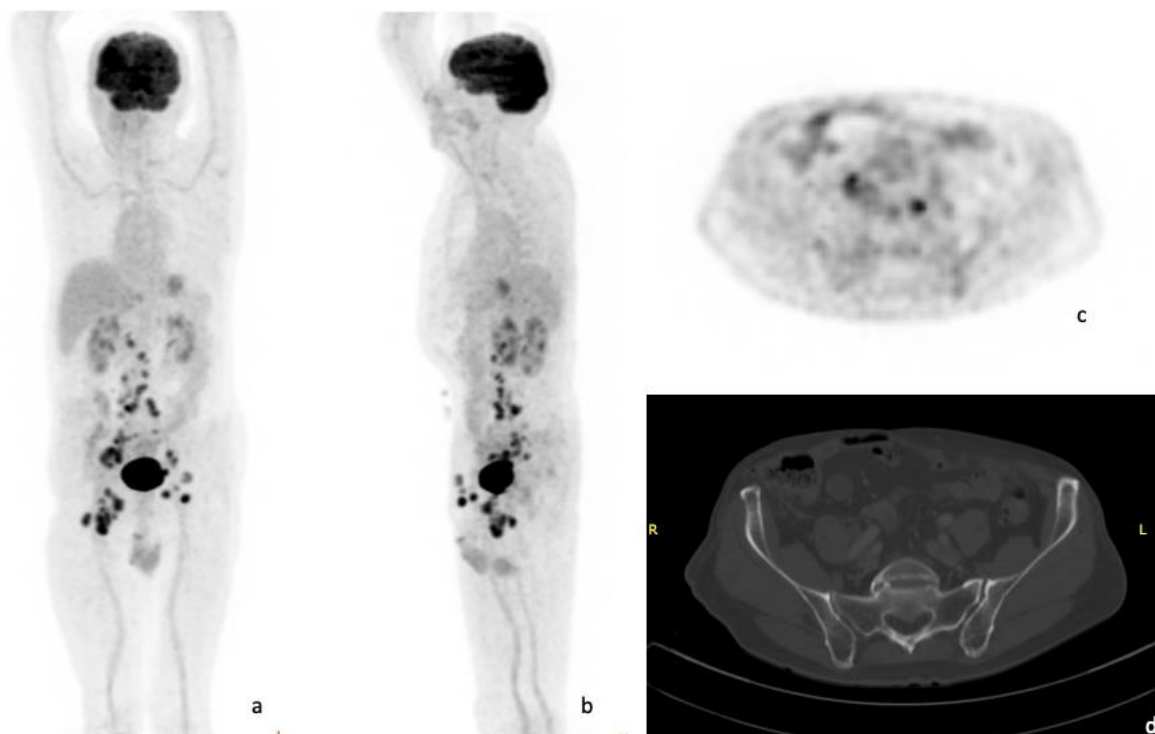
### Caso n° 3



Hombre de 15 años, consulta por síndrome febril, baja de peso y adenopatías cervicales. Se realiza disección de adenopatía cervical cuya biopsia es compatible con linfoma de Hodgkin. Imágenes PET/CT-FDG de etapificación en proyecciones de máxima intensidad (MIP) en vista frontal (a) y lateral (b), cortes axiales de PET (c) y CT en ventana ósea (d) de pelvis muestran múltiples lesiones óseas hipermetabólicas, en alas ilíacas, techos acetabulares, columna dorsolumbar, cuellos femorales, asociada a múltiples adenopatías hipermetabólicas supra e infra-diafragmáticas, el SUVmax en médula ósea (cresta iliaca) fue 2.1 y la relación  $SUV_{MO}/SUV_H$  fue 1.0. La biopsia de médula ósea fue positiva para compromiso por linfoma de Hodgkin.

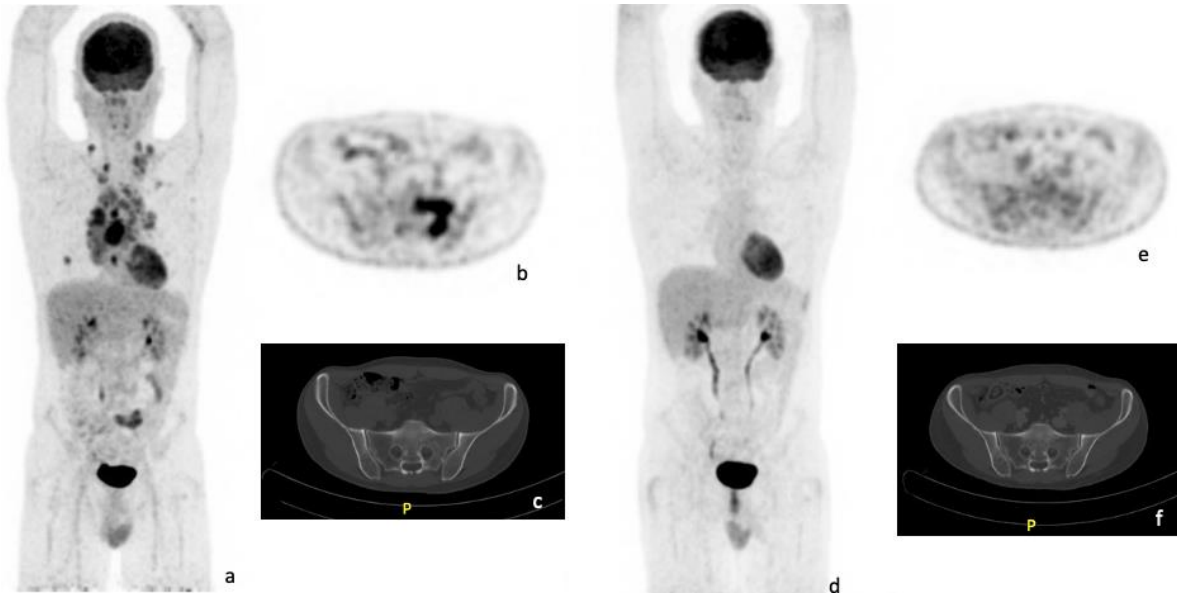


#### Caso n° 4



Hombre de 67 años, consulta por baja de peso, cansancio, sudoración nocturna, adenopatías inguinales. Se realiza disección ganglionar inguinal derecha cuya biopsia es compatible con linfoma difuso de células grandes B. Imágenes PET/CT- FDG de etapas de máxima intensidad (MIP) en vista frontal (a) y lateral (b), cortes axiales de PET (c) y CT en ventana ósea de pelvis (d) que muestran múltiples adenopatías hipermetabólicas infra diafragmáticas, no se observa aumento del metabolismo en médula ósea. SUVmax en médula ósea medido en cresta iliaca fue 1.6, la relación  $SUV_{MO}/SUV_H$  fue 0.46. Biopsia de médula ósea de etapas de máxima intensidad resulto negativa para compromiso por linfoma.

## Caso n° 5



Hombre de 37 años , consulta por fiebre, sudoración nocturna y adenopatías cervicales. Estudios de imágenes muestran gran masa mediastínica, se realiza punción bajo TAC cuyos hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos fueron compatibles con Linfoma de Hodgkin tipo esclerosis nodular. La biopsia de médula ósea en cresta iliaca fue negativa para linfoma.

PET/CT-FDG de etapificación, proyecciones de máxima intensidad (MIP) en vista frontal (a), cortes axiales de PET (b) y CT en ventana ósea (c) de pelvis muestra múltiples adenopatías supradiaphragmáticas, nódulos pulmonares bilaterales y lesiones óseas hipermetabólicas en sacro, esternón y columna dorsal.

PET/CT-FDG de control posterior a 2 ciclos de quimioterapia BEACOPP (bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona) en proyecciones de máxima intensidad (MIP) en vista frontal (d), cortes axiales de PET (e ) y CT en ventana ósea (f) de pelvis muestra respuesta metabólica completa con resolución de las adenopatías hipermetabólicas, nódulos pulmonares y lesiones óseas en sacro esternón y columna dorsal.

Este caso fue considerado como falso negativo para biopsia de médula ósea.

