

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

**“PET/CT CON F¹⁸-FDG EN POBLACIÓN INFANTOJUVENIL CON
DIAGNÓSTICO DE LINFOMA. EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE MEDICINA
NUCLEAR HOSPITAL CLÍNICO PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE
CHILE – RED DE SALUD UC CHRISTUS ENTRE ENERO 2009 A JUNIO 2019”**

**Trabajo final de graduación aceptado por el Programa de Posgrado en Especialidades
Médicas de la Universidad de Costa Rica para optar por el grado y título de
Especialista en Medicina Nuclear**

DRA. SILVIA PATRICIA ARIAS VALVERDE

CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO COSTA RICA

2021

DEDICATORIA

A Dios por acompañarme siempre y permitirme vivir esta hermosa experiencia.

A mis padres y mi hermano por darme el amor, la fortaleza y ánimo en cada paso de mi carrera.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Mauricio Torres González que en paz descansa, por creer en este proyecto de aprendizaje y lograr la oportunidad de culminación de la residencia.

A la Dra. Pilar Orellana Briones por abrir la oportunidad de llevar a cabo la estancia formativa en la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Al Dr. Juan Carlos Quintana Fresno por asumir el rol de tutor, enseñarme, evaluarme y ayudarme a cumplir con todos los requisitos para mi regreso a Costa Rica.

Al Dr. Daniel Vicentini Harboe por su gran dedicación en mi aprendizaje llevando el orden de los temas por estudiar y por mantener el espíritu de estudio constante.

En general a la Dra. Orellana, Dr. Quintana y Dr. Vicentini porque si bien estuve en una estancia formativa larga en todo momento me trataron como una residente formal.

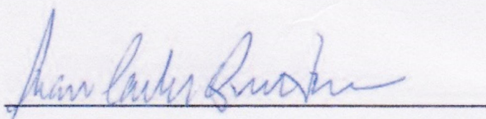
A la Dra. Camila Zepeda Tocigl por integrarme en el sistema de educación chileno y por mostrarme con su amistad sincera el calor humano en mi condición de extranjera.

Al Dr. González y al Dr. Fonseca por ser mis primeros maestros en Medicina Nuclear, mostrándome lo hermosa que es esta especialidad.

A la Dra. Berrocal porque además de formar parte de mis profesores en Medicina Nuclear me enseñó a perseverar y luchar por este sueño que hoy es realidad.

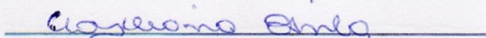
A todo el personal del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital San Juan de Dios por su empeño, cariño y acogimiento en mi formación, convirtiéndose en mi casa madre de todo corazón.

“Este trabajo final de graduación fue aceptado el Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Nuclear”



Especialista en Medicina Nuclear. Dr. Juan Carlos Quintana Fresno

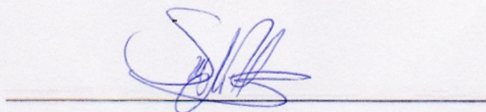
**Jefe del Programa de Medicina Nuclear. Departamento de Radiología. Pontificia
Universidad Católica de Chile. Tutor, lector y evaluador**



Pediatra Neumóloga. Dra. Lydiana Ávila De Benedictis

Mag. Administración de Servicios de Salud

Directora a.i. Programa de Posgrado en Especialidades Médicas



Dra. Silvia Patricia Arias Valverde

Sustentante



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Silvia Patricia Arias Valverde, con cédula de identidad 603510779, en mi condición de autor del TFG titulado "PETICT con F18-F06 en población infanto juvenil con diagnóstico de linfoma. Experiencia del Servicio de Medicina Nuclear Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile - Red de Salud UC-Christus entre enero 2009 a junio 2019"

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Silvia Patricia Arias Valverde

Número de Carné: A50544 Número de cédula: 603510779

Correo Electrónico: silvia.arias@gmail.com

Fecha: 08 febrero 2021 Número de teléfono: 8864 5651

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr Juan Carlos Quintana Fresno

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

TABLA DE CONTENIDOS

Dedicatoria.....	II
Hoja de Aprobación.....	III
Autorización para digitalización.....	IV
Tabla de contenidos.....	V-VI
Resumen.....	VII
Abstract.....	VIII
CAPÍTULO 1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	1
1. Planteamiento del problema.....	1
2. Objetivos.....	2
a. General.....	2
b. Específicos.....	2
3. Justificación.....	2
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO.....	3
1. Introducción.....	3
2. Síndromes linfoproliferativos en población infantojuvenil.....	4
3. PET/CT en linfomas.....	14
CAPÍTULO 3. MARCO METODOLÓGICO.....	22
1. Descripción general de la metodología.....	22
2. Definición de la investigación.....	22
3. Población de interés.....	23
4. Criterios de inclusión.....	23
5. Criterios de exclusión.....	23
6. Procedimientos para la selección de la población.....	23
7. Técnicas e instrumentos para la recolección de datos.....	24

8. Técnicas de análisis de datos y presentación de la información.....	25
CAPÍTULO 4. RESULTADOS.....	26
1. Análisis descriptivo de la base de datos.....	26
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN.....	31
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.....	34
1. Limitantes.....	34
2. Conclusiones.....	34
3. Recomendaciones.....	35
CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA.....	36-45

Resumen

Objetivo: el objetivo de esta investigación fue describir la experiencia en el uso del PET/CT con F¹⁸-FDG como herramienta imagenológica en población infantojuvenil con diagnóstico de linfoma

Metodología: de forma retrospectiva y descriptiva fueron analizados los PET/CT realizados desde enero 2009 a junio 2019, en pacientes menores de 20 años, tanto de información general como con diagnóstico específico de linfoma. Se tomó en consideración datos demográficos, tipo de estudio, diagnóstico de referencia y motivo de solicitud

Resultados: se realizaron 513 estudios PET/CT en población infantojuvenil en 270 pacientes (124 mujeres y 146 hombres) con edad promedio de 11.9 años (R: 1 mes – 20 años). La mayoría de los estudios fueron de carácter oncológico con 439/513, seguidos por los neurológicos con 44/513 y misceláneos con 30/513. El diagnóstico oncológico más frecuente fue linfoma con un total de 274 estudios en 88 pacientes, 38 mujeres y 50 hombres, con edades promedio de 13.9 años (R: 1 – 20 años) donde se observaron tres motivos principales de solicitud: búsqueda y estadificación de enfermedad, valoración de respuesta a terapia y seguimiento. La mayoría de los pacientes con SLP fue por LH con 54/88 casos con los subtipos histológicos más frecuentes esclerosis nodular y clásico de celularidad mixta, mientras que en los pacientes con LNH 32/88 el subtipo mayoritario fue el DCGB.

Conclusiones: cerca de un 5% de los estudios PET/CT realizados son en población infantojuvenil y casi la mitad de ellos por diagnóstico de linfoma, con un predominio del LH y con motivo principal de solicitud por valoración de respuesta a terapia. La mayoría de la evidencia científica que ha permitido validar el uso del PET/CT con F¹⁸-FDG en linfomas se deriva de investigaciones en adultos. No hay un consenso sobre el límite de dosis efectiva en estudios imagenológicos diagnósticos. Todo estudio PET/CT genera costos importantes asociados por lo que el factor económico también será una variable a considerar.

Abstract

Objective: the aim of this research was to describe the experience in the use of PET/CT with F¹⁸-FDG as an imaging tool in a childhood and adolescent population with lymphoma.

Methodology: a retrospective descriptive analysis of the PET/CT performed from January 2009 to June 2019 in patients under 20 years old, general information and specific diagnosis of lymphoma were analyzed. Demographic data, type of study, reference diagnosis and reason for request were registered

Results: 513 PET/CT studies were carried out in 270 patients (124 women and 146 men) with a mean age of 11.9 years old (R: 1 month – 20 years). Most of the studies were for oncologic diseases 439/513, followed by neurological ones with 44/513 and miscellaneous with 30/513. Lymphoma was the most frequent oncological diagnosis with a total of 274 studies and the main reasons for request were: search and staging of disease, assessment of response to therapy and follow-up. Most of the patients with lymphoproliferative syndrome were due to HL, with 54/88 cases with the most frequent histological subtypes nodular sclerosis and classic mixed cellularity, while in patients with NHL 32/88, the most common subtype was DCGB.

Conclusion: about 5% of the PET/CT studies were in child and adolescent population and a half of them due to lymphoma, with a predominance of HL and the main reason for requesting was the assessment of response to therapy. Most of the scientific evidence that has validated the use of F¹⁸-FDG PET/CT in lymphomas is derived from research in adults. There is no consensus on the effective dose limit in diagnostic imaging studies. PET/CT has an added cost, so the economic factor will also be a variable to consider.

LISTA DE GRÁFICAS Y TABLAS

Tabla 1. Sistema Internacional de Estadaje del LNH pediátrico (IPNHLSS).....	9
Tabla 2. Sistema de clasificación Ann Arbor modificada por Costswold.....	12
Tabla 3. Avidez por el F ¹⁸ -FDG de acuerdo con los subtipos histológicos de linfoma.....	15
Tabla 4. Escala Deauville de 5 puntos.....	16
Tabla 5. Resumen de recomendaciones Conferencia Internacional de Linfoma Maligno Lugano.....	16-18
Tabla 6. Distribución de estudios PET/CT en población infantojuvenil de acuerdo con algunas variables y categorías.....	28
Gráfica 1. Distribución anual de estudios PET/CT por categoría según diagnóstico de referencia, realizados en población infantojuvenil desde enero 2009 hasta junio 2019.....	29
Tabla 7. Distribución de estudios PET/CT con F18-FDG por motivo de solicitud en pacientes con diagnóstico de linfoma.....	30

Abreviaturas

ACS: American Cancer Society, Sociedad Americana del Cáncer

CT: Computed Tomography, tomografía computada

DS: Deauville Score, Puntaje de Deauville

ESMO: European Society for Medical Oncology, Sociedad Europea de Oncología Médica

F¹⁸-FDG: 2-[¹⁸F]-fluoro-2-Deoxi-D-glucosa

ICRP: International Commission on Radiological Protection, Comisión Internacional de Protección Radiológica

LH: Linfoma de Hodgkin

LNH: Linfoma No Hodgkin

LNHDCGB: Linfoma No Hodgkin difuso de células grandes B

NCCN: National Comprehensive Cancer Network, Red Estadounidense del Cáncer

NIH: National Institute of Health, Instituto Nacional del Cáncer

OIEA: Organismo Internacional de Energía Atómica

PET/CT: Positron Emission Tomography/Computed Tomography, tomografía por emisión de positrones/tomografía computada

SLP: Síndrome Linfoproliferativo

SNC: Sistema Nervioso Central

TGI: Tracto Gastrointestinal

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

CAPÍTULO 1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Planteamiento del problema

Desde su introducción clínica en 1998 el PET/CT ha revolucionado el mundo de las imágenes médicas funcionales, principalmente en el campo de la oncología.¹ En la población infantojuvenil una de las patologías oncológicas más frecuentemente diagnosticada es el linfoma⁶, donde el PET/CT se ha convertido en la herramienta más útil para la valoración de la enfermedad en las diferentes etapas de su manejo.

Con la experiencia adquirida a lo largo del tiempo, si bien el uso del PET/CT se ha ido estandarizando en muchos aspectos tales como indicaciones de acuerdo con diagnóstico, momento apropiado de realización y criterios de interpretación, la mayoría de los estudios que han sentado las bases de las principales guías de manejo de pacientes como por ejemplo en linfoma, se fundamentan en datos obtenidos sobre población adulta, la evidencia científica en pediatría es mínima y ha quedado por fuera de las principales guías.

Considerando lo anterior, es que nace la inquietud que revisar y exponer nuestra experiencia como Servicio de Medicina Nuclear en PET/CT en población infantojuvenil, retomando un contexto general y enfatizando en el diagnóstico específico de síndrome linfoproliferativo.

De esta manera se plantearon las siguientes interrogantes

¿Cuál es el perfil demográfico de los pacientes menores a 20 años con estudios PET/CT?

¿Cuáles son los principales diagnósticos oncológicos evaluados mediante PET/CT en menores de 20 años?

Específicamente en linfomas, ¿Cuál es la distribución y comportamiento en el tiempo de los estudios PET/CT con F¹⁸-FDG?

En PET/CT y linfomas, ¿Cuáles otras variables se deben considerar al momento de solicitud del estudio?

A partir de esta tesis, ¿Cuáles podrían ser otras rutas de investigación a futuro?

Objetivo general

Describir la experiencia en el uso del PET/CT con F¹⁸-FDG como herramienta imagenológica en población infantojuvenil con diagnóstico de linfoma durante el periodo comprendido desde enero del 2009 hasta junio del 2019 en el Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile – Red de Salud UC Christus.

Objetivos específicos

Caracterizar la población infantojuvenil del periodo en estudio tanto a nivel general como en patología específica por síndrome linfoproliferativo con base en un análisis descriptivo de datos demográficos y estudios realizados.

Describir el comportamiento de solicitud de estudios PET/CT a lo largo del periodo evaluado.

Revisar como tema secundario el contexto de protección radiológica en relación con los estudios PET/CT.

Evaluar el factor económico asociado a los estudios PET/CT con F¹⁸-FDG pediátricos.

Ofrecer algunas recomendaciones a partir de resultados obtenidos.

Justificación

Dado el importante número de estudios PET/CT solicitados en la población pediátrica con diagnóstico de linfoma y atendidos por nuestro servicio, el propósito de esta investigación es analizar nuestra experiencia en PET/CT con F¹⁸-FDG ante este escenario diagnóstico y en un grupo etario donde la evidencia científica es reducida.

Con los resultados finales se abrirá una posibilidad de discusión sobre otros temas de fondo como lo son la protección radiológica y los costos asociados a la técnica y a partir de la información obtenida brindar recomendaciones sobre líneas de investigación a futuro.

CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO

Introducción

La tomografía por emisión de positrones (PET) ha revolucionado el papel de las imágenes funcionales. En muchas patologías pero más frecuentemente a nivel oncológico, donde además de localizar el tumor primario y definir su extensión, deseamos comprender su comportamiento ante una terapia, esta pregunta en ocasiones queda con una respuesta incompleta al tratar de valorarla únicamente con los cambios morfológicos. Es aquí donde estudios de medicina nuclear como PET y en especial como técnica híbrida PET/CT ha cobrado importancia para una mejor interpretación de lo visible anatómicamente.¹

Múltiples factores intervinieron en el desarrollo de los escáneres PET. Dentro de ellos, el descubrimiento que las células cancerosas para su producción de energía prefieren la glucólisis sobre la vía de fosforilación oxidativa aún en presencia de oxígeno, evento conocido como “efecto Warburg” descrito alrededor de 1920. En décadas posteriores, el mapeo y cuantificación de C¹⁴-desoxiglucosa (C¹⁴-DG) en vías neuroanatómicas ex vivo por L. Sokoloff así como la síntesis del F¹⁸-Fluordesoxiglucosa (F¹⁸-FDG) en 1970. Pese que los primeros reportes existentes sobre la detección por coincidencia de positrones datan de 1951 por dos grupos diferentes de trabajo, uno liderado por Wrenn y el otro por Sweet, la construcción del primer escáner PET se da en 1973 por Phelps y Hoffmann permitiendo observar la actividad glicolítica in vivo. Finalmente en 1987 se reporta el uso del F¹⁸-FDG en humanos en cáncer de pulmón.²

Desde su introducción el PET/CT ha ido mostrando gran utilidad en oncología, tanto en adultos como en niños, en estos últimos, la técnica asume mayores retos contemplando casos que requieran sedación o anestesia y para los médicos nucleares se vuelve necesaria una familiarización con las patologías infantiles³. Considerando todo lo anterior es que se revisará en primer lugar aspectos generales sobre síndromes linfoproliferativos intanto juveniles y posteriormente el rol del PET/CT en linfomas.

Linfomas generalidades

“Los síndromes linfoproliferativos (SLP) son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizados por la producción descontrolada de linfocitos, causando linfocitosis, linfadenopatías e infiltración de la médula ósea”⁴. “Estos síndromes pueden generar desórdenes inmunológicos benignos (hiperplasia policlonal) o seguir un curso maligno (monoclonal)”⁵.

Según los datos disponibles en GLOBOCAN (2018)⁶ sobre estadísticas mundiales en cáncer, los SLP son parte de las etiologías oncológicas más frecuentes en la población infantojuvenil, el linfoma no Hodgkin ocupa el tercer lugar en incidencia con una tasa de 0.89 por 100 000 habitantes, seguido en cuarto lugar por el linfoma de Hodgkin con una tasa de incidencia de 0.54 por 100 000 habitantes

Los linfomas presentan una alta sobrevida y baja tasa de mortalidad. El desarrollo tecnológico y avances médicos sin duda han permitido la detección más temprana de muchos cánceres y por ende su tratamiento oportuno mejorando el pronóstico de los pacientes, los linfomas son un reflejo de ello donde en términos generales se observan porcentajes de sobrevida por encima del 90% en el linfoma no Hodgkin y cercano al 96% en el linfoma de Hodgkin⁹. Los datos sobre la mortalidad en población infantojuvenil nos muestran al linfoma no Hodgkin permanece en el tercer lugar con una tasa de 0,15 por cada 100 000 habitantes y el linfoma de Hodgkin se ubica en el sétimo lugar con una tasa de 0,07 por cada 100 000 habitantes.⁶

Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentemente asociadas a SLP encontramos: linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y fiebre, además de otros síntomas y signos como pérdida de peso, artralgias y rash cutáneo. Bioquímicamente podemos encontrar cambios en las proteínas séricas como hipergamaglobulinemia policlonal e hipocomplementemia, trombocitopenia y anemia hemolítica. Además podría encontrarse afección pulmonar con infiltrados y derrame pleural.⁵

Aunque las imágenes médicas pueden alertar la sospecha de la enfermedad, el diagnóstico final del SLP es histopatológico. La técnica imagenológica convencional para estadiaje más comúnmente utilizada es la tomografía computada (CT), sin embargo en las últimas

décadas se ha visto reemplazada por el PET/CT, técnica que ha demostrado una excelente utilidad en los principales subtipos histológicos. Finalmente el tratamiento de los linfomas es con quimioterapia (en algunos casos en conjunto con otras modalidades como radioterapia e inmunoterapia) y en la valoración de la respuesta a terapia de nuevo el PET presenta un rol elemental.

Linfoma No Hodgkin (LNH) en población infantojuvenil

Epidemiología

El LNH es la tercera causa de cáncer en menores de 20 años representando un 8% del total. El diagnóstico es más frecuente en la segunda década de la vida, principalmente en edades de 15 a 19 años y poco común en menores de 3 años. En la mayoría de los subtipos la distribución por género se mantiene muy similar con algunas excepciones por ejemplo en el Burkitt donde se ha visto una mayor incidencia en hombres que mujeres.^{7,8}

Como se mencionó previamente, los pacientes con LN en las últimas décadas han mejorado de forma importante su sobrevida a 5 años. Por ejemplo en los niños de 0 a 14 años hubo un incremento del 45% a 90.2% desde 1975 al 2014. De igual manera, para los adolescentes con edades entre los 15 a 19 años en el mismo periodo de tiempo, la sobrevida aumentó del 48 al 89.1%.^{7,9}

En la población infantojuvenil predomina el linfoma difuso de alto grado y es más frecuente el compromiso extranodal. “El 95% de los casos de LNH son de alto grado y se clasifican en 4 principales subtipos histológicos”.^{10,11}

- Linfoma linfoblástico de células B y T
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma difuso de células grandes B
- Linfoma anaplásico de células grandes

“Los subtipos menos frecuentes en pediatría son: linfoma folicular, linfoma de la zona marginal (incluyendo el MALT), linfoma primario del SNC, linfoma de células T periféricas y linfoma cutáneo de células T”.⁷ La lista completa de subtipos histológicos según la WHO se puede revisar en el artículo de Swerdlow et al, 2016¹².

Factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo asociados al LNH se incluyen:^{10,11}

- Infecciones: Virus Epstein Barr (principalmente), entre otros virus y bacterias como *Helicobacter pylori*.
- Inmunodeficiencia: congénita (por ejemplo: agamaglobulinemia ligada al cromosoma X, agamaglobulinemia común variable, inmunodeficiencia combinada grave, síndrome Wiskott-Aldrich, entre otros) o adquirida (Terapia inmunosupresora por ejemplo posterior a trasplante de órgano sólido ó virus de inmunodeficiencia adquirida)
- Síndromes de reparación del ADN
- Neoplasia previa
- Papulosis linfomatoide
- Secundaria a quimio/radio terapia

Clínica

La sintomatología por LNH depende principalmente del subtipo histológico y del estadio de la enfermedad en un espectro que va desde adenopatías indolentes de crecimiento lento durante años y masas nodales de crecimiento rápido y agresivo. Éstas últimas se pueden ejemplificar con el linfoma linfocítico de células T y el linfoma de células grandes B mediastínico primario los cuales en los niños es frecuentemente verlos como grandes masas de mediastino anterior asociadas a sibilancias, disnea y tos progresiva en contexto de síndrome de vena cava superior.^{10,13}

Contrario a los adultos, la población pediátrica en la mayoría de los casos se diagnostica con enfermedad avanzada y compromiso extranodal (gastrointestinal, óseo y en SNC).^{10,13} Por ejemplo el linfoma de Burkitt usualmente se presenta como una masa abdominal ocasionando abdomen agudo por intususcepción intestinal, síndrome de malnutrición y colitis.¹⁰ Algunos otros síntomas abdominales son: anorexia, sensación de plenitud, náuseas, vómitos y dolor.¹⁴ El compromiso de la médula ósea y SNC ocurre en menor porcentaje y usualmente por los subtipos Burkitt y linfocítico.¹⁰ Cuando hay afección del

SNC los pacientes pueden presentar: debilidad, cambios en la personalidad, convulsiones, visión doble, parestesias y dificultad para hablar.¹⁴

En general se busca la presencia de los síntomas B compuestos por: fiebre, sudoración nocturna profusa y pérdida de peso. Algunas otras molestias son: adenopatías, escalofríos, cansancio, equimosis e infecciones frecuentes así como síntomas gastrointestinales y torácicos previamente mencionados.¹⁴

Dentro de los linfomas con curso indolente encontramos el linfoma folicular y el linfoma de la zona marginal esplénica, los cuales se presentan con hepatoesplenomegalia o citopenias.¹³ Sin embargo, como ya se expuso son de los subtipos menos frecuentes en pediatría.⁷

Diagnóstico

La ruta diagnóstica conlleva los hallazgos del examen físico, biopsia de ganglios linfáticos, bioquímica sanguínea, aspirado-biopsia de médula ósea y punción lumbar (en casos seleccionados). El diagnóstico definitivo es histológico, las imágenes (CT y PET) por otro lado, permitirán evaluar la extensión de la enfermedad para de esta manera asignar el estadiaje o etapa.¹⁴

Estadiaje

Clásicamente para el estadiaje de los linfomas han existido tres grandes sistemas: el Ann Arbor (1971) más tarde modificada en 1989 por Costswold, la clasificación de Lugano (2014) y el sistema por etapas de St. Jude o Murphy (1980). Todos estos sistemas presentan diversas limitantes por lo que su uso en algunos escenarios oncológicos es controversial. Por ejemplo “los sistemas Ann Arbor y Lugano fueron elaborados sin referencias pediátricas” por lo que supone no usarlos en esa población. De igual manera, el sistema St. Jude se basa fundamentalmente en características clínico patológicas de los linfomas pediátricos de Burkitt y linfocítico”. Adicionalmente, en los últimos años se han dado múltiples cambios asociados a desarrollo tecnológico en materia de histología e imágenes moleculares por lo que esos sistemas de clasificación quedan aún más limitados.¹⁵

En el 2009 se creó un panel internacional multidisciplinario de expertos en Hemato-Oncología, imágenes médicas y biología, con sede en Alemania, el cual se encargó de

desarrollar una nueva propuesta de clasificación del LNH pediátrico, misma que fue publicada en el 2015 como “Sistema Internacional de Estadiaje de Linfoma no Hodgkin Pediátrico” (IPNHLSS por sus siglas en inglés) y se basó en el sistema St Jude. Para el 2019, se publicaron los resultados del test de aplicabilidad con la conclusión que “a pesar de las limitantes por ser un diseño retrospectivo, podría ser útil para los clínicos contribuyendo en el diagnóstico, estratificación de riesgo y manejo de los pacientes”.¹⁶ La tabla 1 retoma los principales aspectos del estadiaje propuesto por Rosolen, et al (2015) adicionalmente en el artículo original se detalla información referente al compromiso de la médula ósea y el SNC.¹⁵

Tratamiento

En general el tratamiento del LNH es con quimioterapia combinada, los esquemas a emplear dependen del tipo histológico y del estadio de la enfermedad.¹⁴ El tratamiento usualmente es intensivo por lo que requiere vigilancia destacándose algunas “situaciones que se consideran emergencia, tales como: síndrome de vena cava superior, compresión de vías respiratorias y síndrome de lisis tumoral”.¹⁰ Los diferentes esquemas de tratamiento se salen del propósito de esta investigación y se pueden revisar en otras fuentes bibliográficas como el Instituto Nacional del Cáncer⁷ y la Asociación Americana del Cáncer¹⁴, entre otras.

Pronóstico

Al igual que en el tratamiento, las tasas de sobrevida varían de acuerdo con el estadio inicial de la enfermedad y los subtipos histológicos.” En general con estadios I y II se observa una sobrevida libre de enfermedad de 85-98% y en estadios III y IV (con compromiso de médula ósea) 85-90%, hay una leve disminución a un 80% en estadio IV con compromiso del SNC”.¹⁰

Tabla 1. Sistema Internacional de Estadiaje del LNH pediátrico (IPNHLSS). Traducido y modificado de la publicación original de Rosolen et al, 2015¹⁵

Sistema de Internacional de Estadiaje del LNH pediátrico

Estadio I

Tumor único (nodal o extranodal) excluyendo mediastino y abdomen

Estadio II

Tumor extranodal único con compromiso nodal regional

Dos o más áreas nodales al mismo lado del diafragma

Tumor primario del TGI con o sin compromiso nodal mesentérico resecable

Estadio III

Dos o más tumores extranodales por encima o debajo del diafragma

Dos o más áreas nodales por encima o debajo del diafragma

Tumor intratorácico (mediastinal, hiliar, pulmonar, pleural o tímico)

Enfermedad intraabdominal o retroperitoneal (hígado, bazo, riñón, ovario) sin importar la resecabilidad

Tumor paraespinal o epidural sin importar otros sitios de compromiso

Lesión ósea única con compromiso concomitante extranodal y/o nodal no regional

Estadio IV

Cualquiera de los anterior con compromiso del SNC, MO o ambos

Abreviaturas: TGI, tracto gastrointestinal; SNC, sistema nervioso central; MO, médula ósea.

Linfoma de Hodgkin (LH) en población infantojuvenil

Epidemiología

Según las estadísticas del GLOBOCAN (2018), el LH es la cuarta causa de cáncer infantojuvenil con una incidencia de alrededor de un 5%, con un máximo de casos de los 15 a 19 años²⁰ y es muy poco común en menores de 5 años.¹⁷

El LH también ha presentado una mejoría en la supervivencia, para los años 1975 – 1978 se registraba un 81% de supervivencia a 5 años¹⁸ y para el 2014 sobrepasa el 96%.⁹ Pese que la tasa de curación depende de múltiples factores, en general los LH se encuentran entre un 90 – 95%¹⁹

Existen dos tipos principales de LH: el clásico y aquel con predominio linfocitario nodular, de éstos el clásico es el más frecuente y con mayor presentación en adolescentes.¹⁹ El LH clásico se reconoce por la presencia de las células de Reed Sternberg a partir de las cuales se establecen 4 subtipos histológicos: el nodular esclerosante (más frecuente), de celularidad mixta, rico en linfocitos y depleción linfocítica.¹⁷ Por el contrario el LH con predominio linfocitario nodular es poco frecuente en menores de 20 años y su rango usual de presentación es en menores de 10 años como un crecimiento nodal indolente.¹⁹

Factores de riesgo

Dentro de los principales factores de riesgo asociados al LH se pueden mencionar:

- Antecedentes familiares: historia de hermanos o parientes con LH lo que incrementa el riesgo en 3,3 veces en relación con la población general.²¹
- Virus Epstein-Barr: se ha encontrado una mayor asociación entre LH y VEB en menores de 10 años, con subtipo LH de celularidad mixta y en países desarrollados.¹⁷
- Inmunodeficiencia: por ejemplo en pacientes con síndrome linfoproliferativo autoinmune donde incrementa el riesgo en 50 veces sobre la población general.²² De igual manera sucede en pacientes con VIH²³ y con trasplante de órgano sólido con terapia inmunosupresora.²⁴

Clínica

En la mayoría de los casos el LH se presenta como adenopatías supraclaviculares o cervicales indoloras. Sin embargo, en aquellos más agresivos la enfermedad puede progresar a grandes masas nodales, por ejemplo en mediastino donde alrededor del 75% de los adolescentes presentan este compromiso, caso contrario los niños donde sólo el 35% lo hace. Otros síntomas que los pacientes pueden presentar son: tos, disnea, dolor torácico o más grave aún síndrome de vena cava superior. Las masas nodales > 6 cm se denominan Bulky.²⁰

Al igual que otros tipos de cáncer, los pacientes pueden aquejar síntomas constitucionales tales como fatiga y anorexia. Además de los síntomas B: pérdida de peso, sudoración nocturna profusa y fiebre.²⁵

Contrario al LNH donde es más común el compromiso extranodal, en el LH únicamente el 15 – 20% de los pacientes lo presentan, con sitios de mayor frecuencia: pulmón, hígado, hueso y médula ósea.¹⁹

Algunas relaciones entre sitio de afección y subtipo histológico son:¹⁷

- Esclerosante nodular: región cervical y mediastinal
- Celularidad mixta: compromiso extranodal
- Depleción linfocítica: infiltración de médula ósea y hueso
- Predominio linfocitario nodular: enfermedad local cervical, axilar o inguinal

Diagnóstico

El proceso diagnóstico del LH y el LNH es completamente igual, incluyendo examen físico, biopsia de ganglios linfáticos, laboratorios sanguíneos y aspirado-biopsia de médula ósea. De esta manera el análisis anatomopatológico define el tipo de enfermedad y las imágenes (CT y PET) la extensión para su correcto estadiaje.²⁵

Estadiaje

El sistema de estadificación más utilizado en el LH es el de Ann Arbor modificado.²⁵

Tabla 2. Sistema de clasificación Ann Arbor modificada por Costswold. Traducido y adaptado de NIH, 2020¹⁹

Estadio	Hallazgos
I	Compromiso de un grupo ganglionar ó Un solo órgano/sitio extranodal
II	Compromiso de dos o más grupos ganglionares del mismo lado del diafragma ó Un único órgano/sitio extranodal y sus ganglios regionales con o sin compromiso de otras regiones ganglionares del mismo lado del diafragma
III	Compromiso de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma que podría acompañarse de compromiso extranodal localizado de órgano/sitio o bazo o ambos
IV	Enfermedad diseminada a uno o más órganos o tejidos con o sin compromiso nodal ó Compromiso extranodal órgano único con compromiso nodal distante (no regional) Cualquier compromiso de hígado, médula ósea, pulmones o SNC
Otras designaciones	
A	No síntomas
B	Síntomas B
E	Compromiso de un único sitio extranodal que se continúa o es proximal al sitio nodal conocido
S	Compromiso esplénico

En el LH algunos factores se han asociado a un peor pronóstico de la enfermedad, es por esto que luego de la estadificación se realiza una estratificación de riesgo para clasificar mejor a los pacientes, planificar la terapia y predecir el éxito de la misma.

Dentro de los factores desfavorables se incluyen²⁰

- Ser hombre
- Edad 5 – 10 años
- Síntomas B
- Extensión extranodal
- Muchos sitios de enfermedad
- Bulky
- Estadios avanzados (III/IV)
- Hemoglobina < 10g/dl
- Leucocitos > 11 500/mm³
- Velocidad de eritrosedimentación elevada

Además de los factores antes mencionados, otras estratificaciones como la utilizada por el Grupo de Oncología Infantil clasifica el riesgo a partir de la escala Ann Arbor en las siguientes categorías²⁶

- Bajo riesgo: IA-IIA sin bulky
- Riesgo intermedio: IA-IIA con bulky, I-IIAE, I-IIB, IIA, IVA
- Riesgo alto: IIIB, IVB (podrían incluirse IIB Bulky, IVA)

Tratamiento

El tratamiento del LH es la quimioterapia combinada con otras modalidades de acuerdo con la necesidad en cada caso particular, como por ejemplo en presencia de una masa Bulky donde se complementa con radioterapia. La descripción de todos los esquemas de tratamiento a utilizar se sale del propósito de la investigación y se puede revisar en múltiples fuentes bibliográficas como el Instituto Nacional del Cáncer¹⁹ entre otras.

Rol del PET/CT con F¹⁸-FDG en Linfomas

Cabe destacar que la información que se presenta a continuación corresponde a evidencia científica sobre población adulta, esto se debe a que prácticamente todos los estudios que han sentado los perfiles de rendimiento y validez de la prueba corresponden a datos derivados de estudios en pacientes adultos. Si bien sería deseable no extrapolar parámetros entre grupos etarios tan diferentes, la realidad muestra una escasa publicación de estudios en población infantojuvenil y que evidentemente han quedado fuera incluso para las recomendaciones en las principales guías de manejo de linfomas.

Actualmente se dispone de una amplia literatura que respalda la utilidad del PET/CT en linfomas. Desde los años 2000 donde se registran los primeros reportes de estudios con F¹⁸-FDG en pacientes con linfoma hasta la fecha, se cuenta con una vasta información sobre su uso y rendimiento en comparación con las técnicas convencionales, este hecho terminó por abrirle las puertas a una discusión más profunda sobre la necesidad estandarizar parámetros, de llegar a consensos internacionales en torno a indicaciones, formas de interpretación y cómo reportarlo.^{27,28,29,30}

La avidéz por el F¹⁸-FDG. Dado que el subtipo histológico y la extensión de la enfermedad son los factores que más influyen la terapia y pronóstico de los pacientes con linfoma, múltiples estudios han evaluado la avidéz del F¹⁸-FDG, los cuales en conjunto con estudios de rendimiento, han fundamentado las recomendaciones del uso del PET/CT por entes tales como la Red Estadounidense del Cáncer (NCCN) y el Proyecto de Armonización Internacional del Linfoma. En esta temática, uno de los estudios más representativos fue el realizado por Weiler et al (2010)³² donde evaluaron 766 pacientes con diagnóstico histopatológico de LH y LNH relacionándolos con los patrones de avidéz por el F¹⁸-FDG, dentro de los hallazgos más relevantes se demostró el 100% de avidéz en los pacientes con LH, 97% de avidéz en LNHDCGB, 95% en el LNH folicular y un 83% en el linfoma linfocítico, datos muy similares en comparación con el resto de publicaciones disponibles y que forman parte de los diagnósticos más comunes en los SLP. La tabla 3 tomada de la publicación original de Weiler et al (2010) resume la avidéz por el F¹⁸-FDG de los diferentes subtipos histológicos evaluados.³²

Tabla 3. Avidez por el F¹⁸-FDG de acuerdo con los subtipos histológicos de linfoma. Tomado y adaptado de la publicación original de Weiler et al, 2010³²

Histología	N	F¹⁸-FDG avidez	%
Linfoma de Hodgkin	233	233	100
Lingoma de Burkitt	18	18	100
Linfoma de células del manto	14	14	100
Linfoma de células grandes T anaplásico	14	14	100
Linfoma de zona marginal nodal	8	8	100
Linfoma linfoblástico	6	6	100
Linfoma de células T angioinmunoblástico	4	4	100
Plasmocitoma	3	3	100
Linfoma T/NK	2	2	100
Linfoma difuso de células grandes B	222	216	97
Linfoma folicular	140	133	95
Linfoma de células T periférico	10	9	90
Linfoma de linfocitos pequeños	29	24	83
Linfoma de células T enteropático	3	2	67
Linfoma de la zona marginal esplénico	3	2	67
Linfoma de la zona marginal tipo MALT	50	27	54
Papulosis linfomatoide	2	1	50
Linfoma cél. grandes T anaplásico cutáneo primario	5	2	40
TOTAL	766	718	94

Eventos históricos que marcaron el uso del PET/CT en linfomas. Desde su aparición, la tomografía computada se había convertido en el método convencional para valoración de los linfomas, sin embargo ésta técnica en algunas situaciones queda limitada como por ejemplo en la evaluación del compromiso de la médula ósea.³³ En el 2007 en el Proyecto de Armonización Internacional se incorporó por primera vez el PET/CT con F¹⁸-FDG como herramienta para la valoración de la respuesta de pacientes con linfoma. Para el 2009 se

llevó a cabo el primer taller internacional sobre PET en Linfomas en Deauville, Francia, a partir del cual se estableció la escala visual de 5 puntos para la valoración de la respuesta interino en linfoma, la tabla 4 resume la escala. Posteriormente, en el 2013 en Lugano, Suiza, se realizó la 12ª Conferencia Internacional sobre Linfoma Maligno (CILM) donde se aportaron valiosas recomendaciones, dentro de las principales: se aprobó el uso del F¹⁸-FDG en el estadiaje de aquellos linfomas con alta avidéz, se validó el uso de la escala visual de 5 puntos de Deuville para el reporte del PET/CT y bajo dicha escala se establecieron criterios de respuesta tanto interino como a fin del tratamiento, conocidos hoy como los Criterios de Lugano. La tabla 5 muestra las recomendaciones de la CILM de Lugano

Tabla 4. Escala Deauville de 5 puntos. Adaptado del artículo original de Barrington et al, 2014²⁷

Score	Hallazgos
1	No captación
2	Captación \leq mediastino
3	Captación $>$ mediastino pero \leq hígado
4	Captación moderadamente más alta que el hígado
5	Captación marcadamente más alta que el hígado y/o nuevas lesiones
X	Nuevas áreas de captación no relacionadas con linfoma

Tabla 5. Resumen de recomendaciones Conferencia Internacional de Linfoma Maligno Lugano. Tomado y adaptado del artículo original de Barrington et al 2014²⁷

Recomendaciones

Interpretación del PET/CT

- Se recomienda el estadiaje de linfomas ávidos por FDG. Con una escala fija de SUV y color
 La captación focal en LH y LNH agresivo es sensible para el compromiso de la MO sin necesitar biopsia
 Resonancia magnética es la modalidad de elección en sospecha de linfoma del SNC
-

-
- 2 Se recomienda el uso de la escala de 5 puntos para el reporte del PET/CT (los resultados deben ser interpretados en contexto anticipado de pronóstico, hallazgos clínicos y otros marcadores de respuesta)

Scores 1 y 2 representan RMC

Score 3 probablemente representa RMC (en pacientes con tratamiento estándar)

Scores 4 o 5 con captación menor al estudio basal probablemente representan RMP

- 3 pero al final del tratamiento representan EMR

Aumento en la captación del FDG a Score 5, Score 5 que no disminuye la captación, nuevos focos de captación de FDG consistentes con linfoma representan falla a tratamiento o progresión

Rol del PET/CT para estadiaje

- 1 El PET/CT debe ser utilizado para el estadiaje en la práctica clínica o ensayos pero no se recomienda su uso rutinario en linfomas con baja avidéz por el F¹⁸-FDG

El PET/CT puede ser utilizado para seleccionar el mejor sitio de la biopsia

- 2 Cuando se use el CT con contraste en estadiaje o reestadiaje idealmente debe ser en una única ocasión y combinado con el PET si no ha sido tomado

Los hallazgos iniciales determinaran cuando realizar un PET con CT contrastado o de baja dosis

- 3 Bulky es un factor pronóstico importante en algunos linfomas, la medición volumétrica de la masa bulky y la carga tumoral total deben ser explorados

Rol del PET/CT interino

- 1 Si se realizan imágenes en medio de la terapia, el PET/CT es superior al CT solo en la valoración de la respuesta

No se recomienda el cambio de terapia basándose sólo en el PET/CT interino a menos que exista clara evidencia de progresión

- 2 Es obligatorio estandarizar los métodos de PET para el uso de herramientas de cuantificación y deseable como rutina

- 3 Los datos sugieren que las medidas cuantitativas podrían ser usadas para mejorar el análisis visual en LNHDCGB pero requiere validación

Rol del PET/CT al final del tratamiento

- 1 PET/CT es el estándar para la valoración de remisión en linfomas con avidéz por el
-

FDG

En presencia de tejido metabólicamente activo residual donde se considere terapia de salvataje se recomienda la biopsia

- 2 Se necesita investigación sobre las masas residuales PET negativas
El tamaño y localización debe ser registrada al final del tratamiento
- 3 Los datos disponibles apoyan el uso del PET/CT después de quimioterapia con Rituximab en LF con alta carga tumoral
- 4 La valoración con PET/CT puede ser usada para la toma de decisiones antes de quimioterapia de alta dosis y TACM pero se requieren estudios adicionales

Abreviaturas: LH linfoma de Hodgkin; LNH linfoma no Hodgkin; MO médula ósea; SNC sistema nervioso central; RMC respuesta metabólica completa; RMP respuesta metabólica parcial; EMR enfermedad metabólica residual; LNHDCGB linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B; LF linfoma folicular; TACM trasplante autólogo de células madre.

El Deauville Score y los Criterios de Lugano han pasado la prueba del tiempo. Su simplicidad, la alta reproducibilidad y por su puesto la demostración de utilidad, han proporcionado una rápida aceptación mundial de ambas clasificaciones, si bien las dos tienen sus puntos “grises” donde queda en duda su correcta interpretación, hoy por hoy siguen siendo el estándar de oro entre todos los métodos.

Principales recomendaciones de uso del F¹⁸-FDG en linfomas

- Diagnóstico y estadiaje

Múltiples estudios han demostrado una mejor certeza del estadiaje con el PET/CT en comparación con las técnicas convencionales como el CT, permitiendo la modificación del manejo³⁵ tanto para el LH como el LNH.^{36,37,38,39,40,41} En general se ha visto una mejor sensibilidad para la detección de la enfermedad extranodal lo que implica un ascenso del estadio.²⁷

Un ejemplo de lo anterior se refleja en la publicación de Hutchings et al (2006)³⁶, un estudio prospectivo donde se evaluaron 99 pacientes con LH con PET/CT y CT contra el estándar definido por histología y seguimiento, dentro de los principales resultados se

obtuvo una sensibilidad en estadiaje nodal de CT versus PET/CT de 82.6% y 92.2% respectivamente, sensibilidad extranodal CT versus PET/CT de 37% y 72.7%, la especificidad fue similar en ambas 97-99%, se logró un estadiaje a la alta en 19% de los casos y a la baja en 5% con lo que se modificó el tratamiento en 9% de los pacientes. La gran mejoría en la sensibilidad extranodal fue en el compromiso de bazo y médula ósea.

Como lo menciona Wright et al (2017)³⁵ dentro de los cambios en el manejo que se han logrado a partir de una mejor estadificación por el PET/CT están la eliminación de una radioterapia de consolidación innecesaria (por ejemplo en linfoma folicular al pasar de estadios tempranos I-II a estadios avanzados III-IV) y la detección de lesiones óseas asintomáticas que podrían beneficiarse de radioterapia. En síntesis, el PET/CT ha permitido dirigir mejor las terapias de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

- PET/CT interino

El PET/CT ha emergido como una herramienta útil para valorar la respuesta a terapia en tiempo real reemplazando el CT, dado que la respuesta metabólica es más temprana que la anatómica. Como lo menciona Barrington et al (2014)²⁷ “su uso se enfoca en asegurar la efectividad del tratamiento y excluir la posibilidad de progresión”.

Múltiples estudios han mostrado el valor pronóstico del PET/CT interino en diferentes subtipos de linfomas, superando los índices internacionales de pronóstico,^{43,44,45,46,47,48} la mayor utilidad ha sido demostrada en LH.³⁵

Para ejemplificar lo anterior tenemos el trabajo de Gallamini et al (2014)⁴⁹, un estudio multicéntrico retrospectivo, que incluyó 260 pacientes con diagnóstico de LH evaluados con PET/CT basal e interino (posterior a dos ciclos de quimioterapia), interpretados con la escala Deauville. Dentro de los resultados más importantes se obtuvo 45 estudios positivos (17,3%) y 215 negativos (82,7%). Con una media de seguimiento de 37 meses, 252 pacientes se mantuvieron vivos, con esto sobrevida libre de progresión a 3 años fue de 83% en la población total, 28% para pacientes con estudios interino positivos y 95% en aquellos con estudios negativos, resultados estadísticamente significativos. La sensibilidad, especificidad, VPN y VPP de los PET/CT interino fueron 73%, 94%, 94% y 73%. Confirmando el valor pronóstico y validez de la escala Deauville del PET/CT interino.

No obstante, otros estudios han presentado resultados no concluyentes e incluso algunos que sugieren menor efectividad ante inmunoterapia.^{44,50,51,52,53,54} Por esta razón se ha recomendado no modificar la terapia con base en los resultados del PET/CT interino a menos que haya una clara evidencia de progresión.²⁷

- PET/CT al fin de tratamiento (Reestadiaje)

El propósito del PET/CT al finalizar el tratamiento, es valorar la respuesta a terapia y actualizar el pronóstico, con buenos resultados tanto en LH como LNH.³⁵ Por ejemplo en el trabajo de Spaepen, et al (2001),⁵⁵ donde se estudiaron 60 pacientes con LH a los cuales se les realizó PET/CT al finalizar la quimioterapia de primer línea y con seguimiento de 1 año, dentro de los principales resultados: 55 pacientes tuvieron un estudio negativo y 50 permanecieron en remisión a 955 días de seguimiento, 5 con recaída a 296 días. La tasa de sobrevida libre de progresión a 2 años fue de 91% para pacientes con PET/CT negativo y 0% con estudio positivo.

De igual manera el PET/CT ha mostrado utilidad para evaluar masas residuales y diferenciar entre tejido tumoral viable o cambios post tratamiento.³⁵ En el trabajo de Jerusalem, et al (1999)⁵⁶ compararon el PET versus CT post tratamiento en 54 pacientes 19 con LH y 35 con LNH de intermedio o alto grado, encontraron masas residuales por CT en 24 pacientes (13 en LH y 11 en LNH), el PET fue positivo en 5 de los 24 pacientes con masas vistas por el CT y en 1 sin hallazgos al CT. Todos los pacientes con PET positivo tuvieron recaída, 5/19 con masas al CT y PET negativo y 3/29 con CT y PET negativos, hallazgos estadísticamente significativos. La detección de tejido tumoral viable por PET tuvo un VPP: 100% mientras que el VPP para el CT fue de 42%, al final concluyen que si bien el PET predice una progresión temprana no excluye la presencia de enfermedad mínima residual con recaída tardía.

Ante casos con lesiones indeterminadas como lo plantea Wright, et al (2017)³⁵ se podría repetir el PET/CT en 4 a 6 semanas para ayudar a confirmar la persistencia o progresión y en caso de confirmarse la presencia de actividad metabólica residual, si se considera tratar es necesaria una biopsia²⁷

- Valoración en recaída previo quimioterapia de alta dosis o TACM

Algunos estudios han mostrado el valor pronóstico del PET/CT en pacientes con recaída o refractarios a quimioterapia de salvataje, aunque falta mayor evidencia. Al respecto en el trabajo de Smeltzer, et al (2011)⁵⁷ se analizaron 46 pacientes con LH recaída/refractarios con PET previo TACM, con una media de 38 meses de seguimiento se obtuvo una sobrevida a 3 años del 78% y sobrevida libre de eventos del 62%, el PET pre TACM predijo significativamente una sobrevida libre de eventos a 3 años en 82% con estudio negativo y en 41% con estudio negativo, de manera similar pero no significativo, la sobrevida a 3 años fue del 91% con PET negativo y del 64% con PET positivo.

- PET/CT en subtipos histológicos diferente al LH, LNHDCGB y LNH folicular

Dada la limitada información y a la baja avidéz por el F¹⁸-FDG de algunos subtipos histológicos como el linfoma de linfocitos pequeños, linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström, micosis fungoide y leucemia linfocítica crónica no se recomienda el uso del PET/CT como estadiaje o valoración de respuesta a menos que se sospecha alguna transformación de mayor agresividad.²⁷

- Retos del PET/CT en linfomas.

A pesar de su buen rendimiento, el PET/CT en ocasiones presenta dificultad para detectar lesiones muy pequeñas, diferenciar focos de captación nodal y extranodal de la captación fisiológica, inflamación o infección. También, en algunos subtipos histológicos como el linfoma folicular, el de células del manto y otros de comportamiento indolente se ha visto una baja sensibilidad para la detección del compromiso medular por lo que la biopsia sigue siendo necesaria.²⁷

CAPÍTULO 3. MARCO METODOLÓGICO

Descripción general de la metodología

El propósito de esta investigación fue describir la experiencia como Servicio de Medicina nuclear en el uso del PET/CT con F¹⁸-FDG como herramienta imagenológica en población infantojuvenil con diagnóstico de linfoma. Para lo cual se realizó una investigación de tipo observacional, retrospectiva, descriptiva, de cohorte.

Para su elaboración se revisaron retrospectivamente los estudios PET/CT realizados en población pediátrica en la unidad de Medicina Nuclear del Servicio de Radiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile – Red de Salud UC Christus, en el periodo comprendido desde enero del 2009 hasta junio del 2019.

Se registraron datos demográficos y referentes a los estudios como fecha de realización, fármaco empleado, diagnóstico principal y motivo de solicitud propiamente en los casos correspondientes a diagnóstico de linfoma.

A partir de la tabulación de los datos se analizó la información de forma general caracterizando el perfil de estudios en la población pediátrica y posteriormente se extrajo la población meta de la investigación sobre la cual se realizaron diferentes análisis descriptivos específicos.

Diseño de la investigación

El presente trabajo de investigación se desarrolló bajo un diseño observacional, retrospectivo, descriptivo, de cohorte.

- Observacional: dado que la intención de la investigación fue recopilar datos sobre los estudios PET/CT pediátricos en pacientes con linfoma realizados en el pasado, sin intervenir en el proceso médico clínico.
- Retrospectiva: puesto que se evaluaron estudios PET/CT realizados en los 10 años previos.
- Descriptivo: ya que se efectuó un análisis descriptivo sin aplicación de pruebas estadísticas.

- De cohorte: debido a que se estableció como población meta para el análisis descriptivo más específico pacientes con edades menores a 20 años, con diagnóstico principal de linfoma y estudios PET/CT con F¹⁸-FDG.

Población

De acuerdo con los objetivos de la investigación, la población fue constituida por aquellos pacientes de ambos sexos con estudios PET/CT con F¹⁸-FDG por diagnóstico de linfoma, realizados en el Servicio de Medicina Nuclear del Departamento de Radiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile – Red de Salud UC Christus, durante el periodo de enero 2009 hasta junio 2019, con edades comprendidas entre los 0 y 20 años.

Criterios de inclusión

- Todos los estudios de pacientes menores de 20 años
- Con diagnóstico clínico o sospecha de linfoma
- Realizados en nuestro servicio de Medicina Nuclear
- De enero 2009 a junio 2019

Criterios de exclusión

- Todos los estudios de pacientes mayores de 20 años.
- Con diagnósticos clínicos diferentes de linfoma

Procedimiento para la selección de la población

Para la recolección de datos primeramente se solicitó al sistema de información de Radiología (RIS) y de almacenamiento y distribución de imágenes médicas (PACS), la lista de todos los estudios PET/CT realizados en el servicio de medicina nuclear de la Pontificia Universidad Católica de Chile – Red de Salud UC Christus, desde enero 2009 hasta junio 2019. Los datos aportados por el RIS/PACS en formato Microsoft Excel® incluían: la fecha del estudio, número de identificación, apellidos, nombre, radiofármaco empleado, código, fecha de nacimiento y género.

A partir de la fecha de nacimiento y fecha del estudio se calculó la edad con lo que se aplicó el primer filtro de la información de acuerdo con el rango de edad de interés establecido, de esta manera de un listado total de 11 735 estudios, 513 correspondían a población infantojuvenil.

Posteriormente según el código de estudio se establecieron tres categorías generales: neurología, misceláneos y oncológicos, nuevamente se filtró la información seleccionando aquellos estudios de código oncológico los cuales fueron en total 439.

En todos los 439 estudios de carácter oncológico se revisó específicamente el diagnóstico médico anotado en la solicitud del estudio o ficha clínica de ser posible, dado que algunos datos estaban incompletos en la base proporcionada por el RIS/PACS y además para confirmar que efectivamente obedecieran a patología oncológica. Posterior a esta revisión se filtraron los estudios para extraer aquellos con diagnóstico de linfoma.

En total se incluyeron 274 estudios de carácter oncológico bajo el diagnóstico de linfoma en población infantojuvenil los cuales se clasificaron en subcategorías de acuerdo con el motivo de solicitud del estudio

Técnicas e instrumentos para recolección de datos

Manteniendo el formato de tabla Microsoft Excel® aportado por el RIS/PACS se procedió a completar la información adicional derivada de las solicitudes médicas de los estudios almacenados en el sistema informático QDOC, además de las fichas clínicas digitales en caso estar disponible. Los datos tabulados correspondieron con:

- Fecha del estudio
- RUT (número de identificación)*
- Apellidos*
- Nombre*
- Radiofármaco
- Código
- Diagnóstico
- Fecha de nacimiento

- Edad
- Género
- Número de estudios
- Motivo del estudio

NOTA: Cabe destacar que en la fase de recolección de datos se mantuvo visible esta información dado que era necesaria para utilizar las diversas plataformas digitales pero en la fase de análisis se agruparon los estudios por paciente asignando un código, permitiendo ocultar la información personal señalada (*) con el fin de mantener la confidencialidad de los usuarios.

Técnicas de análisis de datos y presentación de la información

Programa utilizado y despliegue de información

Para el análisis de los datos demográficos y restantes variables del estudio, se emplearon técnicas descriptivas a través de promedios, porcentajes, rangos y distribuciones en el tiempo, finalmente se presentaron los resultados en forma de texto, tablas y gráficas.

También se realizó un breve análisis de la situación en materia de protección radiológica y costo económico en torno a los estudios PET/CT con F¹⁸-FDG.

CAPÍTULO 4. RESULTADOS

Desde enero del 2009 hasta junio del 2019 se realizaron en total 11 735 estudios PET/CT, de los cuales 513 fueron en pacientes menores de 20 años representando el 4.4%. La población infantojuvenil se compone de 270 pacientes, 124 mujeres y 146 hombres, con un promedio de edad de 11.9 años (R: 1 mes – 20 años).

De acuerdo con los diagnósticos de referencia anotados en la solicitud del PET/CT, se establecieron tres categorías principales: oncológicos, neurológicos y misceláneos. Observándose un claro predominio del carácter oncológico con un total de 439 estudios (85.6%), mientras los neurológicos con 44 (8.6%) y 30 (5.8%) misceláneos.

El diagnóstico oncológico más frecuente fue linfoma con 274/439 estudios (62.6%), seguido por los tumores sólidos con 126/439 y leucemias con 39/439. La epilepsia fue el diagnóstico neurológico mayoritario con 37/44 estudios (84.1%) y en la categoría de misceláneos en primer lugar los procesos infecciosos con 13/30 estudios (43,3%). La tabla 6 resume los principales resultados de variables generales.

En promedio se realizaron 1.9 estudios PET/CT por paciente (R: 1 - 14), la mayoría con un único estudio (180 casos). Considerando los pacientes con múltiples PET/CT realizados (2 o más) se obtuvo un promedio de 3,7 estudios por paciente.

En cuanto a la frecuencia de estudios a través del tiempo evaluado. Se observa una curva en ascenso en el número de PET/CT realizados desde el 2009 hasta el 2016 donde se alcanzó el punto máximo con 88 estudios, posteriormente un leve descenso con estabilización. Coincidentemente en el 2016 se alcanzó el máximo de estudios oncológicos y por diagnóstico de linfoma con 85 y 52 casos respectivamente. A lo largo de toda la década valorada, los estudios por linfoma mantienen una mediana anual de $25 \pm 12,2$. El gráfico 1 desglosa la información.

Específicamente en los PET/CT oncológicos en menores de 20 años con diagnóstico de linfoma se contabilizaron 274 estudios en 88 pacientes, 38 mujeres y 50 hombres, con edades promedio de 13.9 años (R: 1 – 20 años).

De acuerdo con el tipo y subtipo de linfoma. En 54/88 pacientes el diagnóstico fue LH correspondientes a 184 estudios, con subtipos histológicos más frecuentes de esclerosis nodular y clásico de celularidad mixta, entre ambos suman 31 pacientes y 122 estudios. Por otro lado los LNH se distribuyen en 32/88 pacientes y 88 estudios totales, los subtipos histológicos predominantes fueron el DCGB, linfoblásticos de estirpe B y T y anaplásico de células grandes en 10, 8 y 4 pacientes respectivamente, con una sumatoria conjunta de 67 estudios.

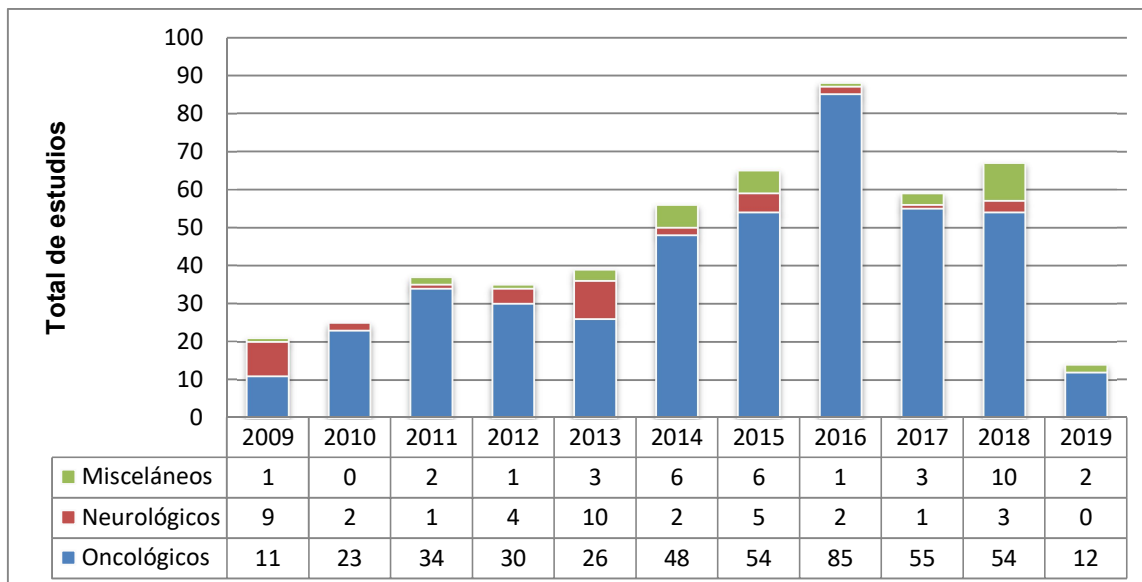
Según los motivos de solicitud en PET/CT con F¹⁸-FDG por linfoma. En total se contabilizaron nueve (9) indicaciones médicas para la solicitud de estudios en pacientes con linfoma, las cuales a su vez se pueden subdividir en tres razones principales: búsqueda y estadificación de enfermedad, valoración de respuesta a terapia y seguimiento. Dentro de la primer subclasificación encontramos los motivos de: sospecha SLP, estadificación, observación de recaída y reestadificación. En la valoración de respuesta terapéutica: intratratamiento, fin de tratamiento, pre y post trasplante de médula ósea. Finalmente seguimiento explícito per sé. La mayoría de los PET/CT con F¹⁸-FDG en pacientes con linfoma obedece a valoración de respuesta a terapia. La tabla 7 muestra el desgloce de los datos.

Tabla 6. Distribución de estudios PET/CT en población infantojuvenil de acuerdo con algunas variables y categorías

Variables	Categorías	N	(%)
Población	Total	270	
	Hombres	146	54.1
	Mujeres	124	45.9
Estudios por grupo etario	Total	513	
	0 – 4.9 años	91	17.7
	5 – 9.9 años	83	16.2
	10 – 14.9 años	114	22.2
	15 – 19.9 años	225	43.9
Estudios por diagnóstico Referido	Oncológicos	439	85.6
	Neurológicos	44	8.6
	Misceláneos	30	5.8
Diagnósticos oncológicos más frecuentes	Total	439	
	Linfoma	274	62.4
	Tumores sólidos	126	28.7
	Leucemias	39	8.9

Origen: Datos del Servicio Medicina Nuclear. Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile – Red de Salud UC Christus.

Gráfica 1. Distribución anual de estudios PET/CT por categoría según diagnóstico de referencia, realizados en población infantojuvenil desde enero 2009 hasta junio 2019.



Origen: Base de datos Servicio Medicina Nuclear. Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile – Red de Salud UC Christus

Tabla 7. Distribución de estudios PET/CT con F¹⁸-FDG por motivo de solicitud en pacientes con diagnóstico de linfoma (N: 274).

Indicación médica	Motivo de referencia	N° estudios	(%)
Búsqueda y estadificación de la enfermedad (N: 64)	Sospecha de SLP	3	1.1
	Estadificación	52	19.0
	Obs. Recaída	5	1.8
	Reestadificación	4	1.5
Valoración de respuesta a terapia (N: 117)	Intratratamiento	62	22.6
	Fin de tratamiento	49	17.9
	Pre y post TMO	6	2.2
Seguimiento (N:93)	Seguimiento	93	33.9
Total		274	100

Origen: Base de datos Servicio Medicina Nuclear. Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile – Red de Salud UC Christus

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN

En el presente estudio no se observaron diferencias significativas en la distribución de casos por género. El promedio de edad en pacientes pediátricos atendidos fue de 11,9 años y 13,9 años específicamente en diagnóstico de linfoma. Datos muy concordantes con la literatura.

Dentro de los pacientes oncológicos el principal diagnóstico de solicitud fue linfoma seguido por tumores sólidos y leucemias. Al respecto si bien las estadísticas mundiales colocan al LH y LNH en tercer y cuarto lugar en incidencia,⁶ recordemos que para la solicitud de estudios PET/CT se debe considerar la utilidad de la prueba en torno al diagnóstico y en el caso de los tumores del SNC y leucemias (diagnósticos que encabezan la tasa de incidencia mundial) el PET/CT no representa una clara indicación, de esta manera, es de esperar que los linfomas sean la principal indicación de estudios PET/CT con F¹⁸-FDG en población pediátrica, situación observada en nuestro centro.

En cuanto al comportamiento de estudios entre el 2009 y 2019. Se observó una curva en ascenso de estudios PET/CT pediátricos, oncológicos y por SLP, alcanzándose un máximo para estos tres escenarios en el 2016, seguido por un leve descenso y una fase de meseta. Si analizamos los acontecimientos médico clínicos más importantes ocurridos en esos años, en el 2006 empiezan reportarse las primeras grandes publicaciones sobre el uso del F¹⁸-FDG en linfomas, para el 2007 ya se incorporó el PET/CT como herramienta en la valoración de respuesta terapéutica en linfomas, en el 2009 en se propuso la escala para interpretación de estudios en el interino Deauville Score y en el 2013 en Lugano se establecieron una serie de recomendaciones sobre el uso del PET/CT, criterios de valoración de respuesta y se validó la escada Deauville, con documento oficial publicado en el 2014. Como toda técnica de imágenes, al introducirse inicia una curva de aprendizaje tanto para el servicio a cargo como para los médicos tratantes, quienes se deben familiarizar con el método e ir evolucionando según la constante evidencia científica, en este sentido un punto quiebre fue el 2014 cuando realmente se validó la prueba con recomendaciones que se mantienen vigentes hasta el día de hoy, por eso nuestros hallazgos de máximo de estudios en el 2016 son concordantes con la tendencia mundial; el descenso y meseta posteriores se podrían

explicar por un mejor filtrado de pacientes derivados a partir de un aprendizaje por retroalimentación sobre la técnica PET/CT.

Específicamente en linfomas, la mayoría de nuestros pacientes correspondieron con diagnóstico de LH, contrario a las estadísticas mundiales donde se ha visto un predominio en incidencia y prevalencia del LNH.^{6,9} Este hecho se podría explicar por la avidéz por el F¹⁸-FDG de acuerdo con los subtipos histológicos, múltiples estudios han evaluado esta relación y todos concuerdan que el LH presenta una avidéz del 100% de ahí que el PET/CT ha sido ampliamente validado en pacientes con este tipo histológico, mientras que en el LNH aunque los subtipos más frecuentes muestran una gran avidéz por el F¹⁸-FDG, algunos disminuyen el porcentaje e incluso con muy baja avidéz³² por lo que la prueba realmente ha sido validada para uso en los subtipos de mayor avidéz.²⁷ Lo anterior podría explicar nuestra mayor cantidad de pacientes con LH (61,4%), sin embargo no es posible descartar por completo que se deba a un comportamiento país de la enfermedad, o bien, sólo estar ligada a la población de atracción del centro hospitalario.

En la relación con el diagnóstico y subtipos histológicos. Para el caso del LH se observó un predominio de los subtipos histológicos esclerosante nodular y de celularidad mixta. Por otro lado, en los LNH los subtipos más frecuentes fueron el DCGB, el linfoblástico T-B y el anaplásico de células grandes. Todos estos hallazgos afines a los datos mundiales.^{10,11,17}

Estudios por paciente. Si bien en general se observó un promedio de 1,9 estudios por paciente con una mayoría de casos con un único estudio, en aquellos pacientes con múltiples estudios ese promedio aumenta considerablemente a 3,7. Esto llama la atención por dos aspectos importantes que son protección radiológica y factor económico, los cuales analizaremos brevemente.

Protección radiológica. En estudios de imagen con radiaciones ionizantes es necesario tener en cuenta que no son del todo inocuos, cada vez que se realizan se aporta una dosis de radiación que se puede estimar como dosis efectiva, de esta manera, es necesario trabajar en función de los principios fundamentales de protección radiológica: justificación (el beneficio supera el riesgo), optimización (exposición tan baja como sea razonablemente posible –ALARA por sus siglas en inglés-) y límite de dosis. Sin embargo, esto se vuelve

un tema controversial, como lo menciona Loftus, et al (2013)⁶⁰ a partir de los estudios en sobrevivientes de accidentes nucleares, hay límites claros que relacionan la ocurrencia de cáncer secundario por exposiciones a dosis altas de radiación (>100-150mSv) pero el límite inferior de seguridad aún no está definido, incluso en las guías del OIEA (2018)⁵⁹ el único límite de dosis más similar encontrado es en el caso de la dosis efectiva por CT <50mSv a útero en mujeres embarazadas como estimación de lo que pudo recibir el feto. En todo caso, si se reportara el límite de dosis efectivo en cada estudio ¿cuánto es mucho? ¿cómo justificar cuánto es mucho o poco? Igualmente controversial la dosis efectiva acumulada en un tiempo definido, porque no es lo mismo que a un paciente se le realicen 5 estudios en un año que distribuidos en 5 años. Aún no hay datos sobre exposiciones médicas diagnósticas y su relación o no con efectos adversos como cáncer.⁶⁰ Otro aspecto también controversial es quién asume la responsabilidad sobre esa dosis de radiación, porque finalmente es un equipo multidisciplinario que involucra al médico tratante, al médico nuclear, al radiólogo y al paciente, si ocurriera algún evento ligado a radiación legalmente cómo se distribuye esa responsabilidad, nuevamente en las guías del OIEA (2018)⁵⁹ se hace mención que la responsabilidad es compartida entre el tratante y el médico nuclear/radiólogo, sin embargo en estatutos legales no hay información al respecto.

Valor económico de los estudios PET/CT pediátricos. Según los datos aportados por el sector administrativo del servicio de medicina nuclear ajustados al tipo de cambio de dólar americano actual, en general un estudio F¹⁸-FDG tiene un valor basal de 1700 dólares, de los cuales todas las aseguradoras, independiente del grado de cobertura, asumen gran parte del costo alrededor de un 75%, de esta manera el paciente debe cancelar el 25% aproximadamente 415 dólares y un adicional de 55 dólares por el costo del CT. Sin embargo en población pediátrica pueden darse otros cargos adicionales en caso de requerir sedación 140 dólares o anestesia 580 dólares. Considerando lo anterior, por cada PET/CT con F¹⁸-FDG el paciente debe cancelar un rango de 470 a 1050 dólares. De esta manera, pese que el costo monetario no debería influir en la solicitud de un estudio, ante un paciente que debe asumir sus gastos, es un parámetro a tener en consideración.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Limitantes

Si bien este estudio presenta sus limitantes derivadas de su diseño retrospectivo, que incluye una población de atracción de un único centro de salud y del sector privado que no necesariamente refleja el comportamiento poblacional total y que además no se trata de un estudio de rendimiento de la prueba, no dejan de obtenerse resultados valiosos y que dan pie a una mayor área de investigación.

Conclusiones

Cerca de un 5% de los estudios PET/CT realizados son en población infantojuvenil y casi la mitad de ellos por diagnóstico de linfoma, con un predominio del LH.

El principal motivo de solicitud de estudios PET/CT con F^{18} -FDG en menores de 20 años es por valoración de respuesta a terapia.

En una década de análisis, el máximo de estudios PET/CT con F^{18} -FDG realizados en general y por diagnóstico de linfoma se alcanzó en el 2016, con una fase de descenso y estabilización posteriores, eventos probablemente explicados por un mejor conocimiento de la técnica.

La revisión del marco teórico sobre el PET/CT con F^{18} -FDG en linfomas deja claro que la evidencia científica que ha permitido validar la prueba se deriva de investigaciones en adultos. Si bien a lo largo del tiempo se han extrapolado datos a pacientes infantojuveniles, sería importante retomar estudios prospectivos multicéntricos, de rendimiento de la prueba y sobre esta población específica, destinados a incluirse dentro de las principales guías de manejo de pacientes.

En cuanto a los PET/CT y protección radiológica, no hay un consenso sobre el límite de dosis efectiva en estudios imagenológicos diagnósticos, lo cual podría ser tema de investigación a futuro.

Todo estudio PET/CT genera costos importantes asociados por lo que el factor económico también será una variable a considerar al momento de solicitar un estudio de este tipo.

Pese los retos que supone la introducción de una modalidad de imágenes, la curva de aprendizaje y la confianza en su uso, el PET/CT ha mostrado ser la mejor herramienta en la valoración de los pacientes con linfomas y por lo tanto requiere una actualización continua en aras de mantener ese estándar.

Recomendaciones

Con este trabajo se abren varias rutas de investigación en cuanto a retomar estudios de rendimiento y validez del PET/CT enfocados en población infantojuvenil, plantear investigaciones en materia de protección radiológica que permitan delimitar mejor los límites de dosis de radiación efectiva en estudios diagnósticos como el PET/CT con F¹⁸-FDG.

Además, a través de organismos como el OIEA y el ICRP se podría insistir que los países definan aún más las legislaciones en temas de protección radiológica incluyendo una posible y mejor regulación de los estudios diagnósticos.

CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Townsend, D. W., Carney, J. P., Yap, J. T., & Hall, N. C. (2004). PET/CT today and tomorrow. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 45 Suppl 1, 4S–14S.
2. Czernin, J., Allen-Auerbach, M., Nathanson, D., & Herrmann, K. (2013). PET/CT in Oncology: Current Status and Perspectives. *Current radiology reports*, 1(3), 177–190. <https://doi.org/10.1007/s40134-013-0016-x>
3. McCarville M. B. (2009). PET-CT imaging in pediatric oncology. *Cancer imaging: the official publication of the International Cancer Imaging Society*, 9(1), 35–43. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2009.0008>
4. Justiz Vaillant AA, Stang CM. Lymphoproliferative Disorders. [Updated 2020 Aug 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan
5. Teachey, D. (2016). Lymphoproliferative Disorders. En *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology* (6.^a ed., pp. 334–347). London: Elsevier. London: Elsevier.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313. PMID: 30207593.
7. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2020 Aug 7. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-.
8. Kosmidis, H. Dana, H. et al. (2016). Lymphomas in Children And Adolescents: Introduction. En *PET/CT in Lymphomas: A Case-Based Atlas* (1st ed., pp. 287-292). Switzerland: Springer
9. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(1), 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>

10. Huang, M and Weinstein, H. (2016). Non-Hodgkin Lymphoma. En *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology* (6.^a ed., pp. 442–452). London: Elsevier. London: Elsevier.
11. Minard-Colin, V., Brugières, L., Reiter, A., Cairo, M. S., Gross, T. G., Woessmann, W., Burkhardt, B., Sandlund, J. T., Williams, D., Pillon, M., Horibe, K., Auperin, A., Le Deley, M. C., Zimmerman, M., Perkins, S. L., Raphael, M., Lamant, L., Klapper, W., Mussolin, L., Poirel, H. A., ... Patte, C. (2015). Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(27), 2963–2974. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.5827>
12. Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G. A., Zelenetz, A. D., & Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20), 2375–2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
13. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, et al. (2018). Generalidades sobre linfomas. *Rev Hematol Mex* 19(4):174-188.
14. American Cancer Society. (última actualización 1/8/2017). Revisión sobre Linfoma no Hodgkin pediátrico. Recuperado de <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/senales-sintomas.html>
15. Rosolen, A., Perkins, S. L., Pinkerton, C. R., Guillerman, R. P., Sandlund, J. T., Patte, C., Reiter, A., & Cairo, M. S. (2015). Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(18), 2112–2118. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7203>
16. Carraro, E., Mussolin, L., Onofrillo, D., Massano, D., Pascale, S., Pizzi, M., d'Amore, E., & Pillon, M. (2019). The revised International Paediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System (IPNHLSS): a test of applicability. *British journal of haematology*, 186(6), e201–e203. <https://doi.org/10.1111/bjh.16079>

17. Zupanec S. (2010) Lymphoma. In: Tomlinson D., Kline N.E. (eds) Pediatric Oncology Nursing. Pediatric Oncology. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-87984-8_2
18. Smith, M. A., Seibel, N. L., Altekruze, S. F., Ries, L. A., Melbert, D. L., O'Leary, M., Smith, F. O., & Reaman, G. H. (2010). Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(15), 2625–2634. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.0421>
19. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Patient Version. 2020 Sep 10. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-.
20. Friedman, D. (2016). Lymphoproliferative Disorders. En *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology* (6.^a ed., pp. 429–440). London: Elsevier. London: Elsevier.
21. Kharazmi, E., Fallah, M., Pukkala, E., Olsen, J. H., Tryggvadottir, L., Sundquist, K., Tretli, S., & Hemminki, K. (2015). Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries. *Blood*, 126(17), 1990–1995. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-04-639781>
22. Straus, S. E., Jaffe, E. S., Puck, J. M., Dale, J. K., Elkon, K. B., Rösen-Wolff, A., Peters, A. M., Sneller, M. C., Hallahan, C. W., Wang, J., Fischer, R. E., Jackson, C. E., Lin, A. Y., Bäuml, C., Siegert, E., Marx, A., Vaishnav, A. K., Grodzicky, T., Fleisher, T. A., & Lenardo, M. J. (2001). The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood*, 98(1), 194–200. <https://doi.org/10.1182/blood.v98.1.194>
23. Biggar, R. J., Frisch, M., & Goedert, J. J. (2000). Risk of cancer in children with AIDS. AIDS-Cancer Match Registry Study Group. *JAMA*, 284(2), 205–209. <https://doi.org/10.1001/jama.284.2.205>
24. Knight, J. S., Tsodikov, A., Cibrik, D. M., Ross, C. W., Kaminski, M. S., & Blayney, D. W. (2009). Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *Journal of clinical oncology : official journal of*

- the American Society of Clinical Oncology, 27(20), 3354–3362.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.0857>
25. American Cancer Society. (última actualización 1/5/2018). Revisión sobre Linfoma de Hodgkin pediátrico. Recuperado de <https://www.cancer.org/cancer/hodgkin-lymphoma/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>
26. Guss, Z. D., Chen, Q., Hoppe, B., & Terezakis, S. A. (2019). Pediatric Hodgkin Lymphoma. In S. A. Terezakis, & S. M. MacDonald (Eds.), *Target Volume Delineation for Pediatric Cancers* (pp. 193-204). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-69140-4_11
27. Barrington, S. F., Mikhaeel, N. G., Kostakoglu, L., Meignan, M., Hutchings, M., Müeller, S. P., Schwartz, L. H., Zucca, E., Fisher, R. I., Trotman, J., Hoekstra, O. S., Hicks, R. J., O'Doherty, M. J., Hustinx, R., Biggi, A., & Cheson, B. D. (2014). Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(27), 3048–3058. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.5229>
28. Shankar, L. K., Hoffman, J. M., Bacharach, S., Graham, M. M., Karp, J., Lammertsma, A. A., Larson, S., Mankoff, D. A., Siegel, B. A., Van den Abbeele, A., Yap, J., Sullivan, D., & National Cancer Institute (2006). Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 47(6), 1059–1066.
29. Scheuermann, J. S., Saffer, J. R., Karp, J. S., Levering, A. M., & Siegel, B. A. (2009). Qualification of PET scanners for use in multicenter cancer clinical trials: the American College of Radiology Imaging Network experience. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 50(7), 1187–1193. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.057455>
30. Boellaard, R., O'Doherty, M. J., Weber, W. A., Mottaghy, F. M., Lonsdale, M. N., Stroobants, S. G., Oyen, W. J., Kotzerke, J., Hoekstra, O. S., Pruim, J., Marsden, P. K., Tatsch, K., Hoekstra, C. J., Visser, E. P., Arends, B., Verzijlbergen, F. J., Zijlstra, J. M., Comans, E. F., Lammertsma, A. A., Paans, A. M., ... Krause, B. J. (2010). FDG PET

- and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 37(1), 181–200. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1297-4>
31. Barrington, S. F., Qian, W., Somer, E. J., Franceschetto, A., Bagni, B., Brun, E., Almquist, H., Loft, A., Højgaard, L., Federico, M., Gallamini, A., Smith, P., Johnson, P., Radford, J., & O'Doherty, M. J. (2010). Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 37(10), 1824–1833. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1490-5>
32. Weiler-Sagie, M., Bushelev, O., Epelbaum, R., Dann, E. J., Haim, N., Avivi, I., Ben-Barak, A., Ben-Arie, Y., Bar-Shalom, R., & Israel, O. (2010). (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 51(1), 25–30. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.067892>
33. Kanoun, S., Rossi, C., & Casasnovas, O. (2018). [¹⁸F]FDG-PET/CT in Hodgkin Lymphoma: Current Usefulness and Perspectives. *Cancers*, 10(5), 145. <https://doi.org/10.3390/cancers10050145>
34. Juweid, M. E., Stroobants, S., Hoekstra, O. S., Mottaghy, F. M., Dietlein, M., Guermazi, A., Wiseman, G. A., Kostakoglu, L., Scheidhauer, K., Buck, A., Naumann, R., Spaepen, K., Hicks, R. J., Weber, W. A., Reske, S. N., Schwaiger, M., Schwartz, L. H., Zijlstra, J. M., Siegel, B. A., Cheson, B. D., ... Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma (2007). Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(5), 571–578. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.2305>
35. Wright, C. L., Maly, J. J., Zhang, J., & Knopp, M. V. (2017). Advancing Precision Nuclear Medicine and Molecular Imaging for Lymphoma. *PET clinics*, 12(1), 63–82. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2016.08.005>
36. Hutchings, M., Loft, A., Hansen, M., Pedersen, L. M., Berthelsen, A. K., Keiding, S., D'Amore, F., Boesen, A. M., Roemer, L., & Specht, L. (2006). Position emission

- tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 91(4), 482–489.
37. Rigacci, L., Vitolo, U., Nassi, L., Merli, F., Gallamini, A., Pregno, P., Alvarez, I., Salvi, F., Sancetta, R., Castagnoli, A., Versari, A., Biggi, A., Gregianin, M., Pelosi, E., Chisesi, T., Bosi, A., Levis, A., & Intergruppo Italiano Linfomi (2007). Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Annals of hematology*, 86(12), 897–903. <https://doi.org/10.1007/s00277-007-0356-9>
 38. Partridge, S., Timothy, A., O'Doherty, M. J., Hain, S. F., Rankin, S., & Mikhaeel, G. (2000). 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 11(10), 1273–1279. <https://doi.org/10.1023/a:1008368330519>
 39. Jerusalem, G., Beguin, Y., Fassotte, M. F., Najjar, F., Paulus, P., Rigo, P., & Fillet, G. (2001). Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica*, 86(3), 266–273.
 40. Weihrauch, M. R., Re, D., Bischoff, S., Dietlein, M., Scheidhauer, K., Krug, B., Textoris, F., Ansén, S., Franklin, J., Bohlen, H., Wolf, J., Schicha, H., Diehl, V., & Tesch, H. (2002). Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Annals of hematology*, 81(1), 20–25. <https://doi.org/10.1007/s00277-001-0390-y>
 41. Munker, R., Glass, J., Griffith, L. K., Sattar, T., Zamani, R., Heldmann, M., Shi, R., & Lilien, D. L. (2004). Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 15(11), 1699–1704. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh426>
 42. Naumann, R., Beuthien-Baumann, B., Reiss, A., Schulze, J., Hänel, A., Bredow, J., Kühnel, G., Kropp, J., Hänel, M., Laniado, M., Kotzerke, J., & Ehninger, G. (2004). Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-

- stage Hodgkin's lymphoma. *British journal of cancer*, 90(3), 620–625.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601561>
43. Yang, D. H., Min, J. J., Song, H. C., Jeong, Y. Y., Chung, W. K., Bae, S. Y., Ahn, J. S., Kim, Y. K., Bom, H. S., Chung, I. J., Kim, H. J., & Lee, J. J. (2011). Prognostic significance of interim ¹⁸F-FDG PET/CT after three or four cycles of R-CHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990), 47(9), 1312–1318.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.12.027>
44. Safar, V., Dupuis, J., Itti, E., Jardin, F., Fruchart, C., Bardet, S., Véra, P., Copie-Bergman, C., Rahmouni, A., Tilly, H., Meignan, M., & Haioun, C. (2012). Interim [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(2), 184–190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.2648>
45. Haioun, C., Itti, E., Rahmouni, A., Brice, P., Rain, J. D., Belhadj, K., Gaulard, P., Garderet, L., Lepage, E., Reyes, F., & Meignan, M. (2005). [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood*, 106(4), 1376–1381.
<https://doi.org/10.1182/blood-2005-01-0272>
46. Mikhaeel, N. G., Hutchings, M., Fields, P. A., O'Doherty, M. J., & Timothy, A. R. (2005). FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 16(9), 1514–1523.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdi272>
47. Spaepen, K., Stroobants, S., Dupont, P., Vandenberghe, P., Thomas, J., de Groot, T., Balzarini, J., De Wolf-Peeters, C., Mortelmans, L., & Verhoef, G. (2002). Early restaging positron emission tomography with (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 13(9), 1356–1363.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdf256>

48. Terasawa, T., Lau, J., Bardet, S., Couturier, O., Hotta, T., Hutchings, M., Nihashi, T., & Nagai, H. (2009). Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(11), 1906–1914. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.0861>
49. Gallamini, A., Barrington, S. F., Biggi, A., Chauvie, S., Kostakoglu, L., Gregianin, M., Meignan, M., Mikhaeel, G. N., Loft, A., Zaucha, J. M., Seymour, J. F., Hofman, M. S., Rigacci, L., Pulsoni, A., Coleman, M., Dann, E. J., Trentin, L., Casasnovas, O., Rusconi, C., Brice, P., ... Hutchings, M. (2014). The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica*, 99(6), 1107–1113. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.103218>
50. Pregno, P., Chiappella, A., Bellò, M., Botto, B., Ferrero, S., Franceschetti, S., Giunta, F., Ladetto, M., Limerutti, G., Menga, M., Nicolosi, M., Priolo, G., Puccini, B., Rigacci, L., Salvi, F., Vaggelli, L., Passera, R., Bisi, G., & Vitolo, U. (2012). Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*, 119(9), 2066–2073. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-359943>
51. Miccallef, I. N., Maurer, M. J., Wiseman, G. A., Nikceovich, D. A., Kurtin, P. J., Cannon, M. W., Perez, D. G., Soori, G. S., Link, B. K., Habermann, T. M., & Witzig, T. E. (2011). Epratuzumab with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 118(15), 4053–4061. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-336990>
52. Nols, N., Mounier, N., Bouazza, S., Lhommel, R., Costantini, S., Vander Borgh, T., Vekemans, M. C., Sonet, A., Bosly, A., Michaux, L., André, M., & Van Den Neste, E. (2014). Quantitative and qualitative analysis of metabolic response at interim positron emission tomography scan combined with International Prognostic Index is highly predictive of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 55(4), 773–780. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.831848>

53. Cashen, A. F., Dehdashti, F., Luo, J., Homb, A., Siegel, B. A., & Bartlett, N. L. (2011). 18F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: poor predictive value of international harmonization project interpretation. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 52(3), 386–392. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.082586>
54. Yoo, C., Lee, D. H., Kim, J. E., Jo, J., Yoon, D. H., Sohn, B. S., Kim, S. W., Lee, J. S., & Suh, C. (2011). Limited role of interim PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Annals of hematology*, 90(7), 797–802. <https://doi.org/10.1007/s00277-010-1135-6>
55. Spaepen, K., Stroobants, S., Dupont, P., Thomas, J., Vandenberghe, P., Balzarini, J., De Wolf-Peeters, C., Mortelmans, L., & Verhoef, G. (2001). Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity?. *British journal of haematology*, 115(2), 272–278. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03169.x>
56. Jerusalem, G., Beguin, Y., Fassotte, M. F., Najjar, F., Paulus, P., Rigo, P., & Fillet, G. (1999). Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood*, 94(2), 429–433.
57. Smeltzer, J. P., Cashen, A. F., Zhang, Q., Homb, A., Dehdashti, F., Abboud, C. N., Dipersio, J. F., Stockerl-Goldstein, K. E., Uy, G. L., Vij, R., Westervelt, P., Bartlett, N. L., & Fehniger, T. A. (2011). Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 17(11), 1646–1652. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.04.011>
58. D. A. Eichenauer, B. M. P. Aleman, M. André, M. Federico, M. Hutchings, T. Illidge, A. Engert & M. Ladetto, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Hodgkin Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2018) 29 (Suppl 4): iv19–iv29. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/hodgkinlymphoma>

59. International Atomic Energy Agency. (2018). Radiation protection and safety in medical uses of ionizing radiation. IAEA safety standards series No. SSG-46. https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/PUB1775_web.pdf
60. Loftus M.L., Sanelli P.C., Frush D.P., Applegate K.E. (2013). Radiation Exposure from Medical Imaging. In: Medina L.S., Sanelli P.C., Jarvik J.G. (eds) Evidence-Based Neuroimaging Diagnosis and Treatment. Evidence-Based Imaging. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3320-0_6