

DEPARTAMENT DE MEDICINA

ESTUDIO CLÍNICO DEL LINFOMA NO HODGKIN CON  
18F-FDG PET.

M<sup>a</sup> DEL PUIG COZAR SANTIAGO

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
Servei de Publicacions  
2011

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 9 de maig de 2011 davant un tribunal format per:

- Dra. Ana Lluch Hernández
- Dra. Francisca Pons Pons
- Dr. Jose Luis Carrera Delgado
- Dra. Maria Dolores Abos Olivares
- Dr. Javier Castillo Pallarés

Va ser dirigida per:  
Dr. Antonio Mateo Navarro

©Copyright: Servei de Publicacions  
M<sup>a</sup> del Puig Cozar Santiago

---

Dipòsit legal: V-475-2012  
I.S.B.N.: 978-84-370-8200-4

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Arts Gràfiques, 13 baix  
46010 València  
Spain  
Telèfon:(0034)963864115

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA



FACULTAT DE MEDICINA

Tesis Doctoral

**“ESTUDIO CLÍNICO DEL LINFOMA NO  
HODGKIN CON <sup>18</sup>F-FDG PET”**

*Memoria presentada en el Departamento de Medicina  
de la Universidad de Valencia  
para obtener el grado de doctor por el licenciado:*

M<sup>a</sup> del Puig Cózar Santiago

Dirigida por:

Prof. Dr. Antonio Mateo Navarro



En estas pocas líneas quiero agradecer a todos los que han hecho posible este trabajo

A Antonio Mateo, mi director de tesis, que me ha enseñado a trabajar con tesón y rigor científico.

A todo el equipo de Medicina Nuclear de Palma de Mallorca, Begoña, Mateu y Elena, porque ni la distancia ni el tiempo han interrumpido nuestra amistad y nuestro trabajo en común y a Luis por su ayuda incondicional en los momentos arduos.

A mis padres, hermanos y toda mi gran familia porque nunca me ha faltado el aliento, cariño y confianza para seguir adelante.



*Fuertes razones,  
hacen fuertes acciones.*

*Haz de tu vida un  
sueño, y de tu sueño una  
realidad.*









<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
	1.1 Generalidades .....	9
	1.2 Técnicas de imagen para la estadificación en el estudio del LNH .....	17
	1.3 Técnicas de imagen para la monitorización de respuesta precoz en el LNH .....	28
	1.4 Técnicas de imagen para la valoración de respuesta del LNH .....	34
	1.5 Técnicas de imagen para el seguimiento del LNH .....	39
<b>II.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>43</b>
	2.1 Hipótesis .....	45
	2.2 Objetivo.....	47
<b>III.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>49</b>
	3.1 MATERIAL .....	51
	3.1.1 Método estadístico .....	52
	3.1.2 Estudio PET-TAC .....	53
	3.2 MÉTODO .....	55
	3.2.1 Preparación del paciente .....	55
	3.2.2 Adquisición de los estudios .....	56
	3.2.3 Análisis de las imágenes.....	57
	3.2.4 Análisis de los datos .....	58
	3.2.5 Elaboración del informe .....	60
	3.2.6 Dosimetría y radioprotección .....	61
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>65</b>
	4.1 Distribución de los estudios .....	67
	4.2 Correlación de los estudio PET con respecto al TAC .....	68

4.3 Evolución de las exploraciones .....	71
4.4 Evaluación del estudio de respuesta precoz .....	73
4.5 Cronología de las exploraciones.....	75
4.6 Relación del SUV con respecto al IPI .....	80
4.7 Valoración del SUV como predictor de respuesta.....	84
4.8 Evaluación de los territorios afectados .....	94
4.9 Valor del SUV con respecto a otras variables .....	99
4.10 <sup>67</sup> Galio en los estudios para valoración de respuesta .....	104
4.11 Valoración con PET de la masa residual .....	105
4.12 Algoritmo de manejo .....	106
4.13 Estudio clínico del linfoma no Hodgkin con PET-TAC .....	111
4.14 Dosimetría .....	121
4.15Imágenes PET-TAC .....	124
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>129</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>141</b>
<b>VII. ANEXO I .....</b>	<b>145</b>
<b>VIII. ANEXO II.....</b>	<b>149</b>
<b>IX. ATLAS DE IMÁGENES.....</b>	<b>153</b>
<b>X. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>167</b>

## INDICE DE SIGLAS

CSN: consejo de seguridad nuclear

DCGB: Difuso de Células Grandes tipo B

E: especificidad

F: Flúor

FDG: Fluorodeoxiglucosa

FET: fluoroetiltirosina

FLT: fluorotimidina

FP: falso positivo

FN: falso negativo

Ge: Germanio

GLUT: OpenGL Utility Toolkit

IPI: International Prognostic Index

LDH: Lactato Deshidrogenasa

LH: Linfoma Hodgkin

LNH: Linfoma no Hodgkin

LOR: línea de respuesta

MALT: Tejido Linfoide Asociado a Mucosa

MBq: Mega Bequerelios

MeV: Mili Electron Voltio

MIP: Proyección de Máxima Intensidad

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

ROI: región de interés

S: sensibilidad

SPECT: Tomografía por Emisión de Fotón Único

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SUV: Standardized Uptake Value

Sv: Sievert

TAC: Tomografía Axial Computerizada

TAMO: Transplante Alogénico de Médula Ósea

VPP: valor predictivo positivo

VVN: valor predictivo negativo

## *I. INTRODUCCIÓN*

---





## INTRODUCCIÓN

### 1.1. Generalidades

Las enfermedades hematológicas se producen por la transformación neoplásica de las células derivadas de la médula ósea. La gran complejidad en la diferenciación celular del sistema linfático y hematopoyético es reflejo de la diversidad de tumores. Existen más de 50 subtipos reconocidos de enfermedades hematopoyéticas que muestran un amplio rango de presentaciones clínicas, de ahí que los sistemas de clasificación en estas entidades sean esenciales para el manejo de esta complejidad<sup>1</sup>.

Se denominan linfomas a un grupo heterogéneo de tumores del sistema inmune que aparecen en ganglios linfáticos y/o tejidos linfáticos del parénquima de los órganos. Se clasifican en dos grupos: Linfomas Hodgkin (LH) y No-Hodgkin (LNH) con grandes diferencias clínicas y terapéuticas. Los LH se manifiestan inicialmente en un 90% en ganglios linfáticos; se acepta que su origen es monofocal y posteriormente se diseminan por vía linfática, sin embargo se pueden diseminar por contigüidad o por vía hematogena a cualquier órgano, principalmente a hígado, pulmón y médula ósea. Cuando el bazo no se encuentra infiltrado la invasión del hígado es excepcional, por el contrario cuando el hígado está afectado también lo está el bazo. La médula ósea está afectada en fases avanzadas<sup>2</sup>.

El grupo de los linfomas no Hodgkin (LNH) tiene su origen en la proliferación de células linfoides detenidas en diversas etapas de su desarrollo madurativo. Sus características dependen del punto de detención, tipo de célula, localización y grado de masa tumoral. Dentro de este grupo se encuentran, desde procesos largos e indolentes con largas supervivencias, a neoplasias muy agresivas.

El LNH es una entidad neoplásica hematológica, que presenta distintos grados de agresividad, lo que supone distintos manejos terapéuticos y distintas probabilidades de recaída. Puede llegar a ser agresivo en sus estadios más avanzados III y IV, si bien su correcto manejo permite aumentar las tasas de supervivencia y el intervalo libre de enfermedad.

En cuanto a la epidemiología es en los países del Este donde está aumentando la incidencia en estos últimos años; en Inglaterra y Gales se ha observado la mayor tasa de crecimiento de esta enfermedad hematológica sobre todo en los pacientes de más edad, aunque no queda confinada la enfermedad a éstos siendo mayor la mortalidad en edades tardías. A su vez, la mortalidad en pacientes más jóvenes ha disminuido debido fundamentalmente a la aparición de nuevas líneas de tratamiento<sup>3</sup>.

El curso del LNH es menos previsible que el del LH y tiene una mayor predilección por la diseminación a sitios extranodales. En general y contando con las líneas actuales de tratamiento, las tasas de supervivencia a los cinco años son aproximadamente del 50-60%<sup>4</sup>.

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

En 1994 se publicó una posible clasificación de los linfomas, llamada “REAL Classification” (Revised European-American Classification of Lymphoid Tumors<sup>1</sup>). Más tarde, en el 2001, la World Health Organisation Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues publicó la última clasificación basándose fundamentalmente en la de la REAL<sup>1,5</sup>, ya que es la que mejor definía a los pacientes vistos en la práctica clínica. Esta clasificación reconoce nuevos tipos en función del inmunofenotipo, de la citogenética y de la genética molecular, definiendo a los mismos en distintos grupos (en orden de frecuencia): linfoma difuso de células grandes (31%), linfoma folicular (22%), linfoma linfocítico de células pequeñas (6%), linfoma de células del manto (6%), linfoma periférico de células T (6%), linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (5%), linfoma de células grandes tipo B mediastínico primario (2%), linfoma anaplásico (2%), linfoma linfoblástico T/B (2%), linfoma tipo Burkitt (1%), linfoma de la zona marginal (1%), linfoma linfoplasmocítico (1%).

Actualmente se suelen distinguir dos grupos pronósticos: de bajo grado de malignidad o poco agresivos y otro con los demás tipos que se llaman agresivos, dentro

de estos está un subgrupo muy agresivo, con pronóstico particularmente malo que incluye al linfoma linfoblástico, de Burkitt y linfomas periféricos en estadio IV.

La historia de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) se remonta a la década de los sesenta. El primero en demostrar la posibilidad de obtener imágenes del metabolismo de la glucosa en un cerebro de ratón utilizando autorradiografía con  $^{14}\text{C}$ -deoxiglucosa fue Louis Sokoloff, bioquímico del Instituto nacional de Salud de Bethesda (EEUU) y quedó considerado como el padre de la PET. Su trabajo permitió el desarrollo de la técnica para el estudio “in vivo” del metabolismo glicídico en humanos y la primera exploración en el hombre data de 1978.

La PET se desarrolló de forma comercial en el año 1978, a modo de tomógrafo basado en un arco hexagonal de detectores con INa, que posteriormente fueron sustituidos por cristales de BGO (Germanato de Bismuto) como material de elección y, en los últimos años, por un nuevo material (LSO o GSO) (Ortosilicato de Lutecio u Ortosilicato de Gadolinio) buscando en todos estos avances un cristal que tenga como características la alta densidad y un tiempo rápido de decay.

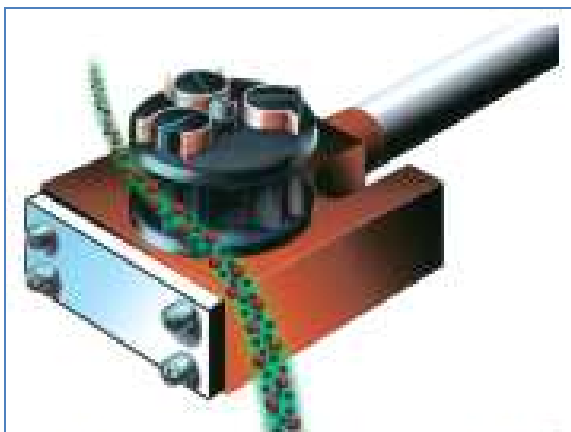
La adquisición de la PET viene dada por el uso (2D) o la retracción (3D) de los septa que vendrá determinada por la dosis inyectada al paciente con el fin de minimizar o aumentar el número de coincidencias que captará el tomógrafo con la consiguiente ganancia o pérdida en la resolución de las imágenes. El caso de la adquisición 3D es especialmente interesante por varios motivos: supone una reducción en el consumo del radiofármaco a prácticamente la mitad, siendo no despreciable la dosis que recibe el paciente y además aporta una mejora considerable a la calidad de servicio que puede ofrecer un centro PET ofreciendo un margen de maniobra de 1 hora en caso de problemas tales como retrasos del paciente o del transporte, problemas en el equipo, en la adquisición...<sup>6</sup>.

Un tomógrafo PET está diseñado para registrar la radiación electromagnética procedente de la reacción de aniquilación de los positrones con los electrones de la materia, en este caso del paciente. Dos principios básicos de física, el de conservación del momento y de la energía, predicen exactamente la dirección y energía de los fotones de aniquilación. El decay del flúor ( $^{18}\text{F} \rightarrow ^{18}\text{O} + e^+ + \nu$ ) produce un átomo de oxígeno, un positrón y un neutrino, siendo solo el positrón el relevante para la imagen, ya que el

oxígeno tiene muy poca energía y el neutrino es muy difícil de detectar. Estos viajarán en la misma dirección y sentidos opuestos aportando una energía de 0.511 MeV.

La línea que une a los dos detectores implicados en la misma aniquilación se la denomina línea de respuesta (LOR) y a su proceso de identificación por parte del equipo, colimación electrónica. Para que una coincidencia sea considerada como válida los dos fotones deben alcanzar los respectivos detectores en un intervalo de tiempo establecido (ventana de coincidencia) del orden de nanosegundos y su energía debe superar un umbral mínimo que asegure que no han sufrido dispersiones de importancia en el trayecto<sup>7</sup>.

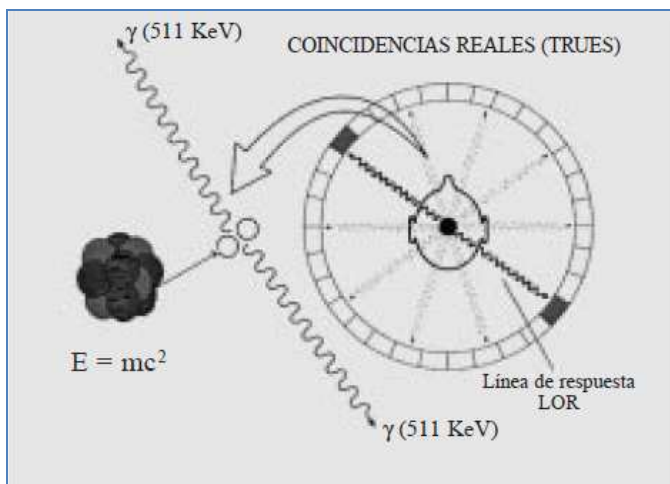
Al bombardear el agua enriquecida con  $\text{O}^{18}$  con los protones, se produce como resultado una mezcla de  $\text{H}_2$  (F-18) y agua enriquecida con  $\text{O}^{18}$ . La síntesis de la FDG desde esta combinación es un proceso radioquímico automatizado mediante un ordenador que se lleva a cabo en



**Figura 1.** Producción de F-18. Después de la aceleración en un ciclotrón los iones de H pasan a través de una fuente de carbón el cual absorbe los electrones (esferas azules) de los iones de H, dejando detrás los protones de alta energía (esferas rojas). Los protones van directamente a una cámara que contiene agua enriquecida con O-18 para producir hidrógeno (F-18) fluorado.

aproximadamente 50 minutos. La fluorodeoxiglucosa (FDG) que se produce es un líquido estéril, apirógeno, incoloro y claro en el cual el solvente residual es menor del 0.04%. La pureza radioquímica es mayor del 95% y la actividad residual es aproximadamente un tercio de la mitad de la actividad inicial (que dependerá del proceso de síntesis<sup>8</sup>).

Al finalizar una adquisición se obtiene también información sobre el número de aniquilaciones que tuvieron lugar para cada línea de respuesta permitida (LOR) entre dos detectores. Con este valor el sistema puede asignar, al conjunto de la imagen, diferentes niveles de intensidad en función de la concentración del radiofármaco<sup>6</sup>.



**Figura 2:** En la reacción de aniquilación se genera energía en forma de 2 fotones a partir de la masa del electrón y del positrón según predice la ecuación de Einstein  $E=mc^2$ . Sus trayectorias perfectamente definidas por las leyes de la física, constituyen el fundamento de detección del tomógrafo PET.

La PET es una técnica de imagen que valora la actividad metabólica celular, y concretamente el aumento de la avidéz de las células tumorales por la glucosa, dado el aumento de sus procesos glicolíticos. Combina el funcionamiento de un escáner excelente con la biodistribución favorable de un radiofármaco y su alta afinidad por las células cancerígenas<sup>9</sup>.

Es una técnica de diagnóstico por la imagen, dentro del campo de la Medicina Nuclear, que utiliza imágenes de la distribución en el organismo de diversas moléculas marcadas con isótopos radiactivos emisores de positrones, previamente inyectadas al paciente. La información que proporcionan estas imágenes es enormemente variable en función de la molécula inyectada. Siempre se trata de una información de índole funcional, metabólica o bioquímica, muy distinta a la información predominantemente morfológica, estructural o anatómica que suministran la mayoría de las técnicas de diagnóstico por imagen.

La molécula más utilizada es la fluorodeoxiglucosa marcada con  $^{18}\text{F}$  (análogo de la glucosa en la que se ha sustituido el grupo hidroxilo del Carbono 2 por un átomo de  $^{18}\text{F}$ ). Se le conoce por las siglas FDG. La PET con FDG proporciona mapas que indican la actividad metabólica, en especial el metabolismo de la glucosa, de los distintos tejidos y lesiones.

Los isótopos emisores de positrones son básicamente cuatro:  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ , con unos periodos de semidesintegración muy cortos: 2, 10, 20 y 110 minutos

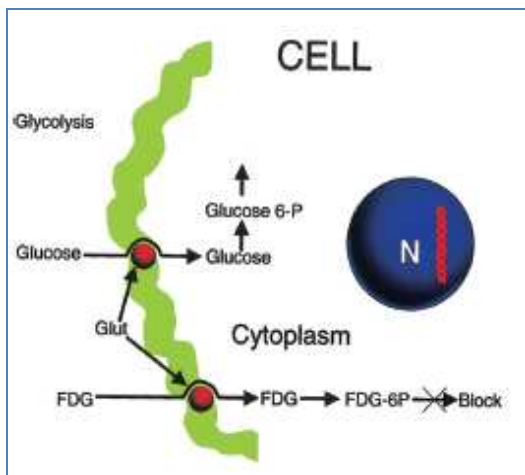
respectivamente; esto hace que su uso quede restringido a las proximidades de los ciclotrones en los que se fabrican. Únicamente el  $^{18}\text{F}$  y las moléculas marcadas con él, como es la FDG, pueden administrarse en lugares que estén a un máximo de 3-4 horas de distancia.

Tras su administración por vía intravenosa, la  $^{18}\text{F}$ -FDG se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa no marcada: los transportadores sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y los transportadores específicos de membrana (GLUT) que permiten el paso de glucosa mediante transferencia pasiva y difusión facilitada.

Las imágenes de PET se obtienen mediante cámaras de positrones que han ido evolucionando a lo largo de estas últimas décadas, llegando a implantarse, en el momento actual, cámaras híbridas PET/TAC. Se trata de una técnica de cuerpo completo, que permite valorar la extensión de los tumores en todos los tejidos del cuerpo en un solo estudio. La detección tumoral en base a cambios bioquímicos es, en ocasiones, más precoz y precisa que la detección basada en cambios anatómicos.

Dado que los tumores dependen de la glucosa como sustrato para la obtención de energía para su producción y replicación, la PET de cuerpo completo con  $^{18}\text{F}$ -FDG es de gran utilidad para el estadiaje del LNH así como para la monitorización del tratamiento. El metabolismo oxidativo a través del ciclo de Krebs está prácticamente ausente en las células tumorales, por lo tanto los tumores cambian a la glicólisis aumentando el consumo de glucosa, sustrato necesario para la síntesis del DNA y RNA en la replicación celular. Gracias a esa elevada tasa de glicólisis en las neoplasias, la imagen PET con utilización de la glucosa permite una diferenciación excelente de los tumores malignos con respecto a los procesos tisulares benignos. La  $^{18}\text{F}$ -FDG es un análogo de la glucosa usado en oncología como marcador de glicólisis, proceso, que se encuentra aumentado en los tumores, en comparación con el tejido normal. La FDG es transportada a las células mediante los transportadores de la glucosa y una vez en el interior es fosforilada. Sin embargo la tasa de desfosforilación de la FDG-6-fosfato, es mucho más lenta que la de la glucosa-6-fosfato, por lo que la FDG es efectivamente acumulada en el interior de la célula (sufrir un atrapamiento metabólico en la célula) en

función de la tasa de glicólisis<sup>10</sup>.



*Figura 3: Mecanismo de incorporación celular de la glucosa. Proceso de desfosforilación de la glucosa*

La capacidad para la detección de las células tumorales a través de la  $^{18}\text{F}$ -FDG viene condicionada, como hemos comentado anteriormente, no solo por la elevada tasa de glicólisis en estos tejidos neoplásicos, sino también porque en ellos existe un mayor número de transportadores de membrana para la glucosa, secundario a una activación de los genes que los codifican y una hiperactividad de algunas de las enzimas como la hexoquinasa, la piruvato deshidrogenasa y la fosfofructoquinasa<sup>11</sup>. Sin embargo hay que subrayar que a pesar de los fundamentos metabólicos para el uso de la  $^{18}\text{F}$ -FDG en el diagnóstico de malignidad, hay que tener en cuenta que no siempre existe una correlación entre los criterios metabólicos y los histopatológicos. La captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG pone en evidencia la viabilidad tumoral y refleja algunos aspectos como la densidad celular y el grado histológico, no obstante existe una diversidad de factores y circunstancias que modifican la captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG y que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar un estudio, a saber: factores intrínsecos como son el grado y el tipo histológico (la heterogeneidad tisular en el tejido neoplásico y el porcentaje de células neoplásicas viables dentro de la masa tumoral) y factores extrínsecos como son la concentración de glucosa plasmática (glucemia) que compite con la FDG en su proceso de incorporación a la célula, y la resolución del tomógrafo que actualmente oscila entre 6-10mm<sup>11,12</sup>.

Para el estudio de una exploración PET se requiere una preparación del paciente que consta de un ayuno prolongado, mayor de 6 horas<sup>13</sup>, para conseguir las condiciones óptimas de normoglucemia y disminuir los niveles de insulina y el consumo muscular

de glucosa, incluido el de miocardio, y así aumentar la incorporación de la glucosa al tejido tumoral. En general los niveles de glucemia aconsejados deben ser inferiores a 150 mg/dl<sup>11,14</sup>.

El radiofármaco se administra por vía endovenosa periférica evitando dispositivos permanentes y la dosis en adultos es de 2-10 MBq/kg, dependiendo de la instrumentación empleada en la detección. Cuando haya una sospecha o certeza de afectación ganglionar axilar o mamaria se debe elegir la extremidad contralateral para la administración de la  $^{18}\text{F}$ -FDG. Se recomienda a los pacientes una hidratación previa adecuada por vía oral, prescribiendo beber 1 litro de agua y evitar el ejercicio físico intenso. Otras manipulaciones posibles en la preparación de los pacientes son: la administración de insulina rápida para disminuir los niveles de glucosa, especialmente en pacientes diabéticos; la administración de miorrelajantes para disminuir la captación muscular fisiológica; la diuresis forzada con abundante hidratación y la administración de un diurético para disminuir la visualización renal y ureteral (furosemida 0.25 mg/kg).

Está establecido que el inicio de la adquisición de las imágenes de emisión sea a los 50-75 minutos de la administración de la  $^{18}\text{F}$ -FDG. Los pacientes deben colocarse en la situación más cómoda posible y generalmente se prefiere el decúbito supino, con los brazos a lo largo del cuerpo. Los estudios de cuerpo completo representan la suma de varios campos de adquisición estática de unos 10-30 minutos de duración para cada uno de ellos. La representación de las imágenes se puede realizar de forma tomográfica (imágenes transversales, coronales y sagitales) o mediante proyecciones volumétricas (MIP). Los fotones, antes de su detección, atraviesan varias densidades tisulares experimentando una atenuación y este efecto puede ser corregido mediante la adquisición de un estudio de transmisión. La realización de los estudios con transmisión permite mejorar la calidad de la información obtenida. Al proporcionar una imagen corregida por atenuación, facilita la obtención de parámetros cuantitativos y permite una mejor identificación espacial de las lesiones objetivadas aportando más referencias anatómicas al estudio de emisión. Se realizan con una fuente emisora externa, generalmente de Germanio-68 que se encuentra incorporada al tomógrafo y que describe un movimiento circular alrededor del paciente para generar la imagen de atenuación de los diferentes segmentos corporales. Posteriormente el sistema informático superpone los dos estudios y se obtiene la imagen corregida por atenuación. En los equipos de última generación, se está utilizando como fuente emisora la



radiación X, lo que posibilita la obtención simultánea de una imagen morfológica de alta calidad<sup>8,15,16,17,18,19,20</sup>.

## 1.2. Técnicas de imagen para la estadificación en el estudio del LNH

El tratamiento del LNH depende del estadiaje de la enfermedad, la clasificación histológica<sup>13</sup> y la identificación de los factores pronósticos establecidos (International Prognostic Index). (Tabla 1 y 2). El IPI es un predictor de respuesta al tratamiento, claramente establecido en el momento del estadiaje pero existe una considerable variabilidad entre los resultados de los pacientes con el mismo IPI. Predice el riesgo de recurrencia de la enfermedad y la supervivencia total teniendo en cuenta factores tales como la edad, el estadiaje de la enfermedad, el estado general del paciente, la afectación extranodal y la presencia o ausencia de la elevación de una enzima llamada lactato deshidrogenasa (LDH).

El IPI se usa para identificar pacientes que tienen baja probabilidad de recurrencia con el tratamiento estándar; además puede identificar individuos que tienen alto riesgo de recaída a pesar de haber recibido este mismo tratamiento.

El IPI puede diferenciar a los pacientes a los cuales habrá que aplicar una terapia convencional de consolidación de aquellos que deberán recibir un tratamiento más agresivo.

Según estos parámetros podemos establecer una puntuación (score), que tendrá un máximo de puntuación de 5:

Índice	Parámetro
1	Menor de 60 años
1	Estadio III-IV
1	Estado general (performance status) 2-4
1	LDH elevada
1	Más de un sitio con afectación extranodal

**Tabla 1:** Parámetros para valorar el IPI

Esta puntuación determinará un grupo de riesgo/IPI:

<b>Puntuación</b>	<b>IPI/Grupo</b>
<b>0-1</b>	1= bajo
<b>2</b>	2= bajo-intermedio
<b>3</b>	3= intermedio-alto
<b>4-5</b>	4= alto

**Tabla 2:** IPI

Los métodos de estadiaje estándar son la TAC y la RMN para la localización de enfermedad extranodal y la infiltración de médula ósea<sup>13</sup>. La precisión de la TAC en la identificación de enfermedad ganglionar de pequeño tamaño y de enfermedad extranodal, incluido hígado y bazo, es variable, así como la caracterización de masas residuales. Las técnicas funcionales son una gran ventaja en la determinación de enfermedad extranodal y de viabilidad tumoral<sup>2</sup>.

En este sentido, la <sup>18</sup>F-FDG PET es una técnica cada vez más utilizada en el diagnóstico del linfoma no Hodgkin, que ha sufrido un proceso de instauración y de reevaluación hasta su definitiva implantación en el manejo de los pacientes afectados por esta enfermedad.

La clasificación de Ann Arbor, introducida en 1970 y modificada en 1989, se ha aplicado tanto a los LNH como a los LH y los divide en cuatro estadios<sup>15,21</sup>.

- ESTADIO I: enfermedad limitada a un ganglio o a una cadena linfática.
- ESTADIO II: enfermedad en dos o más grupos linfáticos o en el bazo, en el mismo lado del diafragma.
- ESTADIO III: enfermedad en dos o más cadenas linfáticas o en el bazo en ambos lados del diafragma.

- ESTADIO IV: afectación extranodal, normalmente en pulmón, hígado, hueso o médula ósea, y más raramente en otras localizaciones.

A su vez, esta clasificación viene acompañada de otra en relación con la clínica:

**A-** ausencia de síntomas

**B-** presencia de síntomas B: fiebre mayor de 39°, sudoración nocturna, pérdida de peso inexplicable  $\geq 10\%$  en los últimos 6 meses y prurito.

**E-** afectación de un único sitio extranodal próximo a la nodal.

**X-** presencia de enfermedad de Bulky, que es una masa ganglionar  $> 10$  cm y/o un tercio del mediastino.

**CS-** **estadio clínico**, obtenido por la exploración clínica y las determinaciones analíticas.

**PS-** **estadio patológico**, obtenido mediante laparotomía exploradora (cirugía realizada a través de una incisión abdominal) con esplenectomía.

El manejo de esta patología se ha realizado con estudios llevados a cabo en los servicios de Radiodiagnóstico y de Medicina Nuclear convencional<sup>22</sup>. La limitada sensibilidad y especificidad hace necesaria la confirmación histológica<sup>23</sup> en numerosos casos y la finalización de largos y agresivos tratamientos para una nueva reevaluación. Se retrasa así la modificación de los mismos, en caso de no respuesta, lo que conlleva no tanto una morbilidad asociada sino un coste agravado que, en algunos casos, podríamos evitar.

El test ideal para la estadificación de una enfermedad debería ser suficientemente sensible y específico, seguro y atraumático, disponible en un tiempo razonable (por ejemplo 1-2 semanas) y coste efectivo.

El estadiaje debería establecer la extensión precisa de la enfermedad local que es clínicamente visible pero también debería identificar la enfermedad oculta. El conocimiento exacto de los patrones de presentación de la enfermedad es de gran

utilidad para este fin. En el caso del LNH la correcta detección de la extensión de la enfermedad permitirá una valoración basal con la que poder comparar estudios futuros.

Las técnicas que se han utilizado clásicamente para realizar el estudio de extensión de los linfomas presentan diversas limitaciones:

1.2.1.- La TAC, desde su introducción, ha sido la principal técnica de imagen para la estadificación de los linfomas, con bajo coste y gran disponibilidad, utilizando criterios morfológicos. Respecto a la afectación ganglionar la TAC es capaz de evaluar el número, tamaño, localización y reacción periférica de las adenopatías. Pero no puede detectar afectación linfomatosa en ganglios de tamaño normal, ni diferenciar si el aumento del tamaño de los ganglios se debe a causas benignas, ya que no presentan signos patognomónicos<sup>24</sup>.

La TAC ha supuesto un 16% de cambios en el estadiaje de la enfermedad y un 25 % en su manejo debido al cambio de estadio<sup>21</sup>.

En cuanto a la valoración de enfermedad extranodal (presentación más frecuente en niños<sup>25</sup>), la sensibilidad para la detección de infiltración esplénica no es alta (15-37%)<sup>26,27</sup> dado que esta afectación se produce de forma homogénea y difusa. En caso de ser una infiltración nodular, los nódulos son de pequeño tamaño, no caracterizables con esta técnica. Las exploraciones de Radiodiagnóstico y de Medicina Nuclear han dejado en el olvido las técnicas invasivas utilizadas hasta ahora tales como las laparotomías y esplenectomías, tomando el mando otras menos cruentas y con menor morbilidad<sup>25</sup>. Los ultrasonidos presentan una sensibilidad mayor que la TAC (63% frente a 37%)<sup>21</sup> en la detección de nódulos de carácter infiltrativo esplénicos, menores de 3 mm de tamaño y de la infiltración difusa. Un caso similar ocurre en la afectación de médula ósea: se presenta en aproximadamente 20-40% de los casos, lo cual supone un peor pronóstico de la enfermedad. La TAC no aporta información acerca de la presencia o ausencia de infiltración ósea, la cual por definición indica un estadio IV de la enfermedad. La infiltración de médula ósea se presenta de forma parcheada, particularmente en los linfomas de alto grado, lo cual explica el aumento del incremento de las biopsias de médula ósea en cresta ilíaca de forma bilateral con respecto a la unilateral. Por medio de la biopsia de médula ósea, que se mantiene como método estándar en la evaluación de la misma<sup>28</sup>, cambiamos el estadio de la enfermedad en más

ocasiones que a través de la TAC, que pasan de un estadio III a un estadio IV; luego el impacto terapéutico es mayor que el de la TAC<sup>29,30</sup>.

Una de las principales limitaciones de la TAC es que el reconocimiento de la afectación linfática se basa únicamente en criterios de tamaño. El diámetro del eje corto se acepta como el método de medida de mayor utilidad y el más reproducible, por lo que la detección de enfermedad en adenopatías de tamaño normal es imposible, pese a que un mazacote adenopático de ganglios de tamaño normal en áreas como el mediastino anterior y en mesenterio son altamente sugestivos de patología. Por otro lado la TAC no puede diferenciar que el aumento del tamaño ganglionar se deba a infiltración del mismo o a reactividad por proceso infeccioso. El uso del contraste intravenoso no resulta útil ya que un aumento moderado y homogéneo del relleno del mismo en las estructuras ganglionares suele ser el comportamiento normal. Grandes masas ganglionares pueden presentar cambios quísticos o necrosis, particularmente en el mediastino anterior, lo cual no tiene un significado pronóstico.

El uso de los ultrasonidos como técnica alternativa no aporta demasiadas ventajas con respecto a la valoración de la afectación nodal. Las masas nodales linfomatosas tienden a ser hipoeoicas y a menudo lobuladas, se visualizan normalmente en territorio de la porta y del hilio esplénico, pero la sensibilidad en la detección de las mismas en territorio paraaórtico inferior y pélvico presenta una sensibilidad del 50%, por lo que su uso principal queda reservado a la caracterización de masas palpables de origen incierto<sup>21</sup>.

En la era de los escáneres de segunda y tercera generación, existe abundante literatura acerca de los parámetros ideales para el correcto estadiaje de la enfermedad. Con la llegada de los TAC helicoidales y de cortes múltiples este debate ha llegado a ser irrelevante; la necesidad del uso de la RMN y de la endoscopia viene determinada por la sintomatología, la localización y el subtipo tumoral.

Comparado con la TAC las otras técnicas han tenido un papel secundario en el diagnóstico de la extensión de los linfomas.

1.2.2.- La RMN puede ayudar a detectar infiltración de la médula ósea aunque en el resto de la estadificación no aporta nada nuevo, salvo que es la modalidad de elección para el diagnóstico del linfoma de vísceras pélvicas<sup>21</sup>. Se esperaba de esta

técnica el que fuera capaz de detectar enfermedad en adenopatías de tamaño normal dado su mayor contraste tisular. Sin embargo, igualmente se supedita al criterio de tamaño ganglionar sin clarificar el diagnóstico acerca de su infiltración tumoral. Con respecto a la infiltración de la médula permite localizar lesiones focales de alrededor de 3-5 mm de tamaño, si bien no permite caracterizar infiltración microscópica; el papel de la RMN con respecto a esta utilidad no está todavía bien definido<sup>21</sup>.

1.2.3.- La gammagrafía con <sup>67</sup>Galio ha sido empleada durante mucho tiempo como técnica de elección para evaluar actividad tumoral<sup>31</sup>, pero en el momento actual este método está limitado dada su escasa calidad en cuanto a la definición de la imagen, su baja resolución espacial y su baja sensibilidad para lesiones de pequeño tamaño o lesiones en cavidad abdomino-pélvica, así como su abundante captación de fondo<sup>32,33,34,35</sup>. Los resultados muestran una mayor sensibilidad para la enfermedad de Hodgkin que para los no Hodgkin<sup>36</sup>.

El <sup>67</sup>Galio es un metal de transición con una vida media de 72 horas. Su mecanismo exacto de captación tumoral es desconocido. Se implican múltiples factores tales como el aumento de la permeabilidad vascular y el transporte transferrina dependiente. La captación por parte de las células linfomatosas se realiza a través del receptor de la transferrina en la superficie celular.

En relación con la administración previa al tratamiento, los estudios deben efectuarse en un intervalo de 28 días tras la finalización del último ciclo de quimioterapia y realizarse 3-4 semanas después del último ciclo de radioterapia.

Se recomienda la inyección de 296-370 MBq (8-10 mCi) de citrato de <sup>67</sup>Galio en adultos y 2,77 MBq (75 µCi) en pacientes pediátricos. La adquisición se realiza a las 48-72 horas tras la inyección, pudiéndose repetir hasta 14 días tras la administración para evaluación de lesiones equívocas (sobre todo en abdomen y pelvis<sup>36</sup>).

La biodistribución habitual incluye la visualización de estructuras renales y tracto urinario a las 24 horas postinyección. A partir de entonces se evidencia actividad intestinal, así como en hígado, bazo, hueso, glándulas salivares y lacrimales, nasofaringe y tejido mamario. Una captación positiva de galio indica la presencia de tejido linfomatoso viable mientras que es negativo en el tejido necrótico o fibrótico. El principal role que ha tenido hasta este momento ha sido para la monitorización de

respuesta así como para el seguimiento y en la diferenciación de masa residual viable de la masa residual no tumoral tras tratamiento.

El protocolo creado por la International Workshop to Standardized Response Criteria for NHL<sup>31</sup> incluye un examen basal antes del tratamiento con el fin de valorar la avidéz del linfoma por el galio, y exámenes periódicos durante el tratamiento hasta su finalización. La precisión del  $^{67}\text{Galio}$  en la detección de tejido viable depende de la dosis inyectada, el uso de gammacámaras modernas y las técnicas de adquisición, así como la experiencia del médico en la interpretación de las imágenes que debe estar familiarizado con la captación fisiológica benigna, así como con las limitaciones en el uso del  $^{67}\text{Galio}$ .

Se considera, por tanto, en el momento actual, de poca utilidad como método de estadificación inicial y se emplea para valorar masas residuales tras el tratamiento con una sensibilidad entre el 70-90% en la evaluación de masas supradiafragmáticas y alrededor del 50% en las abdominales. El SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) con galio presenta una sensibilidad algo mayor que las técnicas planares<sup>37</sup> y la prolongación de estas pruebas y la alta tasa de radiación que suponen las mismas han hecho que su uso quede relegado fundamentalmente a los centros sin disponibilidad de la técnica PET.

Actualmente la precisión de la PET en el estadiaje del linfoma es superior al  $^{67}\text{Galio}$ , y donde hay disponibilidad de la PET ha quedado desplazado<sup>31,38,39</sup>.

1.2.4.- El beneficio del uso de la  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, en el estadiaje del LNH, está siendo comparado con el de otras técnicas convencionales<sup>31,40</sup>. La ESMO (European Society of Medical Oncology) ha establecido de forma reciente unas recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del mismo en las cuales la PET podría ser la que mejor define la extensión de la enfermedad y la valoración de la respuesta al tratamiento<sup>41</sup>.

Existen numerosas publicaciones sobre la utilidad de la  $^{18}\text{F}$ -FDG para el diagnóstico de los diferentes tumores y se ha descrito una clara correlación entre el grado histológico de malignidad y la captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG en los linfomas<sup>11</sup>.

Con respecto a la realización de la PET en los subtipos histológicos de linfoma<sup>42</sup>, nos parece importante recalcar las diversas opiniones que se tiene al respecto,

ya que si por un lado distintos autores abogan por la realización del mismo en el folicular<sup>42, 43,44,45,46,47,48</sup> y en los del manto<sup>49,50,51</sup>, se acaban de publicar las últimas recomendaciones vigentes, según el ya mencionado IHP, donde se refleja la necesidad de la realización de la PET según la variabilidad de la avidéz por la FDG en los subtipos de linfomas. Para los subtipos con gran avidéz por la glucosa (DCGB) potencialmente curables se recomienda una PET previa al tratamiento con el fin de tener un patrón basal y poder valorar la respuesta al tratamiento. En el caso de los subtipos incurables que presentan avidéz por la glucosa (folicular y los del manto), al igual que aquellos que no la presentan no se recomienda una PET previa al tratamiento dado que lo que tiene mayor importancia es el intervalo libre de enfermedad y no la remisión completa. Solo en el caso de perseguir esta remisión completa sí estaría recomendado realizarlo previo al tratamiento<sup>a</sup>. Al igual que lo comentado anteriormente no se recomienda la realización de la PET en los subtipos incurables en lo que a la valoración de respuesta se refiere, a no ser que se disponga de una PET positiva basal y se persiga como fin principal del ensayo clínico la respuesta completa<sup>b 52,53</sup>.

HISTOLOGIA	ESTUDIO EXTENSION	INTERIM	RESPUESTA	SEGUIMIENTO
FOLICULAR	NO <sup>a</sup>	ENSAYO	NO <sup>a</sup>	NO
CEL. MANTO	NO <sup>a</sup>	ENSAYO	NO <sup>a</sup>	NO
OTROS AGRESIVOS	NO <sup>a</sup>	ENSAYO	NO <sup>a,b</sup>	NO
OTROS INDOLENTES	NO <sup>a</sup>	ENSAYO	NO <sup>a,b</sup>	NO

**a:** recomendado solo si se persigue la respuesta completa **b:** recomendado si se dispone de una PET positiva previa al tratamiento.



La correcta estratificación según grupos de riesgo, que conlleva la adecuación del tratamiento, más o menos agresivo, es la base de la elección del método diagnóstico<sup>54</sup>. Hace más de diez años se estableció el IPI y el índice adaptado a la edad para predecir la supervivencia en el LNH agresivo. Estos índices clínicos pronósticos se aplicaron más tarde a los LNH de bajo grado. De forma más tardía se sugirió el uso del perfil molecular como predictor de supervivencia después de la quimioterapia para el LNH difuso de célula grande tipo B. Sin embargo se ha visto que tales parámetros son más acertados como guía de toma de decisiones de acuerdo con las distintas opciones terapéuticas de inducción que como predictor individual de respuesta a ciertas terapias.

La PET permite la detección, en muchos pacientes, de sitios con afectación linfomatosa, no vistos con técnicas convencionales; algunos pacientes han presentado cambios en su estadiaje y por ello en su manejo terapéutico. La principal desventaja de este tipo de estudios es la falta de información topográfica, que en el momento actual se está salvando gracias a los equipos híbridos PET/TAC<sup>55,56</sup>.

Con respecto a la TAC hay que destacar el beneficio que supone disponer de una técnica que pueda evaluar mediante una imagen el cuerpo completo de forma tomográfica.

En cuanto a la detección de la infiltración de la médula ósea se ha visto que posee una sensibilidad similar a la de la gammagrafía ósea pero con una mayor especificidad<sup>57</sup>. Con respecto a la biopsia de médula ósea, se habla de que la PET está alcanzando una especificidad de 91%, con una sensibilidad del 51%. Sin embargo debemos apuntar que no son técnicas excluyentes entre sí, sino más bien, debemos afirmar que la PET complementa los resultados de la biopsia de médula ósea pero no puede reemplazarla ya que podríamos omitir casos de infiltración de la misma<sup>29,58</sup>.

Una variable importante a tener en cuenta son los factores estimulantes de colonias de granulocitos<sup>59</sup> y la eritropoyetina recombinante como parte integral de regímenes de tratamiento ya que pueden provocar un aumento difuso de la captación de FDG tanto en el bazo como en la médula ósea, haciendo difícil la evaluación de estas áreas en el seguimiento de los pacientes. Por ello será recomendable suspender estos

tratamientos por lo menos un mes antes de realizar el estudio PET. También la hiperplasia de médula ósea como consecuencia de la recuperación después de la quimioterapia puede causar un incremento de la captación de FDG en la médula<sup>36,60</sup>.

De forma también reciente cabe remarcar, aunque se necesitan estudios posteriores que lo avalen, la superioridad de la PET con respecto a la TAC para la evaluación de la infiltración esplénica; presentado tasas de exactitud diagnóstica del 100% y del 57% respectivamente<sup>58</sup>.

La FDG es un buen marcador para el linfoma porque existe una alta tasa de captación de la misma en muchos tipos de LNH; sin embargo, la captación de FDG es sensible pero no específica y puede también darse en otros procesos fisiológicos y en aquellos donde esté aumentada la glicólisis como es el caso de la inflamación o infección<sup>61,62,63</sup>. Sin embargo, el nivel de captación en el caso del tumor es mayor que en el de estos otros procesos benignos. Esto hace que la PET tenga unas limitaciones a tener en cuenta en el momento de realizar un diagnóstico: lesiones “missed”, es decir, omitidas o infraestadificadas en caso de que sea el linfoma de una estirpe histológica de bajo grado y por tanto no consumidora de glucosa; lesiones “masked” o enmascaradas por continuidad con órganos o lesiones altamente consumidoras de glucosa que producen enmascaramiento de otras lesiones con menos consumo de la misma; o por último lesiones “mimicked” o mimetizadas como aquellas no patológicas y que aparecen por efecto de iatrogenia tras la inyección por extravasación de la misma, tejido linfático no patológico, captación glandular...<sup>10</sup>.

En el caso del LH, la PET tiene una utilidad similar a la de la TAC, tanto para la estadificación como para la identificación de otros sitios afectados por la enfermedad, particularmente la ubicación extranodal y la infiltración del bazo que podría presentar dificultades en el caso de la TAC. Obtener una PET basal sería útil para monitorizar el tratamiento, y como la captación del trazador puede disminuir tras el tratamiento tendríamos un mapa de la enfermedad a su inicio con que comparar las exploraciones PET posteriores, reduciendo la posibilidad de error en caso de lesiones con mínima captación y ayudándonos a localizar las zonas de recaída. No hay duda de que ciertos tumores no siempre pueden ser identificados con PET. Si el tumor no presenta avidéz por la glucosa en la PET de estudio de extensión, esta técnica no será útil para

monitorizar la respuesta y es improbable que tenga alguna utilidad en la valoración de las recaídas a no ser que se haya producido una transformación a otro tipo de linfoma.

La mayoría de los pacientes con LNH que presentan un bajo grado de enfermedad, ya tienen enfermedad diseminada (estadio III y IV) y si es asintomática la mejor opción terapéutica debe ser la de “watch and wait” (observar y esperar) más que el adoptar un tratamiento activo. Este tipo de pacientes pueden presentar una PET negativa, sin captación del trazador, especialmente en el caso del linfoma linfocítico y por tanto la PET no serviría para el estadiaje apropiado de la enfermedad. Esto no significa que debemos evitar realizarlo en este tipo de pacientes, pero no puede darse valor a los hallazgos negativos si son observados con técnicas convencionales tales como la TAC. Si el paciente presentara sintomatología habría que realizarle una PET con el fin de descartar transformación en linfoma de alto grado. Esto mismo debería aplicarse al caso de los linfomas tipo MALT<sup>64</sup>.

Para los linfomas de la zona marginal y los periféricos T no resulta útil la técnica PET dada su escasa o nula captación de glucosa.

Por otro lado los LNH de alto grado presentan gran avidez por la glucosa y esto podría justificar no realizar una PET para el diagnóstico, si bien es cierto que interesa determinar la extensión exacta de la enfermedad mediante esta técnica porque disponer una PET basal nos ayudará a la evaluación posterior de la respuesta terapéutica. Una PET basal tiene valor no solo en el momento del diagnóstico, sino también en la valoración de respuesta y en la determinación de factores pronósticos para el posterior manejo del paciente.

Según la bibliografía, el uso de la PET está suponiendo un arma poderosa para el correcto estadiaje de la enfermedad, y ha supuesto un gran impacto en cuanto a cambios en el estadiaje y en el manejo<sup>40</sup>.

### 1.3. Técnicas de imagen para la monitorización de respuesta precoz en el LNH

La obtención de una respuesta completa después de la primera línea de tratamiento es el objetivo fundamental en el manejo del paciente con linfoma ya que se asocia a un mayor intervalo libre de enfermedad y a un resultado clínico satisfactorio<sup>65</sup>.

La introducción de la doxorubicina a los esquemas terapéuticos ha favorecido la respuesta al tratamiento y el resultado clínico final; si bien menos de la mitad de los pacientes con diagnóstico reciente de LNH se curarán con la terapia de inducción estándar. La predicción del resultado final durante el tratamiento permite un cambio precoz en el mismo que podrá causar un aumento en el intervalo libre de enfermedad y en la supervivencia final.

La masa tumoral en el linfoma afecta fundamentalmente a las cadenas linfáticas y puede desaparecer de forma parcial o total después del tratamiento, además, y con mayor frecuencia en el LNH que en el LH, afecta a zonas extranodales. Pese a que la radiografía de tórax es de gran utilidad para la valoración de lesiones parenquimatosas en pulmón, y las masas Bulky, son necesarios estudios que ofrezcan imágenes que permitan cortes seccionales para la valoración de respuesta en bazo, hígado, riñones y tracto intestinal, donde se requieren medidas de reducción de volumen.

La predicción precoz de respuesta al tratamiento podría ser un arma potencial para diferenciar aquellos pacientes que supondrán una curación siguiendo los protocolos de tratamiento convencionales (<50% en los LNH agresivos)<sup>58,66</sup> de aquellos que necesitarán otro tipo de estrategias alternativas, más agresivas. Esto hace posible que pacientes con buena respuesta sean tratados mínimamente sin añadirles el riesgo de una mayor toxicidad, y que ante una mala respuesta se les pueda cambiar el esquema terapéutico con el fin de lograr una mayor probabilidad de remisión.

El concepto de “terapia adaptada al riesgo” es ampliamente reconocido en términos de obtener una alta tasa de curación con mínima morbi-mortalidad. Mientras que la evolución puede ser estimada según unos índices pronósticos validados que reflejan la heterogeneidad biológica de la enfermedad (IPI), la duración de una

respuesta completa y otros resultados a largo plazo se ven afectados por la sensibilidad del tumor a la quimioterapia<sup>65</sup>.

Numerosos estudios<sup>58,67</sup> sugieren que los pacientes con una rápida respuesta a la inducción del tratamiento identificados con técnicas convencionales tienen mayor probabilidad de mantener esta respuesta en el tiempo. Sin embargo la reducción del volumen tumoral basada en criterios anatómo-radiológicos es una señal tardía de eficacia terapéutica y la definición exacta de la remisión completa es difícil cuando observamos masas residuales. El uso de la PET para la valoración de viabilidad tumoral fue utilizado por primera vez por Paul<sup>68</sup> como técnica de imagen funcional en el estudio del linfoma<sup>69</sup>.

1.3.1.- En este sentido el valor de la TAC es limitado ya que no es capaz de diferenciar, en el seguimiento de los mismos y en la valoración de la respuesta al tratamiento, masa residual metabólicamente activa, de masa con fibrosis sin actividad tumoral<sup>70</sup>. Estas masas habitualmente representan una mezcla de tejido fibrótico y necrótico, aunque también pueden tener tejido tumoral viable que podrá ser el inicio de una recaída y necesitará tratamiento posterior.

Las herramientas utilizadas en el ámbito de la imagen estructural requieren una reducción del tamaño de las lesiones sospechosas de malignidad, tamaño que en muchas ocasiones no es modificado pese a que tras un tratamiento no exista actividad tumoral en la misma.

El término de “respuesta completa incierta” ha sido utilizado para referirnos a los pacientes que tienen un pequeño remanente donde estuvo inicialmente la masa tumoral que es visible con TAC y RMN o los que todavía mantienen estructuras ganglionares donde tuvieron afectación adenopática y que no podemos caracterizar en términos de malignidad-benignidad con estas técnicas convencionales. Reflejaría el significado incierto, de la persistencia de anomalías radiológicas, en pacientes que parecen estar en remisión completa.

Aproximadamente la mitad de los enfermos con LNH presentarán masa residual tras el tratamiento, pero solo del 20-25 % recaerán de forma tardía<sup>58,71</sup>. Si el tumor está localizado superficialmente podrá ser analizado histológicamente con facilidad. Existen otras localizaciones, para las que el abordaje quirúrgico comportaría un gran riesgo,

haciéndose necesarios otros métodos invasivos. Además habrá que considerar una alta tasa de fallos, dado el pequeño tamaño de estas masas, que hace difícil la toma de las muestras. La TAC no presenta buena sensibilidad cuando tratamos de evaluar pequeños focos y afectación linfomatosa que envuelve el bazo. La sensibilidad de la TAC no es válida para la evaluación de focos menores de 1 cm de diámetro<sup>32</sup>.

Por lo tanto hablar de una remisión completa basada en criterios anatómicos de reducción de masa residual, es un indicador imperfecto de la calidad de la respuesta. El grado de reducción del volumen difiere de un paciente a otro, de acuerdo con el volumen de la masa inicial, su localización, la histología y el tratamiento recibido.

A pesar de la introducción de la TAC de alta resolución, todavía estamos en el momento en el que no podemos predecir el resultado clínico de un tratamiento en base a criterios morfológicos.

La RMN a su vez tampoco presenta mayor utilidad que la TAC<sup>69,72</sup>.

Las técnicas de imagen funcionales tales como el galio y en mayor medida la PET<sup>73</sup> son muy útiles en la monitorización de respuesta al tratamiento.

1.3.2.- Dado que el <sup>67</sup>Galio es un trazador de viabilidad tumoral<sup>74,75</sup> la presencia de tejido viable positiviza esta exploración. Pese a que la SPECT mejora la resolución de la imagen su uso también está limitado, y pequeñas masas adenopáticas viables pueden estar supervalorados particularmente si están rodeadas de una gran cantidad de tejido necrótico o fibrótico.

Una exploración con galio negativa permite establecer una estrategia de tratamiento, manteniendo el que hasta entonces se ha estado llevando a cabo en el paciente, o bien, si la prueba es positiva, permite un cambio a otro esquema terapéutico más apropiado y probablemente más agresivo. Un cambio precoz de tratamiento cuando todavía el tumor es sensible a la quimioterapia tiene mayor probabilidad de ser efectivo.

Sabemos que la respuesta al tratamiento en los tumores es heterogénea y diversa, incluso con la misma histología; el <sup>67</sup>Galio puede usarse como monitorización de respuesta al tratamiento en cada paciente de modo individual y según el esquema terapéutico recibido.

La posibilidad de realizar estudios de fusión <sup>67</sup>Ga-SPECT y TAC ha mejorado la sensibilidad de la exploración, en términos de localización anatómica de las lesiones y detección de lesiones no visualizadas con la TAC<sup>76,77</sup>. La imagen híbrida ha permitido la exclusión de falsos negativos en la valoración abdominal debido a la actividad intestinal. Nos parece importante remarcar que pese a que esta técnica no permite definir la naturaleza benigna o maligna de las lesiones permite precisar la localización anatómica de las captaciones dudosas que podrán ser investigadas con otras técnicas diagnósticas de forma dirigida. Esto es importante en la práctica clínica porque se establece como técnica de elección alternativa a la PET en los lugares que todavía no disponen de la misma.

Esta exploración ha sido contemplada hasta hace pocos años como técnica de elección para valoración de respuesta al tratamiento y como predictor de respuesta en pacientes con linfoma.

Las indicaciones actuales del estudio con <sup>67</sup>Galio en el linfoma según las guías de la European Association of Nuclear Medicine (EANM) son las siguientes:

- a) Evaluación de la respuesta al tratamiento. La técnica detecta una alta tasa de tejido tumoral viable en presencia de actividad tumoral post tratamiento detectada mediante métodos de diagnóstico convencional (TAC o RMN)
- b) Indicador pronóstico
- c) Evaluación de la extensión de la enfermedad (rendimiento inferior a otras técnicas de referencia), aunque sí es de utilidad como estudio basal para seguimiento posterior de la enfermedad.

1.3.3.- Desde que existen tratamientos más agresivos, y por tanto con mayor toxicidad, hay un interés cada vez mayor en la monitorización terapéutica de los pacientes con un LNH agresivo. Existen estudios que avalan que los resultados de la PET en la valoración de respuesta precoz pueden predecir la respuesta al tratamiento, el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia total<sup>54,58,78,79</sup>.

A su vez, se habla del valor de la PET con respecto a la TAC en la evaluación de los pacientes con LNH<sup>32,70,80</sup> alcanzando unos valores de sensibilidad del 71-100% y especificidad del 69-100% para la detección de enfermedad residual activa; valores

marcadamente elevados en comparación con los obtenidos si se realiza esta evaluación con TAC (sensibilidad del 4-31% y especificidad del 19-60%) o con Galio<sup>65</sup>.

Análisis multicéntricos avalan la afirmación de que la PET de valoración de respuesta precoz, junto con el estadiaje clínico son los grandes predictores del intervalo libre de enfermedad, independientemente del resto de factores<sup>5,81,82,83</sup> y por encima del IPI<sup>65,84,85</sup>. Sin embargo, pese a que afirmamos que es un arma poderosa en la predicción de respuesta, no existe un consenso acerca del momento en que hay que realizarla<sup>86</sup>. Cuando se lleva a cabo después de dos o tres ciclos de tratamiento permite que separemos a los pacientes en dos categorías (con o sin enfermedad residual). La probabilidad de que se mantenga la PET positiva dependerá de la resolución espacial del tomógrafo (el menor tamaño de lesión posible de detectar); la biología del tumor (respuesta al tratamiento más rápida en los de mayor agresividad); la masa tumoral al diagnóstico; el tipo de fármaco empleado; la dosis de quimioterapia y el intervalo transcurrido desde la última dosis de quimioterápico y la realización de la PET<sup>87</sup>. Se asumirá la incapacidad de esta técnica de descartar la existencia de micrometástasis (actividad microscópica activa)<sup>88</sup> que solo podrá excluirse realizándose análisis histológico de la lesión. Pese a no tener un momento claramente determinado se ha visto que a los 7 días de finalización de la quimioterapia existe un rápido descenso del consumo glicolítico<sup>89</sup>; sin embargo no es hasta los 42 días el momento en el que obtenemos una mejor correlación frente al resultado a largo plazo<sup>90,91,92</sup>. Esta evaluación será también mejor después del segundo ciclo de quimioterapia que del cuarto<sup>91</sup>.

La persistencia de una PET positiva después de dos o tres ciclos de quimioterapia tiene una mayor sensibilidad que el galio para la predicción de recaída<sup>58,93,94</sup>. Una PET positiva después de pocos ciclos de quimioterapia<sup>70</sup> parece asociarse con una mayor probabilidad de recaída y con una tasa de progresión libre de enfermedad del 10-50% al año y del 79-100% al año con una PET negativa<sup>58,95,96</sup>.

La cuantificación de la incorporación del trazador en valores absolutos tiene un carácter invasivo al ser necesaria la extracción periódica de sangre venosa arterializada, lo cual es incómodo para el paciente y no se puede realizar en estudios de cuerpo entero, por lo que su aplicación queda reservada a estudios experimentales y de investigación. Además implica la aceptación de un modelo teórico compartimental que plantea diversas limitaciones, entre ellas el que esta cinética de incorporación del trazador varía



de un tumor a otro y la constante de intercambio de la  $^{18}\text{F}$ FDG de muchas neoplasias es desconocida.

La PET es cuantificada por medio del Standardized Uptake Value (SUV) que representa una estimación de la concentración relativa del radiofármaco en el área de interés estudiada, comparada con el promedio de la captación en el resto de la superficie corporal. Refleja la actividad detectada en una lesión expresada en función de la dosis inyectada y el peso del paciente. La estimación del SUV requiere una serie de pasos, que incluyen la corrección de la atenuación de la adquisición, la determinación del nivel exacto de actividad inyectada y el “decay” de la actividad en el intervalo de tiempo desde la inyección hasta la adquisición de la imagen. Estos índices se utilizan para caracterizar las lesiones como malignas o benignas y permiten disponer de un parámetro objetivo a la hora de medir un cambio producido por el tratamiento o comparar los resultados obtenidos en las diferentes instituciones en una misma patología<sup>66</sup>. En el cálculo del SUV<sup>96</sup> también influye el tamaño de la lesión; una lesión tumoral con un tamaño menor de 2 veces la resolución del tomógrafo presentará una disminución del 50% en el valor del SUV respecto al valor real. A su vez, la posibilidad de realizar imágenes tardías, que presentarán modificación del valor cuantitativo de captación del trazador, aportará información adicional al clínico en caso de duda con respecto al diagnóstico<sup>97,98,99</sup>.

Sin embargo la distinción entre benignidad y malignidad mediante la utilización del SUV para algunos autores no es satisfactoria<sup>11</sup> ni aporta información adicional a la obtenida mediante el análisis visual<sup>100,101,102</sup>.

Es de interés señalar que existen exploraciones claramente definidas como positivas o negativas dada la presencia o ausencia de actividad metabólica; sin embargo existe a su vez un tipo de captación que ha quedado acuñada como “actividad mínima residual”, de difícil interpretación, definida como una captación de bajo grado (SUV justo por debajo de la actividad de fondo) en un foco donde previamente hubo enfermedad. En el caso del LNH en estadios precoces (I y II) que presentan actividad mínima residual debemos considerarlos como PET negativa; sin embargo, cuando hablamos de pacientes con estadios avanzados de la enfermedad (III y IV), la actividad mínima residual deberá interpretarse como una PET positiva, en términos de seguimiento y de plan terapéutico. Una posible explicación es el uso en la práctica

clínica de la radioterapia en los estadios iniciales que podría erradicar la enfermedad residual de pequeño volumen quedando esta mínima captación de bajo grado<sup>58,92</sup>.

También debemos considerar la posibilidad de falsos positivos en los casos de neumonía, cambios post radioterapia, y tensión muscular, que podrían ser excluidos en el caso de realizar una buena historia clínica, apoyados al mismo tiempo, por otras técnicas de imagen asociadas<sup>103</sup>.

Podemos concluir, con los datos aportados, que los resultados de la PET en la valoración de respuesta precoz al tratamiento es un factor pronóstico importante y puede ser usado como controlador de la inducción de la quimioterapia en pacientes con LNH de tipo agresivo. Si los hallazgos de la PET persisten positivos a mitad de tratamiento, estos pacientes, con un pronóstico pobre, se beneficiarán de un cambio precoz en el esquema terapéutico.

A pesar del alto valor pronóstico de la PET de valoración precoz de respuesta al tratamiento, existen algunas PET negativas que presentarán progresión de enfermedad, especialmente en estadios más avanzados. En la línea de las investigaciones actuales, la introducción de nuevos trazadores podrían aportar nuevos datos en la monitorización de la proliferación celular, trazadores que en un futuro se propondrán como predictores de respuesta precoz al tratamiento un día después de la administración del primer ciclo de quimioterapia<sup>96</sup>.

#### **1.4. Técnicas de imagen para la valoración de respuesta del LNH**

El examen físico y bioquímico, incluida la determinación de la lactato deshidrogenasa (LDH), se utiliza para la monitorización de la respuesta; sin embargo y pese a que no siempre se han considerado de utilidad una vez conseguida la remisión completa<sup>104</sup>, se han incluido las técnicas de imagen como arma para esta valoración<sup>105</sup>.

Después del tratamiento las masas linfomatosas extranodales deben disminuir de tamaño, como criterio de respuesta al tratamiento; sin embargo puede existir fibrosis, necrosis e inflamación y persistir la masa sin que tenga afectación tumoral<sup>106</sup>. Los

grupos adenopáticos pueden persistir libres de enfermedad o incluso no llegar a desaparecer nunca.

1.4.1.- La exactitud en la valoración de la respuesta al tratamiento por medio de TAC o RMN dependerá, en parte, de la forma y la localización de la masa. En algunas masas irregulares, la TAC no parece ser la técnica mejor de elección para su valoración, problema habitual en tumores que son difíciles de diferenciar del tejido normal adyacente. El uso de la TAC helicoidal, que genera imágenes en 3D, tiene un valor potencial alto en lo que se refiere a la medida del volumen del tejido; sin embargo no se utiliza en la práctica clínica habitual<sup>107</sup>.

Evalrados mediante TAC, normalmente los tumores presentan una atenuación similar a la de los tejidos blandos. Presentan áreas de baja atenuación que indican degeneración quística y áreas de calcificación que significan respuesta al tratamiento. Las masas linfáticas tienen aumento de la microvascularización y el tratamiento provoca una disminución o incluso desaparición de las mismas.

La mayor dificultad residirá en la caracterización de las ya mencionadas masas mediastínicas y su correcta diferenciación con la hiperplasia tímica tan frecuente en estos pacientes que han recibido un tratamiento quimioterápico, así como en las masas localizadas en el abdomen. En este caso la utilización de la TAC no presenta una ventaja con respecto al resto de las técnicas de imagen y necesitaremos confirmación mediante biopsia para la correcta evaluación de la persistencia de enfermedad.

En el caso del LNH en niños, estas masas abdominales se presentan hasta en un 50%, de las cuales solo un 10% contienen enfermedad metabólicamente activa<sup>107</sup>.

1.4.2.- El <sup>67</sup>Galio como técnica de valoración de respuesta presenta la misma indicación que las aportadas para la valoración de esa misma respuesta pero de forma precoz. No existen características morfológicas descritas con TAC para diferenciar actividad linfomatosa de necrosis o fibrosis, al igual que en la RMN, que a pesar del valor teórico de la misma para discriminar estas situaciones, la RMN no ha mostrado mejores resultados que el <sup>67</sup>Galio para la valoración de enfermedad residual en el linfoma.

El “gold estándar” para la valoración de respuesta ha sido hasta hace poco la gammagrafía con galio, alcanzando unos valores de sensibilidad y especificidad que

están dentro de unos rangos del 33-100% y 86-100%<sup>108</sup> respectivamente, variando esta exactitud según la localización de la lesión, siendo mayor en las de tórax que en las situadas en el abdomen.

1.4.3.- Después de finalizar el tratamiento quimioterápico (6 u 8 ciclos), pueden existir dudas a la hora de afirmar que se ha conseguido o no la respuesta completa. En ocasiones se utiliza el término de “respuesta completa incierta”, en pacientes en los cuales persiste un remanente donde hubo enfermedad al diagnóstico, visible con técnicas de radiología convencional, o adenopatías con un rango de tamaño dentro de los límites de la normalidad en zonas previamente afectadas. En estos casos es donde la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG nos será de gran utilidad: para la valoración de respuesta en región abdominal ya que el índice de atenuación de las masas abdominales no diferencia fibrosis de enfermedad activa<sup>108</sup>.

En el año 1999 el International Working Group (IWG) estableció unos criterios de respuesta en relación con el LNH que fueron aceptados rápidamente por la comunidad científica<sup>109</sup> (*tabla 3*). Estos criterios eran comparables con los propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y posteriormente por el RECIST. Sin embargo, aunque tuvieron una gran repercusión en cuanto a la valoración de la respuesta al tratamiento, tenían a su vez sus propias limitaciones en lo referente con la actividad mínima residual, por lo que con el fin de paliar esta laguna el International Harmonization Project (IHP) propuso unos nuevos criterios que quedan vigentes hasta el día de hoy (*tabla 4*)<sup>18,110</sup>.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Remisión completa</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desaparición por completo de toda evidencia clínica y radiológica de enfermedad</li> <li>• Disminución de las masas adenopáticas al tamaño de la normalidad (1 cm o más del 75% de la suma de los productos de los diámetros)</li> <li>• El bazo, si previamente estaba afectado o aumentado con la TAC, debe ser normal</li> <li>• No afectación de médula ósea si previamente estaba infiltrada: criterio que debe confirmarse con biopsia de médula ósea.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Respuesta parcial</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución mayor del 50% en el diámetro de los ganglios previamente afectados</li> <li>• No aumento de tamaño del resto de las cadenas ganglionares</li> <li>• Disminución del 50% del tamaño de los nódulos del bazo e hígado si los tenía previamente</li> <li>• No nuevos sitios de enfermedad</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Enfermedad estable</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor que la respuesta parcial pero no progresión de enfermedad</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Progresión enfermedad</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aparición de nuevas lesiones o aumento mayor del 50% de las ya conocidas</li> <li>• Aumento mayor del 50% en las adenopatías</li> </ul>

*Tabla 3: Criterios de respuesta de IWG.*

RESPUESTA	DEFINICION	AFECTACION GANGLIONAR	BAZO E HIGADO	MEDULA OSEA
<b>COMPLETA (CR)</b>	Desaparición de toda evidencia de enfermedad	-PET positivo antes de tratamiento: PET negativo -PET negativo: regresión del tamaño de la masa.	No palpable, desaparecen los nódulos	Clara infiltración en biopsias repetidas, si es indeterminado por la histología deberá ser negativa la inmunohistoquímica.
<b>PARCIAL (PR)</b>	Regresión de enfermedad sin nuevas localizaciones	-disminución $\geq 50\%$ en la suma del producto de los diámetros de las 6 masa dominantes; no aumento del tamaño de otros ganglios. a. PET positivo antes de tratamiento: persiste positividad b. PET negativo previo: regresión por TAC	Disminución $\geq 50\%$ de la suma de los productos de los nódulos (para un único nódulo el diámetro transversal); no aumento del tamaño del hígado ni del bazo.	Irrelevante si era positivo previo al tratamiento
<b>ENFERMEDAD ESTABLE (SD)</b>	No se consigue respuesta completa, ni parcial ni progresión	a. PET previo positivo: se mantiene positivo sin más afectación b. PET previo negativo: no cambio de tamaño de las lesiones por TAC.		
<b>RECAIDA O PROGRESION (PD)</b>	Lesión nueva o aumento mayor del 50% en los sitios previos	Aparición de nuevas lesiones $>1.5$ cm en cualquier eje, $> 50\%$ en el diámetro mayor. PET positivo previo al tratamiento	Aumento $> 50\%$ en la suma de los productos de cualquier lesión previa	Afectación nueva o recurrente

*Tabla 4: International Harmonization Project (IHP).*

La evaluación de la respuesta al tratamiento supone una cuidadosa comparación de la PET realizada antes y después del mismo. Se recomienda la realización de la PET una o dos semanas después de finalizar el tratamiento para evitar fluctuaciones transitorias en el metabolismo de la glucosa. La interpretación de las áreas de captación de la glucosa después del tratamiento puede estar en relación con cambios relacionados con el mismo. En el caso de la realización de la PET tras finalizar todo el esquema terapéutico, se calcula que un 25% de la captación se da en zonas no tumorales, en estructuras tales como macrófagos, neutrófilos, fibroblastos y tejido de granulación<sup>111</sup>.

El recientemente publicado IHP (International Harmonization Project) recomienda el uso de la PET para la valoración del paciente con LNH tras el tratamiento administrado<sup>112,113</sup>.

Claramente la detección precoz, junto con la predicción de este “pool” de pacientes que tienen mayor probabilidad de presentar una recaída, permite la administración de un tratamiento de rescate precoz con el fin de optar por una alta probabilidad de curación después de una segunda línea de tratamiento<sup>54,108</sup>.

### **1.5. Técnicas de imagen para el seguimiento del LNH**

Todos los pacientes van a necesitar un seguimiento de rutina que confirme la respuesta al tratamiento, y sea capaz de diferenciar aquellos pacientes que estén en remisión completa de los que tengan una remisión completa no confirmada.

Los protocolos de seguimiento en los distintos tipos de linfomas varían; sin embargo prácticamente la totalidad de ellos incluyen una TAC a los 3-6 meses tras el cumplimiento completo de los ciclos de quimioterapia. El seguimiento se basa en la detección de sintomatología y examen clínicos, datos de laboratorio, y en algunos centros también se incluyen la exploración de radiología de tórax durante los primeros cinco años de seguimiento.

1.5.1.-Utilizaremos la TAC, pese a que el tamaño de la posible masa residual no se correlacione con la tasa de recaída y pese al valor limitado que sabemos que comporta esta técnica en la valoración de recurrencias en las masas residuales,

valiéndonos de criterios morfológicos de aumento de tamaño para confirmar la recaída. La frecuencia a realizar estos estudios de imagen es controvertida; algunas series<sup>54,107</sup> proponen realizar una TAC cada 3-6 meses sin obtener buenos resultados, confirmando la mayor utilidad de las determinaciones analíticas tales como la LDH y del <sup>67</sup>Ga para evaluar el seguimiento.

1.5.2.- Se ha descrito que una estrategia de seguimiento periódico con <sup>67</sup>Ga en pacientes con linfoma en remisión permite la detección de recaídas de forma precoz (unos 8,6 meses) a la aparición de los síntomas<sup>31</sup>. Los principales inconvenientes de la técnica son la necesidad de un protocolo de dos días (se debe inyectar el trazador y hacer las imágenes en 48 horas), la baja resolución y la alta dosimetría.

1.5.3.- La identificación precoz mediante la PET de los pacientes que probablemente recaerán tiene un valor considerable, y una PET negativa en el seguimiento permitirá mantener una actitud más relajada en cuanto al seguimiento estricto del paciente<sup>114,115</sup>.

No siempre la PET realizada a final de tratamiento añade un factor pronóstico al realizado de forma precoz tras dos-tres ciclos de quimioterapia. La tasa de recaída en los pacientes que tuvieron una PET positiva en la evaluación de respuesta precoz es similar pese a que se obtenga una PET positiva o negativa tras la finalización del esquema terapéutico.

Con respecto al momento en el cual realizar la exploración, y con el fin de obtener el mayor rendimiento pronóstico a la misma, se ha visto que existe una rápida reducción del SUV tras el primer ciclo de quimioterapia; sin embargo, se ha demostrado que el incremento de la actividad de los macrófagos después de un ciclo de quimioterapia puede dar falsos positivos en la captación de la PET. Es por ello que el momento ideal de realizar la exploración sería a partir del día 14 después del tratamiento<sup>58,116</sup>.

La persistencia de una captación patológica de la glucosa en sitios donde hubo enfermedad al diagnóstico es altamente predictiva de enfermedad residual o recurrente. Si la captación anormal se ve en lugares donde no había enfermedad al diagnóstico habría que excluir, como primera opción, que se trate de afectación benigna de carácter infeccioso/inflamatorio o incluso hiperplasia tímica en caso de encontrarse en



mediastino. Un resultado negativo no permite excluir actividad mínima residual y existe la posibilidad de una recaída tras una PET negativa, en caso de tratarse de un LNH agresivo y por tanto en estadio avanzado.

Diversos estudios avalan la necesidad de la confirmación histológica de los hallazgos inciertos o los definidos como masa residual en el caso del seguimiento de los pacientes con LNH en mediastino<sup>23</sup>.

En el caso del seguimiento en pacientes que serán sometidos a trasplante, la realización de dos PET seriadas tiene mayor valor pronóstico que la realizada como “interim” tras el primer ciclo de tratamiento<sup>117</sup>. A su vez la PET de seguimiento negativa dará opción al clínico a realizar un tratamiento de consolidación con radioterapia<sup>118</sup>.

Con todo esto se propuso un protocolo de seguimiento cada 3 meses durante los dos primeros años, cada 6 meses los tres siguientes y de forma anual cada 5 años hasta dar el alta al paciente<sup>54, 107</sup> que confirmó la National Comprehensive Cancer Network<sup>110</sup>.



## ***II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS***

---



## 2.1. Hipótesis de trabajo

La técnica PET ha quedado abierta en el momento actual para cuatro supuestos lo cual podría representar un cambio en el manejo inicial del enfermo afectado de linfoma y en su posterior seguimiento. Nos planteamos como hipótesis el que no está optimizado el uso de la PET como herramienta diagnóstica para el estudio del LNH y que debería ser mayor su posible implicación en el manejo de los pacientes afectos por esta enfermedad para conseguir una mejor adecuación del método diagnóstico PET a los distintos estadios de la enfermedad.

Dentro de las guías y de los protocolos de actuación y manejo del LNH contamos con las técnicas de radiología convencional tales como radiografía, TAC y RMN. En el caso de la PET para el estudio de los linfomas, se podría convertir en técnica de referencia para el estadiaje, así como para la valoración de respuesta y para el seguimiento de los mismos.

Pensamos que las restricciones que ha sufrido la técnica han supuesto un manejo, no inadecuado, pero sí insuficiente, que en el momento actual nos proponemos revisar.

En este estudio se plantean incógnitas que nos proponemos analizar:

- ¿Existe un correcto estadiaje y valoración del grado de afectación inicial guiado por criterios metabólicos con respecto a los anatómicos?:
  - Afectación supra y/o infradiafragmática
  - Estadificación inicial
  - ¿Podemos confirmar la posible infiltración esplénica y en médula ósea con las técnicas de uso habitual (biopsia) invasivas o con PET?
  
- ¿Es posible confirmar una respuesta precoz al tratamiento guiada únicamente por criterios morfológicos? ¿Qué aporta en este sentido la PET?:

- ¿Podría condicionar un cambio a terapias más agresivas o tratamientos de consolidación de las actuales?
  
- ¿Es la técnica PET un método que pueda predecir el índice de respuesta global al tratamiento? ¿Añade datos en cuanto al pronóstico?:
  - ¿PET o TAC para estudio de masa residual?
  - ¿Confirma una remisión completa?
  - ¿Condiciona un cambio de manejo terapéutico?
  - Progresión a formas más agresivas
  
- ¿Aporta la PET datos relevantes para el seguimiento tras finalizar la terapia?:
  - ¿Permite la confirmación de la remisión mantenida en el tiempo?
  - ¿Reevaluamos con PET a los pacientes con sospecha de recidiva?

## 2.2. Objetivo

7.1.- Nos proponemos con este trabajo realizar un estudio acerca del manejo con PET de los pacientes con LNH, tanto en el momento actual como a lo largo del proceso de implantación de la técnica.

7.2.- Proponer un algoritmo diagnóstico para el clínico que le facilite su actuación, de forma que disponga de una guía útil, sencilla y de fácil disponibilidad de acuerdo con los últimos consensos de trabajo. Incluir el protocolo resultante en las guías de trabajo del linfoma con el fin de unificar criterios que beneficien al paciente de esta técnica y sensibilice a las autoridades competentes para hacer fluida la disponibilidad de la técnica y hacer frente a las necesidades del especialista.

7.3.- Estudiar cómo se está llevando a cabo el manejo del paciente con LNH mediante la PET en el curso de la implantación de la técnica y su estado actual en el ámbito hospitalario.

7.4.- Establecer valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la PET con respecto a las técnicas morfológicas habituales en los distintos estadios de la enfermedad y de la técnica y compararlos con los obtenidos por otras series publicadas

7.5.- Evaluar los cambios de estadiaje y por tanto de manejo de los pacientes según las técnicas empleadas.

7.6.- Valorar el impacto de la técnica PET en las decisiones clínicas y terapéuticas.

7.7.- Identificar aspectos funcionales de relevancia en las distintas fases de la enfermedad (estadiaje inicial, valoración de respuesta precoz y de repuesta tras tratamiento, en la caracterización de masa residual y en fase de seguimiento) mediante la PET.





### ***III. MATERIAL Y MÉTODOS***

---



## MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. MATERIAL

Se trata de un estudio prospectivo en el que incluimos 145 pacientes (81 hombres y 64 mujeres) con una edad media de 50,47 años (desviación estándar 18,04 años). Diagnosticados y evaluados durante el periodo de cuatro años (desde agosto de 2005 hasta diciembre de 2009) y remitidos para la realización de una PET desde los servicios de oncología, hematología y oncología radioterápica tanto de los sistemas de salud pública como privada de las Islas Baleares.

De los 145 pacientes incluidos, 98 eran linfoma no Hodgkin difuso de célula grande tipo B (DCGB), 7 pacientes con diagnóstico de linfoma anaplásico, 1 linfocítico, 1 gástrico, 1 linfoblástico, 24 foliculares, 2 tipo MALT, 4 del MANTO, 1 plasmoblástico y 1 de la zona marginal y 5 linfomas T.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia (criterio de exclusión relativo), mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, coexistencia con otras neoplasias, y glucemias superiores a 180 mg/dl.

Se informó a los pacientes acerca del estudio, tiempo de reposo y de exploración así como del material a inyectar. Se solicitó la autorización mediante la firma del consentimiento informado (*ANEXO I*). A todos ellos se les realizó el estudio de extensión clínica y radiológica convencional que incluyó radiología de tórax, tomografía computarizada torácica, abdominal y pélvica y estudio con galio al 14.5%. Se completó con una exploración con <sup>18</sup>F-FDG PET para la consecución de los objetivos de este estudio.

Según el RELINF (registro de linfomas), la incidencia del mismo en España es un 12,3 casos por cada 100.000 habitantes y año, dentro de la media de la Unión Europea al menos en cuanto a aparición de nuevos cánceres.

Entre los enfermos, los hombres son algo más numerosos que las mujeres: un 54,6% frente a 45,4% con una cierta tendencia al aumento del LNH (afirmación todavía pendiente de determinar con exactitud).

### 3.1.1 MÉTODO ESTADÍSTICO

Como métodos de análisis de los datos hemos utilizado:

**TABLAS DE CONTINGENCIA:** las tablas de contingencia se han empleado para registrar y analizar la relación entre dos o más variables, habitualmente de naturaleza cualitativa-nominales u ordinales. Calculamos valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos.

**MEDIDAS DE DISPERSIÓN:** Por otro lado también calculamos **medidas de dispersión**, también llamadas medidas de variabilidad que muestran la variabilidad de una distribución, indicando por medio de un número, si las diferentes puntuaciones de una variable están muy alejadas de la media. Cuanto mayor sea ese valor, mayor será la variabilidad, cuanto menor sea, más homogénea será a la media. Así se sabe si todos los casos son parecidos o varían mucho entre ellos.

Para calcular la variabilidad que una distribución tiene respecto de su media, se calcula la media de las desviaciones de las puntuaciones respecto a la media aritmética. Pero la suma de las desviaciones es siempre cero, así que se adoptan dos clases de estrategias para salvar este problema. Una es tomando las desviaciones en valor absoluto (Desviación media) y otra es tomando las desviaciones al cuadrado (Varianza).

**TEST DE ANOVA:** Utilizamos el SPSS para realizar el test de ANOVA con el fin de correlacionar el IPI con el valor del SUV. El test de ANOVA o análisis de varianza sirve para comparar si los valores de un conjunto de datos numéricos son significativamente distintos a los valores de otro o más conjuntos de datos. El procedimiento para comparar estos valores está basado en la varianza global observada en los grupos de datos numéricos a comparar. Típicamente, el análisis de varianza se utiliza para asociar una probabilidad a la conclusión de que la media de un grupo de puntuaciones es distinta de la media de otro grupo de puntuaciones.

### 3.1.2 Estudio PET-TAC

Por último realizaremos una aproximación de este mismo estudio mediante la técnica de la PET-TAC, equipo híbrido que integra un tomógrafo PET con un equipo de TAC.

El protocolo de estudio con un tomógrafo PET-TAC es similar al protocolo PET estándar<sup>119</sup>, siendo la mayor diferencia la sustitución de la transmisión con las fuentes de germanio por el tubo de rayos X del tomógrafo TAC<sup>120</sup>.

La preparación del paciente (en lo que al ayuno y a la hidratación atañe) no se ve modificada por el tipo de equipo a utilizar ya que viene condicionada por la sustancia a inyectar, que tampoco se modifica; al igual que la vía de administración intravenosa periférica en extremidad contralateral a la lesión. Un aspecto importante y diferenciador es la instrucción del paciente sobre el protocolo de respiración que deberá seguir durante la realización del estudio TAC (que en nuestro estudio no hemos tenido en cuenta).

Es necesario que el paciente se quite cualquier objeto metálico para evitar la producción de artefactos al efectuar el estudio de TAC (proporcionando una bata al paciente para que la sustituya por su ropa habitual). La posición del paciente en la camilla debe ser confortable para minimizar movimientos involuntarios durante la realización de los estudios, que llevarían a un error en el corrección de las imágenes de PET-TAC, además de una incorrecta asignación de la atenuación calculada a partir de la TAC. En nuestro tomógrafo contamos con unas cinchas de tela con las que rodeamos al paciente a nivel de los brazos con el fin de que pueda dejarlos caer sin necesidad de ejercer ninguna fuerza por mantenerlos rectos alrededor del cuerpo.

Respetamos el inicio de la adquisición del estudio tras un periodo de incorporación de la glucosa de aproximadamente 50 minutos. El estudio se extiende desde el lóbulo de la oreja hasta las ingles (no modificamos el protocolo) al igual que colocamos al paciente en decúbito supino pero esta vez con los brazos en posición anatómica junto al tronco (solo en casos de extravasación hacemos que el paciente eleve los brazos por encima de la cabeza).

Lo primero a realizar es un topograma, es decir, una imagen que se obtiene con el tubo de rayos X fijo en una posición que permite definir la extensión axial del estudio PET-TAC. El equipo deberá ajustar y mostrar los límites del estudio PET-TAC de modo que la adquisición de la TAC coincida con la adquisición de la PET, que se realiza con movimientos discretos de la camilla. Es importante verificar que todas las partes del cuerpo queden dentro de la imagen con menor campo de visión, normalmente la TAC.

Una vez realizado el estudio TAC según protocolo estándar (que es el utilizado en nuestro servicio) o específico de respiración, la camilla se desplaza para colocar al paciente en el campo de visión del tomógrafo PET. El operador determina el momento de inicio de la exploración así como la dirección de la camilla durante la exploración (craneo-caudal en el caso del protocolo usado en los pacientes afectos de linfoma). El estudio de emisión de cuerpo completo se realiza adquiriendo los sinogramas o proyecciones en las diversas posiciones de la camilla que cubren el rango explorado por la TAC. Hemos adquirido 5-6 campos de unos 2-3 minutos de duración ya que disponemos de la TAC para realizar la corrección de la atenuación, con la adquisición de un scout/topograma previo de 1 minuto y una vez posicionado el paciente, adquirimos una TAC no diagnóstica de menos de 1 minuto de duración que equivaldría al estudio de transmisión mediante las fuentes de germanio en el caso del estudio solo con PET.

Se realizan las exploraciones con un tomógrafo PET-TAC SOMATON Emotion Duo/Emotion 6 (SIEMENS) y se procesan las mismas en una estación de trabajo esoft de SIEMENS representándose las imágenes de forma tanto tomográfica (imágenes transversales, coronales y sagitales) como proyecciones volumétricas (MIP) permitiéndonos visualizar tanto las imágenes de PET como las fusionadas PET-TAC.

En ningún caso hemos utilizado contraste intravenoso para nuestros estudios ni hemos forzado la diuresis con furosemida dado que la fusión de las imágenes funcionales con las morfológicas que nos aporta la TAC permite evitar estas otras técnicas que por otro lado, y como hemos visto anteriormente, son necesarias en los equipos no híbridos<sup>121</sup>.

Incluimos 112 pacientes (57 hombres y 55 mujeres) con una edad media de 56 años (desviación estándar 16.9 años). Diagnosticados y evaluados durante el periodo de

2.5 años (desde julio de 2007 hasta febrero de 2010) y remitidos para la realización de la PET-TAC desde los servicios de oncología, hematología y oncología radioterápica tanto de servicios incluidos en el sistema público de salud, como desde consultas privadas.

Se incluyó a 63 pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de célula grande tipo B (DCGB), así como 1 paciente con diagnóstico de linfoma anaplásico, 1 linfocítico, 26 foliculares, 3 tipo MALT, 7 del MANTO, 1 plasmoblástico y 6 de la zona marginal y 4 tipo T.

El análisis visual y semicuantitativo no sufre modificaciones. Se obtiene, al igual que en la PET, el valor de captación estándar (SUV) calculado en función del peso, la hora de inyección y la dosis inyectada al paciente. Con respecto a este último dato, y dado que la corrección se ha realizado con fuentes de rayos X, nos hemos permitido disminuir las mismas, lo cual va a suponer una minimización en cuanto a la radiación recibida por el paciente.

El análisis de los datos y el método estadístico es similar que en el estudio con el tomógrafo PET.

## **3.2 MÉTODO**

### **3.2.1 Preparación del paciente**

La preparación del paciente requiere un ayuno prolongado, mayor de 6 horas, para conseguir las condiciones óptimas de normoglucemia y disminuir los niveles de insulina y el consumo muscular de glucosa, incluido el de miocardio, y así aumentar la incorporación de  $^{18}\text{F}$ -FDG al tejido tumoral.

En general, la existencia de niveles elevados de glucosa endógena compite con la  $^{18}\text{F}$ -FDG en su incorporación celular por eso se determina el nivel de glucemia, momentos antes de la administración del radiofármaco con el fin de tener en cuenta posibles interferencias. En los pacientes diabéticos, se requiere un control exacto de la

glucemia. Los niveles de glucemia aconsejados para asegurar una buena incorporación de la  $^{18}\text{F}$ -FDG deben ser inferiores a 150mg/dl<sup>11</sup>

La sustancia a inyectar es un nucleido inestable que alcanza la estabilidad mediante emisión de positrones. Presenta un periodo de semidesintegración corto dificultando la distribución a los centros alejados del lugar de producción.

El radiofármaco se administra por vía intravenosa en un acceso periférico evitando dispositivos permanentes y la dosis en adultos es de 2-10 MBq/kg de peso. Cuando hay sospecha de afectación ganglionar axilar elegimos la extremidad contralateral para la administración de la  $^{18}\text{F}$ -FDG. Recomendamos a los pacientes una hidratación previa adecuada por vía oral, recomendando beber un litro de agua.

Otras manipulaciones posibles que hemos tenido en cuenta han sido: la administración de insulina rápida para disminuir los niveles de glucosa, especialmente en pacientes diabéticos, la administración de miorrelajantes para disminuir la captación muscular fisiológica; la diuresis forzada y la administración de diurético (0,25 mg/kg de furosemida) para una correcta valoración de la región pélvica (en nuestro estudio no hemos utilizado el sondaje uretral como medida para forzar la diuresis<sup>11</sup>).

### 3.2.2 Adquisición de los estudios

El inicio de la adquisición lo realizamos tras un periodo de incorporación de la glucosa de aproximadamente 50 minutos. El estudio se extiende desde el lóbulo de la oreja hasta las ingles. Colocamos al paciente en decúbito supino y con los brazos en alto.

Hemos adquirido entre 5-6 campos de adquisición de unos 8-10 minutos de duración.

Se realizan las exploraciones con un tomógrafo PET ECAT EXAT HR+ (SIEMENS) y se procesan en una estación de trabajo esoft (SIEMENS).



Se procesan las mismas en una estación de trabajo de SIEMENS representándose las imágenes tanto de forma tomográfica (imágenes transversales, coronales y sagitales) como proyecciones volumétricas (MIP).

El estudio de transmisión para la corrección de la atenuación, lo hemos realizado con una fuente de emisión externa de Germanio-68 que se encuentra incorporada al tomógrafo (3 fuentes lineales de germanio<sup>68</sup>). Las imágenes de PET están degradadas debido a la atenuación que sufren los fotones interactuando a lo largo de su camino hacia los detectores. Ésa es la mayor corrección de la PET; esta corrección es relativamente fácil y precisa ya que la probabilidad de detectar dos fotones en coincidencia depende del espesor total del paciente en cada línea de coincidencia con independencia de la posición de la fuente. Utilizamos la fuente de emisión de positrones ( $\text{Ge}^{68}$ ) extendida a lo largo del campo de visión axial.

Se incluyen en el estudio pacientes con diagnóstico de LNH remitidos desde los distintos servicios de hematología-oncología tanto desde los hospitales públicos como desde entidades privadas.

En todos los casos se obtiene el consentimiento informado.

### 3.2.3 Análisis de las imágenes

El análisis de las imágenes se realiza teniendo en cuenta la reciente adquisición y otros datos disponibles tanto de la historia clínica como de exploraciones radiológicas complementarias. La comparación de la captación de la  $^{18}\text{F}$ -FDG con respecto al tejido normal es la base del análisis. Se analizan las imágenes de dos formas:

1. Análisis visual de las imágenes. Se realiza en una estación de trabajo que permite tanto la reorientación de las mismas en tres dimensiones como en modo planar, disponiendo de una paleta de colores que va desde el blanco y negro hasta una escala de colores múltiples que nos permite cambiar la intensidad y el fondo de las mismas. Las áreas de mayor intensidad se interpretan como zonas con aumento de metabolismo glicídico de carácter tumoral (excluyendo las localizaciones anatómicas que de forma fisiológica presentan intensidades similares a las tumorales: orina y masa cerebral).

Al no poder estudiar histológicamente todas las lesiones visualizadas por las diferentes técnicas de imagen, para comparar las imágenes obtenidas por las distintas exploraciones se utilizó como referencia la evolución de las lesiones en las diferentes técnicas de imagen en relación con el tratamiento de quimioterapia (después del 2º-3º ciclo y tras finalizar el tratamiento). De esta forma se calculó la sensibilidad y especificidad de la PET.

2. Análisis cuantitativo de las áreas sugestivas de malignidad o dudosas. Utilizaremos el SUV (standardized uptake value) para caracterizar las lesiones. Calcularemos, en caso de visualizar más de una captación patológica de la glucosa, la de mayor consumo glicídico. La cuantificación en valores absolutos tiene un carácter invasivo al ser necesaria la extracción periódica de sangre venosa arterializada, lo cual es incómodo para el paciente y no se puede realizar en estudios de cuerpo entero por lo que su aplicación queda reservada a estudios experimentales y de investigación. Los índices semicuantitativos se utilizan para caracterizar las lesiones como benignas o malignas, pudiendo ser las malignas de bajo o alto grado histológico, y permiten disponer de un parámetro objetivo a la hora de medir un cambio producido por el tratamiento o comparar los resultados obtenidos en las distintas instituciones. El SUV refleja la actividad detectada en una lesión en función de la dosis inyectada y del peso del paciente. Calculamos regiones de interés (ROI) sobre la lesión para obtener el SUV.

### **3.2.4 Análisis de los datos**

Se compara el estadio inicial de la enfermedad obtenido con la TAC con respecto al obtenido con PET, la concordancia entre los dos estudios y el grado de discrepancia en los distintos estadios, así como los hallazgos obtenidos en las TAC de evaluación posteriores (de valoración de respuesta precoz, de respuesta de la enfermedad y en el seguimiento) con respecto a los hallazgos de la PET, con el fin de estudiar la sensibilidad de ambas exploraciones en esta patología.

Con esto también obtenemos los datos en cuanto a los cambios de estadiaje y por tanto en el manejo del linfoma y la sensibilidad de ambas exploraciones en la detección de la infiltración ósea y esplénica con respecto al resto de las técnicas radiológicas e invasivas habituales ya que este dato nos proporcionará información acerca del estadio inicial de la enfermedad y en ocasiones aportará información acerca del cambio tanto del estadio inicial como del manejo del mismo.

Valoramos el uso del galio como medio de estadificación/reestadificación y la utilidad del mismo con respecto a la técnica PET, así como la evolución de dicha técnica en el momento actual.

Calculamos el tiempo transcurrido desde la primera exploración realizada con PET y los posteriores controles evolutivos; en concreto el tiempo que el clínico demora la segunda exploración (la PET de valoración de respuesta precoz) con respecto al estudio de estadiaje y el tiempo transcurrido desde el estudio de extensión al de respuesta completa, así como del tiempo desde la realización de la PET de respuesta hasta la de seguimiento. Valoramos el grado de adhesión del clínico al protocolo propuesto.

Hacemos un análisis del valor del SUV con respecto a los factores pronósticos (IPI) obtenidos calculando la variación del mismo según el IPI inicial. Pretendemos establecer un valor de SUV específico para cada uno de los estadios clínicos en los que se encuentra el paciente. Y a su vez la correlación de las distintas variables (glucemia, dosis, peso y LDH) con respecto al SUV.

Se controla de forma evolutiva a todos los pacientes mediante PET y TAC, y establecemos el valor del interim como arma terapéutica para el cambio de esquema quimioterápico en base a la positivización, negativización o persistencia de PET positiva y/o negativa con respecto a la realizada calculando a su vez especificidades en cada uno de los pasos.

Calculamos la variabilidad del SUV una vez iniciado el tratamiento, caracterizando a los pacientes en respondedores o no respondedores al tratamiento administrado. Y calculamos un SUV medio que sirva como factor pronóstico de enfermedad en cada uno de los grupos establecidos.

Se comparan los territorios afectados por la enfermedad detectados con la TAC con respecto a los detectados con la PET y la sensibilidad del SUV en cada uno de ellos.

Valoramos la capacidad de la PET según la histología del linfoma no Hodgkin con el fin de poder predecir positividad o mayor aumento del SUV en aquellos que podrían ser más sensibles al metabolismo glicídico.

Caracterizamos la masa residual detectada por TAC con la PET y mediante tablas de contingencia calculamos valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

### **3.2.5 Elaboración del informe**

El informe es el producto final que expresa y resume la actividad profesional del especialista en Medicina Nuclear, y el medio de comunicación con el clínico que solicita la exploración.

Debe estar íntimamente relacionado con la justificación de la prueba diagnóstica solicitada ya que se pretende dar una respuesta concreta y precisa al motivo que la generó. El lenguaje utilizado debe ser claro, poco descriptivo en lo que sea irrelevante pero asertivo y breve en lo fundamental.

Deben constar los datos de identificación del paciente, un resumen de la información clínica más relevante aportada por el médico solicitante, ya que es imprescindible conocer si el paciente ha recibido algún tratamiento y la fecha del mismo. Se describirán a su vez los datos técnicos básicos de la exploración realizada y de las dosis del radiofármaco.

Se comentarán los hallazgos observados detalladamente en las imágenes. Se responderán implícitamente a las preguntas asociadas a la justificación clínica que originó la exploración. Los hallazgos negativos pertinentes deberán nombrarse para constatar que se han evaluado.

Realizaremos comparaciones con los estudio previos que dispongamos de cada uno de los pacientes siempre que sea posible y necesario.

En todos nuestros informes daremos una conclusión final corta a modo de diagnóstico del estado de la enfermedad.

A modo de conclusión, lo más importante del informe será la interpretación que el especialista haga del mismo y de los hallazgos observados.

### 3.2.6 Dosimetría y radioprotección

Como parte indispensable del estudio realizaremos una aproximación a la dosimetría y a la exposición a la radiación con el fin de calcular la radiación a la que se expone el paciente en cada uno de los estudios que se le realizan y minimizar los efectos nocivos con respecto al beneficio obtenido secundario a la realización de los mismos.

Dado que se emplea un radiofármaco y que se plantea la posibilidad de sustituir el tomógrafo PET por un equipo híbrido PET-TAC, compararemos a su vez ambas técnicas desde el punto de vista de la seguridad nuclear.

Por otro lado el uso de radiaciones y sustancias radiactivas están sometidas a legislación, cuyo objetivo es garantizar la seguridad radiológica de las personas frente a los riesgos de las radiaciones ionizantes. Esta valoración de los riesgos está determinada por la **dosis equivalente** (dosis absorbida en un medio biológico ponderada con respecto a la calidad de la radiación medida en julio/kilogramo, unidad llamada sievert (Sv)) y la **dosis efectiva** (suma de las dosis equivalentes ponderadas en todos los tejidos y órganos del cuerpo también medida en Sv).

El Sv es una unidad con un valor demasiado alto para el rango que se maneja en protección radiológica, por ello se utiliza el milisievert (mSv) y el microsievert ( $\mu\text{Sv}$ ).

Cuando se utilizan sustancias radiactivas no encapsuladas, como la  $^{18}\text{F}$ -FDG que utilizamos en forma líquida, la exposición a la radiación puede producirse por exposición externa o por contaminación. Desde el punto de vista de la radioprotección consideraremos fundamentalmente la que va a ser sometida el paciente sin entrar a considerar la radiación a la que queda expuesto tanto el personal sanitario como los familiares o el entorno que rodea al propio paciente. Es necesario establecer unas

normas que garanticen la prevención de la incidencia de **efectos biológicos deterministas** (los que aparecen cuando se sobrepasa el umbral establecido para su aparición) manteniendo las dosis por debajo de ese umbral determinado; y la aplicación de todas las medidas razonables para reducir la aparición de **efectos biológicos estocásticos o probabilísticos** (aquellos que no requieren una dosis umbral para su aparición sino que la probabilidad de la aparición de los mismos es dosis dependiente) a niveles aceptables. Para conseguir estos objetivos, se deben aplicar los principios del Sistema de Protección Radiológica propuestos por la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) (**REAL DECRETO 783/2001, de 6 de julio, por el que se aprueba el Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes**).

- Los diferentes tipos de actividades que implican una exposición a las radiaciones ionizantes deben estar previamente justificados por las ventajas que proporcionen, frente al detrimento que puedan causar.
- Las dosis individuales, el número de personas expuestas y la probabilidad de que se produzcan exposiciones potenciales, deberán mantenerse en el valor más bajo que sea razonablemente posible, teniendo en cuenta factores económicos y sociales.
- La suma de dosis recibidas y comprometidas no debe superar los límites de dosis establecidos en la legislación vigente, para los trabajadores expuestos, las personas en formación, los estudiantes y los miembros del público.
- Esta limitación no se aplica a ninguna de las exposiciones siguientes:
  - La exposición de personas durante su propio diagnóstico o tratamiento médico.
  - La exposición deliberada y voluntaria de personas, cuando ello no constituya parte de su ocupación, para ayudar o aliviar a pacientes en diagnóstico o tratamiento médico.
  - La exposición de voluntarios que participen en programas de investigación médica y biomédica.

Los límites de dosis para los miembros del público son los siguientes:

- El límite de dosis efectiva será de 1 mSv por año oficial. No obstante, en circunstancias especiales, el Consejo de Seguridad Nuclear (CSN) podrá autorizar un valor de dosis efectiva más elevado en un único año oficial, siempre que el promedio en cinco años oficiales consecutivos no sobrepase 1 mSv por año oficial. Tal circunstancia especial se aplica a los casos de alta radiológica de pacientes sometidos a tratamientos

metabólicos. A propuesta del Servicio de Protección Radiológica (SPR) el CSN podrá autorizar un valor superior de tasa de dosis residual del paciente en el momento del alta de manera que haga factible la superación de los límites de dosis efectiva del público a los familiares directos por beneficio del paciente, a propuesta del SPR respectivo.

- Sin perjuicio de lo indicado en el apartado anterior:

- El límite de dosis equivalente para el cristalino es de 15 mSv por año oficial.

- El límite de dosis equivalente para la piel es de 50 mSv por año oficial. Dicho límite se aplica a la dosis promediada sobre cualquier superficie de un centímetro cuadrado, con independencia de la zona expuesta.

- El límite de dosis equivalente para las manos, antebrazos, pies y tobillos es de 50 mSv por año oficial.

Con esto vemos que la exposición debe estar siempre justificada, de forma que no deberían aplicarse en caso de que hubiera un medio alternativo que, sin utilizar estas radiaciones, presente la misma eficacia diagnóstica y seguridad. Una vez justificada la propuesta de su uso aplicaremos el **criterio ALARA** (As Low As Reasonably Achievable, siglas inglesas de la expresión "tan bajo como sea razonablemente posible" para obtener el resultado esperado).

Con respecto a esto, al paciente se le administrará mediante una inyección intravenosa una cantidad de radiofármaco cuya actividad está comprendida entre 185-555 MBq, siendo el valor más usual de 370 MBq (cuando estemos tratando con población pediátrica<sup>122</sup> adaptaremos la dosis según lo establecido por la EANM<sup>123</sup>) (*ANEXO II*)

El radiotrazador se reparte por el organismo del paciente y la dosis producida depende de: la actividad administrada, las características de las partículas que emite, el **periodo de semidesintegración físico** (tiempo necesario para que el radionucleido pierda el 50% de su actividad) y la rapidez con que se elimina del organismo (a todos nuestros pacientes se les recomienda la hidratación previa a la inyección de la dosis y posterior a la realización de la exploración para facilitar y acelerar la diuresis fisiológica que produzca su eliminación en el menor tiempo posible). Se calcula la dosis efectiva resultante para una media de 370 MBq

Como además al paciente, en la segunda parte del estudio, se le va a realizar una TAC, hay que añadir a la dosis efectiva resultante para el estudio PET (sin las fuentes de germanio) la correspondiente a la TAC.

En las instalaciones de Radiodiagnóstico el único riesgo posible es el de irradiación externa, que sólo se produce cuando está en funcionamiento el tubo de rayos X.



## ***VI. RESULTADOS***

---

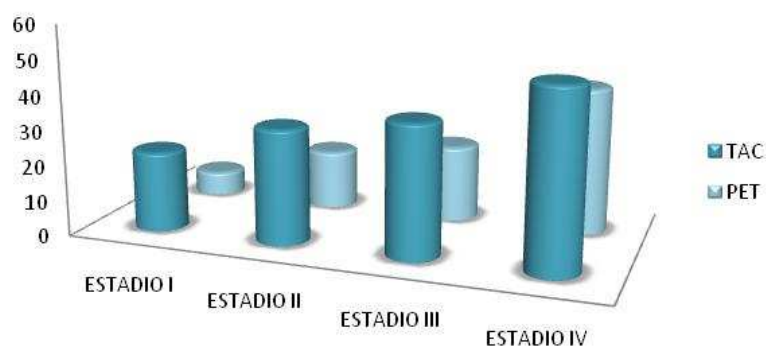


## RESULTADOS

### 4.1. Distribución de los estudios

Se obtiene una muestra final de 145 pacientes (65 mujeres y 80 hombres), con unas edades comprendidas entre los 10-85 años con un promedio de 49 años. Hemos descartado a los pacientes que son remitidos con sospecha de LNH en los que se descartó la enfermedad y aquellos con histología compatible con otras enfermedades linfoproliferativas no del tipo LNH.

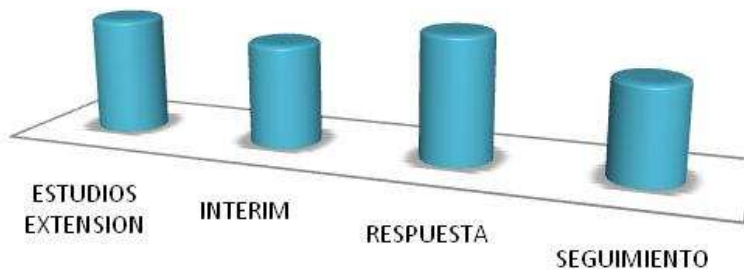
De los 145 pacientes 23 (15.86%) se remiten con un estadio I, 33 (22.75%) con estadio II, 38 (26.20%) con estadio III y 51 (35.17%) con estadio IV, según el estudio de TAC inicial.



**Figura 4:**  
Distribución de los estadios de la enfermedad con PET y con TAC.

Se solicitan un total de 333 PET: 88 (26.42%) estudios de extensión, 78 (23.4%) estudios para valorar respuesta precoz al tratamiento tras el 2º-3º ciclo de quimioterapia, 95 (28.5%) para valoración de respuesta tras finalizar el esquema terapéutico (6 u 8 ciclos) y 72 (21.62%) como seguimiento por sospecha de recurrencia.

De estos 145 pacientes hay 57 (39.3%) a los que no se les realiza estudio de extensión inicial con PET, por lo que no podemos saber si existe cambio con respecto al que se hubiera obtenido con la PET. De los 88 (60.6%) restantes tenemos 7 (4.8%) en estadio I, 17 (11.7%) en estadio II, 22 (15.1%) en estadio III y 42 (28.9%) en estadio IV.



**Figura 5:**  
Representación  
de las PET  
realizadas según  
las solicitudes.

### 3. 2. Correlación de los estudios PET con respecto a la TAC

Se calcula la tasa de coincidencia de la PET con respecto a la TAC en los distintos momentos de la enfermedad, obteniéndose unos valores del 71.6% de coincidencia de la PET con respecto a la TAC, con unos valores de discrepancia del 42.9, 23.5, 27.3, 28.6% para cada uno de los estadios en el estudio de extensión; del 48.7% en el estudio de valoración de respuesta precoz; 49.5% en el de valoración de respuesta tras quimioterapia y del 51.4% para el estudio de seguimiento.

Con los resultados obtenidos vemos que la técnica TAC sin PET tiende a clasificar la enfermedad en un estadio menor que la PET.

En 19 (21.5%) pacientes se obtuvo un estadio mayor que el que se tenía tras la realización de la TAC y en 3 (3.4%) se infraestadificó la enfermedad con respecto al estadio obtenido con técnicas radiológicas habituales. Se produce un cambio de estadiaje en 22 (25%) pacientes lo que supone un cambio en el manejo en 9 (10.22%). (Cuando se produce un cambio en el estadio I-II al estadio III-IV).

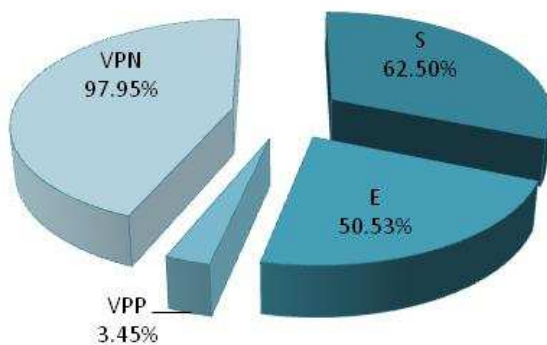
CAMBIOS ESTADIAJE
TOTAL 22 (25%)
CAMBIO MANEJO 9 (10,22%)

**Tabla 5:** Valoración de los cambios de estadiaje tras la PET inicial con respecto al estadiaje de la TAC

Obtenemos unos valores de sensibilidad de la PET con respecto a la TAC para el estudio de extensión del 71.6 %.

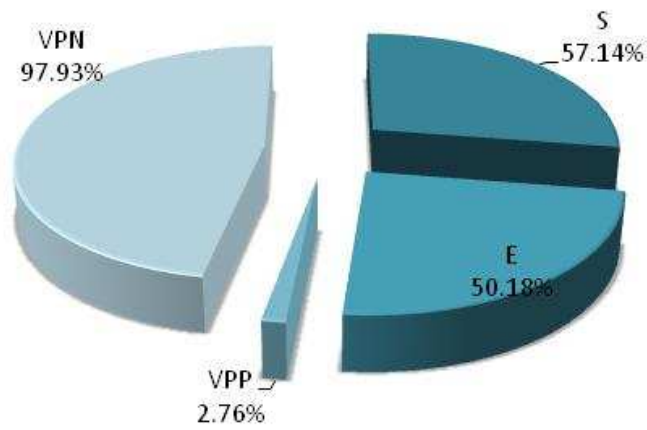
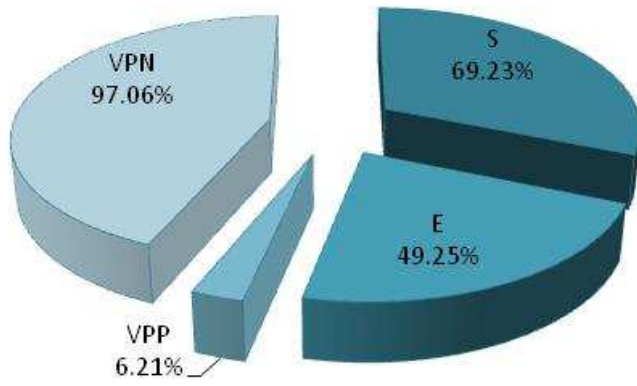
En cuanto a la valoración de la infiltración ósea y esplénica, obtenemos valores de sensibilidad con la PET del 69.23% en cuanto a la infiltración de la médula (frente a una sensibilidad del 58.33% con la TAC), y del 62.50% para la esplénica (en relación con el 57.14% mediante la TAC) (figura 6), con una especificidad prácticamente similar para ambos estudios, y unos valores predictivos negativos cercanos al 100% para la PET tanto en la valoración de infiltración ósea como en la esplénica.

**a**



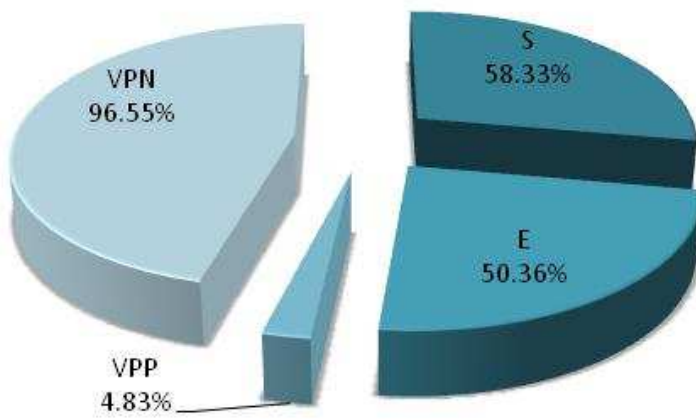
**Figura 6:** Valores de sensibilidad, especificidad, predictivo positivo y predictivo negativo de la PET para infiltración esplénica (a), ósea (b), de la TAC para infiltración esplénica (c), y ósea (d).

b



c

d



### 4.3. Evolución de las exploraciones

Con respecto a la evolución de las exploraciones en el año 2003 se aceptó, por parte del sistema de salud público, el uso de la PET para estudio de viabilidad de masa residual única y exclusivamente. No fue hasta junio del 2006 cuando se revisaron dichas indicaciones y se modificaron las indicaciones aceptadas abriéndose en aquel momento la posibilidad de utilizar la PET no solo para el estudio de viabilidad de masa residual sino también como valoración de respuesta precoz al tratamiento después del 2º-3º ciclo de quimioterapia y para la estadificación inicial del LNH (incluido el folicular). La siguiente modificación se llevó a cabo tan solo un año después quedando abierta para todos los supuestos: los previamente indicados y además para la estadificación de todos los LNH y LH, así como para la valoración final de respuesta al tratamiento.

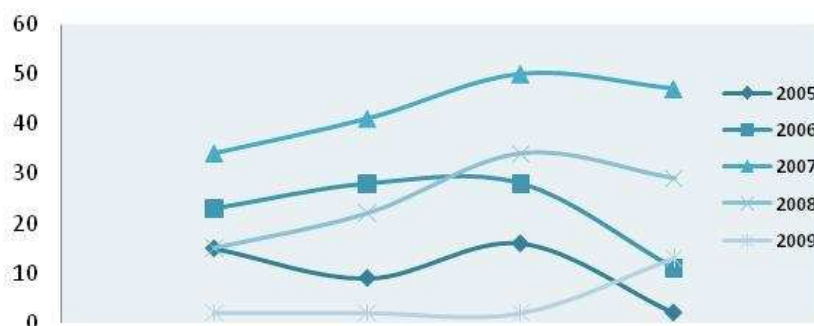
2003	2006	2007
<b>Viabilidad de masa residual</b>	Viabilidad de masa residual	Viabilidad de masa residual
	<b>Valoración de respuesta precoz</b> (tras 2º-3º ciclo)	Valoración de respuesta precoz (tras 2º-3º ciclo)
	<b>Estadificación inicial para todos los LNH</b>	Estadificación inicial para todos los LNH
		<b>Estadificación inicial para todos los LNH y LH</b>
		<b>Valoración de respuesta al final del tratamiento</b>

**Tabla 6:** Modificación de las indicaciones de la PET para la cobertura pública

La apertura, en el curso de estos últimos años, del uso tutelado que se le ha dado a esta técnica nos ha permitido reevaluar, en el momento actual las tasas de sensibilidad y especificidad de la misma con respecto a los pacientes afectos de esta enfermedad, y contribuir a un mejor manejo de los mismos, en función ya no solo de los criterios pronósticos clínicos, ni de los datos analíticos o incluso de los hallazgos radiológicos, sino también mediante la incorporación de la FDG-PET tanto en el momento del estudio de extensión, como en la valoración de la respuesta precoz, de la viabilidad de las masas residuales y de la respuesta a fin de tratamiento así como del posterior seguimiento de los mismos.

Por otro lado la falta de equipos en entidades hospitalarias públicas y, en el momento actual, la poca disponibilidad de recursos para la síntesis del fármaco a inyectar para llevarlos a cabo, también han contribuido a un enlentecimiento en la implantación de esta técnica.

Realizamos una ampliación de este estudio a meses previos y calculamos la evolución de las peticiones de las exploraciones a nuestro servicio. Podemos remarcar como en el año 2007 se va produciendo un aumento en la petición de estudios de extensión, y en los de valoración de respuesta al tratamiento y de seguimiento también se produjo un aumento a partir del 2007 duplicándose el número de exploraciones. De menor impacto, pero también llamativo fue el aumento en el número de exploraciones para el estudio de valoración de respuesta precoz a partir del año 2006.



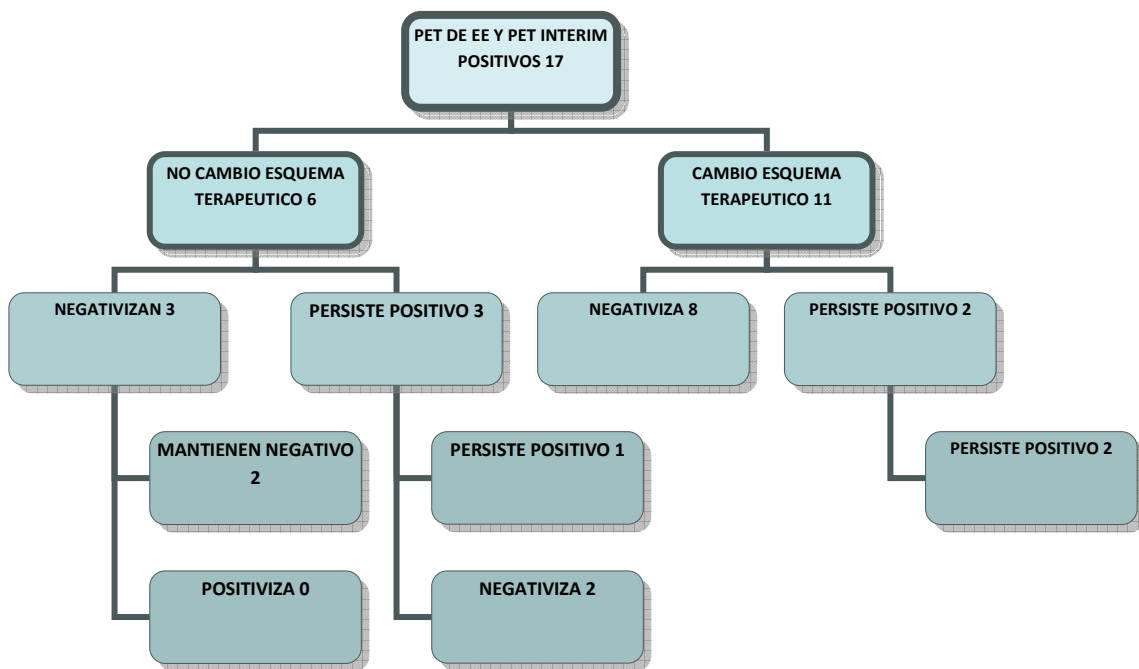
**Figura 7:**  
Evolución de las exploraciones desde el 2005 hasta el momento actual.



#### 4.4. Evaluación del estudio de respuesta precoz

Evaluando los 78 pacientes a los que se les realizó estudio de valoración precoz tras el 2°.3° ciclo de quimioterapia, descartamos 28 en los que no existe estudio PET de extensión, y por tanto no es posible ver la evolución con respecto al mismo.

De los restantes obtenemos: 17 (34%) pacientes que mantiene la positividad, 31 (62%) se negativizan, ninguno se positiviza y 2 (4%) mantienen la negatividad. De los 17 que mantienen la positividad a 11 de ellos se les cambió el esquema terapéutico, lo cual supuso un 64.7% de los mismos. En los estudio posteriores (en el de respuesta) obtuvimos un 18.18% (2) de pacientes en los que persistió la positividad pese al cambio de manejo y en un 72.72% (8) se negativizó la PET; al 9% (1) restantes no se les hace estudio de reevaluación posterior. Seguimos a su vez de forma evolutiva a estos pacientes y vimos que en la PET de seguimiento persistía la positividad en el 100%.

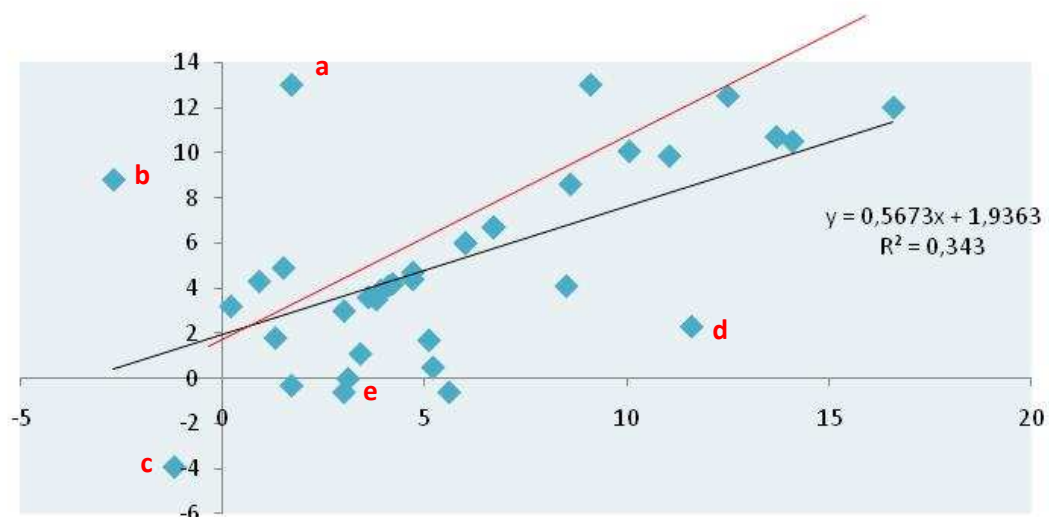


**Figura 8:** Resultado del manejo de los pacientes con PET de valoración de respuesta precoz positiva.

Pese a que estos resultados nos parecen que son preliminares, la posibilidad de un cambio de manejo y la negativización de las PET posteriores abre un camino de investigación prometedor; y podría ser decisivo en cuanto al impacto de la técnica en las decisiones del clínico en relación al futuro próximo en el manejo en estos pacientes; al igual que la persistencia de captación anómala tras los primeros ciclos de quimioterapia podría reflejar la resistencia del paciente al agente quimioterápico administrado.

En el momento actual, y en nuestras series aquí presentadas, cabe destacar el alto grado de adhesión del médico al protocolo propuesto y la alta tasa de fiabilidad del mismo, dado que a los pacientes a los que tras el cambio terapéutico la PET se consigue negativizar, no se les realiza estudios posteriores, y a los que se les realizan, sin cambio de esquema de tratamiento, se evidencia la no positivización de la exploración.

De los 6 pacientes que tienen un estudio de extensión y de valoración precoz positivo y no se cambia el esquema terapéutico vemos que 3 (50%) mantienen el estudio positivo y otros 3 (50%) negativizan. En el control evolutivo de los que tienen una PET de respuesta positiva: 1 de ellos persiste positiva y los otros 2 negativizan; y de los que se negativizaron: ninguno positiviza y 2 mantienen negativa (uno de ellos no realiza estudio de seguimiento).



**Figura 9:** Box Plot para establecer el valor del interim

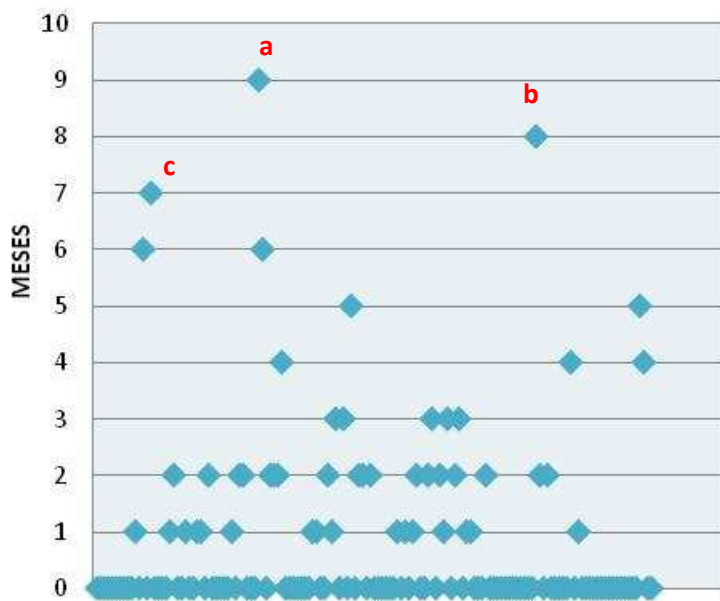
Utilizamos curvas de regresión lineal para correlacionar la variable de la diferencia del valor del SUV entre la 1<sup>o</sup>-2<sup>o</sup> exploración, con respecto a la disminución del mismo entre la 1<sup>o</sup>-3<sup>o</sup>. Calculamos a su vez la relación “r”, obteniendo un valor de 0.343 (cercano o igual a 1 significa buena relación). Estudiamos los pacientes más representativos en la misma y que se sitúan por encima y por debajo de la línea de tendencia:

- a) (SUV 1,7/13): paciente que tiene un linfoma del manto en estadio IV con un IPI 4.
- b) (SUV: -2,7/8,8): paciente afecto de linfoma DCGB, con un IPI 4 y que acude con un estadio III según la PET.
- c) (SUV: -1,2/-3.9): paciente con un linfoma del manto, con un IPI 3 y en estadio IV.
- d) (SUV: 11,6/-2.3): paciente que acude con un linfoma de estirpe folicular, un IPI 3 y en estadio IV.
- e) (SUV: 3/ -0,6): paciente joven, de 16 años, con un linfoma DCGB estadio IV e IPI 3 con múltiples recaídas no logrando remisión completa.

En todos ellos existen datos clínicos desde el inicio que son susceptibles, según la hipótesis de nuestro estudio, de mal control con quimioterapia y con mayor posibilidad de recidiva posterior, dado que presentan un IPI elevado (no menor de 3) y estadio avanzado (tampoco menor de III), pese a una posible buena respuesta de inicio, cosa que confirmamos a la vista de estos resultados.

#### **4.5. Cronología de las exploraciones**

Se calcula el tiempo transcurrido desde la realización de la PET de estadiaje inicial hasta el de valoración de respuesta precoz, obteniéndose una media de 3 meses ( $\pm 2,45$ ), así como el tiempo transcurrido desde el interim hasta el de valoración de respuesta 7 meses ( $\pm 3,7$ ) y desde el de respuesta al de seguimiento 7,2 ( $\pm 5,2$ ).



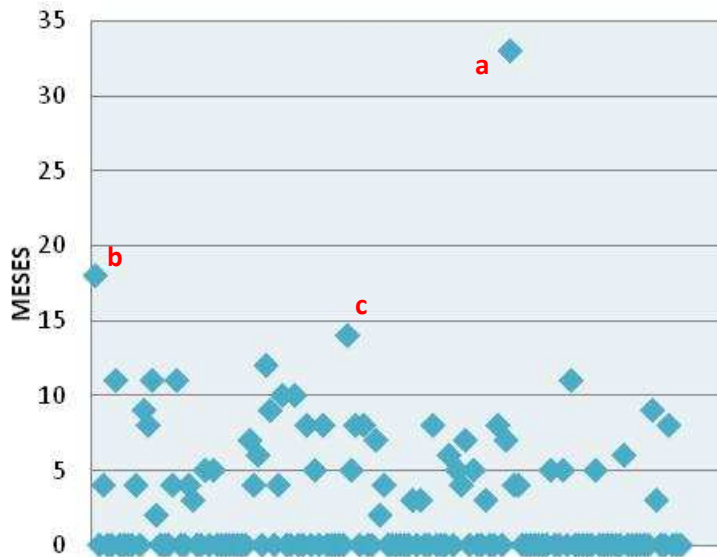
**Figura 10:** Intervalo en meses transcurrido desde la realización del estudio de extensión hasta el de valoración de respuesta precoz.

Evaluamos a los pacientes que se desvían de la media propuesta y por tanto a los que se les realiza el estudio fuera del rango común al resto:

- a) Paciente 43 (9 meses): paciente con un LNH folicular, estadio IV, con mal estado general y síntomas B, que cursa con neutropenia tras el tratamiento y esto obliga a retrasar el siguiente ciclo. Una vez retrasado y hecho una TAC que objetiviza disminución de las lesiones iniciales se omite la PET interim para seguir administrando el tratamiento pertinente.

- b) Paciente 115 (8 meses): paciente con un LNH folicular, grado 2, estadio IV, IPI 1, que se remite desde Ibiza, y por tanto la falta de accesibilidad de la técnica (solo se dispone de PET en Mallorca) hace obviar el estudio interim para facilitar la calidad de vida de la paciente y evitar desplazamientos durante la enfermedad. Pese a que se cita como estudio de valoración precoz, se realiza una vez finalizado el mismo y por tanto no estaría entre los pacientes que estamos contemplando.

- c) Paciente 15 (7 meses): se trata de un paciente con LNH DCGB, estadio III, IPI 2, que ya estuvo afecto de LNH y que pasó por un estado de remisión completa. En la segunda recaída, caso que contemplamos en este trabajo, se solicita estudio de valoración precoz retrasado en función de los hallazgos detectados con TAC.



**Figura 11:** Intervalo en meses transcurrido desde la realización del estudio de extensión hasta el de valoración de respuesta al final del tratamiento.

De estos pacientes evaluamos los que se desvían también de la media propuesta en el objetivo del estudio. Obtenemos como resultados a destacar:

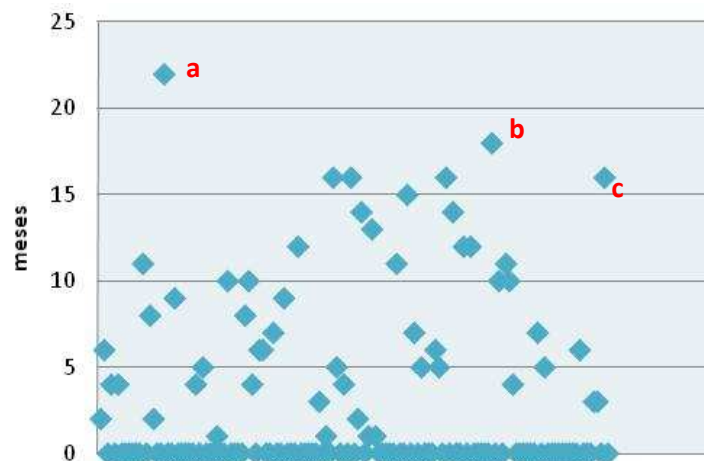
- a) Intervalos de 33 meses; es una paciente con un LNH DCGB estadio II, IPI 2, que en el estudio de extensión la PET fue negativa. Aún en esas circunstancias y después de administrarle el tratamiento pertinente, se decide, aunque con retraso, hacerle otro estudio PET de valoración de respuesta que en principio, y bajo nuestro criterio, no estaría del todo indicado porque si en el de extensión las células malignas no captan, existe un porcentaje muy alto de probabilidad de que en el estudio de respuesta se mantenga la negatividad.

b) Intervalo de 18 meses; se trata de una paciente con un LNH variante linfocítica, estadio IV, IPI 3, dependiente para los desplazamientos y residente en una población alejada del centro sanitario que dispone la PET. En el transcurso de la enfermedad se procede al cambio del clínico que la sigue y se realiza un traslado a otra unidad de oncología de referencia; todo esto ocasiona un seguimiento anómalo de la misma que condiciona un retraso en su derivación al centro PET, siendo controlado únicamente con estudio TAC

c) Intervalo de 14 meses; paciente con un LNH del manto, estadio III, IPI 3. Durante el seguimiento de la paciente se produce un episodio de ingreso en una unidad de cuidados intensivos por una neumonía grave con un segundo episodio, tras la

resolución del anterior, de broncoespasmo que requirió la colocación de una endoprótesis; eventos que justifican el retraso en la derivación de la paciente al centro PET para evaluación de su enfermedad oncológica.

**Figura 12:** Intervalo en meses transcurrido desde la realización del estudio de valoración de respuesta hasta el de seguimiento.

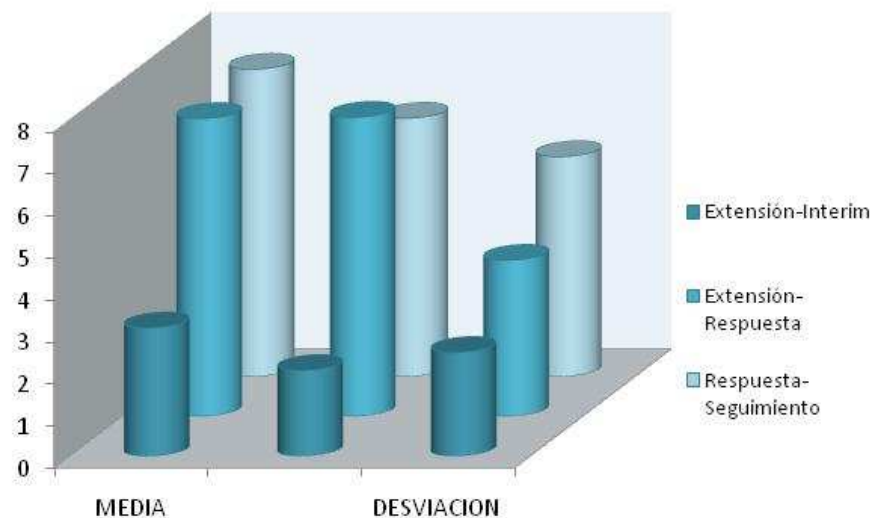


Estudiamos los pacientes extremos que se desvían de la media (*figura 12*); con respecto a los mismos, y dando como un valor medio un tiempo de 7 meses, obtenemos:

a) Intervalo de 22 meses; paciente con un LNH DCGB con un estadio II, IPI 4, que tras la valoración de respuesta se revisan las TAC realizadas a la paciente sin observarse cambios en una adenopatía ilíaca que se había estado informando desde el inicio, por lo que se duda de su significado patológico, calificándose el hallazgo de resto ovárico/fibrosis quirúrgica. Con este nuevo diagnóstico se deniega la solicitud de una nueva PET de seguimiento en dos ocasiones consecutivas. Doce meses más tarde, en un control con TAC se detecta una lesión no visualizada hasta ahora por lo que se recomienda PET de control que, en esta nueva situación, sí llega a hacerse.

b) Intervalo de 18 meses; se trata de una paciente con un LNH anaplásico, estadio IV e IPI 3, que es visitada en consultas de oncología en su lugar de residencia (Menorca) y se deriva para PET a Mallorca. Como hemos visto en otras ocasiones, estos pacientes que requieren de grandes desplazamientos, presentan demoras en la solicitud de las pruebas y en su realización. Por parte del clínico, en caso, como este, de una PET previa negativa, opta por alargar el momento de la siguiente exploración, realizándoles un seguimiento estricto mediante TAC y datos analíticos (que ocasionan mejor calidad de vida al paciente).

c) Intervalo de 16 meses; es el caso de una paciente afecta de un LNH DCGB, estadio I, IPI 2, y es derivada desde un oncólogo privado, y por tanto la PET debe ser autorizada por la entidad aseguradora de la paciente. Se solicita información al centro pertinente con respecto a la conveniencia o no de realizar con PET el estudio de seguimiento y se acude a técnicas ya estandarizadas para el mismo. Sólo después de los datos aportados por su oncólogo acerca de la conveniencia se consigue realiza la exploración.



**Figura 13:** Gráfico intervalo resumen de los tiempos transcurridos entre cada exploración.

Según los datos recogidos en la *figura 13* vemos que se mantiene el aumento progresivo del tiempo transcurrido entre cada una de las exploraciones según el protocolo sugerido al clínico y objetivo de la tesis. La media en cuanto a los estudios de extensión hasta el de valoración de respuesta precoz es la menor (pese a que es un poco superior a los dos meses, que es lo propuesto en la línea del estudio que estamos llevando a cabo; siendo la mediana la que mejor refleja el resultado esperado), por detrás de este valor tenemos el tiempo transcurrido desde el estudio de extensión hasta el de valoración de respuesta tras finalizar el tratamiento y, con poca diferencia, pero unos meses por detrás, el estudio realizado desde la valoración de respuesta hasta el de seguimiento.

A la vista de los resultados realizamos una aproximación de las posibles causas que justifiquen el retraso en la realización de la segunda PET asumiendo que el tiempo transcurrido desde un ciclo de quimioterapia hasta el siguiente es de 15 días y por tanto no debería ser superior a 1 mes en circunstancias normales de seguimiento del protocolo; como causas principales nos encontramos con problemas en cuanto a la accesibilidad a la técnica y los trámites que deben asumir las peticiones de estas pruebas en su autorización para su posterior realización lo que supone un retraso en su ejecución por parte del médico nuclear y por otro lado, en el orden de frecuencia, una causa de etiología iatrogénica por parte del paciente es el retraso en la administración del segundo ciclo de quimioterapia debido a las neutropenias provocadas tras el primero y la indisposición clínica del paciente para recibir de nuevo un tratamiento citostático de este calibre.

#### 4.6. Relación del SUV con respecto al IPI

Relacionamos el valor del SUV con respecto a los distintos grados de IPI (*figura 14*) obteniendo como resultado que la media del SUV aumenta a medida que el IPI, con unos valores de SUV de 5.4 para el IPI 1, de 5.7 para un IPI 2, de 6.5 para un IPI 3 y un SUV medio de 9.7 para un IPI 4.

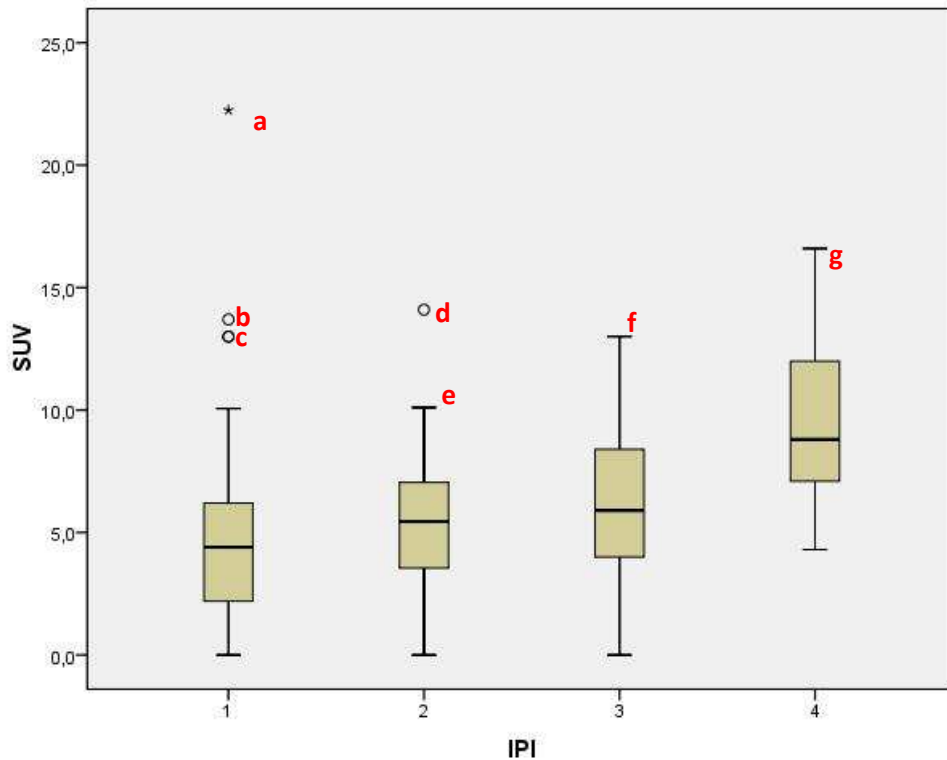
**Figura 14:**

Gráfico resumen de los valores del SUV con respecto al IPI inicial calculado por el clínico que lo remite.

	IPI 1	IPI 2	IPI 3	IPI 4
<b>media SUV</b>	5,4	5,7	6,5	9,7
<b>desvest SUV</b>	5,4	3,0	3,4	3,8
<b>mediana</b>	4,4	5,45	5,9	8,8
<b>cuartil 0</b>	0	0	0	4,3
<b>cuartil 0.25</b>	2,2	3,725	4,025	7,1
<b>cuartil 0.5</b>	4,4	5,45	5,9	8,8
<b>cuartil 0.75</b>	6,2	6,875	8,075	12
<b>cuartil 1</b>	22,25	14,1	13	16,6



Calculamos a su vez los cuartiles obteniendo como resultado que para un IPI 4 existe un valor específico de SUV de 4.3 por debajo del cual no existe ningún paciente en el mencionado estadio; dato específico que pensamos de gran relevancia.



**Figura 15:** Diagramas de cajas o Box Plots relacionando SUV con el IPI.

Utilizando el programa estadístico SPSS, y con los datos obtenidos de calcular el SUV de cada paciente y los IPI clínicos de los mismos obtenemos los diagramas de cajas o box plots (*figura 15*) que nos muestran un número de casos de 25 pacientes con un IPI 1, 24 con un IPI 2, 26 con IPI 3 y únicamente 9 pacientes con un IPI 4.

Los pacientes que se sitúan en los extremos, desviándose de la media son:

- **IPI 1 (un SUV medio de 5.4):**

- o a) SUV de 22. Se trata de una mujer de 77 años y un LNH DCGB con un estadio IV e IPI 1 que cursa con una gran masa metabólica abdominal.

- b) SUV 13,7. Varón de 67 años, extranjero, con un LNH DCGB estadio IV e IPI 1, con afectación desde el inicio de la enfermedad tanto a nivel supra como infradiafragmática, de bazo y ósea.
- c) SUV 13. Paciente joven, de 31 años con un LNH plasmoblástico, con un estadio III e IPI 1, con afectación supra e infradiafragmática. Se le realiza estudio de valoración de respuesta precoz tras el cuarto ciclo que objetiviza ausencia de enfermedad.

En todos ellos, por tanto podemos destacar, que se ven afectos de forma múltiple, en localizaciones supra e infradiafragmática y presentan desde el inicio un estadio avanzado de la enfermedad.

**- IPI 2 (SUV medio de 5.7):**

- d) SUV de 14,1. Paciente de 65 años con un LNH DCGB estadio III, afectación infradiafragmática que persiste en el estudio de interim y se negativiza en el de respuesta porque se le propone un cambio de esquema terapéutico y acepta las indicaciones médicas.
- e) SUV de 10.1. Mujer de 77 años con un LNH tipo gástrico y otra patología benigna concomitante (hipertiroidismo, síndrome depresivo e hipertensión arterial), con un estadio IV con LDH aumentada.

En cuanto a la discusión posible, persiste la coincidencia es que se tratan de estadios avanzados de la enfermedad.

**- IPI 3 (SUV medio de 6.5):**

- f) SUV 13. Mujer de 80 años, con un LNH DCGB en estadio II con una gran masa hipermetabólica abdominal y LDH aumentada. Tras el estudio de valoración de respuesta precoz después del 2º ciclo se negativiza y persiste negativo en el estudio de seguimiento.

Y por otro lado existen otros que también se desvían de la media, sin ser los extremos que nos parece importante mencionar:

- SUV 12,8. Paciente mujer de 33 años de edad, con un LNH DCGB estadio III con masa mediastínica, que dado que tiene un familiar en el ámbito de la sanidad, se realizan todos los seguimientos con PET. Cursa con múltiples recidivas, y con un trasplante de médula ósea (TAMO) pese a lo cual, en el estudio de seguimiento, persiste la enfermedad.
- SUV 11,05. En este caso es una mujer de 56 años, que tiene como antecedente personal una neoplasia de mama y que se le diagnostica posteriormente, por una masa paraespinal, un LNH DCGB, con un estadio III y una masa retroperitoneal, que por la anatomía patológica se descarta recidiva de su primario de mama.
- SUV 11,6. Varón de origen inglés, de 67 años de edad, residente en Mallorca y tratado en un centro privado, con un LNH folicular, estadio IV, con afectación inicial retroperitoneal, que en el curso de la enfermedad cursa con metástasis pulmonares, es decir, de órganos sólidos.
- SUV 12,5. Varón de 61 años, con un LNH variante folicular, con un estadio III, y gran masa hipermetabólica mediastínica y mesentérica. Pese a la cantidad de enfermedad que se detecta en el inicio, el curso de la misma es excelente llegando a la remisión completa, que mantiene en el momento actual.

En este caso no solo detectamos un estadio alto (III o IV) del LNH, sino que en todos ellos existe debut con gran masa hipermetabólica, en situación mediastínica o abdominal.

- **IPI 4 (SUV medio de 9,7):**

- g) SUV 16.6. Varón de 72 años de edad, con un LNH DCGB estadio IV, que debuta con una masa mediastínica abdominal y enfermedad colónica, de órganos sólidos. Se le realiza estudio de valoración de respuesta precoz que resulta positivo pero con disminución de la captación con respecto al estudio

inicial por lo que no se modifica el esquema terapéutico, y se consigue alcanzar la respuesta completa en el estudio de respuesta al tratamiento. No disponemos de un estudio de seguimiento posterior que justifique, en este caso, el cambio de línea de tratamiento.

Y otros de similares características:

- SUV 13. Varón de 72 años de edad, con un LNH del manto, estadio IV y LDH aumentada, masa supradiaphragmática que se negativiza en el estudio de interim pero recidiva en el estudio de valoración de respuesta.
- SUV 12. Mujer de 62 años de edad, con un LNH DCGB, estadio III y LDH aumentada; que cursa con una masa retroperitoneal y afectación esplénica que negativiza todo tras los dos primeros ciclos de quimioterapia.
- SUV 11. Mujer de 56 años con un LNH DCGB rico en células T, estadio III y con gran masa mediastínica, así como voluminosa afectación infradiaphragmática. Presenta desde el inicio un mal control de su enfermedad, con afectación ósea acompañante. En ninguna de las PET que se le realizan se objetiva remisión completa, pese a que se le cambia el esquema terapéutico en un intento por controlar la evolución de la misma.

Caso o situación similar a la que nos hemos encontrado en los pacientes con un IPI 3.

#### **4.7. Valoración del SUV como predictor de respuesta**

Calculamos a su vez la disminución de SUV después del 2º ciclo de quimioterapia, para calcular la efectividad del tratamiento inicial propuesto.

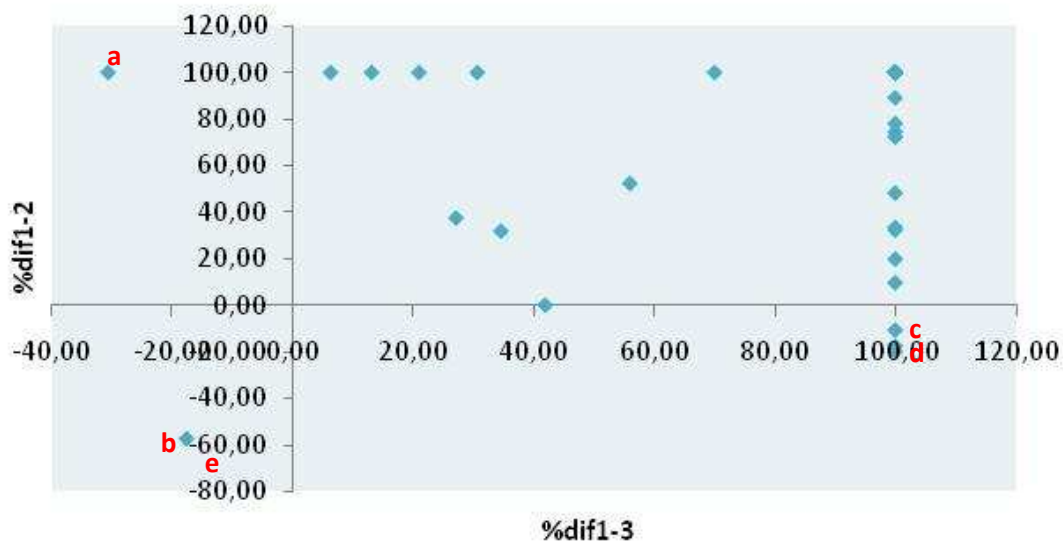
% disminución	casos	%
0-10	7	9,1
10-20	1	1,3
20-30	0	0,0
30-40	4	5,2
40-50	1	1,3
50-60	1	1,3
60-70	0	0,0
70-80	3	3,9
80-90	1	1,3
90-100	59	76,6
<b>efectividad de la quimio</b>		

---

**Tabla 7:** Datos estadísticos porcentuales de disminución del SUV para los distintos IPI obtenidos.

---

Establecemos una relación entre el SUV en los pacientes respondedores (negativización de la PET después del tratamiento, es decir, en la tercera PET) tras el 2º ciclo de quimioterapia, con respecto a los no respondedores, con el fin de determinar el valor pronóstico de la PET interim o de valoración de respuesta precoz en base al dato numérico de tasa metabólica. Obtenemos una media del SUV de  $1.12 \pm 2.06$  en los pacientes que responden tras el 2º ciclo de quimioterapia, frente a una media de SUV de  $2.55 \pm 3.35$  en los que no responderán posteriormente (todo ellos controlado de forma evolutiva) (*figuras 16 y 17*). En cuanto al porcentaje de disminución del SUV, para los respondedores es de  $77.96 \pm 38.88$  y en los no respondedores  $36.48 \pm 46$ .



**Figura 16:** comparación del porcentaje de disminución del SUV entre la primera-segunda PET y la primera-tercera PET.

Los datos que se desvían de la media son:

- %dif 1-3:
  - o a) Porcentaje de disminución del SUV en el punto (-30,68). Varón de 55 años de edad, con un LNH DCGB, estadio III e IPI 4 que cursa con masa mediastínica y adenopatías retroperitoneales. Negativiza el estudio de valoración de respuesta precoz pero recidiva en el estudio posterior de respuesta tras finalizar la quimioterapia.
  - o b) Porcentaje de disminución del SUV en el punto (-17,65) Mujer de 43 años con LNH tipo MALT, estadio III e IPI 3, con gran masa hipermetabólica abdominal y afectación ósea detectada en el estudio PET de extensión. Se valora de forma precoz obteniendo una PET positiva y sin cambio de esquema terapéutico. En el estudio de valoración de respuesta completa

persiste enfermedad cambiando entonces el tipo de quimioterapia. En el estudio de seguimiento sí se detecta ausencia de enfermedad.

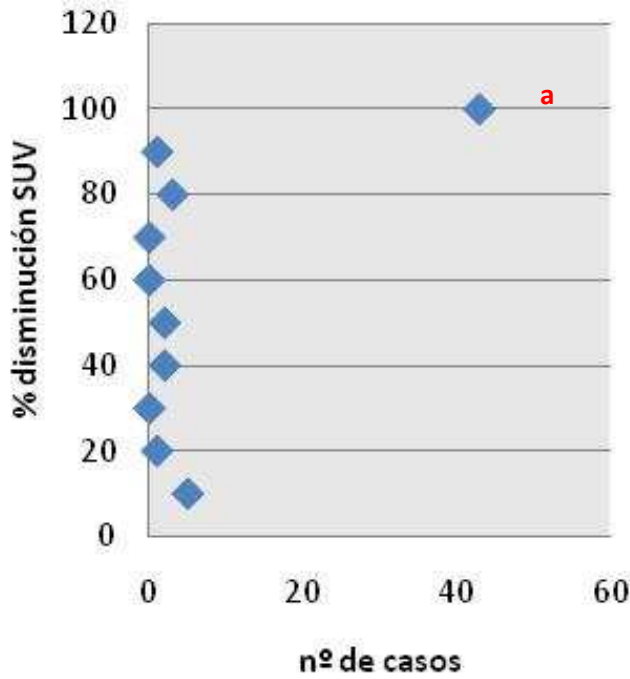
Como característica común de todos ellos, visualizamos un IPI elevado dado por el clínico, un estadio avanzado desde el inicio de la enfermedad y la existencia de masa adenopática y residual.

- % dif 1-2:

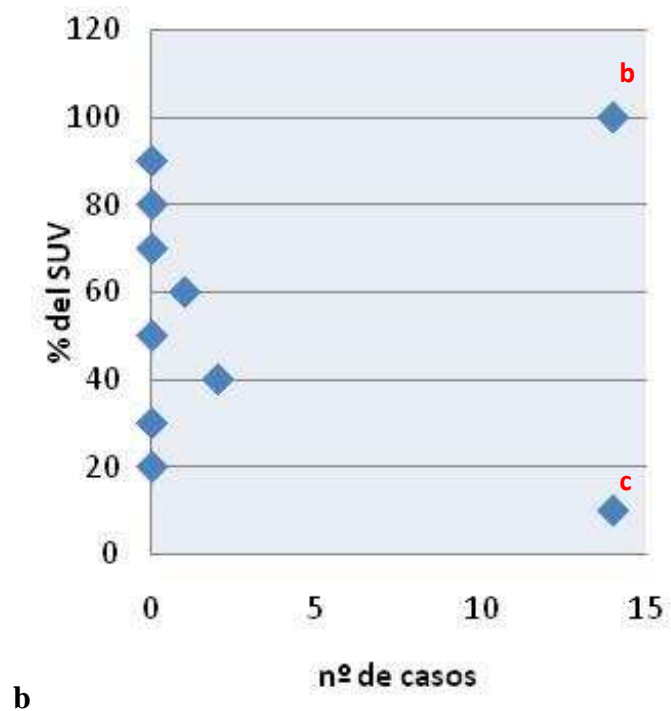
- c) Porcentaje de disminución del SUV en el punto (-10,71). Paciente varón de 15 años de edad, con un LNH DCGB, estadio III e IPI 3, que debuta con masa mediastínica bilateral. Se le administran 3 ciclos de quimioterapia tras los cuales la PET persiste positiva por lo que se decide cambiar el esquema terapéutico pese a lo cual se mantiene la positividad de la exploración y tratamiento de consolidación, por disminución del tamaño de la masa con TAMO, lográndose la negatividad de la PET que se confirma con un estudio de seguimiento posterior.
- d) Porcentaje de disminución del SUV en el punto (-20). Mujer de 17 años de edad con un LNH DCGB, estadio IV e IPI 3 con masa mediastínica, masa Bulky y afectación extramedular en bazo y mamas. Tras una PET interim positiva se decide cambiar el esquema terapéutico y realizar un autotransplante consiguiéndose la negatividad de la exploración PET.
- e) Porcentaje de disminución del SUV en el punto (-57,35). Mujer de 43 años con LNH tipo MALT, estadio III e IPI 3, con gran masa hipermetabólica abdominal y afectación ósea detectada en el estudio PET de extensión. Se valora de forma precoz dando una PET positiva y no se realiza cambio del esquema terapéutico. En el estudio de valoración de respuesta completa persiste enfermedad cambiando entonces el tipo de quimioterapia. En el estudio de seguimiento sí se detecta ausencia de enfermedad.

Mantenemos las mismas características de los pacientes que se desvían de la media: siguen siendo pacientes con estadios avanzados, con IPI alto y en un 50% de ellos existe masa adenopática en el inicio y se remiten para valoración de masa residual tras el tratamiento.

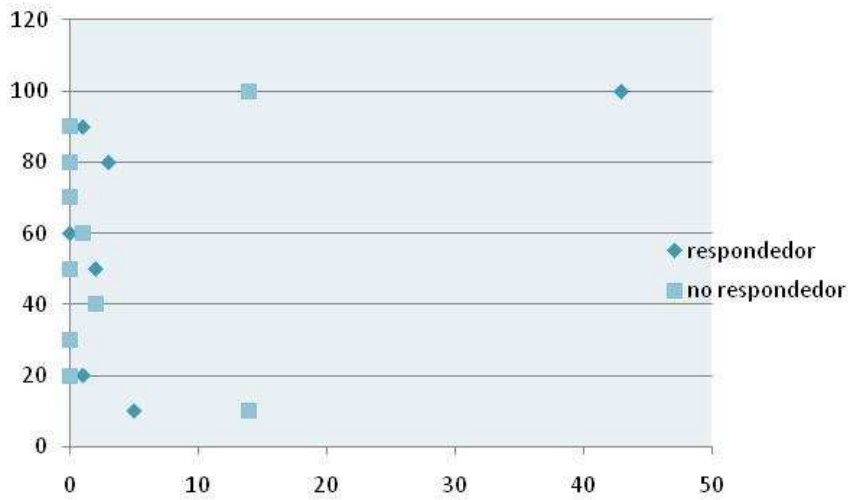




**Figura 17:** comparación del porcentaje de disminución del SUV entre los respondedores (a) y no respondedores (b) después del 2º ciclo

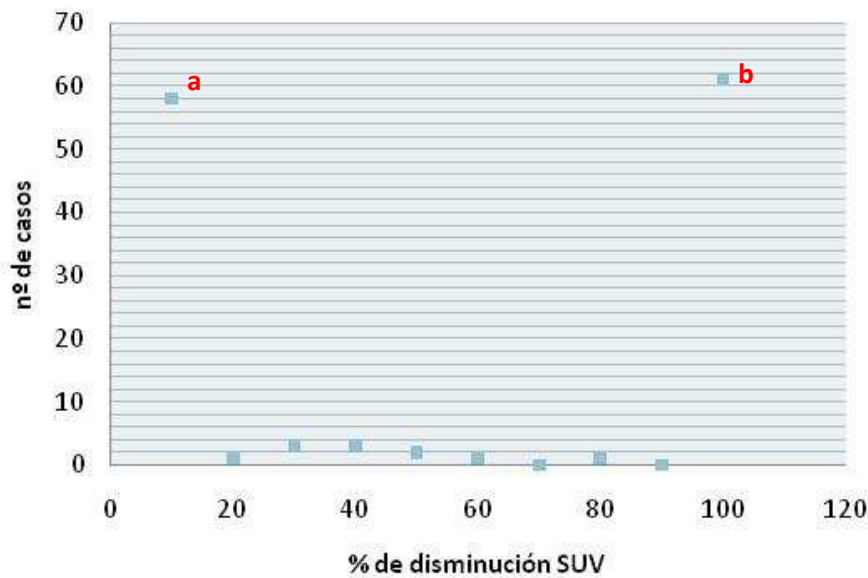


Entre los que responden (*figura 17 y 18*), vemos que 43 de los 57 casos tienen un porcentaje de disminución del SUV del 100% (a), y entre los 31 que no responden 14 de ellos presentan una disminución del 100% (b) y otros 14 solo del 10% (c) y pese a esta respuesta inicial, aunque escasa, luego tiene una recaída objetivizada en el estudio de valoración de respuesta al tratamiento.



**Figura 18:** comparación del SUV entre los respondedores y no respondedores después del 2º ciclo

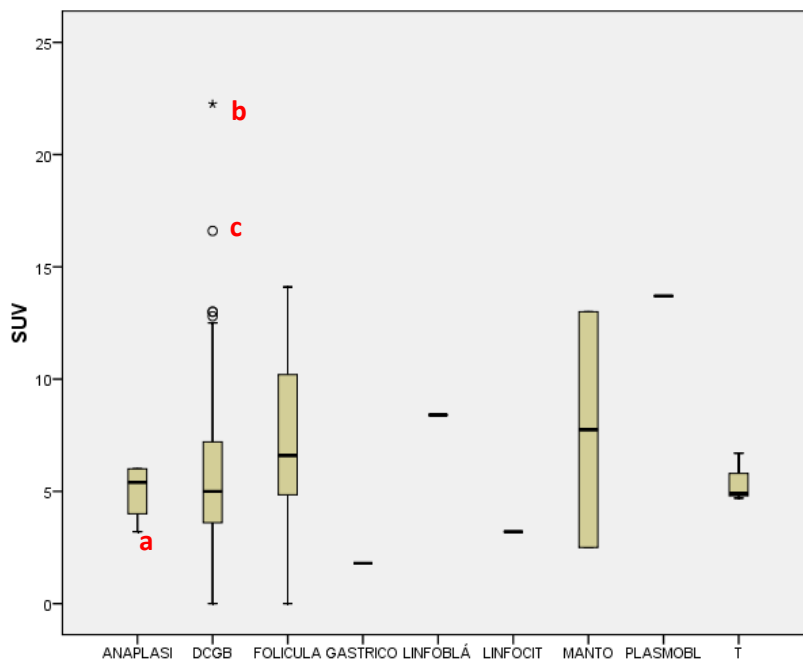
Y a su vez calculamos también la disminución del mismo tras el tratamiento recibido (disminución del SUV de la 1ª PET con respecto a la 3ª PET), detectándose menor variabilidad en el valor del SUV y además un menor porcentaje en la disminución.



**Figura 19:** porcentaje de disminución del SUV tras el 3º ciclo con respecto al SUV inicial.

Evaluando la respuesta después del tercer ciclo (*figura 19*), 58 presentan una disminución del SUV del 10% con respecto al SUV inicial (a), y 61 pacientes una disminución del 100% con respecto al SUV inicial, en un total de 130 pacientes. Con esto podemos concluir, que más del 50% de los pacientes presentan una disminución del 100% del SUV, no siendo un dato específico ya que con menores tasas de disminución del SUV obtenemos una respuesta en el tiempo similar.

Con el fin de identificar aspectos funcionales, de calidad de imagen y respecto a valores cuantitativos de relevancia en las distintas fases de la enfermedad (estadiaje inicial, valoración de respuesta precoz y de repuesta tras tratamiento y en la fase de seguimiento) mediante la PET, establecemos relación del SUV, como dato cuantitativo de consumo glicolítico, según el grado histológico del linfoma.

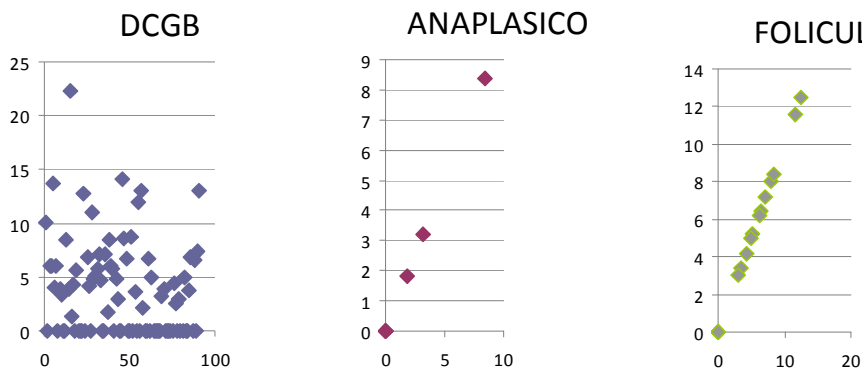


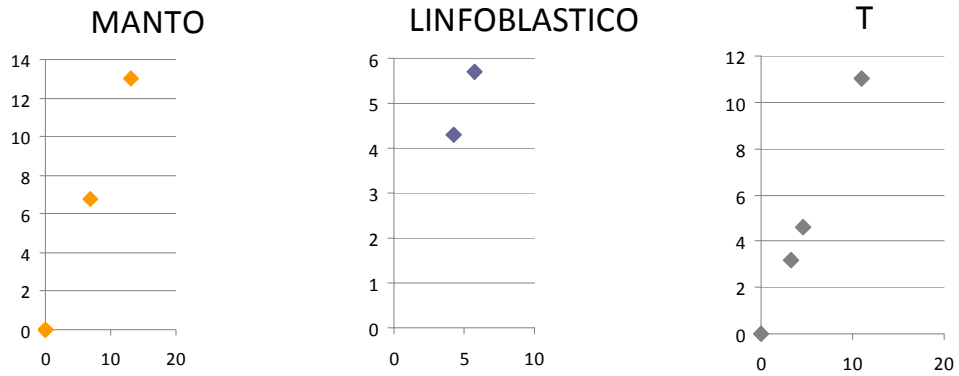
**Figura 20:**  
*diagrama de cajas  
o Box Plot para  
estudio del SUV  
según el tipo  
histológico*

Obtenemos (*figura 20*):

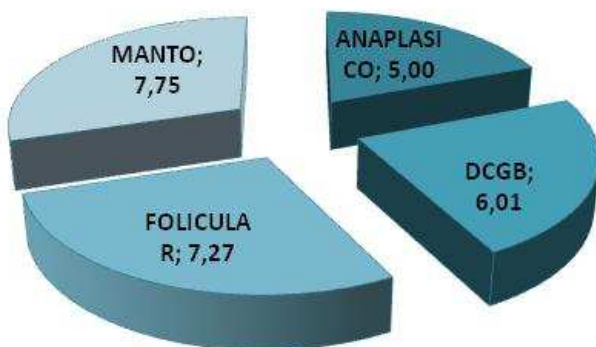
1. Un SUV medio de 5 para el linfoma de tipo anaplásico (N: 4), con un valor mínimo de 3.2 (a), por debajo del cual no existe captación en este tipo de histología, y que en nuestras series es un valor específico de linfoma anaplásico.

2. SUV medio de 6.01 para el linfoma no Hodgkin difuso de célula grande tipo B (N: 54), con un valor extremo de 22.25 (b), en una paciente mujer de 77 años con un LNH DCGB estadio IV e IPI 1 y (c) SUV de 16.6 en un paciente de 72 años también con un LNH DCGB en estadio IV e IPI 4 con masa abdominal, que en el interim sigue resultando positiva la exploración sin evidenciarse un cambio de esquema terapéutico pese a lo cual negativiza la tercera PET y la de seguimiento. En el caso del LNH tipo DCGB vemos que existe gran variabilidad del SUV, sin detectar un valor específico para este tipo de histología.
3. En el folicular (N: 15) el comportamiento es similar al DCGB en cuanto a que no disponemos de un dato específico de SUV que correlacionemos con este tipo histológico, y en cuanto a la gran variabilidad. Sí cabe destacar que el SUV medio es mayor<sup>43</sup> con un valor de 7.27, pese a que en ningún caso este valor supera al alcanzado con el DCGB.
4. En el caso de los linfomas de tipo gástrico, linfoblástico y linfocítico (N:1, en los tres casos) no podemos dar un resultado fiable dado el escaso número de pacientes disponibles.
5. El linfoma tipo MANTO (N: 2) tampoco es resolutivo, aceptando gran variabilidad, sesgada por el escaso número de pacientes. Un SUV medio de 7.75 con un valor mínimo de 4.7.
6. Y por último evaluamos la captación metabólica del LNH tipo T (N: 5), con un SUV medio de 6.26. Serie poco representativa ya que a dos de estos pacientes no se le solicita estudio de extensión inicial.



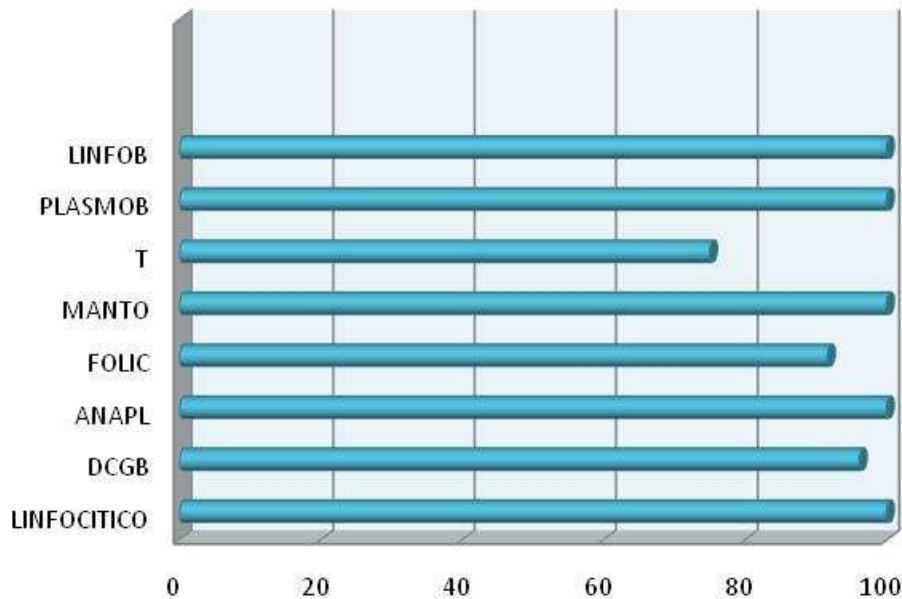


**Tabla 8:** Tablas de dispersión del SUV según el tipo histológico



**Figura 21:** SUV medio al diagnóstico según grado histológico

Obtenemos un porcentaje de PET positivo del 96% en el caso del DCGB, 100% en el anaplásico, 91.67% para el folicular, 100% para el tipo MALT, del manto, y plasmoblástico que, con referencia a los datos bibliográficos consultados y publicados hasta el momento, confirmarían nuestras series; excepto en el caso del marginal para el cual hemos obtenido un dato sesgado dado el escaso número de pacientes que disponemos y hemos estudiado con este tipo histológico.



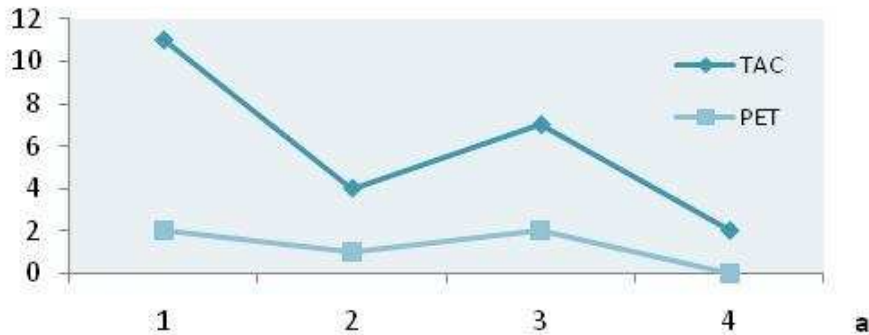
**Figura 22:** Porcentaje de PET positivas según tipo histológico: linfoblástico (n: 100%), plasmoblástico (n: 100%), tipo T (n: 75%), del manto (n: 100%), folicular (n: 91.67%), anaplásico (n: 96.15%), DCGB (n: 96,15%) y el linfocítico (n: 100%).

#### 4.8. Evaluación de los territorios afectados

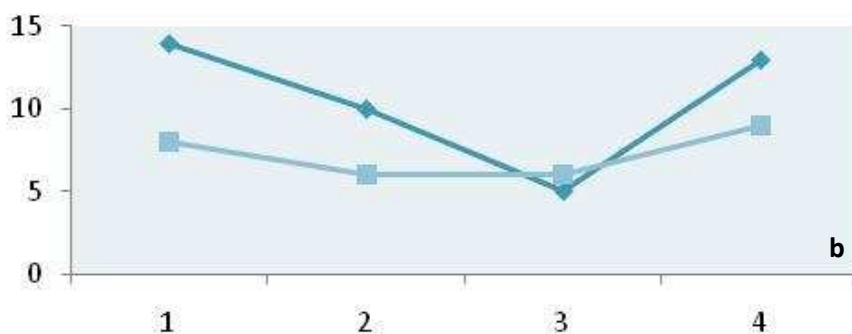
Agrupamos los territorios que se detectan tanto con PET como con TAC en los distintos momentos de la enfermedad y establecemos gráficos acerca de la frecuencia en los mismos; se reflejan en las tablas siguientes los territorios más frecuentemente afectados que se visualizan con cada una de las técnicas y en cada fase de la enfermedad.

En todos ellos existe discordancia en el número de casos que se detectan con cada una de las exploraciones, obteniéndose como resultado que, si evaluamos de forma independiente los territorios afectos, es la TAC la que parece visualizar mayor número de casos en las diversas localizaciones; si embargo en la valoración de ausencia de territorios afectados, es la PET la que está por encima de la TAC. En la valoración de la

infiltración ósea, tras el estudio de estadiaje inicial, ambas técnicas se igualan en la detección de casos.

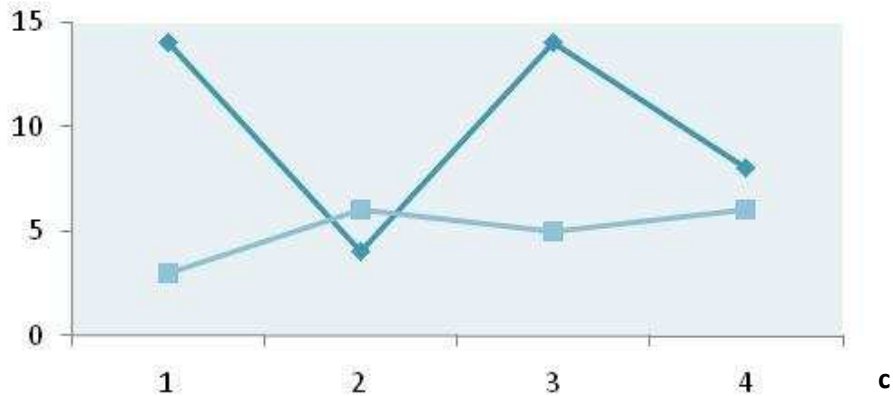


a) Comparamos el número de pacientes que tiene afectación laterocervical en el estudio de TAC, con respecto a los que la tiene en el estudio de PET, destacando que a medida que el curso de la enfermedad progresa, este territorio deja de estar afectado de forma exclusiva, siendo el estudio de TAC la que detecta la mayor parte de los casos de este territorio. Con respecto a la evaluación posterior, la no identificación de patología laterocervical con PET se debe a que suele asociarse la captación patológica de la glucosa en este territorio con la suma de otros territorios afectados, lo cual supone un cambio de estadiaje de la PET con respecto a la TAC en la mayoría de los casos.

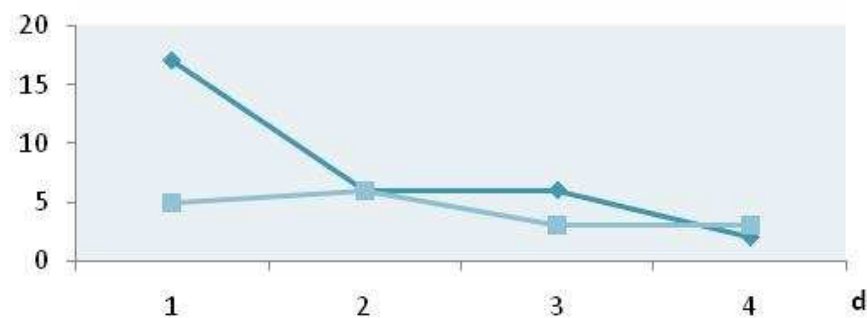


**Figura 23:** correlación de los territorios afectados visualizados en PET con respecto a la TAC en cada uno de los estadios, en las distintas regiones más representativas: a) laterocervical, b) mediastino, c) supradiaphragmático, d) infradiaphragmático, e) supra e infradiaphragmático, f) ósea, g) retroperitoneal, h) órganos sólidos, i) sin evidencia de enfermedad macroscópica (SEEM)

b) se realiza la misma valoración en los pacientes afectados en la región mediastínica resultando, en este caso, una mayor detección de masa mediastínica con TAC que con PET. Ya que, como hemos visto en la valoración de masa residual, la PET es más sensible que la TAC, siendo muchas de las masas residuales visualizadas con TAC no metabólicas y por tanto negativas con PET.

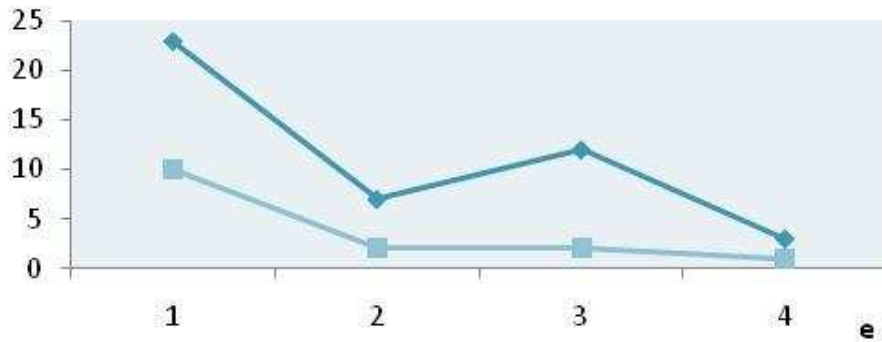


c) en la valoración de los depósitos patológicos de la glucosa a nivel supradiafragmático (que englobaría el primer gráfico de captaciones laterocervicales y otros por encima del diafragma); la técnica PET detecta en mayor proporción esta región, existiendo una marcada variabilidad de carácter no significativo en el estudio realizado con TAC.

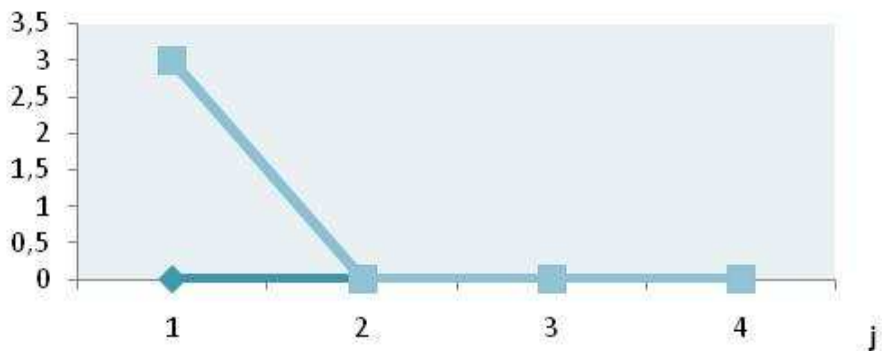


d) hemos valorado también el territorio infradiafragmático en conjunto, obteniendo una notable similitud de la detección de las captaciones patológicas del trazador en esta localización tanto con PET como con TAC; siendo que en el estudio de extensión hemos detectado casos con idéntica problemática que para el territorio laterocervical; una única captación en la TAC ha resultado ser captación múltiple en la PET que ha conllevado un cambio en el estadiaje inicial.

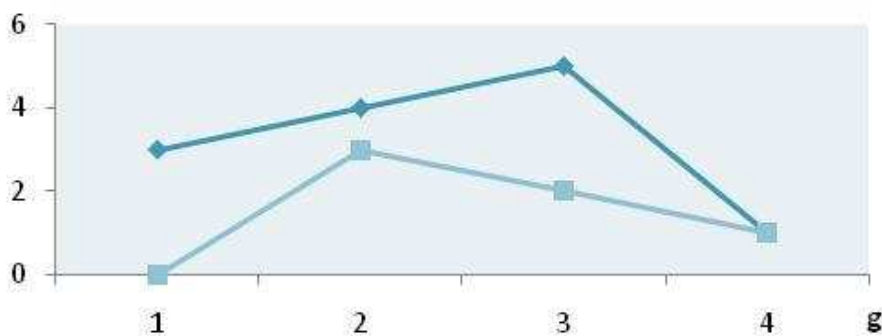




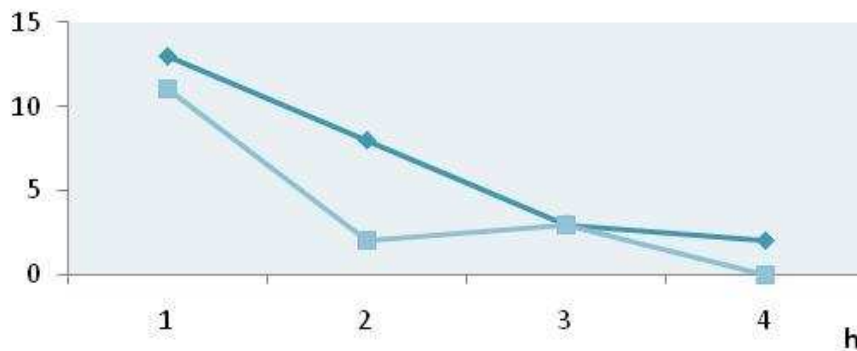
e) en la valoración conjunta supra e infradiafragmática tenemos un comportamiento muy similar en ambas técnicas, por lo que vemos que cuando existe afectación de varios territorios se podría establecer el estado de la enfermedad con cualquiera de las dos técnicas.



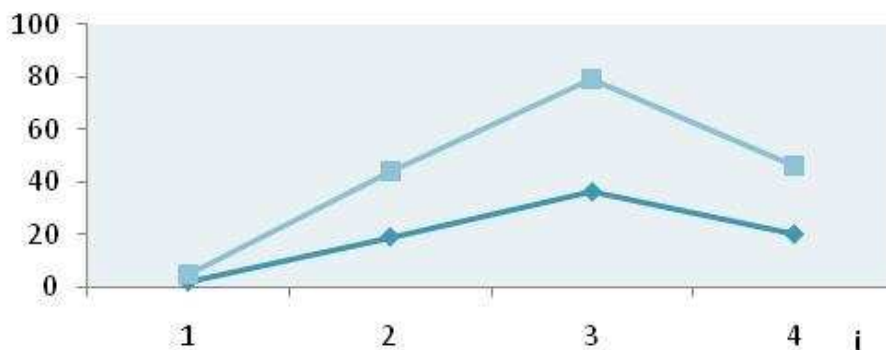
f) para la infiltración ósea aislada (únicamente tenemos 4 casos de esta situación) la TAC presenta una mayor sensibilidad que la PET para el estudio de extensión igualándose en los restantes momentos de la enfermedad, si bien, cuando se pretende establecer el estado de la enfermedad existiendo tanto afectación ósea como en otras localizaciones (j) estos resultados se invierten, siendo la PET de elección para este diagnóstico.



g) la PET para valoración del territorio retroperitoneal presenta unas características similares al comentado en la gráfica de valoración de mediastino. La existencia de masa retroperitoneal con TAC no es representativa de la existencia de enfermedad, por lo que vemos más número de casos que en la PET ya que la PET en muchas de ellas tras haber recibido tratamiento no presentan actividad metabólica activa.



h) en la afectación de órganos sólidos, se solicita PET como confirmación, en la mayoría de los casos, siendo por tanto, la TAC de gran utilidad en prácticamente todos los momentos de la enfermedad.

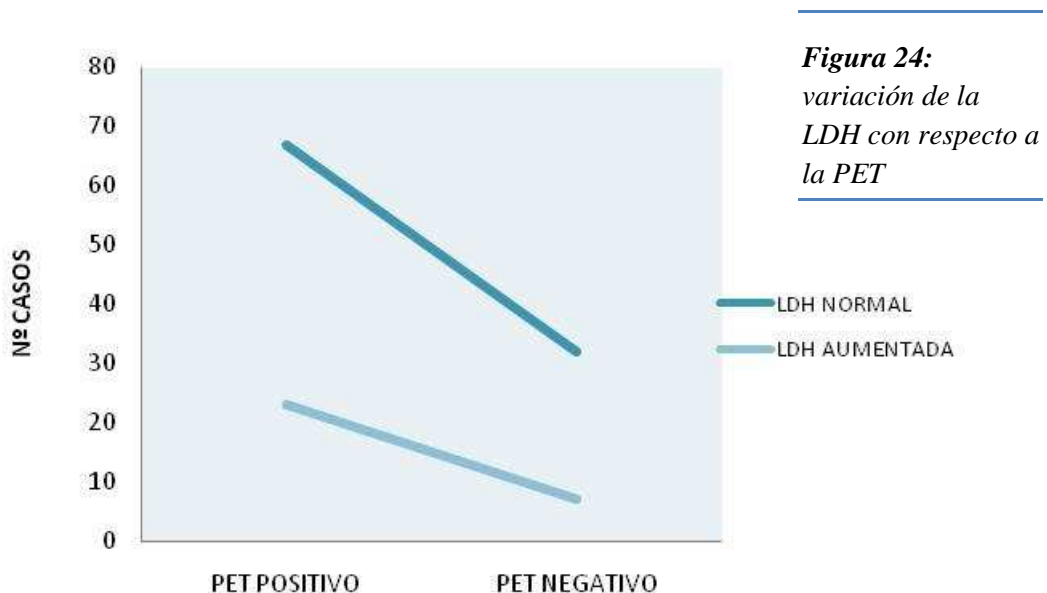


i) y por último evaluamos cada una de las técnicas para la determinación de enfermedad residual (masas residuales) o recidivas tras el tratamiento administrado; vemos que la PET es altamente superior, en cualquier momento de la enfermedad en que exploremos al paciente, con respecto a la TAC; lo cual confirmaría la técnica y el objetivo de esta tesis.

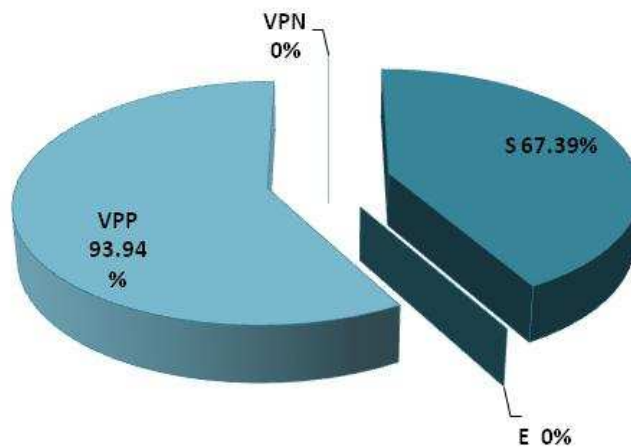
#### 4.9. Valor del SUV con respecto a otras variables

En lo que se refiere a la relación del SUV con respecto a otras variables analíticas de interés tanto en el manejo clínico como en la interpretación de la imagen obtenemos resultados variados en cuanto a su valor como dato absoluto/relativo en el contexto del manejo del paciente y como valores pronóstico de enfermedad aislados o en el conjunto de otros también relacionados.

4.9.1. Respecto a la utilidad de la LDH como factor pronóstico o factor relacionado con el resultado de la PET obtenemos como resultado una escasa sensibilidad (67,39%) y nula especificidad de este valor, con un valor predictivo positivo del 93,94% y un valor predictivo negativo también nulo, por lo tanto solo lo emplearíamos como un dato analítico para calcular el IPI en el conjunto de los factores pronósticos de enfermedad, pero en principio no como algo aislado determinante en el manejo del mismo.



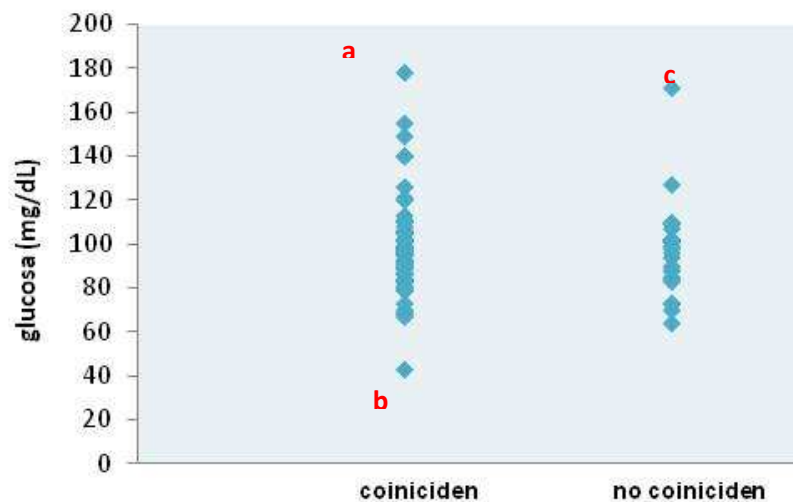
Con respecto a la LDH y el resultado de la PET de estudio de extensión inicial (figura 24: PET positiva con LDH aumentada N=15, PET positiva con LDH normal N=31, PET negativa con LDH aumentada N=0, PET negativo con LDH aumentada N=2), obtenemos que la LDH es una variable independiente del resultado de la PET; y que a medida que se va negativizando la PET, hay menos pacientes que tengan una LDH aumentada; comportamiento que, por otro lado, es similar al que ocurre con la LDH normal y que nos confirma lo dicho anteriormente.



**Figura 25:** valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la LDH.

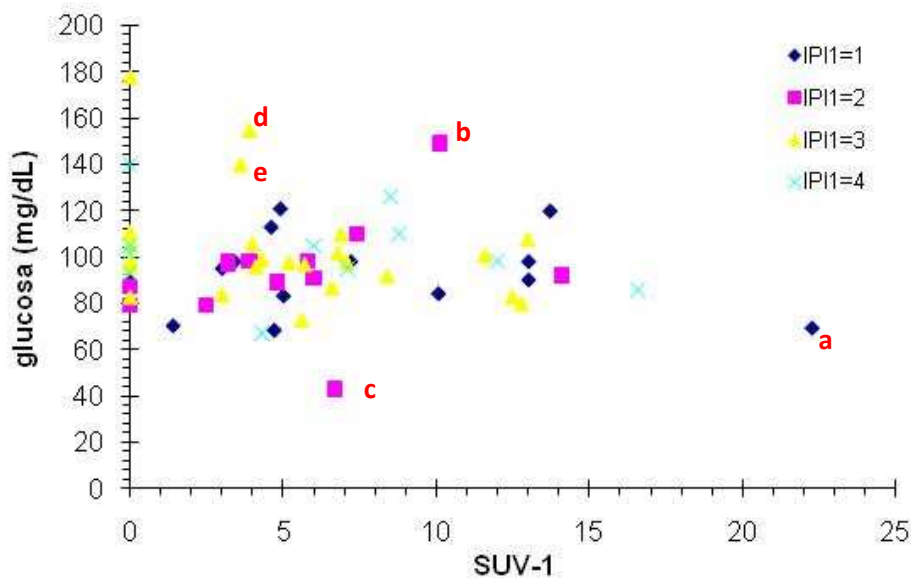
4.9.2. En cuanto a la relación del SUV con la glucemia que presenta el paciente previo a la inyección de la dosis:

**Figura 26:** correlación del SUV con respecto a la determinación de glucemia.



Determinamos el grado de concordancia inicial (en el estudio de extensión) de la PET con respecto a la TAC valorado en función de la glucosa en sangre del paciente (*figura 26*). Con una cifra media de glucosa en ayunas de  $98.5 \pm 21,66$  mg/dl, existe una coincidencia de la PET con la TAC en 63 pacientes, y de no coincidencia en 25 pacientes con una media de glucosa muy similar:  $96.76 \pm 21.04$  mg/dl. En cuanto a los valores extremos que se desvían de la media:

- Glucosa 178; paciente varón de 49 años, con un LNH variante folicular grado 3 con un estadio III. Acude sin haber cumplido las prescripciones con respecto al ayuno
- Glucosas de 43; se trata de un niño de 8 años, con un LNH DCGB estadio II, que en las distintas ocasiones que ha acudido a realizarse la PET presenta cifras de glucemia muy por debajo de lo esperado. Ayuno riguroso, controlado por los progenitores.
- Glucosa 171; paciente mujer de 59 años insulino dependiente y mal controlada de forma habitual de sus glucemias pese a la pauta de insulina. Poco colaboradora y con un grado de ansiedad, ante su enfermedad, elevado.

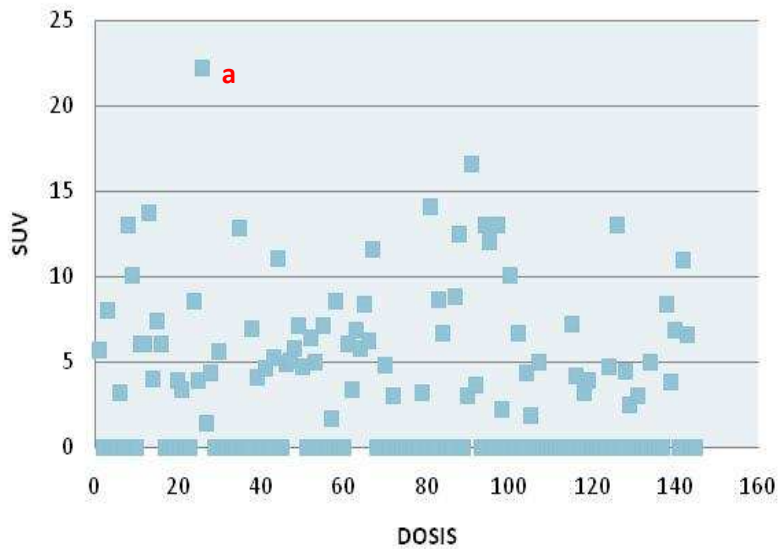


**Figura 27:** curvas de dispersión del SUV con respecto a la determinación de glucemia y en relación con el IPI.

- IPI 1, n: 15. Glucemia media de 91,8 mg/dl. Obtenemos un valor extremo que se desvía de la media (a), y se trata de una paciente mujer de 77 años con un LNH DCGB, una glucemia de 69 y un SUV de 22,25; estadio IV, IPI 1 que está afectada de una gran masa hipermetabólica abdominal.
- IPI 2, n: 13. Glucemia de 93,07 mg/dl. Con dos valores que se desvían algo de la media (b) paciente mujer de 77 años con un LNH tipo gástrico, estadio IV con LDH aumentada e IPI 2, con masa abdominal e infiltración de adenopatías supradiaphragmáticas, con una valoración de respuesta libre de enfermedad pero sin PET de seguimiento posterior y (c) paciente comentado anteriormente: niño de 8 años con un LNH DCGB estadio II e IPI 2.
- IPI 3, n: 24. Glucemia 103.41 mg/dl. Con dos valores que se desvían de la media, (d) paciente con un SUV 3.9, glucemia 155: mujer de 79 años con un LNH DCGB, en estadio II con afectación supradiaphragmática extensa y (e) paciente con SUV 3.6 y una glucemia de 140: mujer de 54 años con un LNH DCGB, estadio II, con afectación retroperitoneal, que se negativiza en el estudio de interim y permanece negativo en los tres estudios posteriores.
- IPI 4, n:14:.. Glucemia 102.45 mg/dl. Sin valores discordantes.

De todos estos datos obtenidos podemos decir que los valores más discordantes se relacionan con un mayor SUV, pero sin encontrarse una relación de ningún tipo con respecto a las dosis de glucemia inicial obtenida.

## 4.9.3. Con respecto a la relación del SUV y la dosis de FDG:



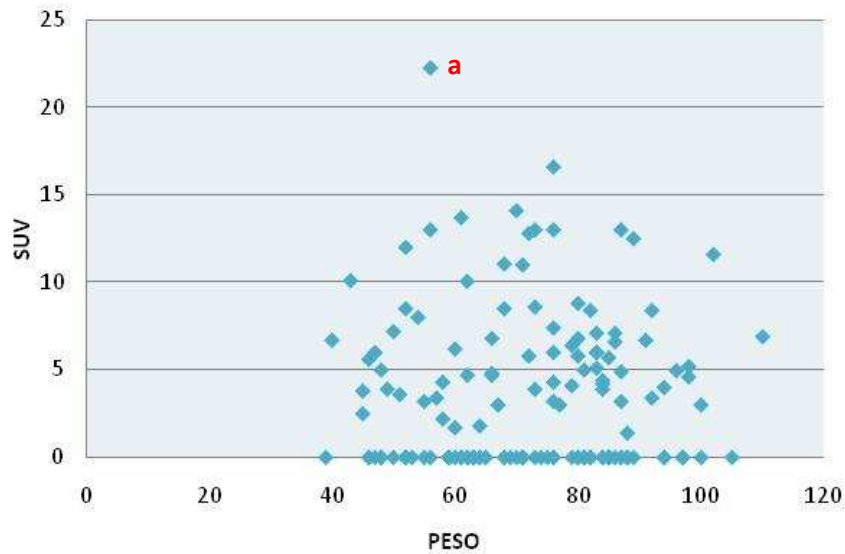
**Figura 28:**  
curvas de  
dispersión del  
SUV con  
respecto a la  
dosis  
administrada.

Se pretende establecer una correlación entre la variable SUV y la dosis administrada al paciente para la realización de la exploración. Realizamos una curva de dispersión (*figura 28*) y detectamos que solo existe un valor extremo (a) que se desvía de la media. Se trata de un paciente ya comentada anteriormente, de 77 años con un LNH DCGB estadio IV e IPI 1, con una LDH normal, y una gran masa abdominal.

Por los resultados obtenidos nos parece que en el conjunto de los 145 pacientes no es un dato significativo del que podamos extraer conclusión apta para tener en cuenta en posteriores estudios.

4.9.4. Un estudio similar es el que hacemos para correlacionar el peso con el SUV obtenido en el estudio de extensión (*figura 29*), obteniendo también un único valor discordante con respecto a la media (a), no representativo, que se trata de la misma paciente que en el caso anterior presenta un SUV muy elevado con una dosis estándar normal y por tanto no concluyente.

**Figura 29:**  
curvas de  
dispersión del  
SUV con  
respecto al  
peso del  
paciente.



#### 4.10. $^{67}\text{Ga}$ en los estudios para valoración de respuesta

De los 145 pacientes incluidos en nuestro estudio, se han hecho únicamente un total de 10 estudios con  $^{67}\text{Ga}$  (14.5%) para valorar respuesta al tratamiento.

De estos 10 estudios realizados, en todos ellos (100%) también se solicitó estudio PET de valoración de respuesta tras el tratamiento.

Ningún estudio de  $^{67}\text{Ga}$  fue resolutivo ni detectó actividad residual en las localizaciones donde previamente existía enfermedad, y en cuanto a los resultados de la PET seis fueron positivas y cuatro negativas.

Calculamos tablas de contingencia de las que resulta una especificidad del 100% con un valor predictivo negativo del 40% de la PET con respecto al galio.

Los escasos estudios que tenemos con  $^{67}\text{Ga}$ , no permiten sacar una conclusión del todo fiable con respecto a la eficacia de la técnica, si bien, estos mismos datos estarían en relación con lo publicado acerca del desuso de la técnica en el momento actual dado la escasa resolución de la exploración y su mínima especificidad.



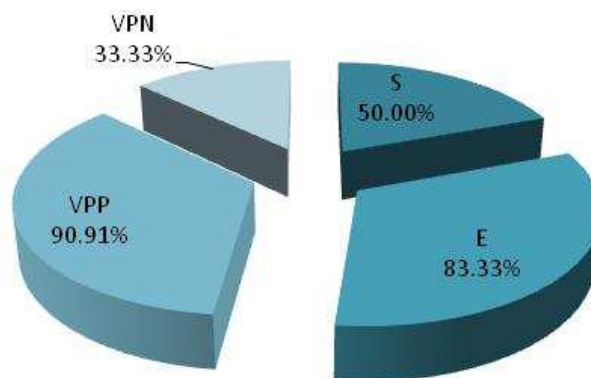
#### 4.11. Valoración con PET de la masa residual

De los 145 pacientes que forman parte del estudio, 56 (38,62%) presentan en la exploración de TAC inicial masa adenopática de localización mediastínica, abdominal o pélvica y de estos pacientes son sólo 37 (66,07%) los que tienen signos hipermetabólicos en la PET de extensión.

Entre estos pacientes 17 presentan remisión completa de la masa inicial con la TAC en el estudio de valoración de respuesta al tratamiento (sin embargo 1 de ellos presentó cambios hipermetabólicos en la localización teórica de la masa residual y otros 5 negativizaron por completo la exploración); de los 20 restantes el 50% tuvieron una PET positiva y otro 50% negativizaron la exploración (con masa presente en el TAC).

Por último calculamos valores de S, E, VPP y VPN de la PET con respecto a la TAC en la caracterización de la masa residual, obteniendo valores de: S 50.00%, E 83.33%, VPP 90.91% y VPN 33.33%. Confirmando la alta especificidad de la PET en la caracterización de la masa residual, ya que un criterio morfológico no aporta información acerca de la posible remisión de la enfermedad, siendo la reducción de tamaño un criterio tardío y no siempre presente, por lo que es necesario aportar datos acerca del metabolismo de dichas masas para la correcta caracterización de las mismas con respecto a remisión de la enfermedad o persistencia de datos macroscópicos indicativos de remisión parcial o ausencia de respuesta.

	MASA SI	MASA NO
<b>PET+</b>	10	1
<b>PET-</b>	10	5
	<b>S</b>	50.00%
	<b>E</b>	83.33%
	<b>VPP</b>	90.91%
	<b>VPN</b>	33.33%



**Figura 30:** tabla de contingencia y gráfico sobre el valor de la PET para la detección de masa residual

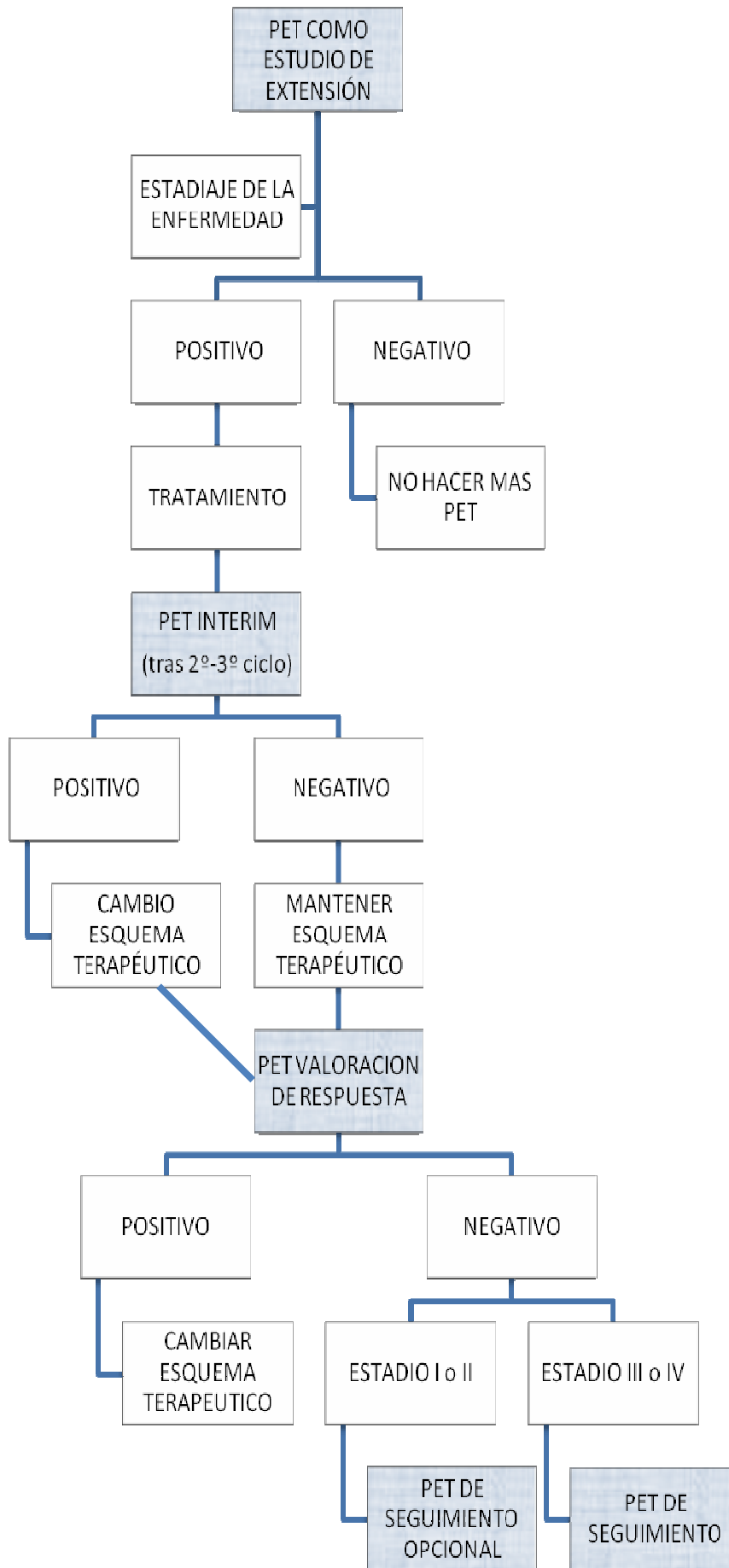
#### 4.12. Algoritmo de manejo

Establecemos por tanto un algoritmo de manejo del paciente afecto de linfoma no Hodgkin, que contemple los resultados obtenidos.

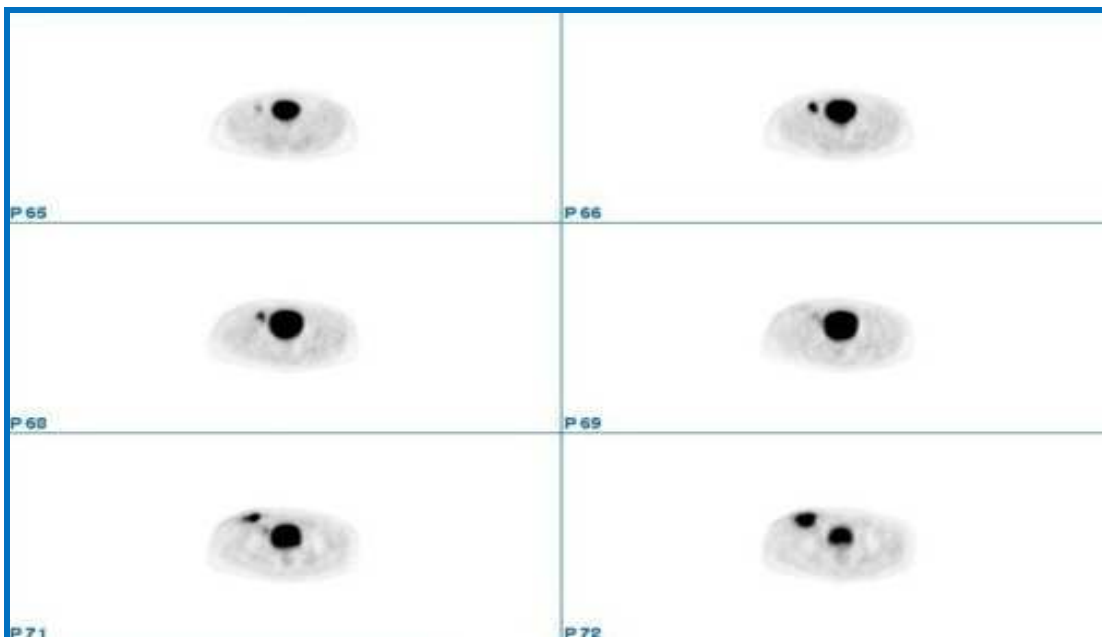
En cuanto a las limitaciones del uso de la PET los falsos positivos se asocian a procesos inflamatorios inespecíficos o a depósitos fisiológicos o en la eliminación de FDG. Las lesiones de pequeño tamaño (< 1cm), o que no muestran suficiente actividad metabólica (lesiones indolentes o de bajo grado) también han podido ser causa de falsos negativos.

La captación de FDG en grasa parda la hemos detectado asociada a pacientes jóvenes y sometidos a mayor estrés. Generalmente la hemos podido identificar dada la posición simétrica de la misma y el ir asociada, en la mayoría de los casos, no solo a lugares donde existen cadenas ganglionares estudiadas de forma sistemática sino que también en otras localizaciones, tales como musculatura paraespinal y paravertebral que nos ha ayudado a orientar estos depósitos como acúmulos fisiológicos; sin embargo esto no nos permite asegurar la negativización de la exploración con un 100% de fiabilidad.

Lo fundamental a la vista de estos depósitos ha sido definir y evaluar la actitud médica y los métodos preventivos ante la posibilidad de captación de FDG en grasa parda y describir los distintos patrones de distribución de la misma en nuestra población. Siempre que ha sido posible a este perfil de paciente joven se les ha administrado una dosis de miorrelajante previa a la inyección intravenosa del radiofármaco y se les ha sometido a una regulación de la temperatura corporal por medio del uso de mantas que colaboraran a disminuir el frío que contribuye a la aparición de estos depósitos. En ocasiones ha sido necesario repetir el estudio mejorando estas condiciones, si bien no es la mejor solución dado que se duplica la radiación recibida por el paciente y el coste que supone para la entidad que la cubre, en ocasiones ha sido el único modo de despistaje ante esta dificultad.

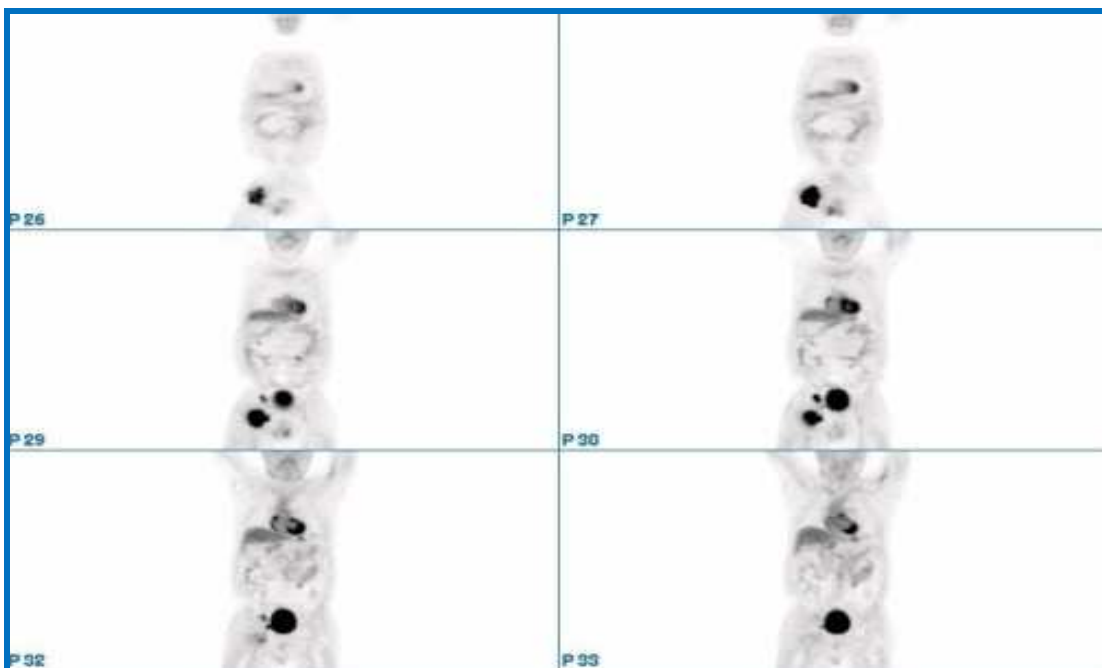


a

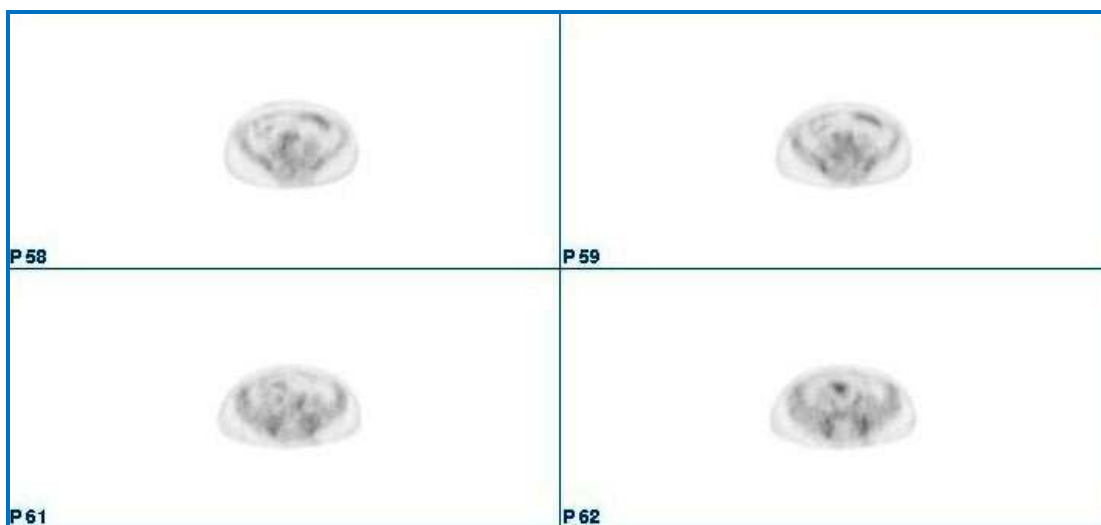


*Figura 31: Mujer de 57 años remitida para estudio de extensión por linfoma no-Hodgkin. Se detecta gran mazacote inguinal derecho, con un SUV de 6,7. (a y b)*

b

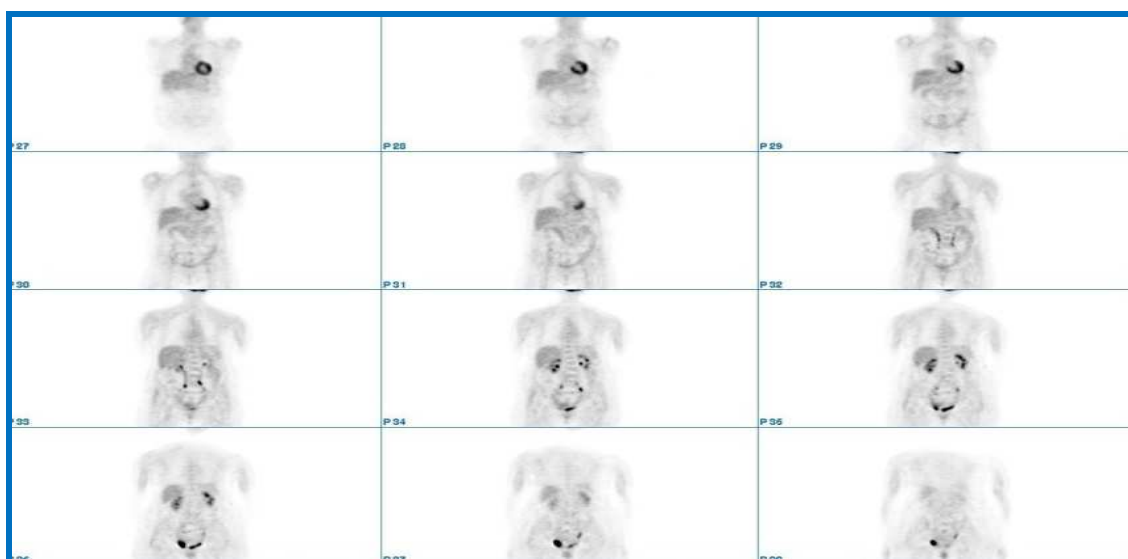


c



*Figura 32: Resolución completa del cuadro tras el tratamiento administrado (c y d)*

d



#### 4.13. Estudio clínico del linfoma no Hodgkin con PET-TAC

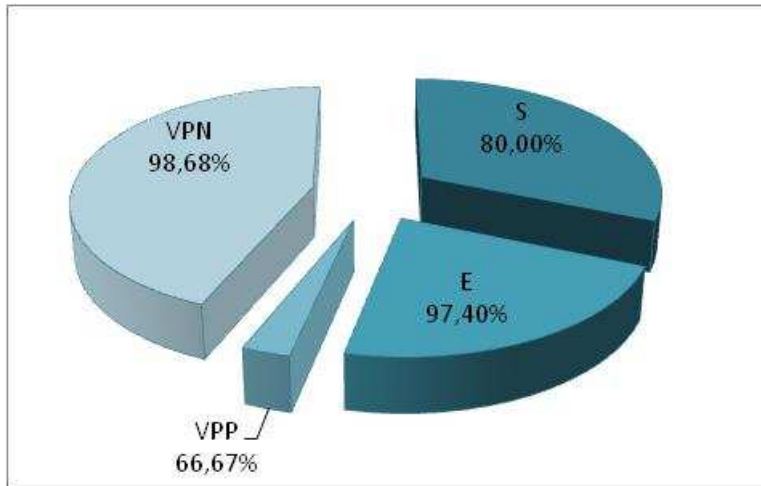
Realizamos una aproximación de estas hipótesis de trabajo con pacientes que tienen las mismas características clínicas y a los que se les realiza un estudio PET-TAC, es decir, un estudio en el que se integra en el mismo equipo ambas técnicas. Obtenemos los siguientes datos:

Realizamos un total de 235 exploraciones PET-TAC (78 estudios de extensión, 33 de valoración de respuesta precoz, 81 de respuesta al tratamiento y 43 de seguimiento).

Se calcula la tasa de coincidencia de la PET-TAC con respecto a la TAC en los distintos momentos de la enfermedad, obteniéndose unos valores del 55.1% de coincidencia de la PET con respecto a la TAC, con unos valores de discrepancia del 18.2%, 18.2%, 40%, 64.5% para cada uno de los estadios; del 39.2% en el estudio de valoración de respuesta precoz, 59.3% en el de valoración de respuesta tras quimioterapia, y del 52.3% para el estudio de seguimiento. Obteniéndose una menor discrepancia de la PET-TAC con respecto a la PET en el estudio de extensión, lo cual significaría una mejor aproximación al estadiaje real de la enfermedad con esta técnica que solo con PET o solo con TAC.

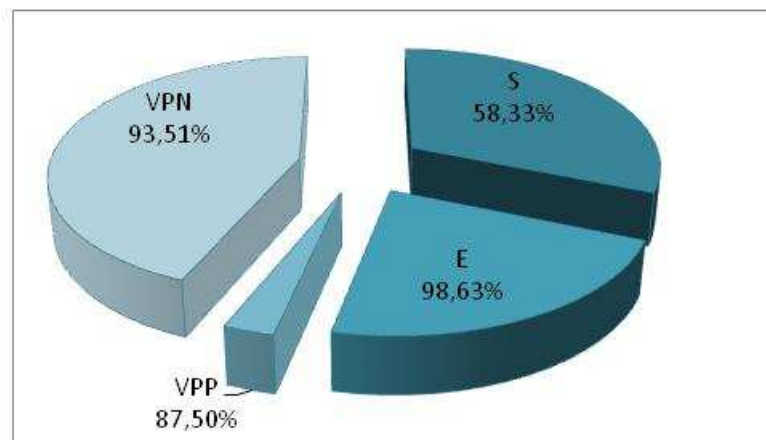
En 28 (35.89%) pacientes se obtuvo un estadio mayor que el que se tenía tras la realización de la TAC y en 4 se infraestadificó la enfermedad con respecto al estadio obtenido con técnicas radiológicas habituales. Se produce un cambio de estadiaje en 28 pacientes lo que supone un cambio en el manejo en 14 (17.94%) (cuando se produce un cambio en el estadio I-II al estadio III-IV).

En cuanto a la determinación de la infiltración ósea y esplénica; obtenemos valores de sensibilidad con la PET-TAC del 80,00% en cuanto a la infiltración de la médula, y del 58,33% para la esplénica (*figura 33*), algo superiores a los aportados en la referencia bibliográfica que destaca un valor de sensibilidad del 66% con respecto al 80% de nuestras series con elevados valores de especificidad, alcanzando un 97.40% en caso de infiltración ósea y 98.63% para la infiltración esplénica.



a

**Figura 33:** PET-TAC para la valoración de infiltración ósea (a) y esplénica (b)



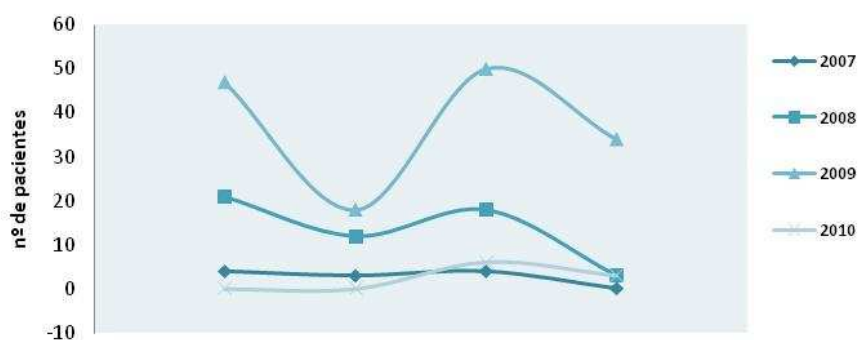
b

A la vista de estos resultados podemos interpretar que en total es menor el porcentaje de las coincidencias que existen en cuanto a las exploraciones realizadas con PET-TAC respecto a las que se hicieron solo con PET, al igual que es mayor el porcentaje de los pacientes que están mal estratificados con la técnica de PET-TAC en comparación con solo PET lo cual supone una mayor sensibilidad de la PET-TAC con respecto a la PET tanto en el estudio de extensión como en la valoración de las respuestas posteriores.

Estudiamos la discrepancia en el estudio de estadificación y vemos que es menor en los estadios más bajos (I y II) que en los mayores (III y IV); que podría estar en relación con la mayor sensibilidad tanto de la PET como de la PET-TAC para la estadificación y correcta detección de la afectación extralinfática: tanto en órganos sólidos como en la infiltración de médula ósea.



El intervalo estudiado con la técnica de PET-TAC abarca desde julio de 2007 hasta febrero de 2010; en ese tiempo hemos estudiado la evolución de las peticiones. El año en curso 2010 no nos parece representativo ya que únicamente se han considerado dos meses de estudio por lo que el número de PET-TAC realizadas es notablemente inferior a los que podemos recoger en el curso del año completo. Aún así, y a la vista de los resultados obtenidos, podemos detectar un aumento progresivo de las exploraciones solicitadas, fundamentalmente a expensas de los estudios de extensión inicial y de valoración de respuesta tras el tratamiento; haciéndose notar la escasa adhesión del clínico a la realización de estudios de valoración de respuesta precoz después del 2º-3º ciclo de quimioterapia justificables por la falta de accesibilidad a la técnica y la persistencia de la necesidad de la autorización para la realización de la exploración por parte del organismo competente.



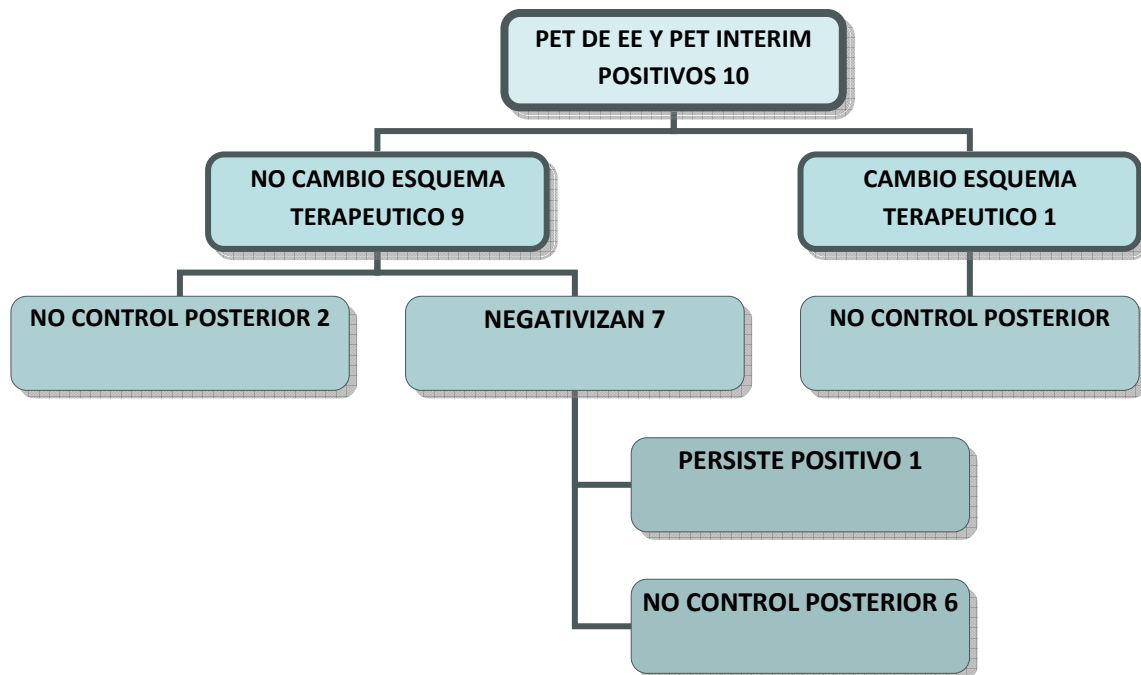
**Figura 34:**  
*Evolución de las exploraciones desde el 2007 hasta el momento actual.*

En cuanto a la efectividad de la quimioterapia, pese a que el uso de una técnica o de otra pensamos que no debe condicionar los resultados, hemos querido confirmar nuestras propias series con los datos obtenidos en el caso del estudio con PET-TAC. Evaluando los 33 pacientes a los que se les realizó estudio de valoración precoz tras el 2º-3º ciclo de quimioterapia, obtenemos 10 (33%) pacientes que mantienen la positividad, 13 (39.39%) se negativizan (los 10 restantes quedan excluidos por no tener estudio de extensión inicial con el que comparar) y de los 13 negativos 3 se positivizan y 10 mantienen la negatividad cifras superponibles a las obtenidas cuando utilizamos solo PET para el manejo de la enfermedad.

De los 10 que mantienen la positividad a 1 de ellos se le cambió el esquema terapéutico lo cual supuso un 10% de los mismos y no se le realiza un seguimiento posterior.

En los estudios posteriores (en el de respuesta) ninguno de los seguimientos resultó positivo y en un 70% se negativizó la PET; no se le hace el estudio posterior al único que cambia el esquema.

De los 7 pacientes que se negativizaron en la tercera exploración solo 1 se positiviza, de los otros 6 (85.7%) no disponemos de estudio de seguimiento, luego, el control evolutivo solo se realiza en uno de ellos que se positiviza. Y resultó ser un paciente que desde el inicio se etiquetó como un estadio IV por PET.



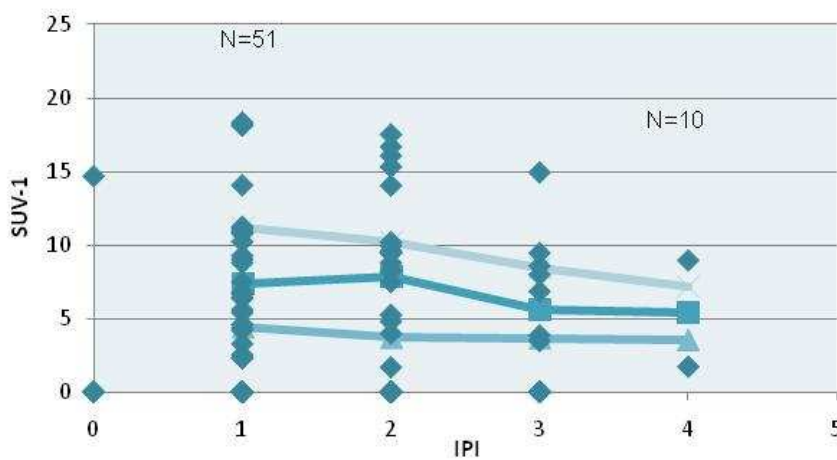
**Figura 35:** Resultado del manejo de los pacientes con PET-TAC de valoración de respuesta precoz.

Escasa adhesión al protocolo y fiabilidad de la propuesta del cambio de esquema terapéutico cuando el de interim es positivo con el fin de obtener negativización posterior antes de terminar el esquema terapéutico administrado y minimizar los daños colaterales.

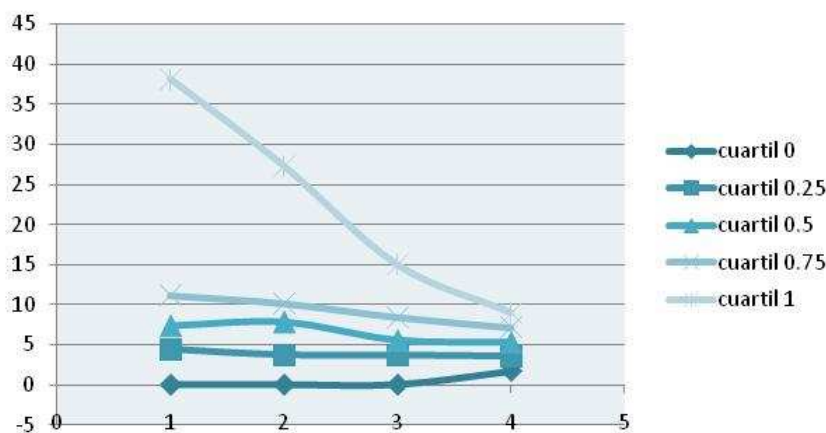
Relacionamos el valor del SUV con respecto a los distintos grados de IPI obteniendo como resultado que a medida que aumenta el IPI disminuye la media del SUV. Y para un IPI 4 el valor específico de SUV es de 1.72 por debajo del mismo no existe ningún paciente en el mencionado estadio. A la vista de estos resultados damos por sesgado el estudio ya que no es representativa la muestra obtenida porque solo disponemos de dos casos en los que el IPI era de 4 y por tanto no es representativo.

	IPI 1	IPI 2	IPI 3	IPI 4
<b>casos</b>	34	27	11	2
<b>media SUV</b>	10,0	8,1	5,9	5,3
<b>desvest SUV</b>	9,0	6,5	4,4	5,1
<b>mediana</b>	7,38	7,49	5,6	5,345
<b>cuartil 0</b>	0	0	0	1,72
<b>cuartil 0.25</b>	4,4125	3,795	3,665	3,5325
<b>cuartil 0.5</b>	7,38	7,49	5,6	5,345
<b>cuartil 0.75</b>	11,1425	10,1	8,45	7,1575
<b>cuartil 1</b>	38,11	27,28	14,97	8,97

**Tabla 9:**  
valores del SUV con respecto al IPI.



**Figura 36 y 37:** gráfico del SUV en el estudio de extensión inicial con respecto al IPI.



Calculamos a su vez la disminución de SUV después del 2º ciclo de quimioterapia, para calcular la efectividad del tratamiento inicial propuesto

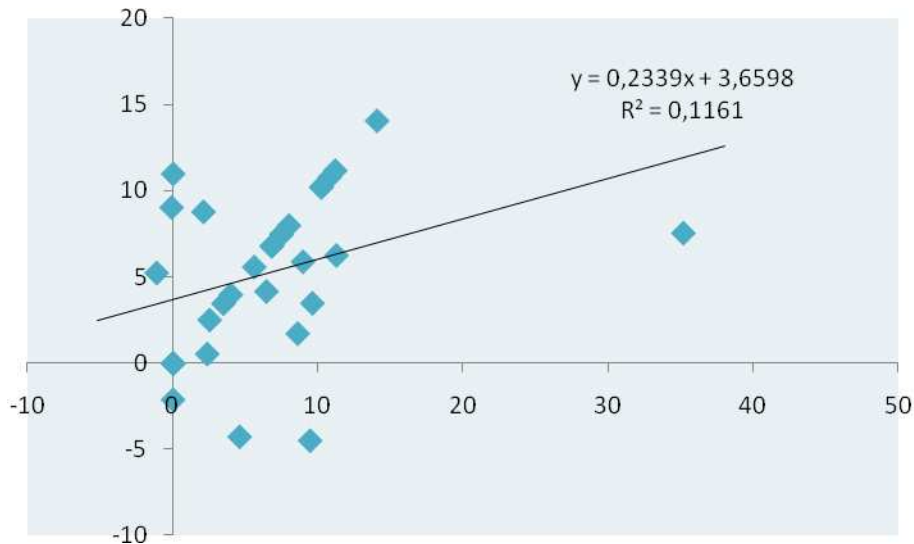
---

**Tabla 10:** tabla de disminución del SUV tras el segundo ciclo de quimioterapia

---

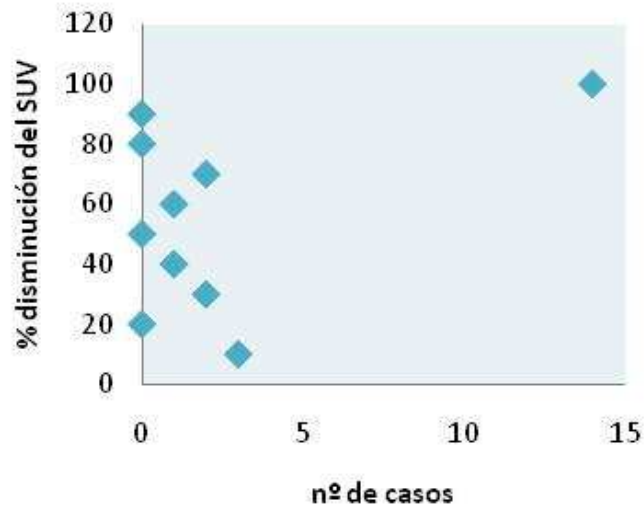
% disminución	casos	%
0-10	2	8,3
10-20	0	0,0
20-30	1	4,2
30-40	0	0,0
40-50	0	0,0
50-60	1	4,2
60-70	0	0,0
70-80	0	0,0
80-90	0	0,0
90-100	20	83,3

Al igual que en la PET hemos utilizado curvas de regresión lineal para correlacionar la variable de la diferencia del valor del SUV entre la 1º-2º exploración, con respecto a la disminución del mismo entre la 1º-3º. Calculamos a su vez la relación “r”, obteniendo un valor de 0,1 que significa una muy escasa relación, que atribuimos al escaso tiempo de seguimiento de estos pacientes con esta nueva técnica que no nos permite todavía obtener resultados acerca de la valoración precoz del interim con la PET-TAC.

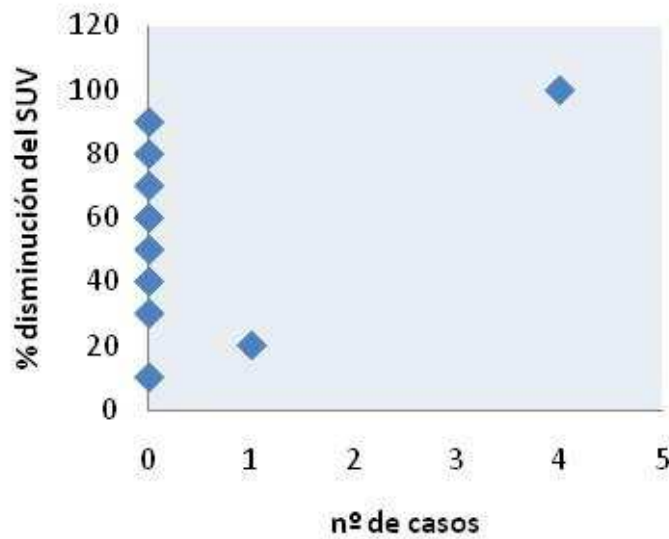


**Figura 38:** Box Plot para establecer el valor del interim

Establecemos una relación entre el SUV en los pacientes respondedores tras el 2º ciclo de quimioterapia, con respecto a los no respondedores, con el fin de determinar el valor pronóstico de la PET-TAC interim o de valoración de respuesta precoz en base a dato numérico de tasa metabólica. Obtenemos una media del SUV de  $2.81 \pm 6.16$  en los pacientes que responden tras el 2º ciclo de quimioterapia, frente a una media de SUV de  $0.76 \pm 1.69$  en los que no responderán posteriormente (todo ellos controlado de forma evolutiva) (figura 39). En cuanto al porcentaje de disminución del SUV, para los respondedores es de  $75.63 \pm 36.47$  frente a un porcentaje de disminución del  $85.52 \pm 39.06$  en los no respondedores. Paradójicamente a lo que cabría esperar y confirmando nuestros hallazgos el único estudio publicado acerca de esto, los pacientes no respondedores tiene una media de SUV menor que los respondedores, si bien el dato aportado acerca de la disminución del SUV en nuestro caso es muy superior en los no respondedores.



a



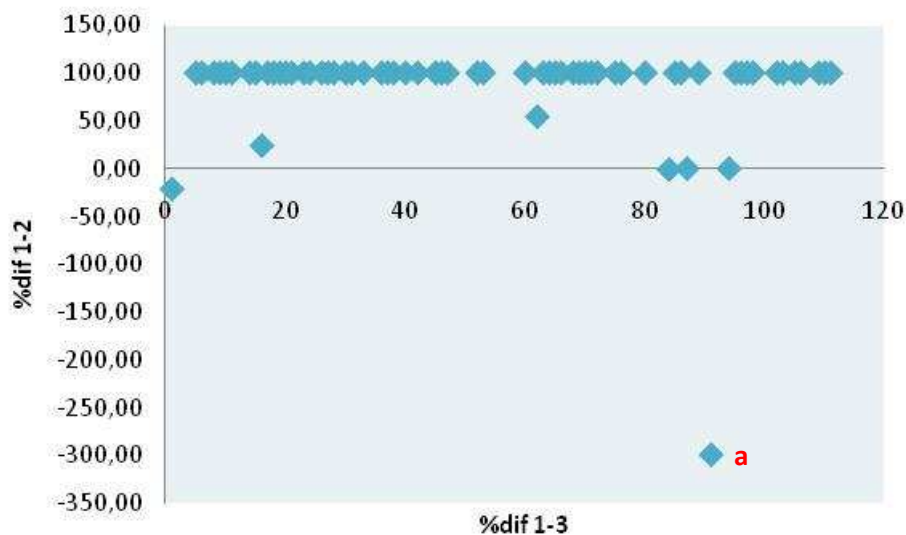
b

---

**Figura 39:** a) tabla de dispersión del SUV en pacientes respondedores al tratamiento y b) de los no respondedores

---

También en este estudio, hemos establecido la comparación entre el porcentaje de disminución del SUV obtenido tras la segunda PET-TAC con respecto al calculado después de la realización de la tercera PET-TAC (*figura 40*).

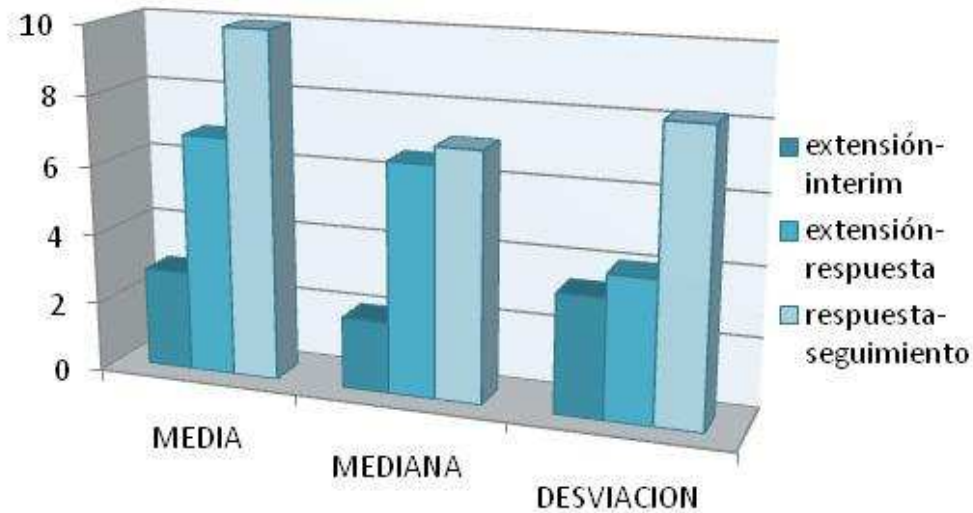


**Figura 40:** comparación del porcentaje de disminución del SUV entre la primera-segunda PET-TAC y la primera-tercera PET-TAC.

Evaluamos el único paciente que se desvía de la media obtenida (a); que se trata de una paciente mujer de 59 años con un LNH tipo T, en estadio II e IPI 4 que presenta un marcado aumento del SUV en la tercera exploración (SUV máximo de 6.92) con respecto al SUV inicial (SUV máximo 1.72).

Únicamente tenemos otro caso en nuestras series de LNH tipo T, con un estadio IV e IPI 1, que también evoluciona desfavorablemente, presentando un SUV al inicio elevado (SUV de 11) y mantenido en la tercera exploración, que aumenta en el estudio de seguimiento. Todos estos datos parecen confirmar la bibliografía existente acerca del gran consumo metabólico del LNH tipo T a medida que alcanza o presenta estadios elevados.

En lo que concierne al intervalo entre los estudios realizados obtenemos prácticamente resultados similares detectándose un discreto distanciamiento en el estudio realizado como seguimiento (aumenta la media en 2 meses más).



MEDIA	2,85416
MEDIANA	2,05
DESVIACION	3,41002

**a**

MEDIA	6,88
MEDIANA	6,60
DESVEST	4,06525

**b**

MEDIA	9,97
MEDIANA	7,10
DESVEST	8,22223

**c**

**Tabla 11:** Meses transcurridos entre cada exploración, **a)** desde el estudio de extensión al de valoración precoz, **b)** del estudio de extensión al de respuesta, **c)** del estudio de respuesta al de seguimiento

Nos parece importante recalcar que en el intervalo de tiempo en el que hemos estado realizando estudios de PET-TAC no se ha solicitado ningún estudio de galio en ninguna de las fases propuestas para el correcto manejo de los pacientes con linfoma no Hodgkin, lo cual confirma el desuso al que ha quedado abocada la técnica que ha llegado a desaparecer en los protocolos de actuación de estos pacientes.



Con el fin de presentar una guía útil para el clínico en el conjunto del manejo del paciente con linfoma no Hodgkin y a la vista de nuestros resultados, emplearemos la misma guía de protocolo de actuación redactada para los estudios de PET que esperamos sea de utilidad para el hematólogo-oncólogo en su práctica diaria y que en un futuro se incluya en las guías de manejo de los LNH. Aportando como dato significativo el valor de la TAC añadido a la exploración PET, que disminuiría la tasa de falsos positivos y mejoraría la localización de las lesiones encontradas.

#### 4.14. Dosimetría

La introducción de nuevos tomógrafos PET-TAC, de nuevos protocolos y radiofármacos en el manejo de los pacientes nos obliga a la realización de estudios dosimétricos con el fin de minimizar el daño ocasionado por efecto de las radiaciones ionizantes y en caso de los tomógrafos híbridos la asociación de rayos X junto con la de la radiación de la PET.

La dosis efectiva resultante de la administración de una media de 370 MBq es de 7 mSv, para los estudio de PET, (tabla 11) que supone una dosis del mismo orden que la recibida en un periodo de 3 años como consecuencia de la exposición a la radiación natural<sup>124,125</sup>. En la tabla siguiente recogemos la dosis absorbida en cada uno de los órganos más importante.

ORGANO	ADULTO (mGy/MBq)
PARED VEJIGA	0.19
CORAZON	0.06
CEREBRO	0.019
RIÑONES	0.02
UTERO	0.02
OVARIOS	0.005
RESTO ORGANOS INDEPENDIENTEMENTE	<0.005

*Tabla 12:* dosis absorbida en cada uno de los órganos más importantes

Si a esto le añadimos el estudio de TAC, puede alcanzar (*tabla 12*), en función de la técnica, un valor de  $19.2 \pm 4.3$  mSv en la TAC de cuerpo completo en cuanto a la dosis efectiva. Se aportan los datos de dosis absorbida para los mismos órganos. El intervalo, en el estudio PET-TAC de la dosis efectiva es de 5-80 mSv<sup>126</sup>, en ningún caso se administra contraste intravenoso<sup>121</sup>.

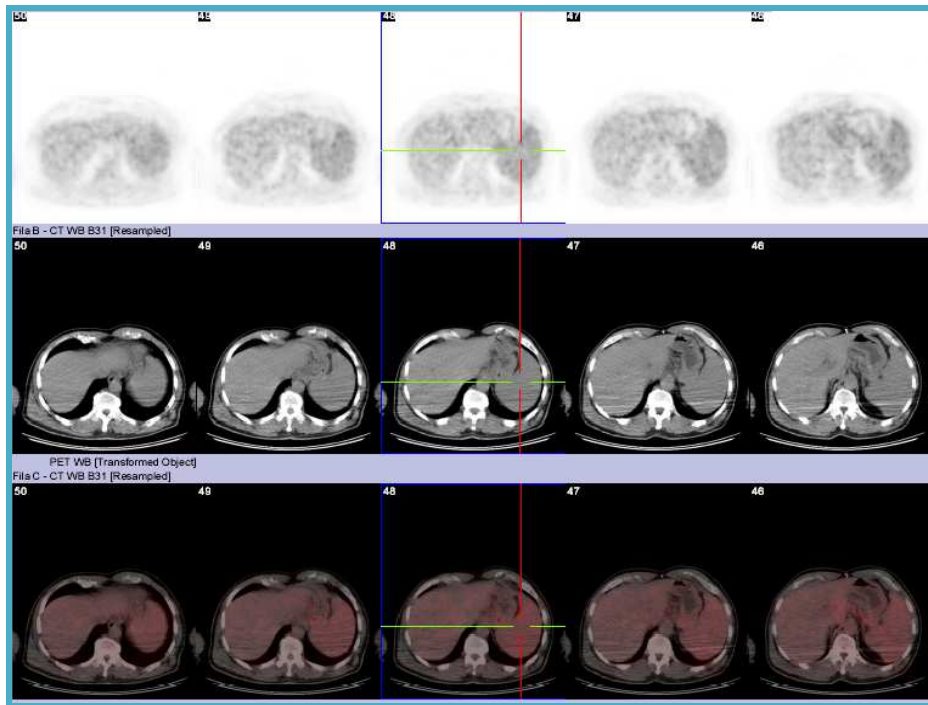
ORGANO	ADULTO (mGy/MBq)
PARED VEJIGA	0.16
CORAZON	0.062
CEREBRO	0.028
RIÑONES	0.021
UTERO	0.021
OVARIOS	0.015
RESTO ORGANOS INDEPENDIENTEMENTE	0.011
Dosis efectiva mSv/MBq	0.019

*Tabla 13:* dosis absorbida en cada uno de los órganos más importantes

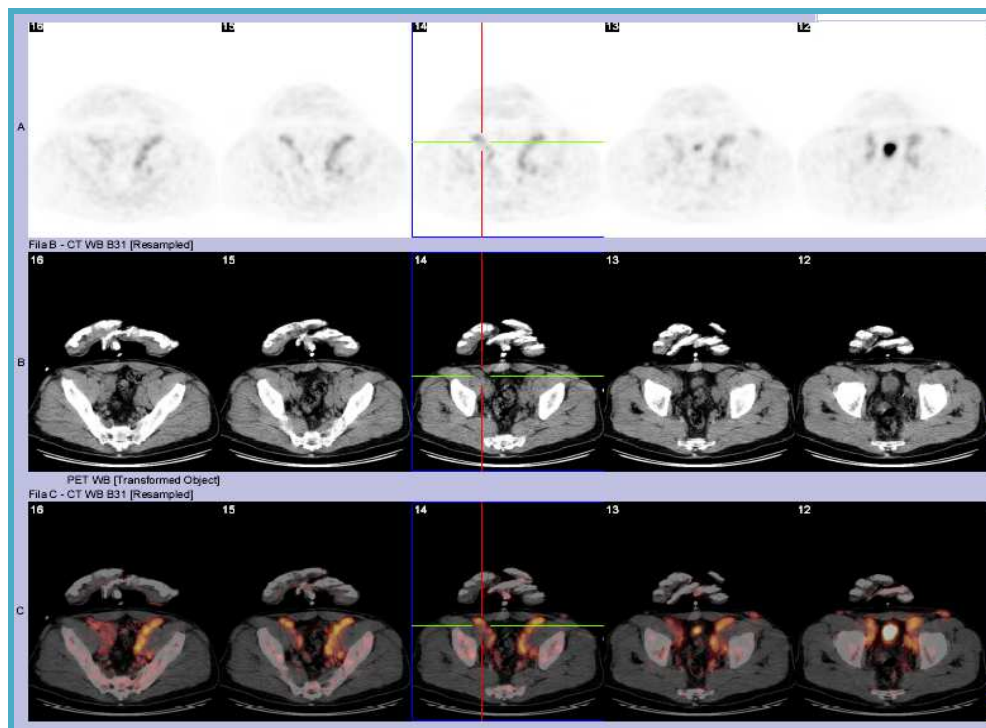
A la vista de estos resultados vemos que no existe una diferencia significativa en cuanto a dosis efectiva/absorbida para cada una de las técnicas realizadas que sugiera una mayor exposición por exploración en cada uno de los estudios.

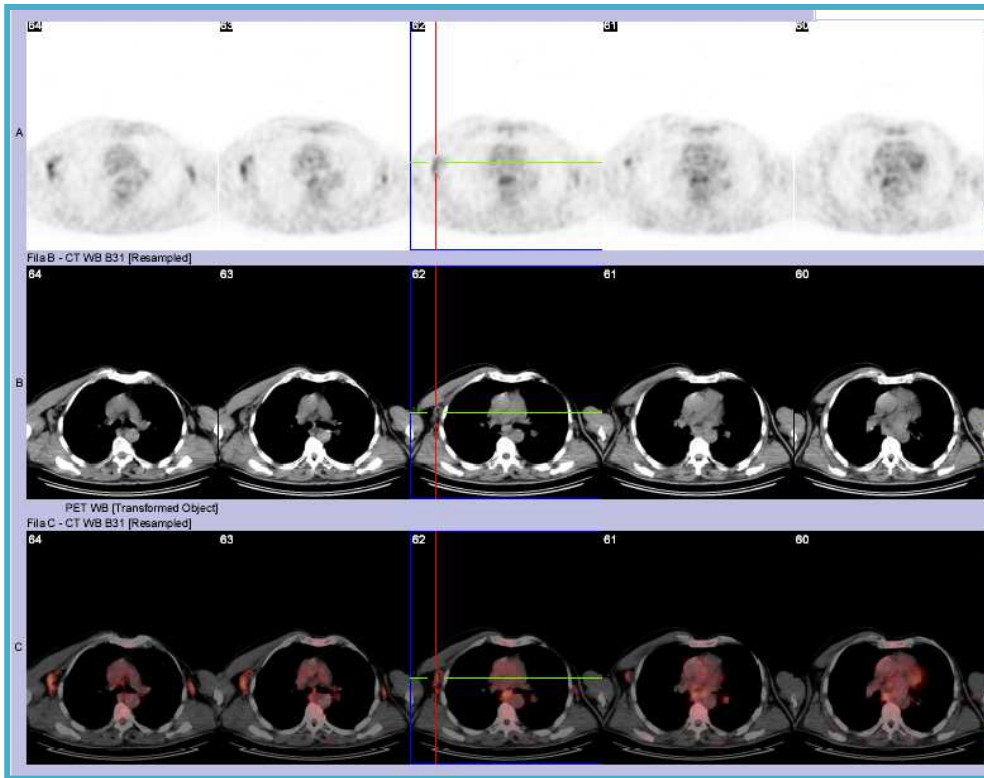


Imágenes de PET-TAC:



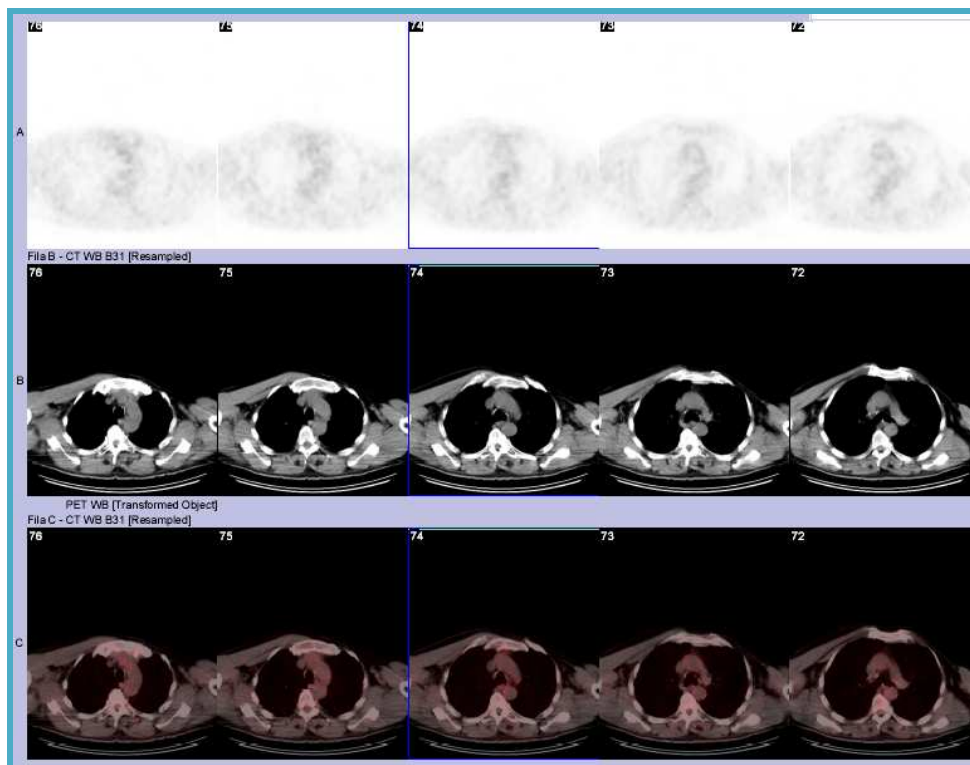
**Figura 41:** Varón de 62 años remitido para estudio de extensión por linfoma no-Hodgkin marginal. Se detectan adenopatías axilares, inguinales e infiltración esplénica. (a, b y c)

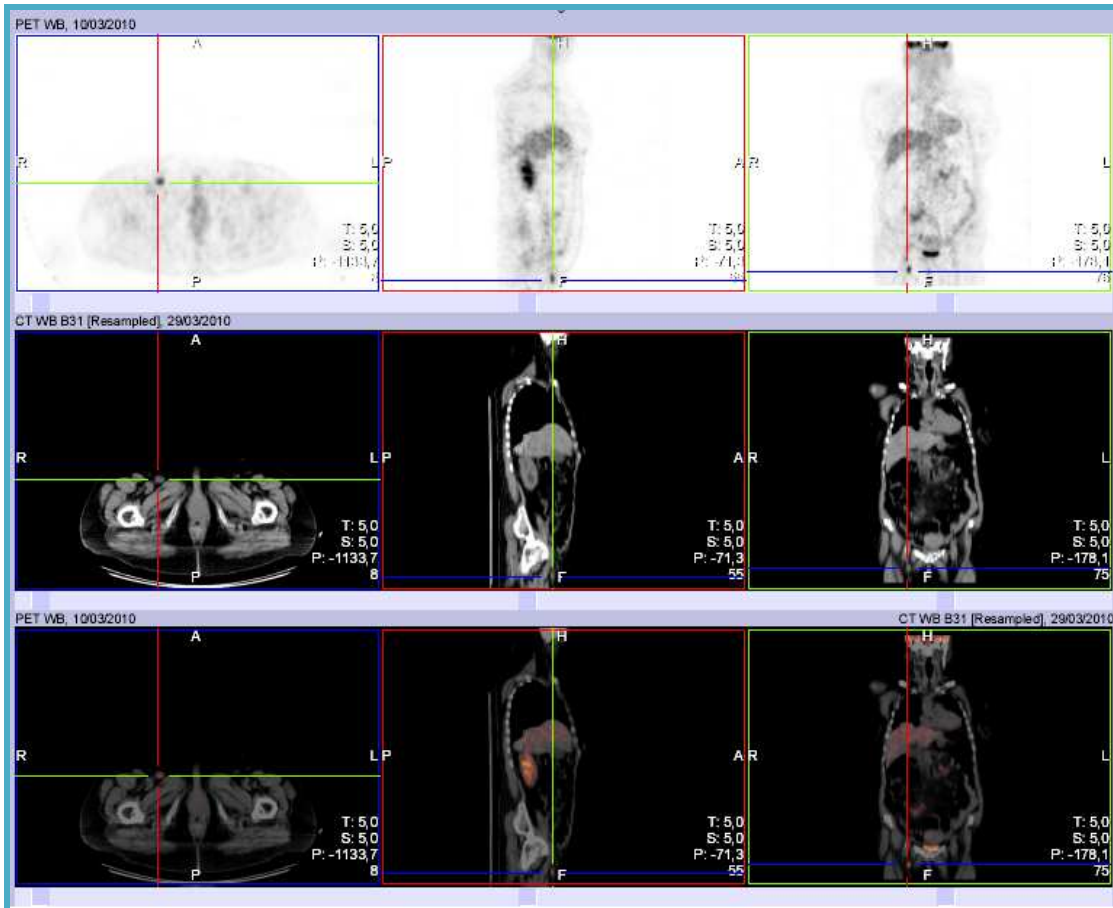




C

*Figura 42: Se remite de nuevo para valoración tras tratamiento que detecta resolución de todas las lesiones. (a)*



**a**

**Figura 43:** Mujer de 75 años con antecedente de LNH libre de enfermedad desde el año 2000, que se remite por sospecha de recidiva. Se detecta adenopatía inguinal derecha con un SUV de 5.35 (a).





## ***V. DISCUSIÓN***

---



## DISCUSIÓN

Actualmente se exige de la medicina que posibilite un diagnóstico precoz, incluso previo a la aparición de los síntomas, con el fin de iniciar con la mayor rapidez posible o completar el estudio diagnóstico, para proceder a la implantación del tratamiento conveniente sin demora.

Un segundo paso en el manejo del paciente es determinar el grado de respuesta alcanzado con el tratamiento y valorar la situación evolutiva del paciente a lo largo del curso de la enfermedad, incluida la posibilidad de una recaída posterior tras respuesta completa objetivada.

La PET<sup>127,128</sup> y en estos últimos años la PET-TAC, es una tecnología de diagnóstico por imagen emergente en el campo de la oncología, para el diagnóstico, estadificación<sup>129</sup>, valoración de respuesta<sup>130,131,132</sup> terapéutica o evaluación de recidivas o recurrencias<sup>133</sup> en una gran número de neoplasias.

A la vista de los resultados obtenidos, hemos pretendido establecer un protocolo de seguimiento de manejo del paciente con LNH para el clínico y podemos concluir que no se está siguiendo el protocolo completo en los pacientes afectados de linfoma en cuanto a las PET que valoramos que deberían hacerse en el transcurso de la enfermedad siendo baja la tasa de utilización del mismo en este tipo de pacientes. No obstante la progresiva información de que disponen los clínicos acerca de esta técnica y el avance en cuanto a la accesibilidad de la misma ha sido motivo suficiente para que la técnica haya podido evolucionar positivamente en su implantación en el terreno de la hematología-oncología; si bien todavía la burocracia en cuanto a los requerimientos necesarios para aceptar las peticiones de PET por parte del Sistema Nacional de Salud dificulta la correcta instauración de la técnica en los protocolos de actuación y en las guías médicas.

Los pacientes en los que no se ha tenido en cuenta el protocolo propuesto siempre han sido casos especiales que por edad, por afectación del estado general o por falta de accesibilidad y para hacer más llevadera la enfermedad, se ha tenido que retrasar alguna de las exploraciones propuestas.

En lo que respecta al uso de la PET, el clínico admite, y nos parece que está convencido dado los datos evaluados en nuestro servicio, que es un arma diagnóstica claramente superior a la TAC para el momento del estadiaje inicial y para la valoración de respuesta al tratamiento una vez lo ha finalizado; si bien, pese a que se le propone su uso como herramienta para valoración de respuesta precoz y como seguimiento, todavía no es totalmente aceptado en la práctica clínica.

Nos parece importante remarcar, el protocolo de actuación que pensamos que es útil seguir, ya que las demoras en el mismo, pese a que no ocasionan daños subjetivos en el paciente, que por otro lado desconoce la sistemática de actuación, retardan las decisiones médicas importantes; en nuestro estudio podemos concluir que existen demoras de un mes en la realización del estudio de interim y de tres-cuatro meses en la valoración de la respuesta completa una vez se ha finalizado el tratamiento, sin observarse demoras en los que han cumplimentado el estudio de seguimiento posterior, que al tener un margen de actuación mayor (6-12 meses) permite un cumplimiento más fácil para el clínico.

Obtenemos valores estadísticos superiores para la PET<sup>133</sup> con respecto a la TAC en la estadificación de la enfermedad con una mayor discordancia de los mismos en los estadios extremos (estadio I y IV) que en los intermedios (estadio II y III), obteniéndose estadios menores con TAC que los reales que se obtienen con PET<sup>127</sup>. Existe más enfermedad en las exploraciones PET que se aproximan con mayor realidad al estado de la enfermedad que la que se obtiene con TAC, infraestadificándose la enfermedad cuando solo presentamos los datos del estudio morfológico. Esto ha supuesto un cambio tanto en el estadio de la enfermedad (25%) en un como en el manejo de los pacientes (10.22%); datos avalados por la bibliografía consultada<sup>129,132</sup>.

Nos parece por tanto imprescindible la realización de un estudio PET basal en los LNH para poder realizar un estudio evolutivo posterior, así como para la valoración de respuesta como valor pronóstico favorable/desfavorable en función de los resultados<sup>134,135</sup>.

Para la valoración de la infiltración ósea y de la enfermedad esplénica no obtenemos valores elevados de sensibilidad con la técnica PET, si bien, es más sensible que la TAC en la valoración de las mismas; dato mucho más llamativo cuando la técnica empleada es el equipo híbrido (PET-TAC) en el que combinamos la imagen metabólica con la anatómica, con la cual se alcanzan valores de hasta el 98.63% de especificidad en la detección infiltración esplénica y del 97.40% en caso de infiltración ósea. No obstante siguen siendo la biopsia de medula ósea la técnica de elección para la correcta caracterización de las mismas<sup>28</sup>.

La capacidad de la PET para determinar precozmente la respuesta al tratamiento podría ayudar a diseñar tratamientos a medida según las necesidades del paciente en particular, pudiéndose evitar la administración de esquemas terapéuticos más agresivos en aquellos que son respondedores<sup>136,137</sup> con los tratamientos convencionales y viceversa, aplicar tratamientos más agresivos en aquellos que no responderían<sup>138,139</sup> a las guías terapéuticas ordinarias. La captación de FDG se correlaciona con la viabilidad celular y tiene una relación directa con la agresividad y la proliferación celular<sup>140</sup>. Obteniendo unas medias de SUV superiores en los pacientes no respondedores, con respecto a los que presentaran una evolución favorable desde el inicio; dato que pese a que en nuestras series empieza a evidenciarse, pensamos que se necesitan estudios posteriores con series más grandes que los avalen<sup>18</sup>, dado que la decisión de un cambio terapéutico implica actuaciones y repercusiones posteriores de gran envergadura en lo que respecta a calidad de vida, tolerancia y probablemente al gasto sanitario.

Por tanto podemos concluir que el estudio de valoración precoz tras dos ciclos de quimioterapia, pese a que son estudios todavía preliminares por la baja adhesión a la técnica y el escaso pool de pacientes que existen en la literatura con estas características<sup>81,90</sup>, parece tener un alto valor pronóstico de la PET con respecto al intervalo libre de enfermedad y con respecto a la supervivencia total que permite una modificación temprana del protocolo de tratamiento disminuyendo no solo la morbilidad del paciente sino también el coste debido para cada ciclo de tratamiento.

Es por ello, que nos parece uno de los datos más relevantes e innovadores de este estudio que interesa recalcar dado que es un factor pronóstico importante y puede

ser usado como controlador de la inducción de la quimioterapia en pacientes con LNH de tipo agresivo<sup>136,137</sup>.

Como hallazgo a resaltar en nuestro trabajo y pionero en cuanto a publicaciones se refiere, cabe destacar el valor de la diferencia del SUV entre la primera, segunda y tercera exploración; dato que a la vista de nuestros resultados vemos que podría ser de gran utilidad como factor pronóstico, sobre todo en pacientes con un estadio clínico y por imagen que podemos calificar como medio, dado que los valores agresivos desde el inicio se van a correlacionar con una evolución desfavorable desde el comienzo de la enfermedad<sup>95,97</sup>.

Y por otro lado, y también pionero en nuestro estudio, podemos concluir que existe un dato específico de SUV de 4.3 para el estadio clínico con un IPI 4 por debajo del cual no encontramos a ningún paciente.

Por lo que podemos afirmar, que existen valores específicos de SUV para el Índice Pronóstico de la Enfermedad elevado y un aumento progresivo de los valores metabólicos que se correlacionan con el aumento del IPI<sup>136</sup>, y que existe una disminución del SUV a medida que se dan ciclos de quimioterapia que sirven como predictores de respuesta al tratamiento. La valoración semicuantitativa de los cambios inducidos en la captación de <sup>18</sup>F-FDG pueden ser utilizados para predecir la respuesta al tratamiento y la evolución a largo plazo del paciente.

Pese a que no existe, en la literatura consultada, una correlación directa del IPI (factor pronóstico) y del SUV (consumo metabólico de las lesiones), en nuestro trabajo concluimos como a medida que aumentan las condiciones clínicas desfavorables del paciente también existe un aumento progresivo del valor de captación de los depósitos patológicos de la glucosa, siendo este último de mayor valor pronóstico que el IPI<sup>83</sup>. Datos que por otro lado también acabamos de confirmar que servirán en un futuro como predictores de respuesta. En los diagramas de cajas que hemos utilizado para establecer el valor del interim, podemos concluir que existe una buena correlación utilizando la diferencia del valor del SUV entre la primera y segunda exploración, con respecto a la primera y tercera exploración, por lo que añadimos como dato novel de nuestra

investigación la diferencia del valor del consumo de las lesiones como factor pronóstico de la enfermedad.

Profundizando en el uso del SUV, también nos parece interesante resaltar que en cualquier variante histológica<sup>138</sup> que tengamos que tratar, la PET es una técnica útil en la valoración inicial y en el manejo posterior, pese a que hay estudios que son divergentes entre sí y con respecto al nuestro, calificando ciertas variantes de no consumidoras de glucosa y por tanto no susceptibles del uso de la técnica como método diagnóstico. En todos ellos, excepto en la variante linfoblástica y linfocítica en los que no hemos obtenido muestra suficiente para inferir una conclusión, existe un consumo aumentado de la glucosa en las lesiones visualizadas, por encima de los valores de referencia que tomamos como normales (SUV de 2.5-3.5), si bien no hemos encontrado un valor específico de SUV que pueda relacionarse con ninguna de las variantes histológicas, confirmando nuestras series un dato bibliográfico con respecto al linfoma no Hodgkin tipo T<sup>97</sup> los cuales presentan alta tasa de consumo glicolítico y situando el anaplásico como el de menor metabolismo. Con lo cual en nuestra discusión podemos decir que la variante histológica del linfoma tampoco se relaciona con el porcentaje de PET positiva concluyendo la utilidad del mismo para todas las histologías estudiadas tales como anaplásico, folicular, marginal<sup>141</sup> y tipo MALT<sup>142</sup>.

En lo que a otras variables, también evaluadas en este estudio respecta, nos parece que los resultados son pobres y poco prometedores, ya que si hemos pretendido establecer también cierta relación de las mismas con respecto al SUV y con el fin de que nos ayudaran como factores pronósticos, el objetivo ha caído de por sí, sin ninguna trascendencia, no encontrando datos relevantes en lo que al valor de la LDH, de glucemia inicial, del peso o incluso de la dosis administrada el paciente se refiere.

En la valoración comparativa de la PET con respecto a la TAC para cada uno de los territorios afectados, lo más característico y hasta ahora no evaluado en ningún trabajo sobre el tema, es la superioridad de la PET en la caracterización de enfermedad conjunta de varios territorios y en la caracterización de masa residual sobretudo en el estudio de valoración de respuesta al tratamiento, como se ha comentado ampliamente. Volvemos a confirmar la superioridad de la PET para la evaluación de la infiltración ósea y para el correcto estadiaje de la enfermedad.

Descartamos, aceptando las limitaciones en cuanto a la muestra obtenida en nuestras series, el uso del <sup>67</sup>Galio para valoración de respuesta al tratamiento<sup>143</sup> y como técnica de utilidad para el control evolutivo, quedando relegada a un plano inferior en casos en los que no se disponga de la técnica PET ni de la posibilidad de traslado del paciente a un centro que lo disponga. En la actualidad, y por lo que hemos podido comprobar con nuestro estudio, desde diciembre del 2007 no se ha vuelto a solicitar esta prueba para el manejo de los pacientes con linfoma no Hodgkin. Por tanto en lo que respecta al uso del <sup>67</sup>Galio como técnica convencional de Medicina Nuclear para la valoración de respuesta tras el tratamiento, pese a que durante mucho tiempo en el que no se disponía de otros medios de determinación del estado de la enfermedad, ha supuesto la única arma diagnóstica disponible, en el momento actual y en ninguno de nuestros pacientes ha resultado ser un método resolutivo<sup>144,145</sup>. Se trata de una técnica que ha sido apartada a una segunda opción diagnóstica por el uso de la PET dado que la sensibilidad y la calidad de imagen es claramente superior y por tanto ha quedado desplazada a los lugares en los que la disponibilidad de PET todavía no está al alcance del clínico o del paciente afecto de la enfermedad<sup>146</sup>.

La utilización de técnicas diagnósticas por imagen que se basan en datos morfológicos, en ocasiones, tiene una capacidad limitada, de forma especial si hablamos de pacientes en el campo de la oncología. Con respecto a los criterios funcionales concluimos que para la valoración de la masa residual identificada por TAC se necesitan aspectos de caracterización de metabolismo dado que la reducción de las mismas es un criterio anatómico y tardío, y no siempre está presente como analizador de buena respuesta. Estas técnicas basan su definición de respuesta al tratamiento en función de la reducción del tamaño tumoral, sin considerar otros elementos del proceso maligno, que suelen ser de inicio más precoz, como son los cambios funcionales o las variaciones a nivel celular/molecular, que pueden llegar a darse con independencia del resto de criterios morfológicos. Valores congruentes con los publicados en las referencias bibliográficas que se aportan<sup>130,131</sup>.



Recientemente se han desarrollado equipos híbridos, en los que la técnica PET se asocia con la imagen morfológica de la TAC, llamados PET-TAC, que son capaces de adquirir imágenes de cuerpo completo de forma más veloz, con una corrección de la atenuación más exacta, no con fuentes de germanio sino con la TAC, y con una calidad de fusión de las imágenes mucho más óptima. A su vez, permite una localización anatómica de las lesiones tumorales más precisa<sup>147</sup>.

Nos parece importante concluir que los detectores de última generación que tienen TAC incorporado (tomógrafos PET-TAC) están alcanzando valores mayores tanto de sensibilidad para la detección de la enfermedad como para los estudios de seguimiento, con un correcto estadiaje de la misma<sup>13</sup>. Por lo que la unión en un mismo estudio de criterios funcionales y anatómicos es la mejor arma diagnóstica en estos pacientes y su uso evita exploraciones innecesarias<sup>148</sup> y retrasos en el tiempo (se obvia la TAC cuando se va a realizar una PET-TAC).

A la vista de estos resultados podemos interpretar que en total es menor el porcentaje de las coincidencias que existen en cuanto a las exploraciones realizadas con PET-TAC respecto a las que se hicieron solo con PET, al igual que es mayor el porcentaje de los pacientes que están mal estadificados con la técnica de PET en comparación con la PET-TAC lo cual supone una mayor sensibilidad de la PET-TAC con respecto a la PET tanto en el estudio de extensión como en la valoración de las respuestas posteriores, datos que avalan lo que hasta ahora se viene publicando.

El nivel de concordancia entre ambas técnicas y algunos de los parámetros han sido excelentes. El alto VPN obtenido y la menor tasa de FP de la PET-TAC con respecto a la TAC nos permite dar las siguientes conclusiones:

- los resultados de la PET-TAC sugieren obviar la realización complementaria de la TAC y de otras exploraciones en todos los grupos analizados<sup>46,149</sup>.
- En el grupo de pacientes en seguimiento rutinario en los que no existe sospecha clínica de recidiva podemos plantearnos la recomendación de no adquirir una TAC diagnóstica conjuntamente con la PET-TAC. La PET-TAC mostró una menor tasa de FP<sup>150,151</sup> respecto a la TAC con unos parámetros de S, E, y VPN al menos tan buenos como ésta. Esto limitaría la dosis de

radiación a los pacientes y además la inconveniencia de múltiples visitas a los distintos servicios que hacen de la enfermedad algo limitante de la calidad de vida.

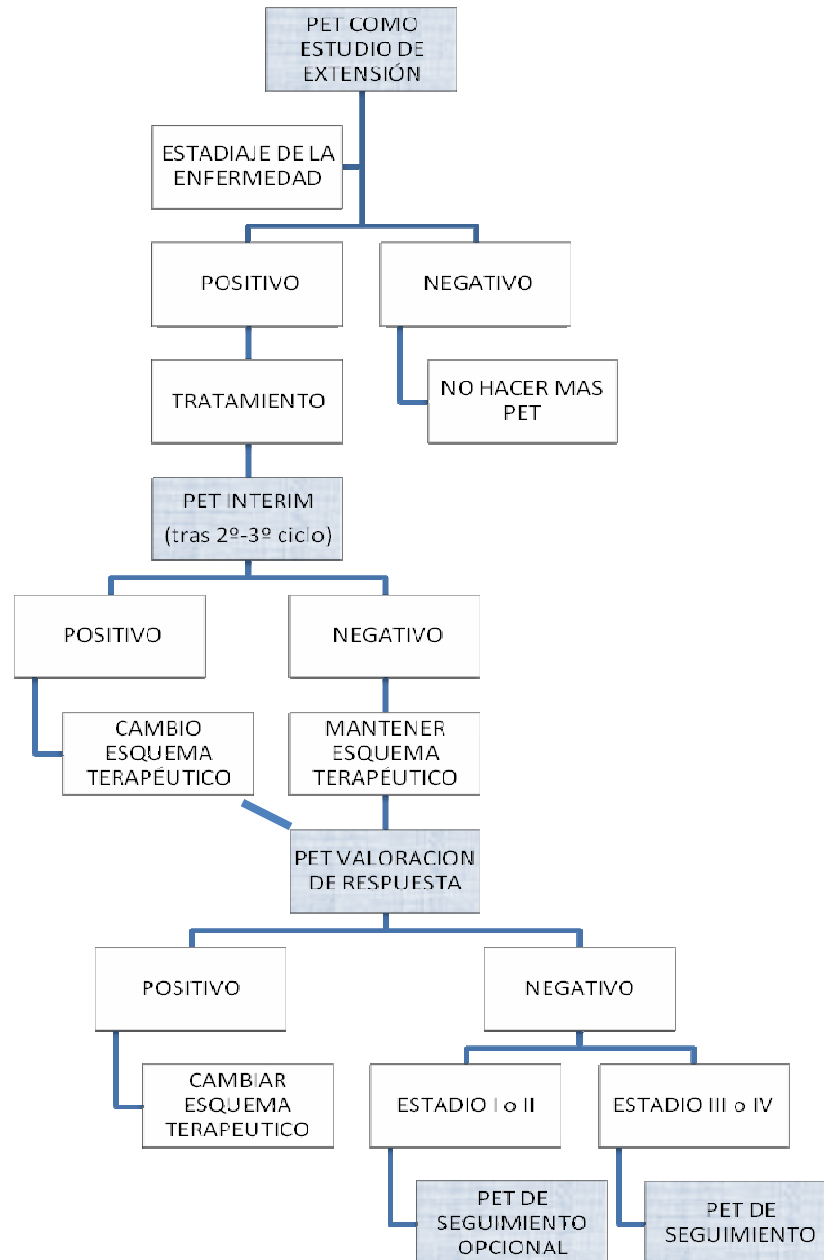
Los resultados obtenidos para la PET-TAC fueron marcadamente superiores a la TAC en cuanto al VPP, lo cual supone una importante implicación en el manejo postratamiento estándar de estos pacientes<sup>121,148</sup>.

En la valoración de la captación de la glucosa según la histología, nuestras series confirman lo publicado con respecto a que los LNH T presentan un mayor consumo glicolítico<sup>99,151</sup>.

Establecemos un protocolo de actuación que pensamos se adapta perfectamente a las necesidades del clínico y a los distintos momentos de la enfermedad, con el fin de facilitar al facultativo el manejo del paciente afecto de linfoma no Hodgkin con la esperanza de que se integre en las guías y protocolos internacionales de actuación<sup>152,153,154</sup>.

1. Se propone una primera PET en el diagnóstico como estudio de extensión inicial de la enfermedad y para su correcta estadificación. En caso de PET negativa no sería útil ninguna PET posterior dada la baja sensibilidad de la misma a la captación de glucosa por sus células.
2. Recomendamos una PET de evaluación de respuesta precoz después de la primera línea de tratamiento. En caso de PET positiva tendríamos que considerar la opción de aplicar una línea de tratamiento de mayor agresividad y repetirlo después de la misma. Si la PET es negativa continuaríamos con el mismo esquema terapéutico y lo repetiríamos al final de la quimioterapia.
3. En este momento, tras haber realizado 3 exploraciones con PET, el algoritmo terapéutico sería similar: si la PET de seguimiento tras el tratamiento se positiviza, estaría indicado considerar un esquema terapéutico de mayor agresividad, si el resultado de la PET fuera

negativa y estamos tratando a un paciente con un LNH de bajo grado (estadio I y II) no serían necesarias más exploraciones PET, sin embargo si hablamos de un paciente con estadio avanzado (III y IV), habría que hacer PET de seguimiento posterior que confirmara la remisión y control estricto de estos pacientes.



En cuanto a lo que dosimetría se refiere, hemos calculado la dosis efectiva recibida por el paciente en cada uno de los órganos más susceptibles de daño celular, obteniendo unos valores muy por debajo de los permitidos según las prescripciones del

Consejo de Seguridad Nuclear; las hemos comparado a su vez con las que supondrían los estudios de TAC añadida sin notificar cambios significativos que nos obliguen a no utilizar estas nuevas técnicas que por otro lado suponen un avance en el diagnóstico de la enfermedad.

Por último, y no por ello menos importante, resaltar por un lado la reciente utilidad de la PET-TAC en la planificación de radioterapia; área en creciente expansión en la aplicación de un tratamiento de precisión como es la radioterapia; y por otro el futuro de otros trazadores PET que están todavía bajo investigación<sup>132</sup> como pueden ser la fluorotimidina ( $^{18}\text{F}$ -FLT) directamente correlacionada con la proliferación celular de carácter no inflamatorio, la metionina marcada con carbono ( $^{11}\text{C}$ -metionina) que está suponiendo una gran ventaja con respecto a la glucosa en el manejo del paciente con afectación tumoral cerebral; y la  $^{18}\text{F}$ -fluoroetiltirosina (FET) como alternativa al  $^{11}\text{C}$  que no es fácil de utilizar para aplicaciones clínicas.

Pese a que los trazadores FLT y FET se alzan como futuras alternativas prometedoras, para la caracterización de procesos tumorales malignos, el siguiente escalón será el desarrollo de agentes que puedan detectar receptores o antígenos específicos relacionados con los distintos tipos de cáncer.

## ***VI. CONCLUSIONES***

---



## CONCLUSIONES

**PRIMERA:** Pese a que todavía no existe una optimización plena de la PET como recurso diagnóstico con respecto a lo que al clínico se refiere, el uso de la técnica a lo largo de estos últimos años ha ido creciendo a la par que la percepción positiva que tiene el clínico con respecto al arma diagnóstica que se le propone.

**SEGUNDA:** Establecemos un algoritmo para el manejo del paciente con LNH útil para la práctica clínica diaria que pensamos se podría incluir en las guías de trabajo del linfoma con el fin de unificar criterios y facilitar la disponibilidad de la técnica.

**TERCERA:** El estado actual del manejo del paciente con linfoma no Hodgkin en el ámbito hospitalario ha cambiado en el curso de estos últimos tres años duplicándose el número de peticiones y por tanto la adhesión a la técnica.

**CUARTA:** Existe una marcada superioridad de la PET con respecto a la TAC para el diagnóstico inicial y las valoraciones posteriores de la enfermedad tras el tratamiento administrado. Los equipos híbridos PET-TAC se alzan como alternativa superior a la PET siendo necesarios estudios y series más extensas que confirmen nuestros datos, todavía preliminares.

**QUINTA:** La superioridad mencionada de la PET con respecto a la TAC condiciona tanto el cambio de estadiaje de la enfermedad como el manejo del mismo sobre todo en estadios avanzados y cuando se trata de localizar enfermedad esplénica y ósea. Descartamos el uso del <sup>67</sup>Galio como herramienta para la valoración de la respuesta al tratamiento dada su escasa sensibilidad en la detección de la enfermedad y su pobre calidad de imagen.

**SEXTA:** La PET de valoración de respuesta precoz al tratamiento nos ayuda como valor pronóstico para mantener el esquema terapéutico propuesto o cambiar el mismo de forma ágil. Siendo en este punto donde el impacto de la técnica PET sería de mayor utilidad ya que conllevaría un menor gasto sanitario y la posibilidad de evitar tratamientos prolongados en el tiempo que no van a resultar eficaces al finalizarlos.

**SEPTIMA:** Las técnicas diagnósticas que basan su criterio en datos morfológicos tienen una capacidad limitada en la valoración de la respuesta al tratamiento, siendo necesarios aspectos funcionales como es el uso del SUV, unido a otras variables clínicas (IPI) para clasificar como respondedores o no respondedores a los pacientes estudiados.







**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

*Yo, D/Dña..... he recibido del Dr.....información sobre la técnica ..... he podido hacer preguntas sobre el estudio y resolver mis dudas.*

*Presto libremente mi conformidad para que mis datos médicos y resultados del estudio sean incluidos en una base de datos de forma anónima, respetando su confidencialidad, siendo accesible tan sólo a los profesionales implicados en la investigación.*

*Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin dar explicaciones, sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.*

**Firma del paciente**

**Firma del médico**

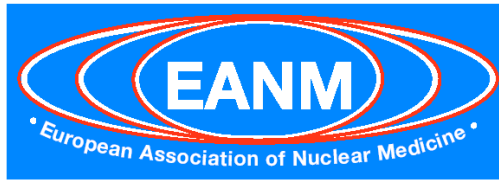
*En Valencia, a ..... de ..... de .....*



***VIII. ANEXO II***

---





## Dosage Card (Version 1.5.2008)

### Multiple of Baseline Activity

Weight kg	Class A	Class B	Class C	Weight kg	Class A	Class B	Class C
3	1	1	1	32	3.77	7.29	14.00
4	1.12	1.14	1.33	34	3.88	7.72	15.00
6	1.47	1.71	2.00	36	4.00	8.00	16.00
8	1.71	2.14	3.00	38	4.18	8.43	17.00
10	1.94	2.71	3.67	40	4.29	8.86	18.00
12	2.18	3.14	4.67	42	4.41	9.14	19.00
14	2.35	3.57	5.67	44	4.53	9.57	20.00
16	2.53	4.00	6.33	46	4.65	10.00	21.00
18	2.71	4.43	7.33	48	4.77	10.29	22.00
20	2.88	4.86	8.33	50	4.88	10.71	23.00
22	3.06	5.29	9.33	52-54	5.00	11.29	24.67
24	3.18	5.71	10.00	56-58	5.24	12.00	26.67
26	3.35	6.14	11.00	60-62	5.47	12.71	28.67
28	3.47	6.43	12.00	64-66	5.65	13.43	31.00
30	3.65	6.86	13.00	68	5.77	14.00	32.33

www.eanm.org

$$A[\text{MBq}]_{\text{Administered}} = \text{BaselineActivity} \times \text{Multiple}$$

- For a calculation of the administered activity, the *baseline* activity value has to be multiplied by the multiples given above for the recommended radiopharmaceutical class (see reverse).
- If the resulting activity is smaller than the minimum recommended activity, the minimum activity should be administered.
- The national diagnostic reference levels should not be exceeded!

#### Examples:

- <sup>18</sup>F FDG (WB 3D),  
50 kg: activity to be administered [MBq] = 14.0 x 10.71 [MBq]  
≈ 150 MBq
- <sup>123</sup>I mIBG,  
3 kg: activity to be administered [MBq] = 28.0 x 1 [MBq] = 28 MBq  
< 80 MBq (Minimum Recommended Activity)  
=> **activity to be administered: 80 MBq**
- <sup>99m</sup>Tc HMPAO (Brain),  
58 kg: activity to be administered [MBq] = 51.8 x 12 [MBq]  
≈ 621 MBq  
This would e.g. exceed the German diagnostic reference  
level of 550 MBq  
=> **activity to be administered in Germany: 550 MBq**

This card is based upon the publication by Jacobs F, Thierens H, Piepsz A, Bacher K, Van de Wiele C, Ham H, Dierckx RA. Optimized tracer-dependent dosage cards to obtain weight-independent effective doses. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005 May; 32(5):581-8.

This card summarizes the views of the Paediatric and Dosimetry Committees of the EANM and reflects recommendations for which the EANM cannot be held responsible.

The dosage recommendations should be taken in context of „good practice“ of nuclear medicine and do not substitute for national and international legal or regulatory provisions.

#### EANM Executive Secretariat

Hollandstrasse 14/Mezzanine · 1020 Vienna, Austria

Phone: +43-1-2128030, fax: +43-1-21280309

e-mail: [office@eanm.org](mailto:office@eanm.org) · internet: [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

### Recommended Amounts in MBq

Radiopharmaceutical	Class	Baseline Activity (for calculation purposes only)	Minimum Recommended Activity <sup>1</sup>
		MBq	MBq
<sup>123</sup> I (Thyroid)	C	0.6	3
<sup>123</sup> I Amphetamine (Brain)	B	13.0	18
<sup>123</sup> I HIPURAN (Abnormal renal function)	B	5.3	10
<sup>123</sup> I HIPURAN (Normal renal function)	A	12.8	10
<sup>123</sup> I mIBG	B	28.0	80
<sup>131</sup> I mIBG	B	5.6	35
<sup>18</sup> F FDG (2D) <sup>4</sup>	B	25.9	26
<sup>18</sup> F FDG (3D), Recommended in children <sup>4</sup>	B	14.0	14
<sup>18</sup> F Fluorine (2D)	B	25.9	26
<sup>18</sup> F Fluorine (3D), Recommended in children	B	14.0	14
<sup>67</sup> Ga Citrate	B	5.6	10
<sup>99m</sup> Tc ALBUMIN (Cardiac)	B	56.0	80
<sup>99m</sup> Tc COLLOID (Gastric Reflux)	B	2.8	10
<sup>99m</sup> Tc COLLOID (Liver/Spleen)	B	5.6	15
<sup>99m</sup> Tc COLLOID (Marrow)	B	21.0	20
<sup>99m</sup> Tc DMSA	A	17.0	15
<sup>99m</sup> Tc DTPA (Abnormal renal function)	B	14.0	20
<sup>99m</sup> Tc DTPA (Normal renal function)	A	34.0	20
<sup>99m</sup> Tc ECD (Brain perfusion)	B	32.0	110
<sup>99m</sup> Tc HMPAO (Brain)	B	51.8	100
<sup>99m</sup> Tc HMPAO (WBC)	B	35.0	40
<sup>99m</sup> Tc IDA (Biliary)	B	10.5	20
<sup>99m</sup> Tc MAA / Microspheres	B	5.6	10
<sup>99m</sup> Tc MAG3	A	11.9	15
<sup>99m</sup> Tc MDP	B	35.0	40
<sup>99m</sup> Tc Pertechnetate (Cystography)	B	1.4	20
<sup>99m</sup> Tc Pertechnetate (Ectopic Gastric Mucosa)	B	10.5	20
<sup>99m</sup> Tc Pertechnetate (Cardiac First Pass)	B	35.0	80
<sup>99m</sup> Tc Pertechnetate (Thyroid)	B	5.6	10
<sup>99m</sup> Tc RBC (Blood Pool)	B	56.0	80
<sup>99m</sup> Tc SestaMIBI/Tetrofosmin (Cancer seeking agent)	B	63.0	80
<sup>99m</sup> Tc SestaMIBI/Tetrofosmin <sup>2</sup> (Cardiac rest scan 2-day protocol min)	B	42.0	80
<sup>99m</sup> Tc SestaMIBI/Tetrofosmin <sup>2</sup> (Cardiac rest scan 2-day protocol max)	B	63.0	80
<sup>99m</sup> Tc SestaMIBI/Tetrofosmin <sup>2</sup> (Cardiac stress scan 2-day protocol min)	B	42.0	80
<sup>99m</sup> Tc SestaMIBI/Tetrofosmin <sup>2</sup> (Cardiac stress scan 2-day protocol max)	B	63.0	80
<sup>99m</sup> Tc SestaMIBI/Tetrofosmin <sup>2</sup> (Cardiac rest scan 1-day protocol)	B	28.0	80
<sup>99m</sup> Tc SestaMIBI/Tetrofosmin <sup>2</sup> (Cardiac stress scan 1-day protocol)	B	84.0	80
<sup>99m</sup> Tc Spleen (Denatured RBC)	B	2.8	20
<sup>99</sup> Tc TECHNEGAS (Lung ventilation) <sup>3</sup>	B	70.0	100

<sup>1</sup> The minimum recommended activities are calculated for commonly used gamma cameras or positron emission tomographs. Lower activities could be administered when using systems with higher counting efficiency.

<sup>2</sup> The minimum and maximum values correspond to the recommended administered activities in the EANM/ESC procedural guidelines (Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, et al). EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear Cardiology. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005 Jul;32(7):855-97.

<sup>3</sup> This is the activity load needed to prepare the Technegas device. The amount of inhaled activity will be lower.

<sup>4</sup> For brain imaging using FDG the maximum injected activity recommended by the EANM is within the range of 300-600 MBq (typically 370 MBq) for 2D and 125-250 MBq (typically 150 MBq) for 3D. See guideline "Brain Imaging using [<sup>18</sup>F]FDG" on [www.eanm.org](http://www.eanm.org) (section "Publications --> Guidelines").

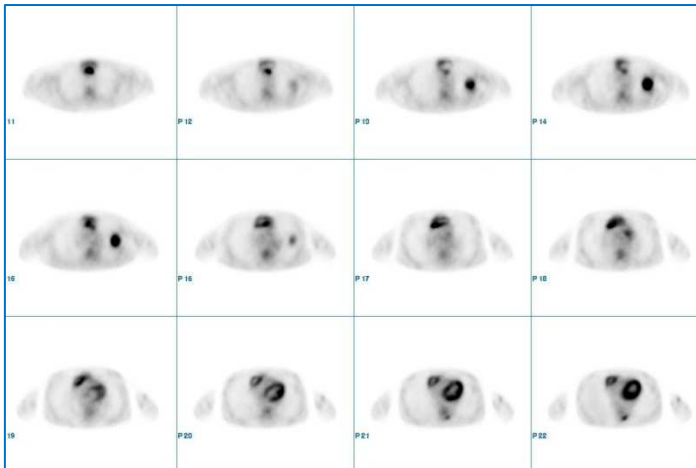


## ***IX. ATLAS DE IMÁGENES***

---

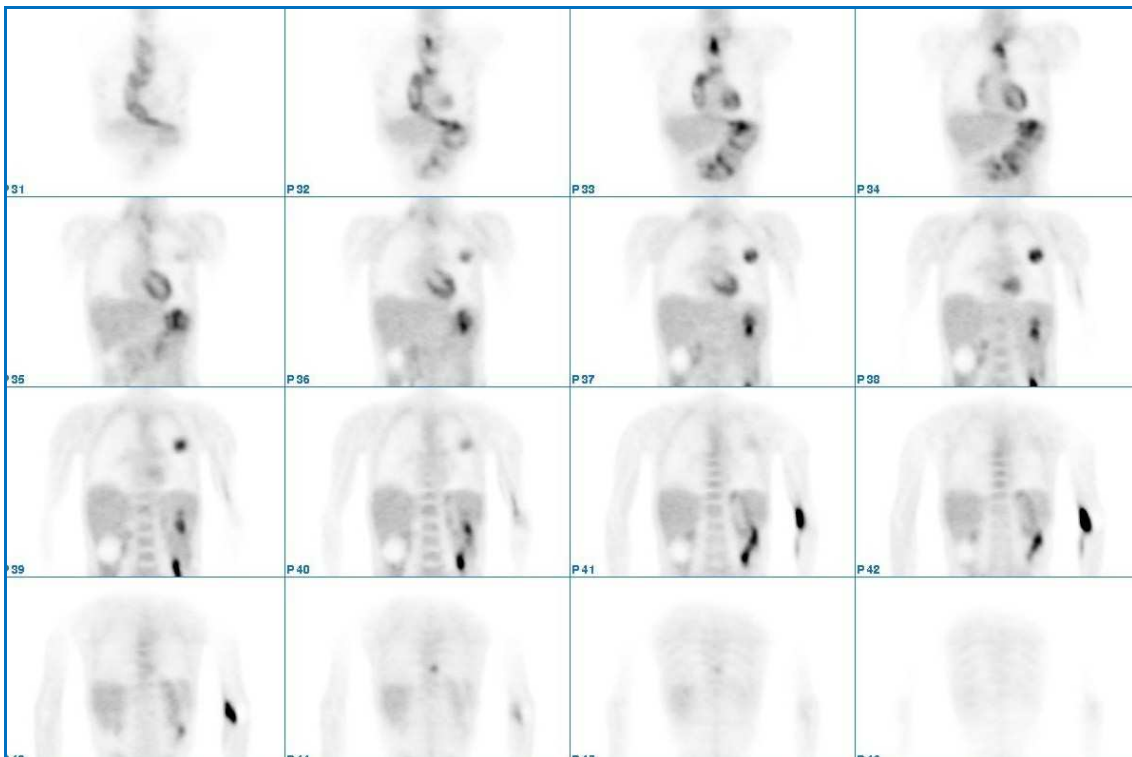
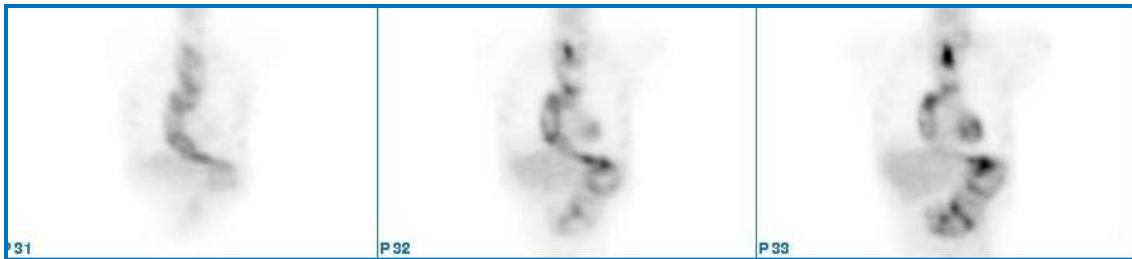


CASO CLÍNICO 1



*CASO 1: Paciente varón de 56 años con LNH estadio IIA remitido para estudio de valoración de respuesta tras tratamiento quimioterápico. Presenta como antecedente una intervención digestiva con anastomosis esófago colónica.*

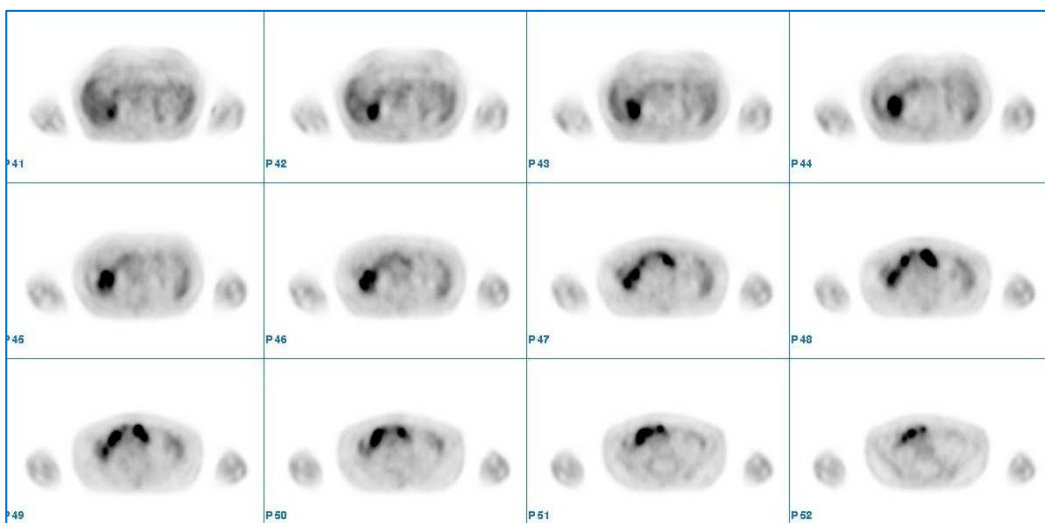
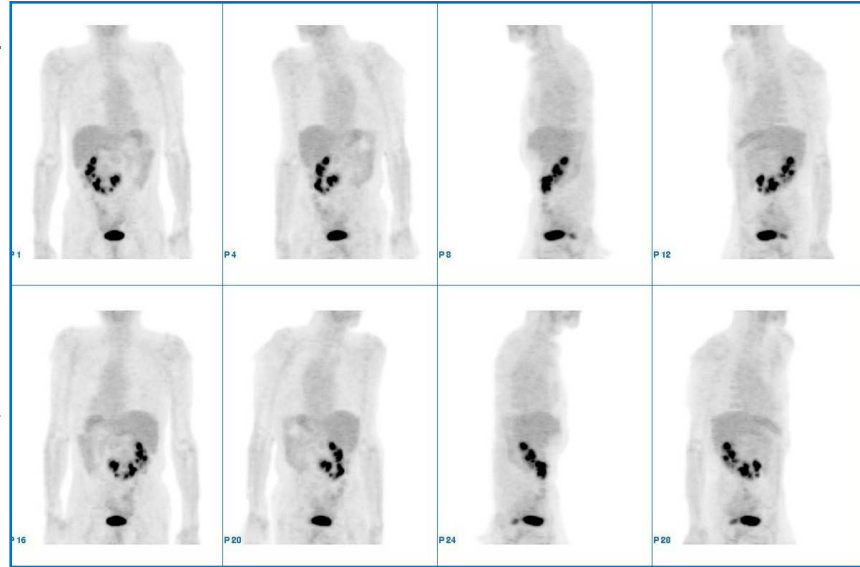
*Visualizamos captación a lo largo de la anastomosis secundaria a actividad inflamatoria en la misma.*

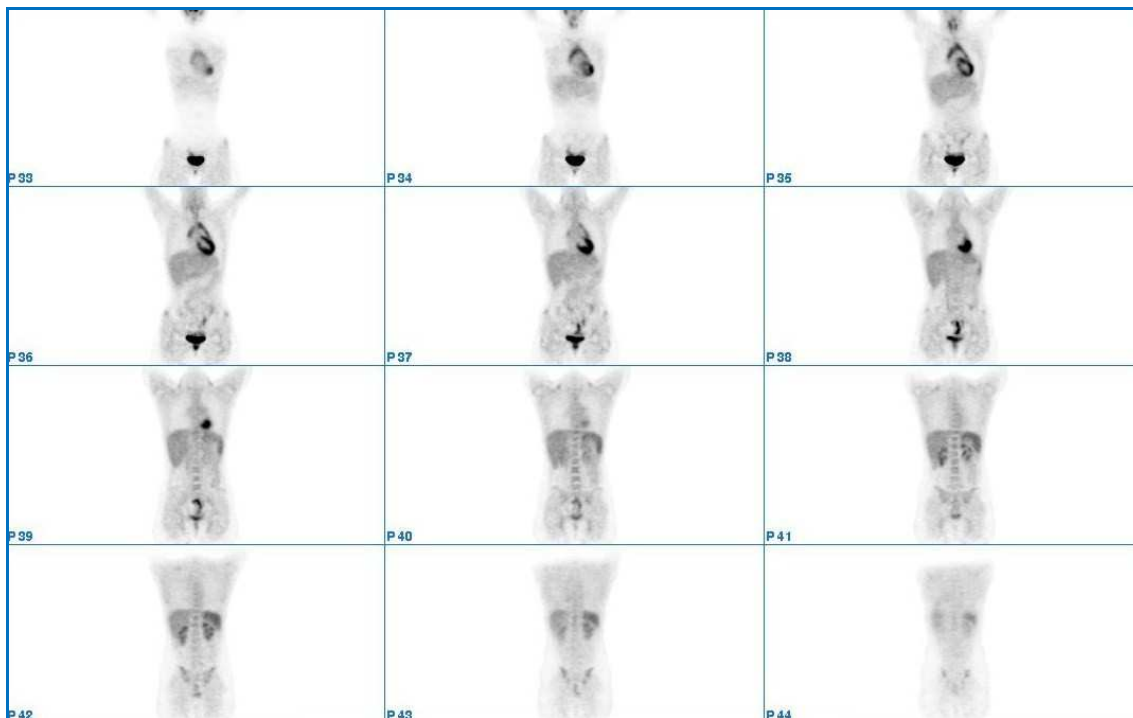


**CASO CLÍNICO 2**

*CASO 2: Paciente mujer de 45 años remitida para estudio de respuesta tras tratamiento convencional por LNH estadio I.*

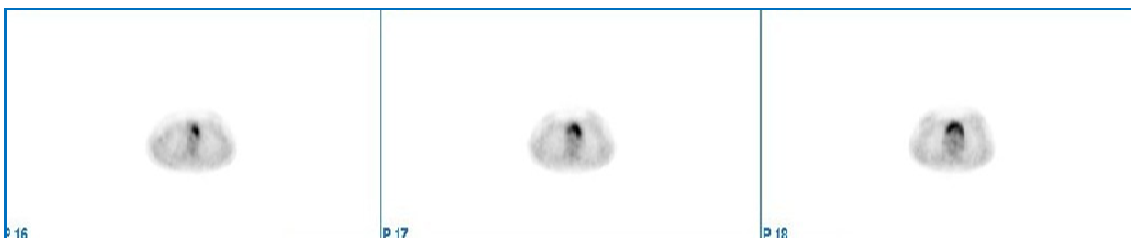
*Se detecta respuesta completa al tratamiento y como hallazgo casual la existencia de un riñón en herradura con abundante retención de la <sup>18</sup>F-FDG.*



**CASO CLÍNICO 3**

**CASO 3:** *Paciente varón de 23 años con LNH estadio IIA remitido para valoración de respuesta precoz al tratamiento tras 2 ciclos de quimioterapia.*

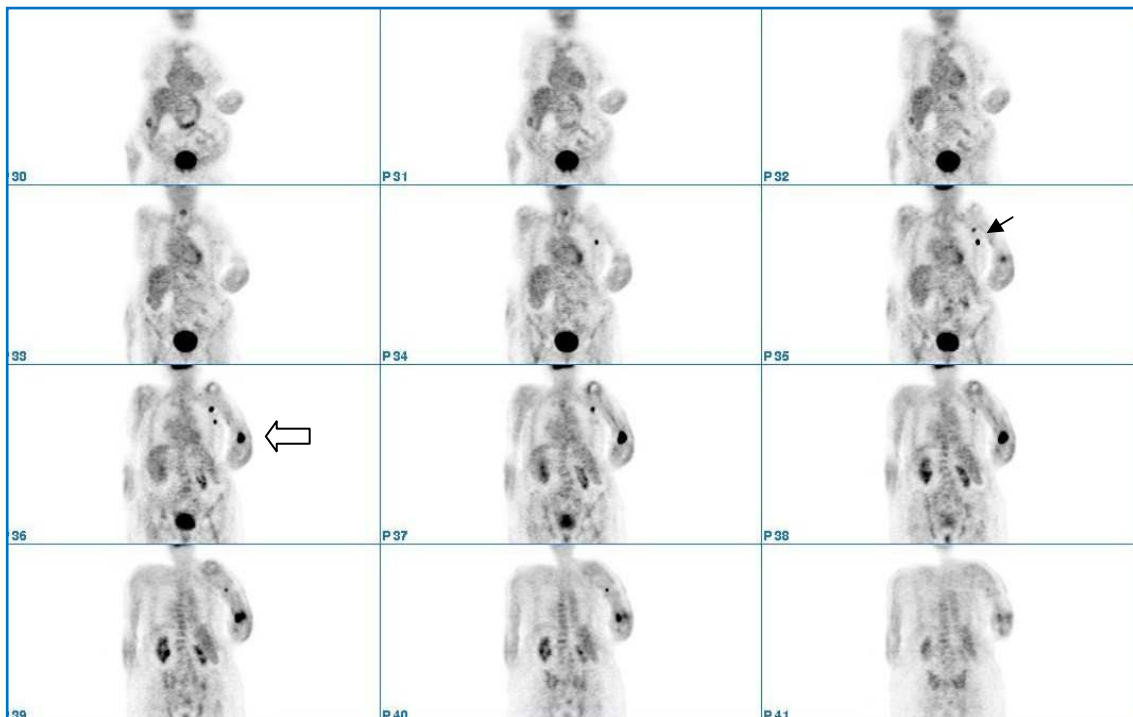
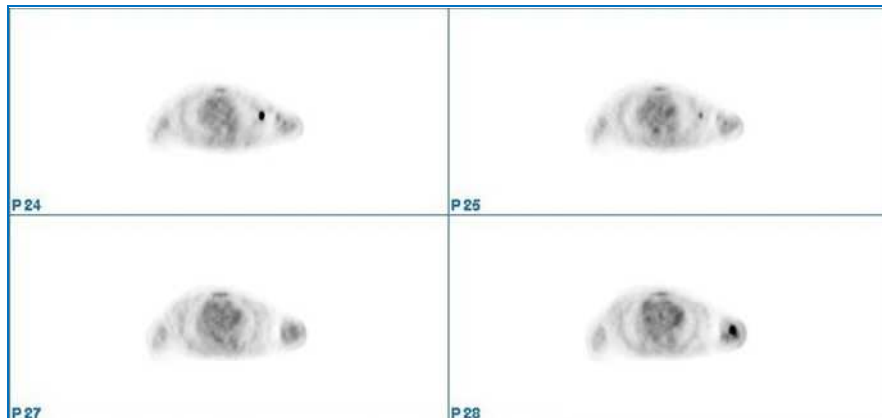
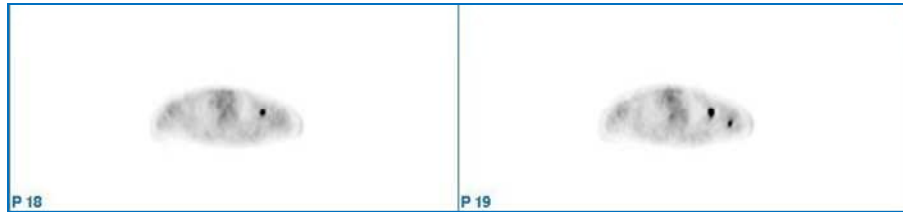
*Detectamos área de hipermetabolismo glicídico en mediastino anterior que corresponde con el timo y resulta como afecto secundario al tratamiento, etiquetado como reacción tímica.*



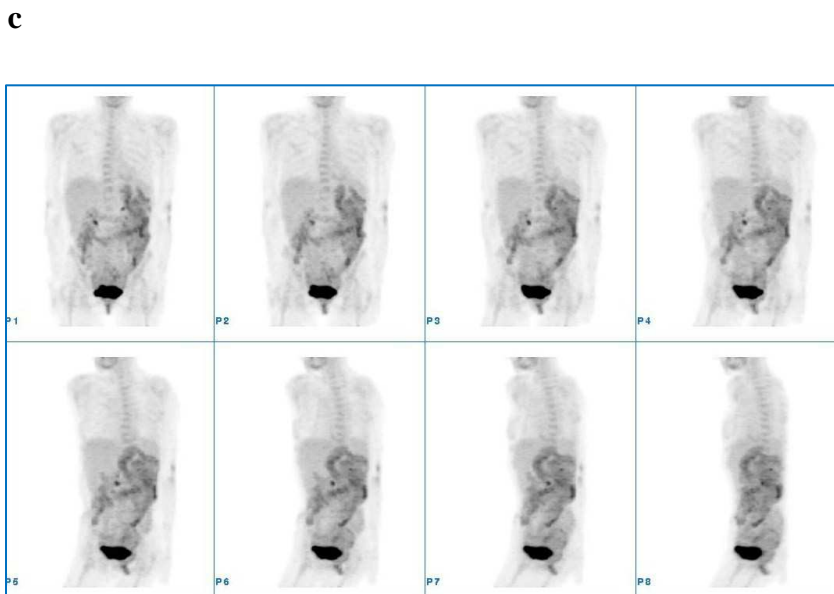
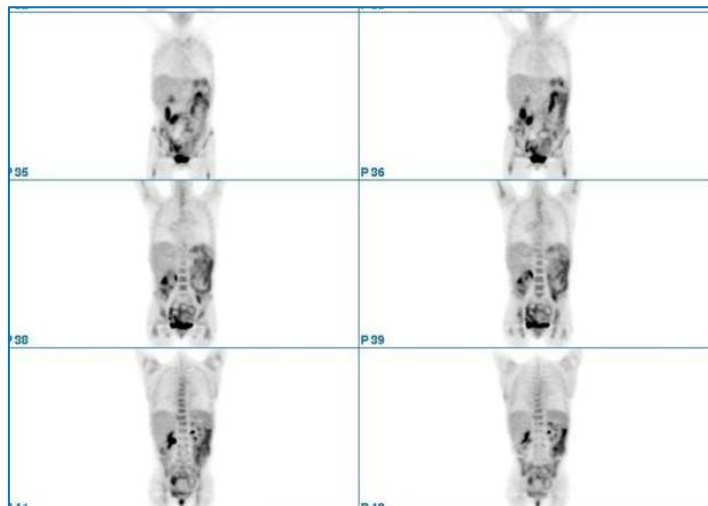
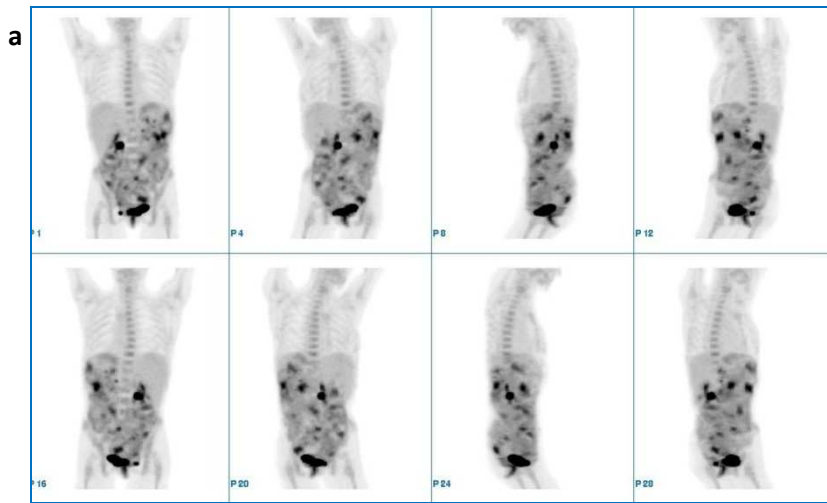
**CASO CLÍNICO 4**

**CASO 4:**  
 Paciente varón  
 de 65 años con  
 antecedente de  
 LNH tipo T.  
 Remitido para  
 valoración de  
 respuesta tras  
 finalizar el  
 tratamiento.

Extravasación  
 de la <sup>18</sup>F-FDG  
 en el brazo  
 izquierdo  
 (flecha gruesa)  
 con la  
 consiguiente  
 aparición de los  
 ganglios  
 axilares  
 izquierdos  
 (flecha negra).



**CASO CLÍNICO 5**



**Caso 5:** Paciente mujer de 47 años remitida para estudio por LNH tipo T asociado a enfermedad celíaca intestinal.

**a.** El estudio de extensión muestra abundante captación de la <sup>18</sup>F-FDG en el trayecto intestinal con acúmulos puntiformes en el que no podemos distinguir que se trate de enfermedad linfomatosa o bien por su celiacía de base.

**b.** En el estudio de valoración de respuesta precoz persiste una imagen similar a la visualizada en el estudio de extensión.

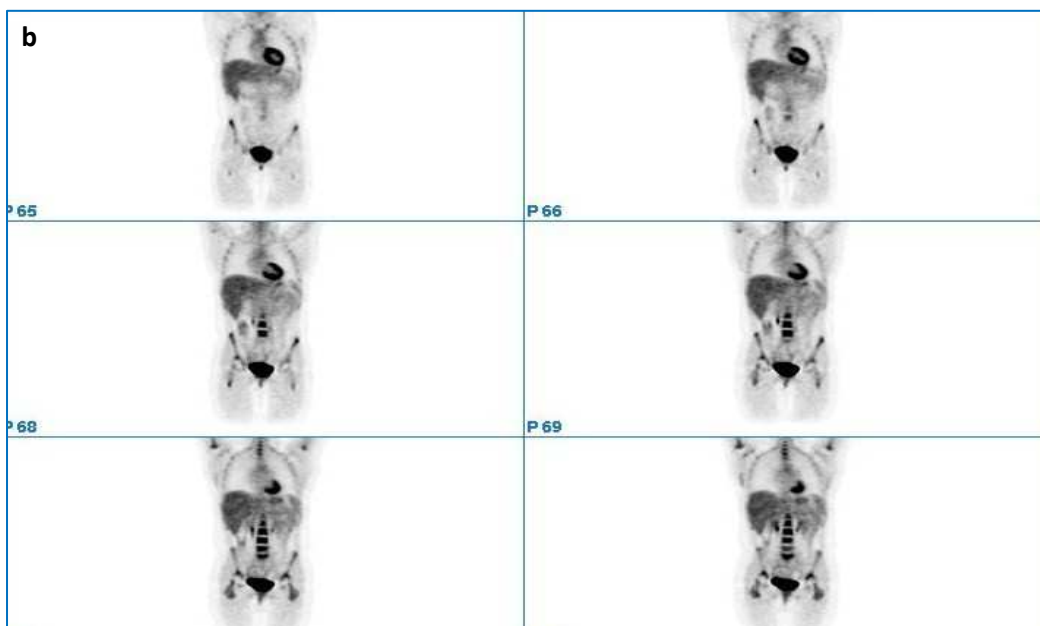
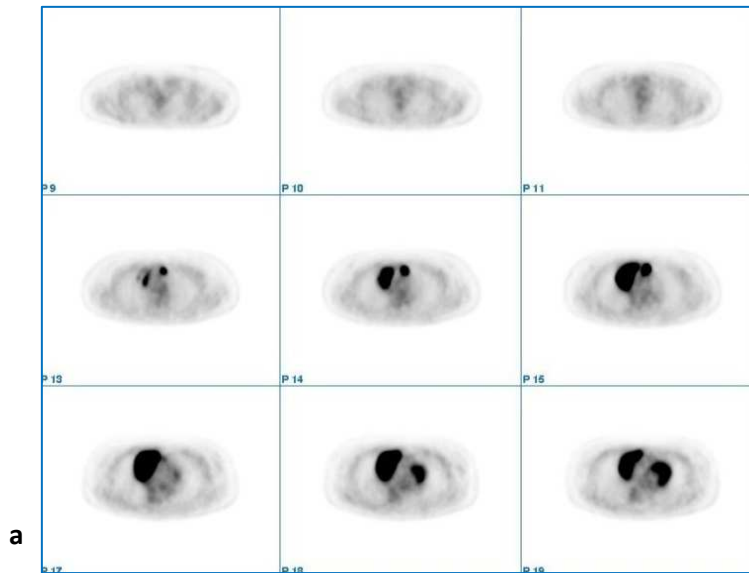
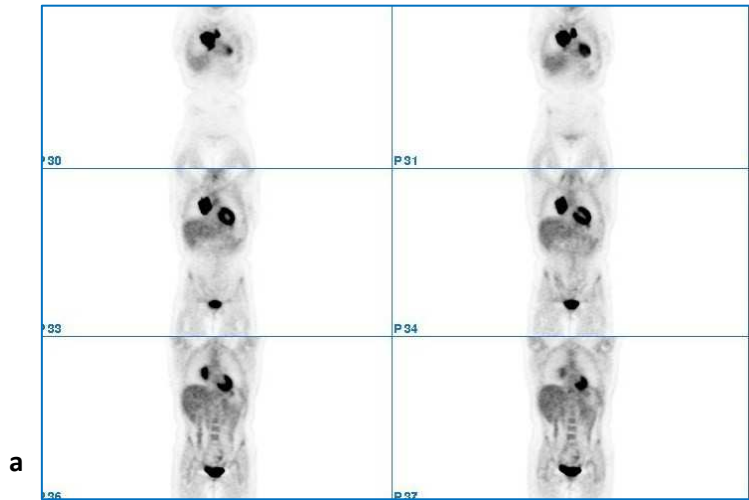
**c.** De nuevo la remiten para estudio de valoración tras tratamiento en el que se detecta ausencia de captación patológica de la glucosa en el trayecto intestinal, quedando únicamente un refuerzo de actividad no metabólico en relación con la actividad inflamatoria intestinal de la enfermedad celíaca.

**CASO CLÍNICO 6**

**CASO 6.** Paciente mujer de 33 años con LNH.

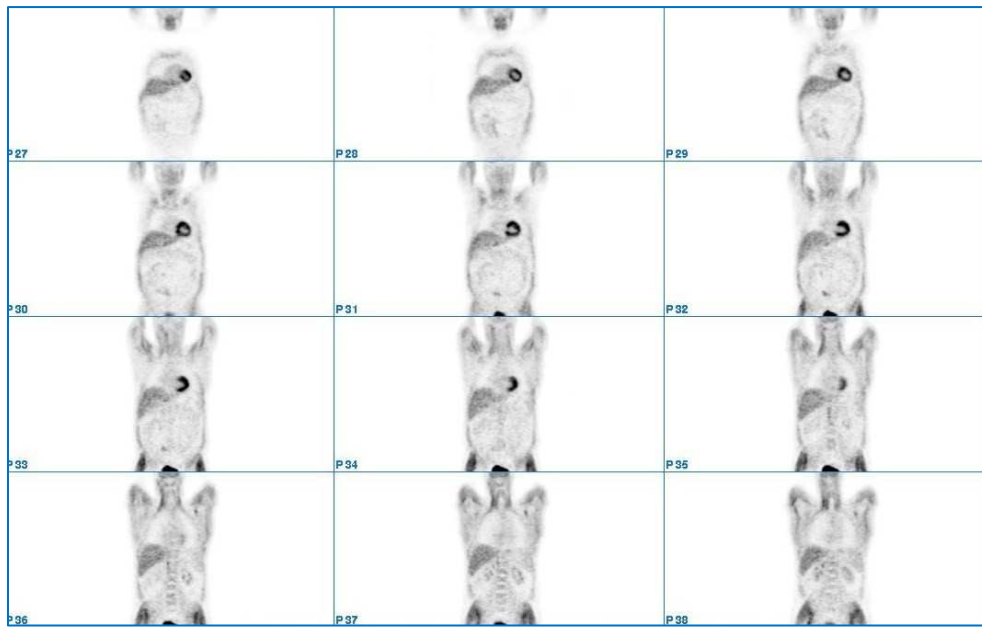
*a. En el estudio de extensión destaca una gran masa mediastínica con elevado consumo glicolítico (SUV máximo 6,7).*

*b. En el estudio de valoración de respuesta precoz al tratamiento tras 3 ciclos detectamos una respuesta completa con desaparición de la masa mediastínica y un marcado hipermetabolismo en la totalidad del esqueleto axial en relación con la terapia recibida (hiperplasia ósea).*



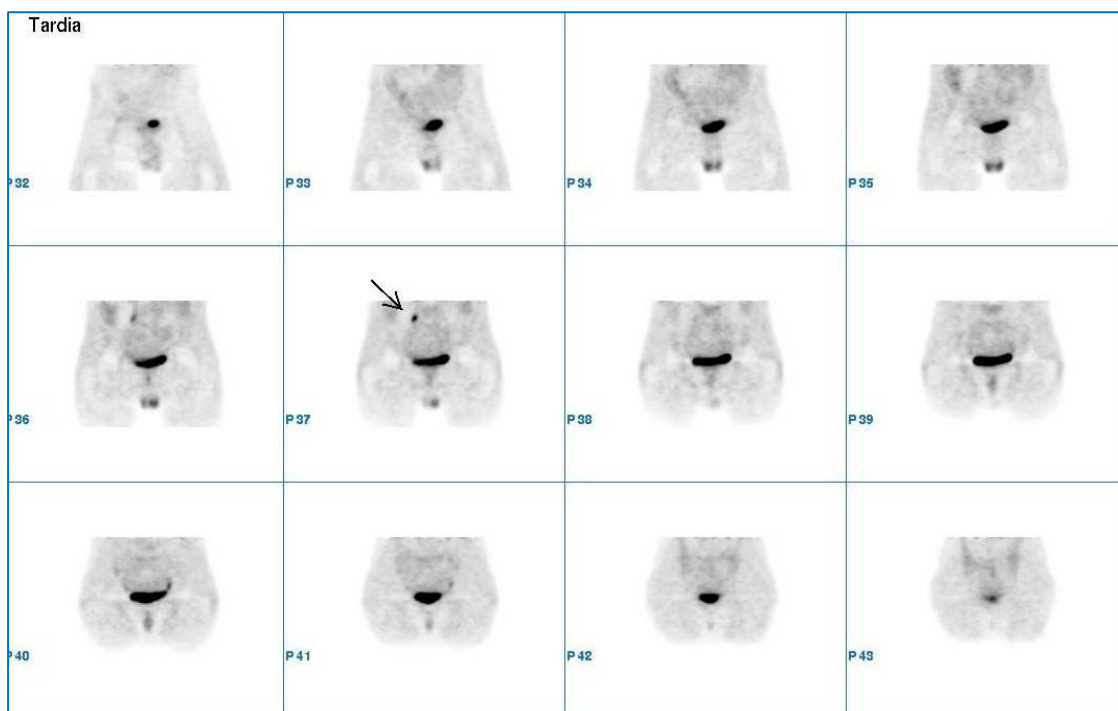


**CASO CLÍNICO 7**

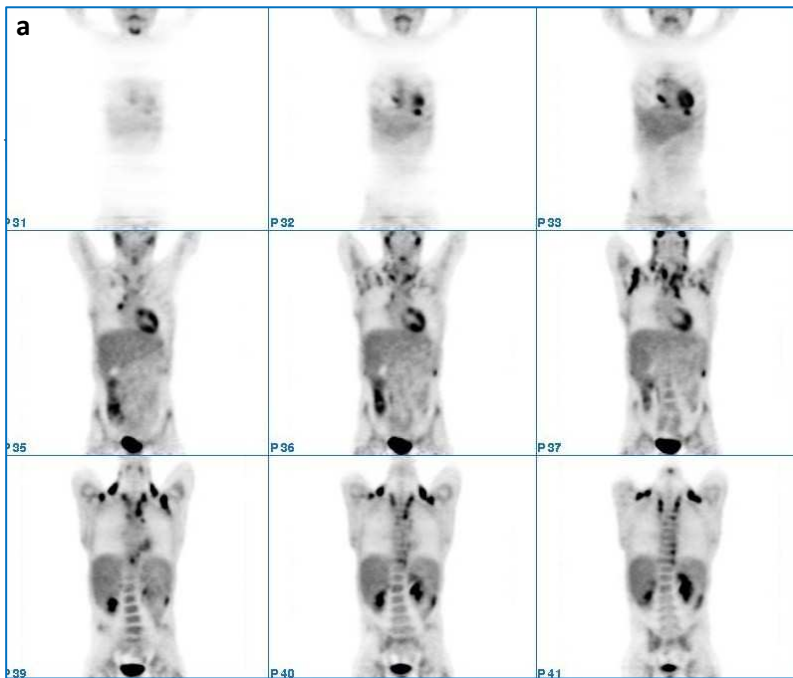


**CASO 7:** Paciente varón de 56 con diagnóstico de LNH difuso de célula grande tipo B (DCGB) estadio II remitido para valoración de respuesta al tratamiento.

Se visualiza una captación de la glucosa en cadena ilíaca derecha difícil de distinguir de una posible captación ureteral por lo que se le administra diurético y se realiza una imagen tardía persistiendo la captación ganglionar patológica en cadena ilíaca.

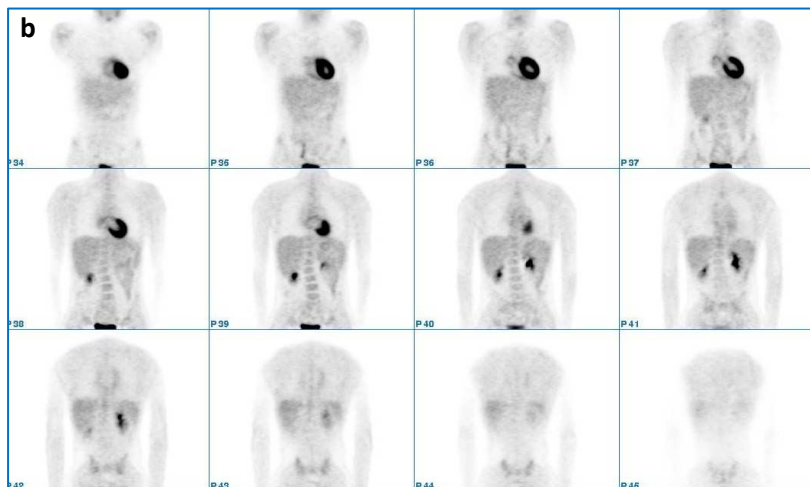


## CASO CLÍNICO 8

**CASO CLINICO 8:**

*a. Paciente varón de 58 años con diagnóstico de LNH DCGB estadio IV remitido para valoración de respuesta precoz tras 3 ciclos de tratamiento.*

*Al momento de la inyección de la  $^{18}\text{F}$ -FDG se detectan cifras elevadas de glucemia (260 mg/dl) por lo que se le administra insulina intravenosa hasta la normalización de las mismas (120 mg/dl) lo cual provoca marcada captación muscular de la glucosa.*

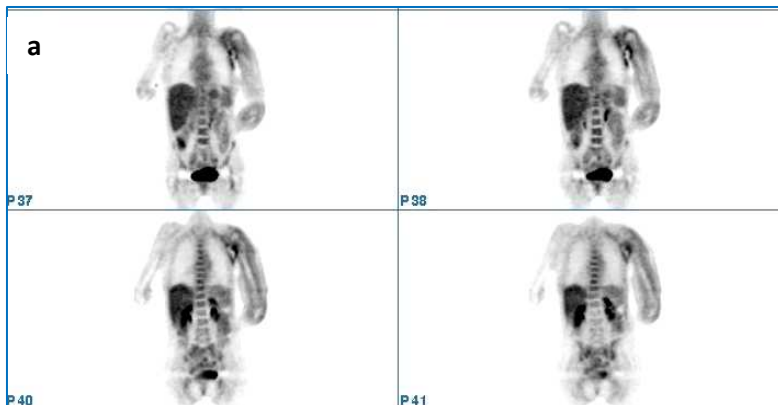


*b. Paciente varón de 7 años con diagnóstico de LNH DCGB estadio III remitido para estudio de respuesta al tratamiento. Destaca marcada captación muscular debido al estado tensional del paciente con motivo de la realización de la exploración.*

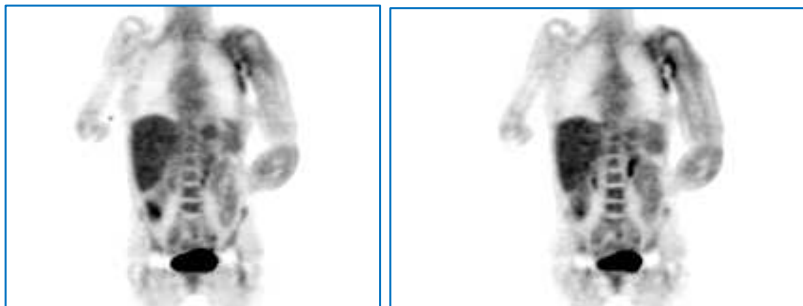
*En el estudio de seguimiento posterior, y dado los hallazgos visualizados en el previo se decide administrarle un relajante muscular con el que desaparece por completo el artefacto*

**CASO CLÍNICO 9**

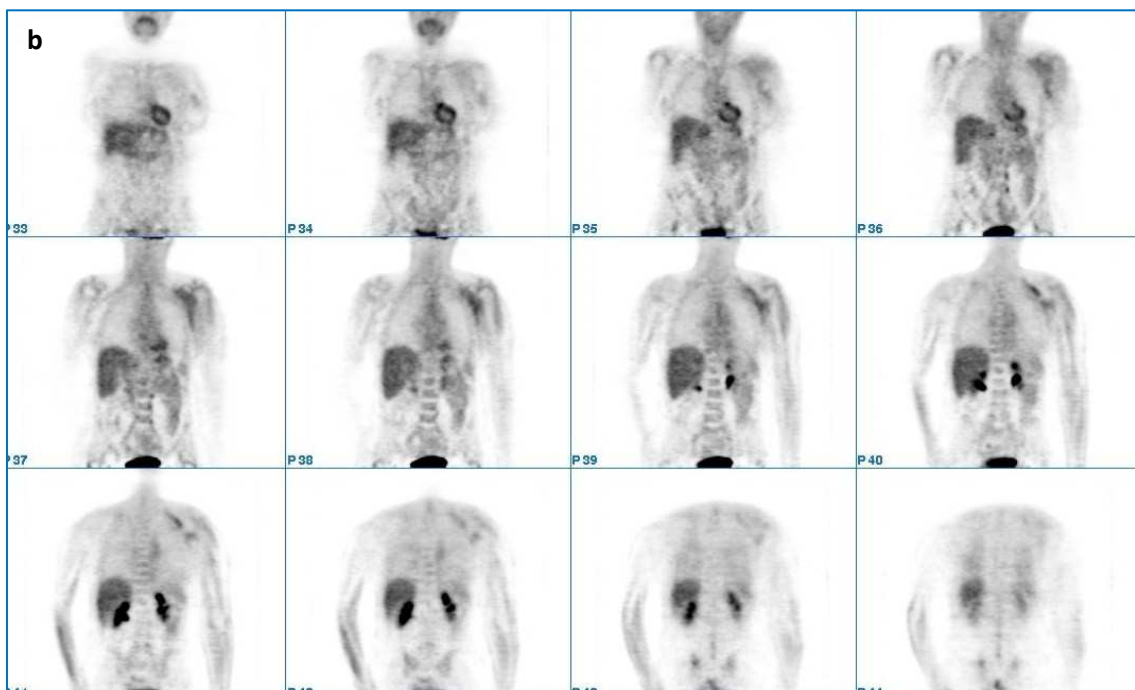
**CASO 9:**



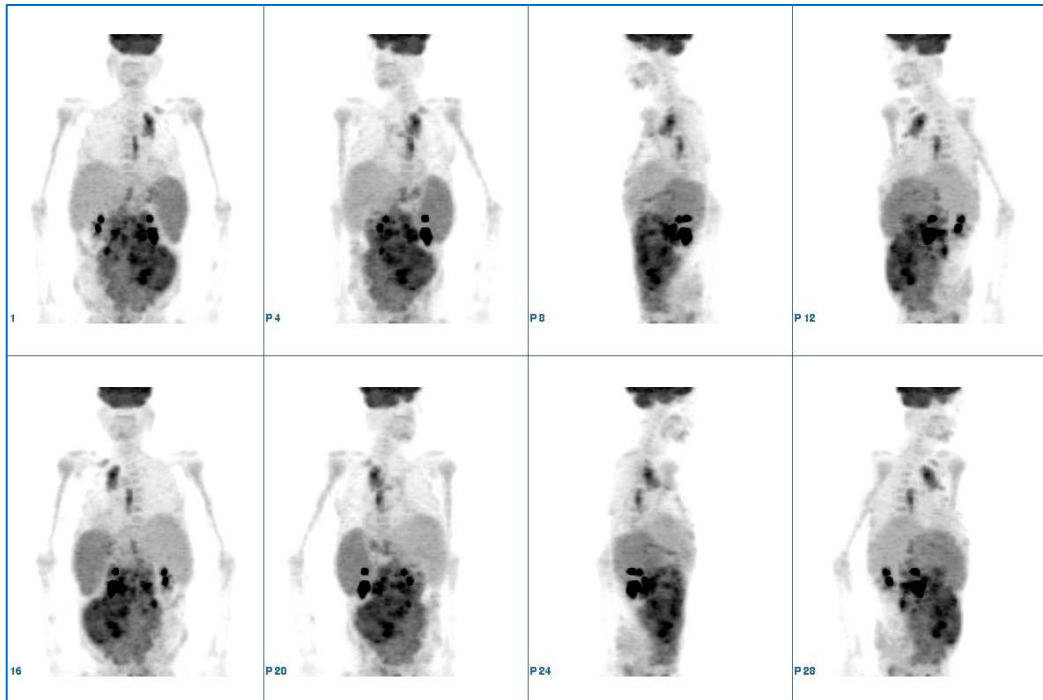
*a. Paciente mujer de 73 años remitida para estudio de extensión por sospecha de LNH (pendiente de resultados anatomopatológicos y de laboratorio) y con antecedente de fractura patológica de húmero.*



*b. En el estudio de extensión detectamos captación patológica de la glucosa en zona de la fractura, que en el PET realizado para valoración de respuesta al tratamiento presenta resolución casi completa por consolidación de la fractura.*

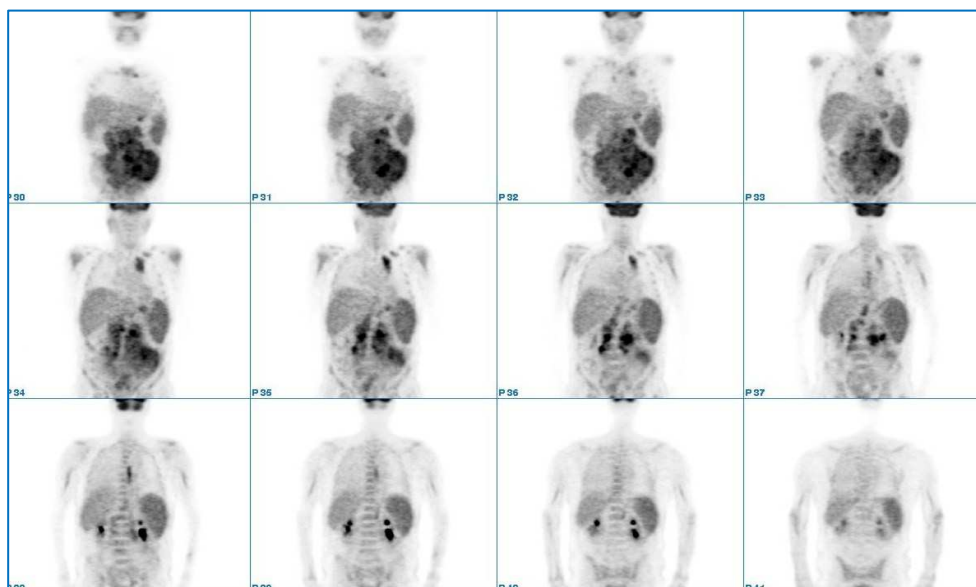
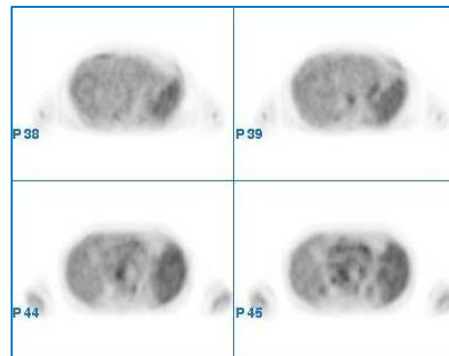


CASO CLINICO 10

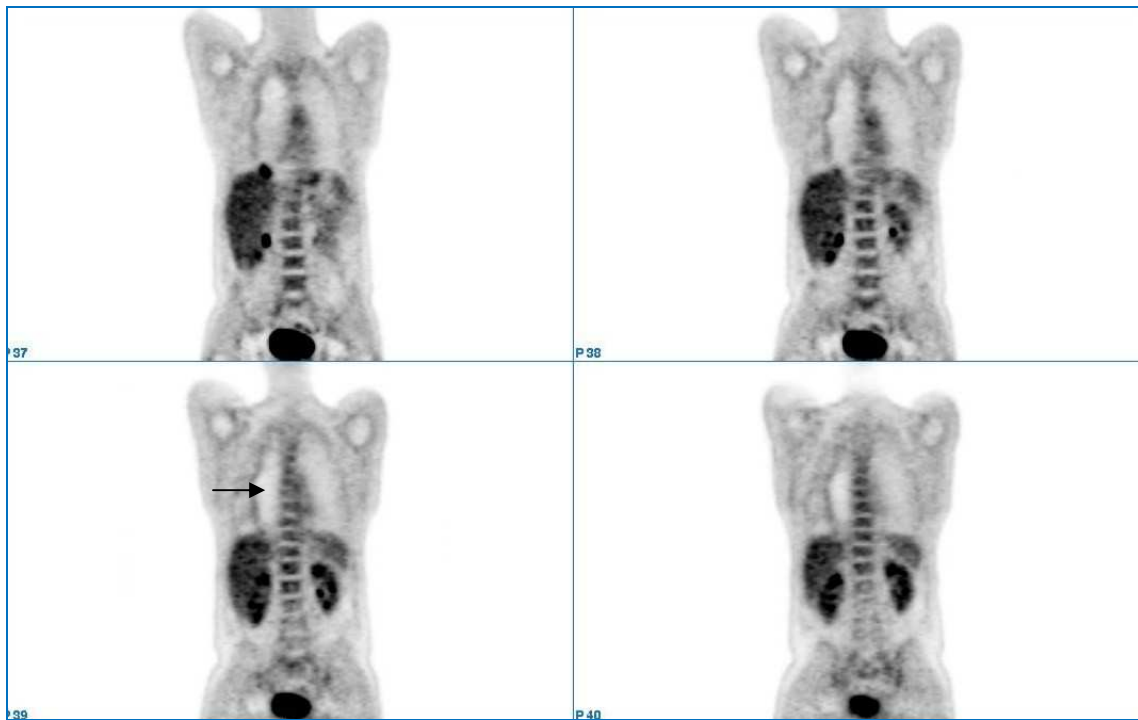


**CASO 10:** Paciente mujer de 73 años con LNH DCGB estadio IVA, remitida para estudio de extensión. Se detecta captación abdominal extensa, así como en región paravertebral izquierda.

Destaca refuerzo en víscera esplénica con respecto a la captación de la glucosa observada en hígado, todo ello compatible con infiltración esplénica de su enfermedad de base.

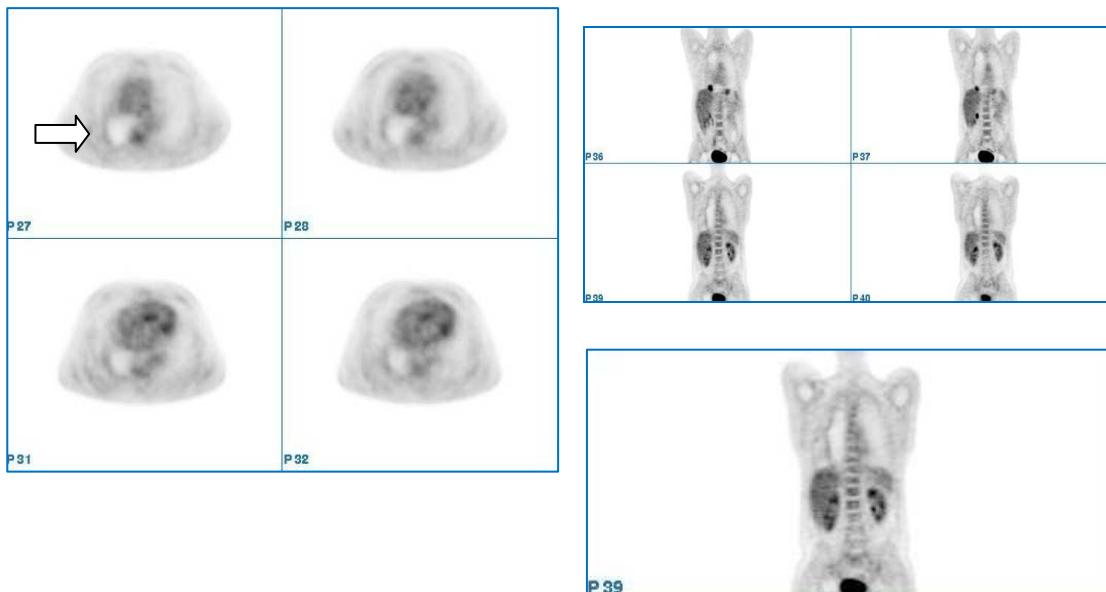


**CASO CLÍNICO 11**



*CASO 11: Paciente varón de 43 años con LNH folicular remitido para control tras tratamiento. Se detecta remisión completa de la enfermedad.*

*Como hallazgo a destacar visualizamos un área hipometabólica paravertebral posterior derecha (flecha negra), que en las imágenes transversales situamos en el esófago (flecha blanca). Tras revisar las exploraciones complementarias y la historia clínica se confirma la existencia de un megaesófago.*





## ***IX. BIBLIOGRAFIA***

---





---

<sup>1</sup> A.S Jack. The classification of lymphomas: a new beginning or the end of an era? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 13-17.

<sup>2</sup> J.L Carreras, L. Lapeña, C. Asensio. PET en oncología. Nova Sidonia Oncología Hematología, 2002; p. 251-275.

<sup>3</sup> A. Swerdlow. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 3-12.

<sup>4</sup> G. von Schulthess, H. Steinert, T. Hany. Integrated PET/CT: current applications and future directions. Radiology 2006; 238: 405-422.

<sup>5</sup> H. Hoffmann, M. Raderer. Malignant B-cell Lymphoma, WHO classification and the respective 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography results. Imaging Decisions 2007; 4: 14-21

<sup>6</sup> J. Ruiz, M. Melgarejo, G. Ossola, R. Martin, A. Ordovas, O. Kostvintseva. Tomógrafos PET. Rev Esp Med Nucl 2001; 20: 561-574.

<sup>7</sup> E. Rohren, T. Turkington, R. Coleman. Clinical application of PET in oncology. Radiology 2004; 231: 305-332.

<sup>8</sup> V. Kapoor, B. McCook, F. Torok. An introduction to PET-CT imaging. Radiographics 2004; 24: 523-543.

<sup>9</sup> P. Castellucci, P. Zinzani, M. Pourdehnad, L. Alinari, C. Nanni, M. Farsad. <sup>18</sup>F-FDG PET in malignant lymphoma: significance of positive findings. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005 32: 749-756.

---

<sup>10</sup> S. Barrington, M. O'Doherty. Limitations of PET for imaging lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 117-127.

<sup>11</sup> C. Gámez, A. Cabrera, R. Sopena, M. García. La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (parte I). *Rev Esp Med Nucl* 2002; 21: 41-60.

<sup>12</sup> C.K. Hoh. Clinical use of FDG PET. *Nucl Med Biol* 2007; 34: 737-742.

<sup>13</sup> C. Fougere, W. Hundt, N. Bröckel, T. Plugger, A. Haug, B. Scher et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1417:1425.

<sup>14</sup> H.R Schelbert, C.K Hoh, H.D Royal, M. Brown, M.N Dahlbom, F. Dehdashti et al. Procedure guideline for tumor imaging using Fluorine- 18-FDG. *J Nuc Med* 1997; 39: 1302-1305.

<sup>15</sup> M. Hadithi, M. Mallant, J. Oudejans, J. Van Waesberghe, C. Mulder, E. Comans. <sup>18</sup>F-FDG PET versus CT for the detection of enteropathy-associated T-cell lymphoma in refractory celiac disease. *J Nucl Med* 2006; 47: 1622-1627.

<sup>16</sup> H. Cortés-Funes. Aportación de la PET-TAC en decisiones diagnóstico-terapéuticas en oncología médica. *Rev Esp Med Nucl* 2008; 27: 79-82

<sup>17</sup> D. Yang, J. Min, Y. Jeong, J. Ahn, Y. Kim, S. Cho et al. The combined evaluation of interim contrast-enhanced computerized tomography (CT) and FDG-PET/CT predicts

---

the clinical outcomes and may impact on the therapeutic plans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2009; 88: 425-432.

<sup>18</sup> M. Hutchings, L. Specht. PET/CT in the management of haematological malignancies. *Eur J Haematol* 2008; 80: 369-380.

<sup>19</sup> T. Morimoto, U. Tateishi, T. Maeda, Y. Arai, Y. Nakajima, E.E. Kim. Nodal status of malignant lymphoma in pelvic and retroperitoneal lymphatic pathways: Comparison of integrated PET/CT with or without contrast enhancement. *Eur J Radiol* 2008; 67: 508-513.

<sup>20</sup> E. Pelosi, P. Pregno, D. Pennal, D. Deandreisl, A. Chiappella, G. Limerutti et al. Role of whole-body [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med* 2008; 113: 578-590.

<sup>21</sup> S. Vinnicombe, R. Reznek. Computerized tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgking's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 42-55.

<sup>22</sup> M. Pantaleo, S. Fanti, M. Nannini, S. Boschi, C. Nanni, A. Maleddu et al. What oncologists need and require from nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1761-1765.

<sup>23</sup> P. Zinzani, M. Tani, R. Trisolini, S. Fanti, V. Stefoni, M. Alifano et al. Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 771-777.

---

<sup>24</sup> G. Jerusalem, Y. Beguin, F. Najjar, R. Hustinx, M. Fassotte, P. Rigo et al. Positron emission tomography (PET) with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) for staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 2001; 12: 825-830.

<sup>25</sup> P. Toma, C. Granata, A. Rossi, A. Garaventa. Multimodality imaging of Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphomas in children. *Radiographics* 2007; 27: 1335-1354.

<sup>26</sup> C. D Ford, F. Gabor, R. Morgan, B. Dabbas. False positive restaging PET scans involving the spleen in two patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Clin Nucl Med* 2006; 31: 391-393

<sup>27</sup> L. Kostakoglu, H. Agress, S. Goldsmith. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radiographics* 2003; 23: 315-340.

<sup>28</sup> V. Ribrag, D. Vanel, S. Leboulleux, J. Lumbroso, D. Couanet, G. Bonniaud et al. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: Whole-body MRI, PET/CT and bone marrow biopsy. *Eur J Radiol* 2008; 66: 325-331.

<sup>29</sup> N. Schaefer, K. Strobel, C. Taverna, T. Hany. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 60-67.

<sup>30</sup> E. Pakos, A. Fotopoulos, J. Ioannidis. <sup>18</sup>F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a Meta analysis. *J Nucl Med* 2005; 46: 958-963.

<sup>31</sup> D. Visvikis, P. Ell. Impact of technology on the utilization of positron emission tomography in lymphoma: current and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 106-116.

- 
- <sup>32</sup> M. Tatsumi, C. Cohade, Y. Nakamoto, E. Fishamn, R. Wahl. Direct comparation of FDG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. *Radiology* 2005; 237: 1038-1045.
- <sup>33</sup> R. Shalom. Gallium SPECT/CT in lymphoma: the ups and downs of functional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 1247-1249.
- <sup>34</sup> L. Kaplan. Fluorine-18 fluorodeoxiglucose positron emission tomography for lymphoma. Incorporating new technology into clinical care. *Am J Med* 2002; 112: 320-321.
- <sup>35</sup> A. Wirth, J. Seymor, R. Hicks, R. Ware, R. Fisher, M. Prince et al. Fluorine-18 fluorodeoxiglucose positron emission tomography, Gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 2002; 112: 262-268.
- <sup>36</sup> J. Alonso, P. García-Talavera, I. Gómez, R. Hernández, F. Jiménez, S. Rodriguez et al. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas y del cáncer de mama. SEMN con la colaboración de GE Healthcare. León 2007: 3-33.
- <sup>37</sup> P. Lin, J. Chu, A. Kneebone, E. Moylan, B.J Alaludin, N. Pocock et al. Direct comparison of 18 F-fluorodeoxyglucose coincidence gamma camera tomography with gallium scanning for the staging of lymphoma. *Intern Med J* 2005; 35: 91-96.
- <sup>38</sup> M. Hutchings, A. Loft, M. Hansen, L. Pedersen, A. Kii, S. Keiding et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91: 482-489.

- 
- <sup>39</sup> R. Munker, J. Glass, L. Griffet, T. Sattar, R. Zamani, M. Heldman et al. Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2004; 15: 1699-1704.
- <sup>40</sup> H. Schöder, J. Meta, C. Yap, M. Ariannejad, J. Rao, M. Phelps. 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.
- <sup>41</sup> H. Tilly, M. Dreylin. Diffuse large-B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19: 67-69.
- <sup>42</sup> L. Radan, D. Fisher, R. Shalom, E. Dann, R. Epelbaum, N. Haim et al. FDG avidity and PET/CT patterns in primary gastric lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1424-1430.
- <sup>43</sup> M. Karam, L. Novak, J. Cyriac, A.N. Ali, T. Nugent. Role of Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer* 2006; 107:175-83.
- <sup>44</sup> A. Wirth, M. Foo, J.F. Seymour, M.P. Macmanus, R.J. Hicks. Impact of fluorodeoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 213-219.
- <sup>45</sup> S. Mayor. New guidelines for response in malignant lymphoma. *Lancet Oncol* 2007; 8: 195

---

<sup>46</sup> P. Raanani, Y. Shasha, C. Perry, U. Metser, E. Naparstek, S. Apter et al. Is CT still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol* 2006; 17: 117-122.

<sup>47</sup> P. Zinzani, M. Tani, S. Fanti, L. Alinari, G. Musuraca, E. Marhi et al. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 1296-1300.

<sup>48</sup> K. Beal, H. Yeung, J. Yahalom. FDG-PET scanning for detection and staging of extranodal marginal zone lymphomas of the MALT type: a report of 42 cases. *Ann Oncol* 2005; 16: 473-480.

<sup>49</sup> S. Wöhrer, U. Jaeger, K. Kletter, A. Becherer, A. Hauswirth, K. Turetschek. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. *Ann Oncol* 2006; 17: 780-784.

<sup>50</sup> F.A. Hampson, A.S. Shaw. Response assessment in lymphoma. *Clin Radiol* 2008; 63: 125-135.

<sup>51</sup> C. Perry, Y. Herishanu, U. Metzer, O. Bairey, R. Ruchlemer, L. Trejo, et al. Diagnostic accuracy of PET/CT in patients with extranodal marginal zone MALT lymphoma. *Eur J Haematol* 2007; 79: 205-209.

<sup>52</sup> M.E. Juweid, S. Stroobants, O.S. Hoekstra, F.M. Mottaghy, M. Dietlein, A. Guermazi et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus of Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 571-578.

---

<sup>53</sup> B.D. Cheson, B. Pfistner, M. E. Juweid, R.D. Gascoyne, L. Specht, S.J. Horning et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:579-586.

<sup>54</sup> P. Hoskin. PET in lymphoma: what are the oncologist's needs? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 37-41.

<sup>55</sup> N. Schaefer, T. Hani, C. Taverna, B. Seifert, K. Stumpe, G. Von Schulthess et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coresgistered FDG PET and CT at staging and restaging- Do we need contrast-enhanced CT?. *Radiology* 2004; 232: 823-829.

<sup>56</sup> L. Kostakoglu, R. Hardoff, R. Micheva, S. Goldsmith. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics* 2004; 24: 1411-1431.

<sup>57</sup> C. Schiepers, J. Filmont, J. Czernin. PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 82-88.

<sup>58</sup> A. Kirby, N. Mikhael. The role of FDG PET in the management of lymphoma: What is the evidence base? *Nuclear Medicine Communications* 2007; 28: 335-354.

<sup>59</sup> G. Ruiz, C. Scaglione, R. Delgado, A. Gutiérrez, L. Madero, A. Jiménez et al. Hipercaptación esplénica secundaria a factor estimulador de colonias granulocitarias (G-CSF) en el estudio PET-FDG. *Rev Esp Med Nucl* 2004; 23: 124-126.

<sup>60</sup> R. Núñez, J. Rini, G. tronco, M. Tomas, K. Nichols, C. Palestro. Correlación de los parámetros hematológicos con la captación de FDG en médula ósea y bazo en la PET. *Rev Esp Med Nucl* 2005; 24: 107-112.



---

<sup>61</sup> C. Love, M. Thomas, G. Tronco, C. Palestro. FDG PET of infection and inflammation. *Radiographics* 2005; 25: 1357-1368.

<sup>62</sup> T. Kazama, S. Faria, V. Varavithya, S. Phongkitkarun, H. Ito, H. Macapinlac. FDG PET in the evaluation of treatment for lymphoma: clinical usefulness and pitfalls. *Radiographics* 2005; 25: 191-207.

<sup>63</sup> M. Blake, A. Singh, B. Setty, J. Slattery, M. Kalra, M. Maher et al. Pearls and pitfalls in interpretation of abdominal and pelvic PET-CT. *Radiographics* 2006; 26: 1335-1353.

<sup>64</sup> M. O'Doherty, S. Barrington. When is PET not useful in the assessment of lymphoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1203-1204.

<sup>65</sup> K. Spaepen, S. Stroobans, P. Dupont, P. Vanderberghe, J. Thomas, T. de Groot et al. Early restaging positron emission tomography with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1356-1363

<sup>66</sup> R. Naumann, A. Vaic, B. Beuthien-Bauman, J. Bredow, J. Kropp, T. Kittner et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 115: 793-800.

<sup>67</sup> M. Engelhard, P. Meusers, G. Brittinger, N. Brack, W. Dornoff, W. Enne et al. Prospective multicenter trial for the response-adapted treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas: updated results of the COP-BLAM/IMVP-16 protocol with randomized adjuvant radiotherapy. *Ann Oncol* 1991; 2: 177-180.

---

<sup>68</sup> R. Paul. Comparison of fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and gallium citrate imaging for the detection of lymphoma. *J Nuc Med* 1987, 28: 288-292.

<sup>69</sup> K. Spaepen, S. Stroobans, G. Verhoel, L. Mortelmans. Positron emission tomography with <sup>18</sup>F-FDG for therapy response monitoring in lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 97-105.

<sup>70</sup> L. Kostakoglu, M. Coleman, J. Leonard, I. Kuji, H. Zoe, S. Goldsmith. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 1018-1027.

<sup>71</sup> M. Reinhardt, C. Herkel, C. Althoefer, J. Finke, E. Moser. Computed tomography and <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography for therapy control of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma patients: when do really need FDG-PET? *Ann Oncol* 2005; 16: 1524-1529.

<sup>72</sup> M. Hill, D. Cunningham, D. Mac Vivar. Role of magnetic resonance imaging in predicting relapse in residual masses after treatment of lymphoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2273-2278.

<sup>73</sup> Y. Anacak, R. Miller, N. Constantinou, A. Mamusa, M. Ozsahin, Y. Li et al. MALT Lymphoma of the salivary Glands: a multicenter rare cancer network study of 59 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 500.

<sup>74</sup> B. Palumbo, S. Sivoletta, I. Palumbo, A. Liberati, R. Palumbo. <sup>67</sup>Ga-SPECT/CT with a hybrid system in the clinical management of lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 1011-1017.

- 
- <sup>75</sup> D. Front, R. Bar-Shalom, M. Mor, N. Haim, R. Epelbaum, A. Frenkel et al. Aggressive non-Hodgkin lymphomas: early prediction of outcome with <sup>67</sup>Ga scintigraphy. *Radiology* 2000; 214: 253-257.
- <sup>76</sup> R. Hernández, I. Banzo, R. Quirce, F. Pena, J. Carril. Imagen gammagráfica en un caso de presentación atípica de linfoma de Burkitt. El papel de la gammagrafía con Ga<sup>67</sup> SPECT en el diagnóstico y control postratamiento. *Rev Esp Med Nucl* 2004; 23: 119-123.
- <sup>77</sup> A. Fernández de Sevilla. Medicina Nuclear y linfoma. *Rev Esp Med Nucl* 2006; 25: 77-79.
- <sup>78</sup> S. Querellou, F. Valette, C. Bodet-Milin, A. Audoux, T. Carlier, J. Harousseau et al. FDG-PET/CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2006; 85: 759-767.
- <sup>79</sup> E. Itti, C. Lin, J. Dupuis, G. Paone, D. Capacchione, A. Rahmouni et al. Prognostic value of interim <sup>18</sup>F-FDG PET in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nuc Med* 2009; 50: 527-533.
- <sup>80</sup> I. Buchmann, M. Reinhardt, K. Elsner, D. Bunjes, C. Althoefer, J. Finke et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma: a bicenter trial. *Cancer* 2001; 91: 889-899.
- <sup>81</sup> P. A Fields, G. Miklhaeel, M. Hutchings, J. Walt, T. Nunan, S. Schey. The prognostic value of interim positron emission tomography scans combined with

---

immunohistochemical data in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2005; 90: 1711-1713.

<sup>82</sup> G. Jerusalem, Y. Beguin, M. Fassotte, F. Najjar, P. Paulus, P. Rigo et al. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000; 85: 613-618.

<sup>83</sup> A. Gallamini, M. Hutchings, L. Rigacci, L. Spetcht, F. Merli, M. Hansen et al. Early Interim 2-[18F] Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A Report from a joint Italian Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 24: 3746-3752.

<sup>84</sup> G. Jerusalem, Y. Beguin, M. Fassotte, T. Belhocine, R. Hustinx, P. Rigo et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003, 14: 123-130.

<sup>85</sup> M. Balzarotti, M. Magagnoli, A. Santoro. Early restaging positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: is it too easy to be true? *Ann Oncol* 2003; 1155-1156.

<sup>86</sup> J. Zjlstra, G. Lindauer-van der Werf, O. Hoekstra, L. Hooft, I. Riphagen, P. Hujigens. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006; 91: 522-529.

<sup>87</sup> G. Jerusalem, Y. Beguin. The place of positron emission tomography imaging in the management of patients with malignant lymphoma. *Haematologica* 2005; 91: 442-444.

---

<sup>88</sup> W.C. Lively, D. Delbeke, J.P. Greer, D.S. Morgan, D.W. Byrne, R.R. Price et al. FDG PET in the follow-up management of patients with newly diagnosed Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma after first-line chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 307-315.

<sup>89</sup> K. Namberger, R. Greil. The role of imaging in malignant lymphoma: A critical view on PET scanning in current clinical practice. *Imaging Decisions* 2005; 4: 22-31.

<sup>90</sup> N. Mikhaeel, M. Hutchings, P. Fields, M. O'Doherty, R. timothy. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 1514-1523.

<sup>91</sup> N. Mikhaeel. Use of <sup>18</sup>F-FDG PET to monitor response to chemotherapy and radiotherapy in patients with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 22-26.

<sup>92</sup> L. Kostakoglu. Early prediction of response to therapy: the clinical implications in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1413-1420.

<sup>93</sup> J.W Friedberg, A. Fischman, D. Neuberg, H. Kim, T. Takvorian, A.K Ng et al. FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow up of patients with de novo Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 85-92.

<sup>94</sup> J.M Zijlstra, O.S Hoekstra, P.G.H.M Raijmakers, E.F.I Comans, J.J.M van der Hoeven, G.J.J Teulen et al. <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography versus <sup>67</sup>Ga scintigraphy as prognostic test during chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2003; 123: 454-462.

---

<sup>95</sup> T. Torizuca, F. Nakamura, T. Kanno, M. Futatsubashi, E. Yoshikawa, H. Okada et al. Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 22-28.

<sup>96</sup> L. Kostakoglu, S.J. Goldsmith, J.P. Leonard, P. Christos, R. Furman, T. Atasever et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* 2006; 107: 2678-2687.

<sup>97</sup> P.J Hoskin, Y. Chin, W. Wong, A. Rojas. The value of SUV in FDG PET for lymphoma. *Clin Oncol* 2007; 32.

<sup>98</sup> X.L Lan, Y.X Zhang, Z.J Wu, Q. Jia, H. Wei, Z.R Gao. The value of dual time point <sup>18</sup>F-FDG PET imaging for the differentiation between malignant and benign lesions. *Clin Radiol* 2008; 63: 756-764.

<sup>99</sup> H. Schöder, A. Noy, M. Gönen, L. Weng, Y. Erdi, S. Larson et al. Intensity of <sup>18</sup>Fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 21: 4643-4651.

<sup>100</sup> W. Weber. <sup>18</sup>F-FDG in non-Hodgkin's lymphoma: Qualitative or Quantitative? *J Nucl Med* 2007; 48: 11581-1582.

<sup>101</sup> C. Lin, E. Itti, C. Haioun, Y. Petegnief, A. Luciani, J. Dupuis et al. Early <sup>18</sup>F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med* 2007; 48: 1626-1632.

<sup>102</sup> C. Tsamita, A. Golemi, L. Egesta, P. Castelluci, C. Nanni, V. Stefoni et al. Clinical significance of axillary findings in patients with lymphoma during follow-up with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-PET. *Nuclear Medicine Communications* 2008; 29: 705-710.

---

<sup>103</sup> M. Sandherr, C. Schilling, T. Link, K. Stock, N. Bubnoff, C. Peschel et al. Pitfalls in imaging Hodgkin's disease with computed tomography and positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *Ann Oncol* 2001; 12: 719-722.

<sup>104</sup> J. Armitage, F. Loberiza. Is there a place for routine imaging for patients in complete remission from aggressive lymphoma? *Ann Oncol* 2006; 17: 883-884.

<sup>105</sup> C. Ramos-Font, A.C. Rebollo, R. Villegas, A. Romero, M. Gallego y J.M Llamas. Tomografía de positrones con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa en la valoración de la respuesta de los linfomas al tratamiento. Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis. *Rev Esp Med Nuc* 2009; 28: 48-55.

<sup>106</sup> G. Jerusalem, R. Hustinx, Y. Beguin, G. Fillet. The value positron emission tomography (PET) imaging in disease staging and therapy assessment. *Ann Oncol* 2002; 14: 227-234.

<sup>107</sup> J. Coffey, D. Hodgson, M. Gospodarowicz. Therapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 28-36.

<sup>108</sup> M. Wit, K. Bohuslavizki, R. Buchert, D. Bumann, M. Clausen, D. Hossfeld. <sup>18</sup>FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001; 12: 29-37.

<sup>109</sup> M.E. Juweid, G.A. Wiseman, J.M. Vose, J.M. Ritchie, Y. Menda, J.E. Wooldridge et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and Fluorine-18- Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *J Clin Oncol* 2005; 21: 4652-4661.

---

<sup>110</sup> B. Cheson. Staging and evaluation of the patient with lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22: 825-837.

<sup>111</sup> L. Kostakoglu, S. Goldsmith. <sup>18</sup>F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung, and colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44: 224-239.

<sup>112</sup> M. Juweid. <sup>18</sup>F-FDG PET as a routine test for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Where is the evidence? *J Nucl Med* 2008; 49: 9-12.

<sup>113</sup> T. Terasawa, T. Nihashi, T. Hotta, H. Nagai. <sup>18</sup>F-FDG PET for post therapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med* 2008; 49: 13-21.

<sup>114</sup> K. Stroebel, N. Schaefer, C. Renner, P. Veit-Haibach, D. Husarik, A. Koma. Cost-effective therapy remission assessment in lymphoma patients using 2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography: is an end of treatment exam necessary in all patients?. *Ann Oncol* 2007; 18: 658-664.

<sup>115</sup> L. Brepoels, S. Stroobants. Is <sup>18</sup>F-Fluorodeoxiglucose positron emission tomography the ultimate tool for response and prognosis assessment? *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 855-869.

<sup>116</sup> A. Sonnet, C. Graux, M. Nollevaux, B. Krug, A. Bosly, T. Borghet. Unsuspected FDG-PET findings in the follow-up of patients with lymphoma. *Ann Hematol* 2007; 86: 9-15



- 
- <sup>117</sup> B. Schot, J. Pruim, G. van Imhoff, W. Sluiter, W. Vaalburg, E. Vellenga. The role of serial pretransplantation positron emission tomography in predicting progressive disease in relapsed lymphoma. *Haematologica* 2006, 91: 490-495.
- <sup>118</sup> T.K. Shannon, C. Flowers, M.J. Lechowicz, K. Hollenbach, P.A.S. Johnstone. Value of PET restaging after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: implications for consolidation radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 961-965.
- <sup>119</sup> J. N. Gómez-León, I. Pinilla, B. Rodríguez-Vigil, D. Hernández, M. Reza y R. Madero. Uso del sistema híbrido PET/TC en oncología: perspectiva radiológica. *Radiología*. 2007; 49: 29-36.
- <sup>120</sup> M. P Talavera, A. M García, E. Domínguez, C. Calle, V.M Pobleto, B. Hernández et al. PET-TAC con contraste intravenoso en la valoración de pacientes con linfoma. Aproximación hacia las indicaciones diagnósticas. *Rev Esp Med Nuc* 2009; 28: 235-241.
- <sup>121</sup> G. Moulin-Romsee, L. Mortelmans. PET versus PET-CT in Patient with Suspicion of Non-Hodgkin Lymphoma Recurrence. *Clin Nucl Med* 2007; 32: 954-955
- <sup>122</sup> G. Depas, C. Barsy, G. Jerusalem, C. Hoyoux, M. Dresse, M. Fassotte et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in children with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 31-38.
- <sup>123</sup> Dose card: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32: 855-97.
- <sup>124</sup> Manual PET-TAC Valencia. R. Sopena, C. Martínez. Manual PET-TAC para residentes. Simed Software, 2008; p. 16-19.

---

<sup>125</sup> R. Sopena, J.M Llamas. Manual de Medicina Nuclear para residentes. Valencia. Simed Software, 2008; p. 67-76.

<sup>126</sup> J.R. García Garzón, A. Rodríguez y A. Cabrera. Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo (PET/TAC) con 18F-fluorodesoxiglucosa. Rev Esp Med Nucl. 2009; 28: 85-89

<sup>127</sup> S.S. Foo, P.L. Mithchell, S.U. Berlangieri, C.L. Smith, A.M. Scott. Positron emission tomography scanning in the assessment of patients with lymphoma. Intern Med J 2004; 34: 388-397.

<sup>128</sup> C. Burton, P. Ell, D. Linch. The role of PET imaging in lymphoma. Br J of Haematol 2004; 126: 772-784.

<sup>129</sup> M. Weihrauch, D. Re, S. Bischoff, M. Dietlein, K. Scheidhauer, B. krug et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. Ann Hematol 2002; 81: 20-25.

<sup>130</sup> S. Rankin. Assessment of response of therapy using conventional imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 56-64.

<sup>131</sup> W. Weber. Assessing tumor response to therapy. J Nuc Med 2009; 50: 1S-10S.

<sup>132</sup> F.A. Hampson, A.S. Shaw. Response assessment in lymphoma. Clin Radiol 2008; 63: 125-135.

---

<sup>133</sup> C.R. Isasi, P. Lu, M. D. Blaufox. A metaanalysis of F-2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005; 104: 1006-74.

<sup>134</sup> S. Reske. PET and restaging of malignant lymphoma including residual masses and relapse. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 89-96.

<sup>135</sup> F. Moog, M. Bangerter, G. Diederichs, A. Guhlmann, J. Kotzerke, E. Merkle et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology* 1997; 203: 795-800.

<sup>136</sup> G. Moulin, K. Spaepen, S. Stroobants, L. Mortelmans. Non-Hodgkin lymphoma: retrospective study on the cost-effectiveness of early treatment response assessment by FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1074-1080.

<sup>137</sup> P. Ziakas, L. Poulou. Improving outcome after positive interim PET in advanced Hodgkin's disease: reality vs expectation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1573-1575.

<sup>138</sup> A. Gallamini, L. Rigacci, L. Nassi, A. Bosi, I. Capodanno, S. Luminari et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006; 91: 475-481.

<sup>139</sup> C.S. Ha, J.S. Kong, B.S. Dabaja, L.E.Fayad, M.A. Hess, E.E. Kim et al. How often does <sup>18</sup>F-FDG PET scan change management during treatment of Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 544.

---

<sup>140</sup> T. Tsujikama, H. Otsuka, N. Morita, H. Saegusa, M. Kobayahi, H. Okazawa et al. Does partial volume corrected maximum SUV based on count recovery coefficient in 3D-PET/CT correlate with clinical aggressiveness of non-Hodgkin's lymphoma? *Ann Nucl Med* 2008; 22: 23-30

<sup>141</sup> B. Kahl, D. Yang. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic and MALT NHL. *Hematology* 2008; 359-365.

<sup>142</sup> M. Hoffman, S. Wöhrer, A. Becherer, A. Chott, B. Streubel, K. Kletter et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography in lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: histology makes the difference. *Ann Oncol* 2006; 17: 1761-1765.

<sup>143</sup> C.S. Ha, A.I. Blanco, S.L Tucker, L.E. Fayad, D.A. Podoloff, F. Hagemester et al. Comparison of 18F-FDG PET scan with <sup>67</sup>Ga-citrate scans for imaging of diffuse large B-cell lymphoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 501.

<sup>144</sup> R. Kumar, P. Bhargava, H. Zhuang, J.Q Yu, S. J Schuster and A. Alavi. Spontaneous regression of follicular, mantle cell, and diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphomas detected by FDG-PET imaging. *Clin Nucl Med* 2004; 29: 685-688.

<sup>145</sup> N. Tsukamoto, M. Kojima, M. Hasegawa, N. Oriuchi, T. Matsushima, A. Yokohama et al. The usefulness of F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (F-FDG-PET) and a comparison of F-FDG-PET with gallium. *Cancer* 2007; 110: 652-659.

<sup>146</sup> E. Even, O. Israel. Gallium-67 scintigraphy: a cornerstone in functional imaging of lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 65-81.

<sup>147</sup> S. Fuertes, X. Setoain, A. López-Gillermo, E. Montserrat, D. Fuster, P. Paredes et al. Utilidad de la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada

---

(PET/TC) en el estudio de extensión en pacientes con linfoma B difuso de células grandes. *Med Clin* 2007; 18: 688-93.

<sup>148</sup> C Bodet, F. Kraeber, P. Moreau, L. Champion, B. Dupas, S. Le Gouill. Investigation of FDG/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. *Haematologica* 2008; 93: 471-472.

<sup>149</sup> M. Okada, N. Sato, K. Ishii, K. Matsumura, M. Hosono, T. Murakami,. FDG PET/CT versus CT, MR Imaging, and <sup>67</sup>Ga scintigraphy in the posttherapy evaluation of malignant lymphoma. *RadioGraphics* 2010; 30: 939-957.

<sup>150</sup> Khademi, S. Westphalen, A.C. Webb, E.M. Joe, B.N. Badiee, S. Frequency and etiology of solitary hot spots in the pelvis at whole-body positron emission tomography/computed tomography imaging. *Clin Imaging* 2009; 33: 43-48.

<sup>151</sup> F. M. Paes, D.G. Kalkanis, P.A. Sideras, A.N. Serafini. FDG PET/CT of extranodal involvement in non- Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *RadioGraphics* 2010; 30: 269–291.

<sup>152</sup> M. O'Doherty, P. Hoskin. Positron emission tomography in the management of lymphomas: a summary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 128-130.

<sup>153</sup> M.E. Juweid, B.D. Cheson. Role of Positron Emission Tomography in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 21: 4577-4580.

<sup>154</sup> G. Barosi, A. Carella, M. Marchetti, M. Martelli, A. Rambaldi, C. Tarella et al. Management of nodal diffuse large B-cell lymphomas: practice guidelines from the

---

Italian Society of Hematology, the Italian Society of experimental hematology and the Italian Group for Bone Marrow transplantation. Haematologica 2006; 91: 96-103.

