



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G.
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**CONTRIBUCIÓN DEL SPECT/CT A LA GAMMAGRAFÍA CONVENCIONAL
CON 67 GALIO – CITRATO EN EL ESTADIAJE Y SEGUIMIENTO DE
LINFOMAS**

TESIS QUE PRESENTA:

DR. ROBERTO PEDRERO PIEDRAS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA NUCLEAR E IMAGINOLOGIA MOLECULAR

ASESORES:

Dr. Jorge Iván González Díaz

Dra. Rosa María Villanueva Pérez

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. DIANA GRACIELA MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N SIGLO XXI

DRA. ROSA MA. VILLANUEVA PEREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA NUCLEAR E
IMAGINOLOGIA MOLECULAR

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N SIGLO XXI

DR. JORGE IVAN GONZALEZ DIAZ

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N SIGLO XXI

Agradecimientos

A Dios.

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

Por haber dirigido mi camino hasta esta bella profesión que como una enmienda divina deseo honrar. Estoy seguro que este es tan solo un paso más de un largo camino por andar, confió plenamente en que nunca estaré solo.

A mi madre Laura.

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi padre Constantino.

Por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizan y que me ha infundado siempre, por el apoyo incondicional, el valor mostrado para salir adelante y por su amor.

Agradezco a todas las personas que me han apoyado, a mis maestros por enseñarme que las limitaciones solo existen en la mente, a mis hermanos por siempre estar presentes ante las dificultades. A esas personas tan especiales que son la fuerza que me sostiene en los momentos difíciles y alegran mi vida día tras día (Mis hijos: Fátima, Emmanuel y a su mamá Fany). A María por escucharme con paciencia, confiar en mí y ayudarme a recuperar la confianza perdida.



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13-CI 09 015 184** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTTERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **17/06/2016**

DR. JORGE IVAN GONZALEZ DIAZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

CONTRIBUCIÓN DEL SPECT/CT A LA GAMMAGRAFÍA CONVENCIONAL CON 67 GALIO – CITRATO EN LA EVALUACION DE LINFOMAS

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3601-109

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601.

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

1. Datos del alumno	Datos del alumno
(autor)	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Teléfono Correo electrónico Universidad Facultad o escuela Carrera N. de cuenta	Pedrero Piedras Roberto 2461583993 obertone21@gmail.com Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Médico Cirujano Especialista en Medicina Nuclear e Imagenología Molecular 514215714
2. Datos del asesor	Datos del asesor
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Teléfono Correo electrónico	González Díaz Jorge Iván drjorgeivan81@gmail.com 56276900 ext 21306 Teléfono movil:5532087909 Villanueva Pérez Rosa María rosamariavillanueva@gmail.com 56276900 ext 21306
3. Datos de la tesis	Datos de la tesis
Título No. Paginas Año No. De registro	CONTRIBUCIÓN DEL SPECT/CT A LA GAMMAGRAFÍA CONVENCIONAL CON 67 GALIO – CITRATO EN EL ESTADIAJE Y SEGUIMIENTO DE LINFOMAS 55 2017 R-2016-3601-109

RESUMEN

TITULO:

“CONTRIBUCIÓN DEL SPECT/CT A LA GAMMAGRAFÍA CONVENCIONAL CON 67 GALIO – CITRATO EN EL ESTADIAJE Y SEGUIMIENTO DE LINFOMAS”

AUTORES:

Alumno: Roberto Pedrero Piedras. Asesores: Jorge Iván González Díaz, Rosa María Villanueva Pérez.

ANTECEDENTES:

El linfoma No Hodgkin y el linfoma de Hodgkin constituyen una de las entidades neoplásicas más prevalentes en la población a nivel nacional y mundial. De acuerdo a la estirpe histológica se comportan de forma muy variable clínicamente con un curso crónico indolente o agudo y muy agresivo. Su pronóstico depende en gran medida de la rapidez en el diagnóstico y la intervención terapéutica adecuada, además de una valoración precisa de la extensión de la enfermedad. Debido a que presenta un alto índice de recurrencia, se requiere de vigilancia y seguimiento periódico con los métodos disponibles. En los últimos años el avance en las técnicas de diagnóstico tomográficas en el campo de la medicina nuclear e imagen molecular han revolucionado el diagnóstico y la vigilancia en la patología de etiología diversa, de este modo el SPECT/CT ha demostrado capacidad general para mejorar sustancialmente la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de las diversas técnicas. La gammagrafía con ⁶⁷Ga-Citrato ha sido desplazada por otras técnicas convencionales en los sitios donde no se cuenta con PET/CT que en nuestro medio son la mayoría, sin haberse estudiado hasta el momento los beneficios de la técnica híbrida SPECT/CT con ⁶⁷Ga-Citrato en el abordaje del linfoma. La comprobación de la literatura internacional que sugiere la mejora en la sensibilidad y especificidad de la técnica híbrida SPECT/CT frente a la gammagrafía convencional y la TC permitirá el uso rutinario de los métodos híbridos de imagen molecular para el diagnóstico y seguimiento de los linfomas en los sitios donde no se tiene acceso a PET/CT.

OBJETIVOS

Determinar y cuantificar las lesiones identificadas por imagen híbrida SPECT/CT en comparación con la gammagrafía convencional con ⁶⁷Ga-Citrato (Rastreo corporal y SPECT) en la evaluación diagnóstica y de seguimiento de linfomas.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de Medicina Nuclear de la U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI se revisaron expedientes de los pacientes que reúnan los criterios de inclusión y que hayan sido atendidos en el periodo comprendido entre 01 de enero de 2015 hasta 31 de diciembre de 2015.

Tipo de estudio: observacional, descriptivo, analítico y retrospectivo.

Recursos humanos: Médico residente que elaborará el estudio de investigación y asesor temático.

Equipos: SPECT-CT Philips Precedence T16, Cámara de centelleo de doble detector y colimadores de mediana energía y alta resolución.

Resultados: Se han estudiado 50 pacientes, 21 hombres y 29 mujeres. La edad media era de 56.84 años, con un rango de 18 a 84. Se incluyeron de forma retrospectiva a los pacientes afectados de un proceso linfoproliferativo confirmado mediante biopsia, 11 con enfermedad de Hodgkin (22%) y 39 con linfoma no Hodgkin (78%), que acudieron a nuestro servicio para la realización de un estudio con ⁶⁷Ga-Citrato para estadificación inicial o control evolutivo. Se encontraron 10 variedades histológicas de linfoma en la población estudiada, las más frecuentes fueron el tipo clásico esclerosis nodular 14% para el linfoma de Hodgkin y la variedad de células grandes B difuso 36% para linfoma No Hodgkin

Conclusiones: El SPECT/CT representa un método fiable que está altamente recomendado en el abordaje morfológico y funcional no invasivo de los pacientes afectados de procesos linfoproliferativos aportando una mayor precisión diagnóstica en la localización y determinación de la extensión de las lesiones en relación a la gammagrafía convencional, lo que contribuye a una mejor caracterización de las posibles recidivas o masas residuales, e incluso estadificación de la enfermedad. Si bien es de utilidad en todas las localizaciones, esta técnica muestra mayores ventajas a nivel del abdomen, en la diferenciación de la patología ósea de la de tejidos adyacentes y en la localización de la patología en el área diafragmática.

ÍNDICE

I.	<u>MARCO TEORICO</u>	8
II.	<u>JUSTIFICACION</u>	29
III.	<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	31
IV.	<u>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</u>	31
V.	<u>OBJETIVOS</u>	32
VI.	<u>HIPOTESIS</u>	32
VII.	<u>MATERIAL Y METODOS</u>	29
VIII.	<u>DEFINICION DE VARIABLES</u>	33
IX.	<u>ANALISIS ESTADISTICO</u>	36
X.	<u>CONSIDERACIONES ETICAS</u>	39
XI.	<u>RECURSOS PARA EL ESTUDIO</u>	39
XII.	<u>RESULTADOS</u>	40
XIII.	<u>DISCUSION</u>	44
XIV.	<u>CONCLUSION</u>	48
XV.	<u>ANEXO</u>	49
XVI.	<u>CONSENTIMIENTO INFORMADO</u>	50
XVII.	<u>BIBLIOGRAFIA</u>	51

I. Marco teórico

1. INTRODUCCIÓN

Los linfomas son un grupo de neoplasias originadas en el sistema inmune, cuyas células están ampliamente distribuidas y poseen una extensa gama funcional; por tanto, se originan virtualmente en cualquier órgano y pueden tener histología, comportamiento y pronóstico diversos.

En 1846, Virchow distinguió al linfoma de la leucemia y acuñó los términos linfoma y linfosarcoma. Billroth, en 1871, fue el primero en utilizar el término linfoma maligno. El grupo de linfomas foliculares fue reconocido inicialmente por Ghon y Roman en 1916 y descrito por Brill *et al.*, en 1925; sin embargo, juzgaron que no eran procesos malignos, aunque en pocos años se convencieron de que la enfermedad era maligna, aunque indolente. Gall y Mallory introdujeron en 1942 una clasificación de linfoma basada en criterios clínico patológicos que fue el primer intento para clasificar los linfomas.

Aunque algunos casos están asociados con inmunodeficiencia, autoinmunidad o infecciones virales, en la mayoría de los casos la etiología del LNH es desconocida.

Hasta 1990, la única opción de tratamiento disponible fue la quimioterapia citotóxica. En los últimos años, sin embargo, altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de células progenitoras se han convertido en un buen tratamiento para el linfoma agresivo. Además, los anticuerpos monoclonales han sido recientemente otra opción terapéutica. El rituximab (un anti-CD20 monoclonal) es el más avanzado anticuerpo monoclonal en estudios clínicos y se ha convertido en parte del tratamiento estándar para algunos linfomas. El rituximab y muchos otros anticuerpos monoclonales siguen en evaluación. Los anticuerpos monoclonales pueden usarse solos o en combinación con dosis estándar o altas de quimioterapia y también pueden ser conjugados con radionúclidos para aumentar la citotoxicidad(1).

1.1 Epidemiología

Los linfomas, linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH) comprenden aproximadamente 5 a 6% de todas las neoplasias malignas, y son el 5to tipo de cáncer más frecuente en Estados Unidos, donde cada año aproximadamente 8490 nuevos casos de LH y 65,540 nuevos casos de LNH son diagnosticados, y se estima que un número de 1320 pacientes con LH y 20,120 pacientes con LNH fallecen debido a esta enfermedad cada año(2).

El LNH es más común en hombres que en mujeres y la incidencia es mayor en personas de raza blanca en EUA(3,4). La incidencia de LNH ha aumentado considerablemente en los últimos 40 años y es más común en EUA, Europa y Australia. La menor incidencia se encuentra en Asia(4,5).

En México, el Registro Nacional de Neoplasias identifica únicamente la incidencia en general de los casos de linfoma. Sin embargo, los diferentes subtipos de LNH se asocian con una distribución geográfica única. El envejecimiento de la población, infección por el VIH y la exposición ocupacional no bastan para explicar la incidencia cada vez mayor en los últimos 40 años(6). En México, el Registro Nacional de Neoplasias identifica únicamente la incidencia en general de los casos de linfoma. En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) se han hecho varios reportes de la incidencia de LNH, uno de ellos publicado por Mohar *et al.*, que describe los diez principales tumores

no genitales, por sexo, atendidos en el INCan de 1985 a 1994, y el LNH ocupa el tercer lugar en hombres y el segundo lugar en mujeres(7).

Una revisión de los reportes de consulta externa del INCan mostró los ingresos durante los años 2008 y 2009: se recibieron 187 pacientes de primera vez cuyo diagnóstico de referencia era LNH: 93 mujeres y 94 hombres, de los cuales sólo se pudo confirmar diagnóstico de LNH en 133 pacientes, 73 mujeres y 60 hombres. El LNH difuso de células grandes B (LDCGB) fue el más común para ambos sexos, seguido del linfoma folicular y el linfoma del manto.

En cuanto al inmunofenotipo, el LNH B fue el más común para ambos sexos: 67 mujeres y 51 hombres. Se documentaron pocos casos de LNH T: 6 mujeres y 9 hombres(8).

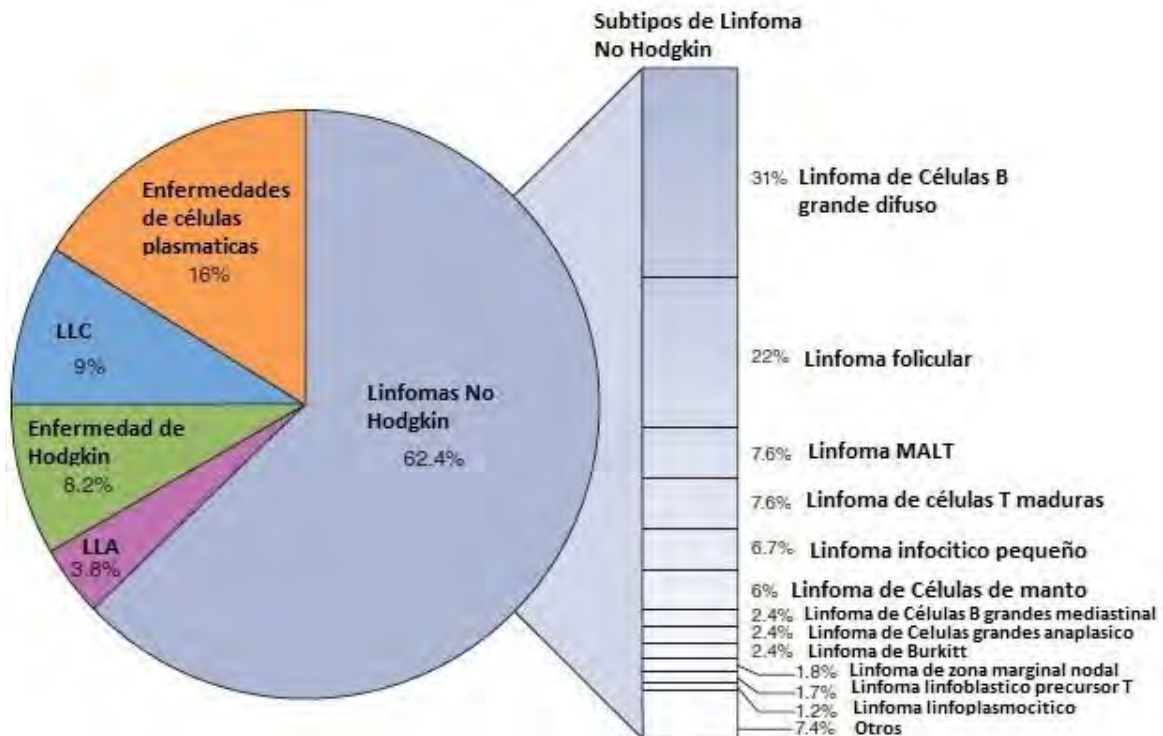


Gráfico 1 Frecuencia relativa de las neoplasias linfoides malignas(15)

1.2 LINFOMA DE HODGKIN

Es una neoplasia linfoide monoclonal de origen B, en donde la célula neoplásica característica es la denominada célula de Reed-Sternberg.

Constituye un 1 % de todas las neoplasias y es más frecuente en varones. Presenta una curva bimodal para la edad, con un primer pico de incidencia entre la segunda y la tercera década y un segundo pico hacia los 60 años. La variedad histológica de esclerosis nodular sólo presenta el primer pico de incidencia y es más frecuente en mujeres. La etiología es desconocida.

En la forma clásica de linfoma de Hodgkin el virus de Epstein-Barr parece tener un papel etiopatogénico, ya que con frecuencia (aproximadamente la mitad de los casos) se demuestra infección por EBV de las células neoplásicas mediante la tinción inmunohistoquímica de proteínas del virus (LMP1 y EBNA)(9).

1.2.1 Anatomía patológica/clasificación

1.2.1.1 Célula de Reed-Sternberg

El linfoma de Hodgkin se define por la presencia de células de Reed-Sternberg en biopsia, si bien hay que tener en cuenta que esta célula no es patognomónica de la enfermedad.

La célula de Reed-Sternberg se considera que es un linfocito B activado del centro germinal. Presenta como marcadores característicos el CD15 y el CD30 o Ki-1. Morfológicamente son células grandes, con abundante citoplasma y núcleo bilobulado con grandes nucléolos que se tiñen intensamente de azul con Giemsa.

Como variantes de las células de Sternberg, se encuentra la célula de Hodgkin, que es la variante mononuclear de la anterior y la célula lacunar, que es la variante en la enfermedad de tipo esclerosis nodular.

Además de estas células, en la biopsia de la enfermedad de Hodgkin se encuentra un fondo inflamatorio no neoplásico compuesto por linfocitos pequeños reactivos, histiocitos, células plasmáticas, leucocitos neutrófilos y eosinófilos(10).

1.2.2 Clasificación de la OMS del linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin
- Predominio linfocítico nodular
- Linfoma de Hodgkin clásico
o Predominio linfocítico
o Esclerosis nodular
o Celularidad mixta
o Depleción linfocítica

Tabla 1 Clasificación de la OMS del linfoma de Hodgkin(11)

- *Linfoma de Hodgkin variedad predominio linfocítico nodular*

Neoplasia linfoide B que se caracteriza por crecimiento nodular y cuya célula tumoral característica es la célula L-H o en palomita de maíz. Esta célula presenta fenotipo B (CD45, CD20) y carece de marcadores CD15 y CD30, situación inversa a la célula de Reed-Sternberg de las formas clásicas.

Se presenta, sobre todo, en varones entre 30-50 años y habitualmente en estadios localizados I y II. No tiene relación con el VEB. Es de crecimiento lento y frecuentemente tiene recidiva local.

- *Linfoma de Hodgkin clásico*

En la forma clásica se reconocen cuatro variantes histológicas:

1) Predominio linfocítico. Entre el 5 % y el 15 % de los casos. Es el de mejor pronóstico y generalmente afecta a personas de edad media. Histológicamente se caracteriza por células tumorales de Reed-Sternberg y de Hodgkin salpicadas sobre un fondo compuesto por linfocitos pequeños reactivos. No se suele acompañar de síntomas B y se presenta en estadios localizados.

2) Esclerosis nodular. Constituye la variedad histológica más frecuente (del 40 al 75 % de los casos) y es la segunda en mejor pronóstico tras la de predominio linfocítico. Se caracteriza por la presencia de bandas de fibrosis rodeando nódulos tumorales. Son típicas de esta variedad histológica las células lacunares. Es propio de mujeres jóvenes, con frecuencia afecta al mediastino y se acompaña de prurito.

3) Celularidad mixta. Entre el 20% y el 40% de los casos. Como su nombre indica, existen proporciones similares de células reactivas inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos, etc.) y células neoplásicas de Reed-Sternberg o de Hodgkin. Es de pronóstico intermedio. Aparece sobre todo en personas de edad media, frecuentemente con síntomas sistémicos y con enfermedad extendida.

4) Depleción linfocítica. Del 5 al 15 % de los casos. Es la variedad de peor pronóstico. Se caracteriza por presencia de abundantes células neoplásicas de Reed-Sternberg y de Hodgkin y escasos linfocitos pequeños reactivos acompañantes. Se suele acompañar de síntomas B, diseminación y edad avanzada.

Las variantes 1 y 2 reciben también el nombre de histologías favorables, por su buen pronóstico, y las variantes 3 y 4, histologías desfavorables por su mal pronóstico(10).

1.2.3 Diseminación del linfoma de Hodgkin

La forma habitual de diseminación es por vía linfática, de forma que se extiende desde el origen (normalmente cervical) hacia zonas linfáticas vecinas, y de ahí a las siguientes en vecindad. Este patrón de diseminación por contigüidad es característico de la enfermedad de Hodgkin, y lo diferencia del resto de linfomas.

Además de la vía linfática, la enfermedad puede diseminarse también por contigüidad a órganos o estructuras vecinas y más raramente por vía hematógena (por ejemplo, afectación de la médula ósea, nódulos pulmonares múltiples)(12).

1.2.4 Estadificación

Clasificación de Ann-Arbor-Cotswolds

Además del estadio, se añade la letra A o B, según haya respectivamente ausencia o presencia de síntomas B.

Se denominan síntomas B a presencia de fiebre tumoral, sudoración nocturna y pérdida de peso inexplicada superior al 10 % del peso previo en los seis últimos meses. El prurito, que con frecuencia acompaña a los síntomas B, por sí solo no se considera un síntoma B.

El sufijo X implica enfermedad voluminosa o Bulky (masa mayor de 10 cm o masa mediastínica que ocupe más de un tercio del diámetro intratorácico).

Se consideran áreas linfáticas: anillo de Waldeyer, cervical-supraclavicular-occipital y preauricular, infraclavicular, axilar y pectoral, hiliar, mediastínica, epitroclear, paraaórtica, mesentérica, ilíaca, inguinal y femoral, poplítea, y finalmente, el bazo(10).

1.2.5 Clínica

La mayoría de los pacientes se presentan con la aparición de adenopatías periféricas, fundamentalmente cervicales y, en segundo lugar, mediastínicas, no dolorosas, a veces incluso con fluctuación espontánea. La afectación mediastínica es típica de la variedad esclerosis nodular mientras que la afectación esplénica y abdominal son más frecuentes en el subtipo de celularidad mixta. Es típico en el linfoma de Hodgkin que las adenopatías se vuelvan dolorosas por la ingesta de alcohol.

Pueden existir síntomas B hasta en el 40 % de los pacientes (fiebre tumoral, sudoración nocturna y pérdida de peso superior al 10%). El prurito es otro síntoma típico de esta enfermedad.

Existe afectación esplénica en el 30 % de los casos y hepática en el 5%, siempre con afectación esplénica previa.

Los pacientes con linfoma de Hodgkin tienen una leve inmunodeficiencia celular, pero sólo raramente presentan enfermedades oportunistas (hongos, Pneumocystis, Toxoplasma) antes de iniciar tratamiento. Es una excepción el Herpes Zoster que sí aparece con mucha frecuencia tanto en pacientes tratados como no tratados(13).

1.2.6 Pruebas de laboratorio

Según progresa la enfermedad, suele aparecer anemia de trastornos crónicos. Otros hallazgos en el hemograma pueden ser leucocitosis con eosinofilia, y en fases avanzadas, linfopenia. La velocidad de sedimentación globular se encuentra incrementada, y es un parámetro útil para la valoración de recidivas(13).

1.2.7 Tratamiento

1.2.7.1 Tratamiento de estadios limitados (IA y IIA)

En la actualidad el estándar es el tratamiento combinado con 4 ciclos de quimioterapia con esquema tipo ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina) más radioterapia de campo afectado en una dosis total de 20 a 30 Gy.

Clásicamente se realizaban tratamientos con radioterapia sola en campos ampliados que irradiaban todas las estructuras linfáticas afectadas, pero esta práctica se ha abandonado por su gran toxicidad.

Otro esquema de quimioterapia que ha sido utilizado en el tratamiento del linfoma de Hodgkin es el MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbicina y prednisona), pero este produce con gran frecuencia esterilidad (azoospermia en el 100 % de los varones) y segundas neoplasias, por lo

que ya no se usa en favor del ABVD, que es el tratamiento de elección.

Tratamiento de estados avanzados (III y IV o síntomas B o masa Bulky)

El tratamiento estándar para conseguir la remisión completa mantenida es de 6 a 8 ciclos de ABVD.

Otro esquema utilizado con buenos resultados es la quimioterapia tipo BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbicina, prednisona). Es más tóxico que el esquema ABVD, por lo que en general se reserva para los pacientes con peor pronóstico (de acuerdo al IPS [International Prognostic Score]).

Se denomina gran masa tumoral o enfermedad voluminosa o masa Bulky a la presencia de una masa de más de 10 cm de diámetro, o la aparición en la radiografía de tórax de una masa que ocupe más de un tercio del diámetro de la radiografía. En este caso se debe completar el tratamiento con radioterapia de campo afectado sobre la masa(9).

1.2.7.2 Tratamiento de recidivas

Las recidivas se tratan con quimioterapia intensiva y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica(9).

1.2.7.3 Complicaciones del tratamiento

La radioterapia en mediastino puede producir hipotiroidismo, lesión pulmonar y cardíaca, y aparición de segundas neoplasias.

La quimioterapia puede dar lugar a esterilidad, fibrosis pulmonar (bleomicina), lesión cardíaca (adriamicina) y también aparición de segundos tumores.

En general existe un 1 % de posibilidades de desarrollar leucemia aguda mieloblástica o síndromes mielodisplásicos tras una media de 5 años después de radioterapia o quimioterapia. Otros tumores que pueden aparecer son otros linfomas y tumores de mama tras radioterapia(12).

1.2.7.4 Pronóstico

Según el índice pronóstico internacional (IPS) para estadios avanzados, son factores pronósticos adversos:

- Sexo masculino
- Edad > 45 años
 - Estadio IV
- Hemoglobina < 10,5 g/dl
- Leucocitos > 15.000/mm
- Linfocitos < 600/mm³
 - Albúmina sérica < 4 g/dl

El IPS divide a los pacientes con estadio avanzado en tres grupos de riesgo según su supervivencia esperada:

- Bajo riesgo: Puntuación 0,1
- Riesgo intermedio: Puntuación 2,3
- Alto riesgo: Puntuación mayor o igual a 4 (4-7)

Otros factores desfavorables generales son:

- Histologías de celularidad mixta y depleción linfocitaria
 - Síntomas B
- Prurito pertinaz
- Masa voluminosa o Bulky
 - Aumento de la VSG
- Lesión E (extranodal)
 - Afectación de tres o más áreas ganglionares

En los últimos años la PET realizada al final del tratamiento parece tener implicación pronóstica. Predice remisión prolongada si es negativa. Mucho más discutido es el valor de la PET realizada a la mitad del tratamiento(10).

1.3 LINFOMAS NO HODGKIN

Son neoplasias de origen linfocito B, T y NK. Las más frecuentes derivan de linfocitos B, mientras que los linfomas T son menos frecuentes, excepto en la infancia, donde es al revés. Constituyen del 2 al 3 % de todas las neoplasias, siendo cuatro veces más frecuentes que la enfermedad de

Hodgkin. Predominan en varones de edad media. El subtipo histológico más frecuente (excluyendo la LLC B) es el difuso de células B grandes, seguido del folicular(14).

1.3.1 Etiología

- Disfunción inmunológica previa: inmunodeficiencia combinada grave, ataxia-telangiectasia, Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia variable común, trasplantes, SIDA.
- Radioterapia o quimioterapia previas.

- Virus: virus de Epstein-Barr, en relación con el linfoma de Burkitt, linfomas en inmunodeficiencia, linfomas NK y enfermedad de Hodgkin. HTLV-I, en relación con la leucemia-linfoma de célula T del adulto. Virus C de la hepatitis en el linfoma marginal esplénico o de células vellosas. Helicobacter pylori en linfoma marginal gástrico asociado a mucosas (MALT)(14).

1.3.2 Alteraciones citogenéticas

Existen alteraciones citogenéticas características de algunos linfomas no Hodgkin:

- t(8;14), que afecta al oncogén c-myc, diagnóstica del linfoma de Burkitt.
- t(11 ;14), propia del linfoma del manto.
- t(14;18), característica del linfoma folicular, afecta al oncogén bcl-2.
- t(2;5), proteína Alk, propia del Linfoma T anaplásico de células grandes CD30+ o Alk positivo(9).

1.3.3 Clasificación

En la actualidad la clasificación más usada es la de la OMS.

Linfoma no Hodgkin
- Neoplasias de células B
➤ De células precursoras:
• Leucemia/linfoma linfoblástico (*).
➤ De células maduras:
- Predominantemente diseminadas y/o leucémicas (**).
- Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de célula pequeña.
- Leucemia prolinfocítica (*).
- Tricoleucemia.
- Linfoma linfoplasmocítico (macroglobulinemia de Waldenström).
- Linfoma de la zona marginal esplénica.
- Enfermedades de cadenas pesadas.
- Neoplasias de célula plasmática:
➤ Gammapatía monoclonal de significado incierto.
➤ Mieloma múltiple.
➤ Plasmocitoma.
➤ Enfermedades por depósito de inmunoglobulina monoclonal.
- Procesos primarios extraganglionares (**)
- Linfoma de la zona marginal extraganglionar, de tejido linfoide
- Asociado a mucosas (MALT).
- Predominantemente ganglionares:

- Linfoma de células del manto(*).
- Linfoma folicular(**).
- Linfoma de la zona marginal ganglionar(**).
- Linfoma difuso de células grandes(*): variantes más comunes:
➤ Subtipo rico en células T.
➤ Subtipo primario del sistema nervioso central.
➤ Primario mediastínico.
➤ Subtipo intravascular.
➤ Linfoma plasmablástico (típico VIH).
➤ Asociado a Castleman multicéntrico (típico VIH, HHV8+).
➤ Primario de cavidades (típico VIH).
- Linfoma de Burkitt(*).
- Linfomas de célula B inclasificables intermedios entre linfoma B difuso de célula grande y linfoma de Burkitt(*).
- Neoplasias de células T
➤ De células precursoras:
- Leucemia/linfoma linfoblástico(*).
➤ De células T/NK maduras:
• Predominantemente diseminadas, leucémicas:
- Leucemia prolinfocítica T(*).
- Leucemia linfocítica de células T grandes granulares(**).
- Linfoproliferativo crónico de células NK(**).
- Leucemia NK agresiva (EBV positivo)(*).
- Leucemia/linfoma T del adulto (HTLV1 positivoM*).
• Procesos primarios extraganglionares(*):
- Linfoma T/NK nasal (EBV positivoX*).
- Linfoma asociado a enteropatía (*).
- Linfoma hepatoesplénico y-S(*).
- Linfoma subcutáneo tipo pseudopaniculítico.
- Micosis fungoides/síndrome de Sézary(**) (Figura 33).
- Linfoma anaplásico de células grandes CD30+ primario cutáneo (*).
- Predominantemente ganglionares (*):
- Linfomas I periféricos (*).

- Linfoma angioinmunoblástico (EBV positivo) (*).
- Linfoma T anaplásico de células grandes CD30+ o Alk positivo. (*) Agresivo pero buen pronóstico. Alteración citogenética típica t(2;5) (Proteína Alk)
(*) Agresivo; (**) Indolente

Tabla 2

En resumen, los linfomas indolentes más importantes son:

- Linfomas B
- Leucemia linfática crónica B.
- Linfomas de origen marginal (esplénico, ganglionar y asociado a mucosas o MALT).
- Linfoma folicular.
- Tricoleucemia.
- Linfoma linfoplasmocitoideo macroglobulinemia de Waldenström.
- Linfomas T
- Expansiones crónicas de linfocitos granulares o citotóxicos:
 - Leucemia linfocítica de células T grandes granulares.
 - Linfoproliferativo crónico de células NK.
- Micosis fungoide (linfoma cutáneo).

Los linfomas agresivos más importantes son:

- Linfomas B
- Leucemia/linfoma linfoblástico (células precursoras B).
- Leucemia prolinfocítica (muy infrecuente).
- Linfoma del manto.
- Linfoma B difuso de célula grande.
- Linfoma de Burkitt.
- Linfomas inclasificables, intermedios entre linfoma B difuso de célula grande y linfoma de Burkitt.
 - Linfomas T
- Leucemia/linfoma linfoblástico (células precursoras T).
- En general todos los linfoproliferativos T de células maduras excepto la micosis fungoide(10).

1.3.4 Clínica

Es muy similar a la de la enfermedad de Hodgkin, con pequeñas diferencias en cuanto a la frecuencia de manifestaciones clínicas. Es más frecuente en los linfomas no Hodgkin que en la enfermedad de Hodgkin: enfermedad extralinfática, adenopatías mesentéricas, infiltración hepática sin afección esplénica, infiltración de médula ósea, expresión leucémica (células malignas en sangre periférica),

presencia de paraproteína (de todos los linfomas no hodgkin, el que presenta paraproteína con mayor frecuencia es el linfoma linfoplasmocitoide o inmunocitoma, que presenta de tipo IgM en el 30 % de los casos).

Es menos frecuente en los linfomas no Hodgkin que en la enfermedad de Hodgkin: síntomas B, enfermedad localizada, participación del mediastino.

Aunque hay algunas características clínicas especiales en algunos subtipos histológicos determinados de linfomas (que luego se desarrollarán), la clínica de subtipos histológicos de la misma agresividad es bastante parecida entre sí(15).

1.3.4.1 Clínica general de los linfomas de baja agresividad o indolentes

Las células de estos tumores tienen un comportamiento bastante parecido al de las células benignas de las que derivan. Por dicha razón, las células recirculan entre diferentes órganos del sistema linfático y la médula ósea, de ahí que el linfoma suele estar diseminado (adenopatías periféricas, expresión leucémica, esplenomegalia) en el momento del diagnóstico. Ya que se trata de linfomas de lenta replicación (baja agresividad), el tumor tiene un crecimiento lento e historia clínica prolongada con escasez de síntomas iniciales. Los síntomas B (sudoración profusa, pérdida de peso y fiebre) son infrecuentes y deben hacer pensar en una transformación a formas agresivas.

Paradójicamente, por la escasez de mitosis, el tumor tiene un pronóstico de vida media prolongada, pero al mismo tiempo es menos sensible a la quimioterapia, por lo que es difícil conseguir la remisión completa. Pueden progresar a formas agresivas.

Es conveniente recordar que en el linfoma de la zona marginal extraganglionar, de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), su presentación más frecuente es la afectación gástrica.

La micosis fungoide es un linfoma T de localización cutánea. Con el tiempo evoluciona a su forma leucémica, que se denomina síndrome de Sezary(14).

1.3.4.2 Clínica general de los linfomas de alta agresividad

Dado que son tumores de rápida proliferación, los pacientes presentan historias de corta evolución y gran sintomatología general (síntomas B). Se pueden presentar con síntomas dolorosos u obstructivos (por ej., síndrome de vena cava superior por afectación mediastínica masiva).

Asimismo, el crecimiento de las adenopatías y las megalias es muy rápido. Además, es bastante frecuente la diseminación extralinfática.

Hay que recordar como afectaciones extraganglionares típicas en los linfomas B agresivos:

- Linfoma del manto: frecuente afectación intestinal (poliposis linfomatoide).
- Linfoma B difuso de célula grande con afectación primaria del SNC y mediastínica.
- Linfoma primario de cavidades con derrames serosos pleuropericárdicos.

Algunas manifestaciones clínicas típicas en los linfomas T agresivos son:

- Hipercalcemia, lesiones óseas y eosinofilia: linfoma/leucemia T del adulto.
- Afectación nasofaríngea en linfoma NK/T tipo nasal.
- Hepatoesplenomegalia masiva en linfoma T hepatoesplénico.

- Hiper gammaglobulinemia policlonal, rash cutáneo y adenopatías en linfoma T angioinmunoblástico.(16)

Por tener rápido crecimiento, el pronóstico es malo si no se realiza tratamiento, pero con el tratamiento en general se consiguen remisiones completas hasta en el 80% de los casos.

Algunos de ellos, sin embargo, tiene mal pronóstico a largo plazo por la alta frecuencia de recaída: linfoma del manto, leucemia/linfoma T del adulto, linfomas T periféricos, linfoma T angioinmunoblástico, linfoma T hepatoesplénico(14)

1.3.5 Tratamiento

1.3.5.1 Linfomas indolentes o de baja agresividad

En pacientes asintomáticos y en estadios no avanzados, una opción es la actitud conservadora sin tratamiento hasta que aparezcan síntomas.

En estadios localizados, puede plantearse radioterapia local con o sin quimioterapia.

Cuando se decide iniciar tratamiento en estadios avanzados, este suele ser a base de quimioterapia, ya sea en monoterapia o en combinaciones.

El tratamiento tradicional de los linfomas de baja agresividad ha sido el clorambucilo o quimioterapias poco agresivas, asociadas generalmente a esteroides. En la actualidad, se realizan tratamientos con poli quimioterapia, siempre asociados en los procesos de estirpe B con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 o rituximab, que ha mejorado las respuestas frente a la quimioterapia sola en todos los subtipos de linfoma. Los protocolos de quimioterapia más usados son el CHOP, COP o CVP, y aquellos basados en fludarabina (FC, FCM). El anticuerpo monoclonal anti-CD52 se utiliza sobre todo en LLC-B. La cladribina es el tratamiento de primera línea en la tricoleucemia. Los linfomas gástricos tipo MALT estadio IE, asociados a infección por *Helicobacter pylori*, responden a la erradicación del germen(11).

1.3.5.2 Linfomas agresivos

El tratamiento se basa en ciclos de poli quimioterapia agresiva, como, por ejemplo, CHOP, MACOP-B siempre asociada a rituximab o anti-CD20 en linfomas B, con o sin autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

Factores desfavorables en el índice pronóstico internacional (IPI) para linfomas agresivos son: edad mayor de 60 años, estadios III y IV, mala situación general (performance status ECOG > 2 o equivalente*), 2 o más localizaciones extralinfáticas y elevación de LDH sérica (riesgo bajo 0-1, intermedio 2-3 y alto 4-5).

En pacientes menores de 60 años ha demostrado ser más útil el IPI ajustado a edad, que sólo contempla las variables de estado general o performance status > 2, estadio III o IV y elevación de la LDH (riesgo bajo 0, intermedio-bajo 1, intermedio-alto 2, alto 3). * ECOG de 2 tienen los pacientes con cama/sillón menor del 50% de las horas despierto, capacidad para deambulación y autocuidado pero incapacidad para cualquier trabajo(11).

1.3.5.3 Linfoma de Burkitt

Se trata de una variante de linfoma linfoblástico B. Otológicamente se observan células de tamaño intermedio-grande con citoplasma muy basófilo y vacuolado. En su histología, es bastante característica la denominada imagen de cielo estrellado (que no es

patognomónica de este linfoma, ya que se observa también en otros linfomas de alta agresividad). Se caracteriza por reordenamiento c-myc o t(8;14).

Existen tres formas clínico-epidemiológicas:

- Variedad africana o endémica. Con gran relación con el virus de Epstein-Barr, con frecuencia tumores extranodales, frecuentemente en la mandíbula y también en vísceras abdominales (sobre todo, riñón, ovarios y retroperitoneo) y meninges.
- Variedad no endémica u occidental. Tiene menos relación con el virus EBV, con escasa frecuencia tiene participación mandibular y, sin embargo, es frecuente la afectación de vísceras abdominales.
- Variedad epidémica asociada al SIDA. Es similar a la variante no endémica u occidental.

El linfoma de Burkitt es la forma más agresiva de linfoma, teniendo un tiempo de duplicación tumoral in vivo inferior a tres días. Por este motivo, la respuesta a la quimioterapia suele producir gran destrucción celular, con el consiguiente síndrome de lisis tumoral. Para evitar dicha situación, se aconseja hidratación importante previa a la quimioterapia, alcalinización de la orina y administración de alopurinol, para evitar la nefropatía por ácido úrico.

Se trata con regímenes de quimioterapia intensiva en combinación con anti-CD20 (rituximab), con muy buena respuesta y supervivencias de hasta el 80%(17).

1.3.5.4 Leucemia-linfoma de célula T del adulto

Se trata de un tipo de linfoma asociado al retrovirus HTLV-I, endémico en Japón y Caribe.

Hay que recordar que es el linfoma más agresivo, tras el linfoma de Burkitt, y que presenta con frecuencia hipercalcemia y lesiones óseas (de forma similar al mieloma múltiple). En el tratamiento se ha empleado zidovudina con interferón(15).

1.4 Diagnóstico y Evaluación de la extensión de la enfermedad

El diagnóstico de un linfoma se hace con base en el examen histológico. Si clínicamente se sospecha, se debe notificar al patólogo para que lleve a cabo procedimientos especiales, como citogenética, marcadores de superficie, tinciones de inmunohistoquímica y estudios de biología molecular. Estos estudios adicionales agregan información valiosa en los casos difíciles de identificar con la histología de rutina. Sin embargo, la reproducibilidad del diagnóstico no es una tarea fácil.

La mayoría de los problemas recaen en la distinción entre subgrupos de linfoma y otras neoplasias linfoides relacionadas.

Existen respuestas linfoproliferativas benignas que deben ser distinguidas del linfoma: hiperplasia folicular reactiva, adenopatía angioinmunoblástica, histiocitosis del seno con adenopatía masiva, granulomatosis linfoide, adenopatía dermatopática y la neumonitis intersticial linfocítica.

El uso de hidantoína produce cambios ganglionares que pueden ser confundidos con linfoma, cambios que revierten al suspender la hidantoína. Los pacientes con linfoma no siempre se presentan con adenopatía periférica de la que sea fácil obtener biopsia; otros sitios en los que se puede practicar biopsia son la piel, tubo digestivo, mama, testículos, pero en ocasiones se necesita una biopsia a cielo abierto de hígado o pulmón. En las enfermedades pélvica, mesentérica, retroperitoneal pueden hacerse biopsias guiadas.

Actualmente, con los nuevos métodos de imagen, es poco probable que se llegue a realizar laparotomía exploradora.

Una vez que un linfoma ha sido diagnosticado histológicamente (frecuentemente mediante biopsia excisional), la extensión de la enfermedad debe ser evaluada (estadiaje), debido a que este permite la planeación del tratamiento apropiado, ayuda en la determinación del pronóstico, conocimiento de todos los sitios de involucro permitiendo la monitorización de los efectos de la terapia(18).

En el LH, la extensión de la enfermedad influye directamente en la elección del tratamiento más apropiado, mientras que en LNH, el tratamiento es influenciado principalmente por el subtipo patológico de la masa tumoral y de los síntomas. Tanto en LH y LNH, la evaluación de la masa tumoral provee importante información pronostica, al igual que la presencia de enfermedad extranodal. En LNH particularmente, el estadiaje provee una evaluación basal contra la cual en el futuro los estudios de imagen pueden ser comparados. Los linfomas son estadificados usando el sistema Ann Arbor y más recientemente se ha adaptado a los criterios del PET/CT con el sistema de Lugano(19,20). Sin embargo, los pacientes pediátricos con LNH son estadificados usando el sistema de St Jude descrito por Murphy, el cual toma en consideración la presencia más frecuente de enfermedad extranodal (tracto gastrointestinal, víscera abdominal sólida, y sitios en cabeza y cuello) en esta condición(21).

1.4.1 Diagnóstico por imagen

La imagen diagnóstica provee información importante para el estadiaje y la valoración de respuesta en pacientes con linfoma. Al pasar de los años, los sistemas de estadiaje se han ido redefiniendo, y criterios específicos han sido desarrollados para la evaluación de la respuesta a la terapia con tomografía computada (CT) y Tomografía por emisión de positrones fusionada con tomografía computada (PET/TC) Flúor 18 fluorodesoxiglucosa. El sistema más reciente propuesto para el estadiaje y evaluación de respuesta, conocido como Clasificación de Lugano, es aplicable tanto para Linfoma de Hodgkin como No Hodgkin(20).

El uso de criterios estandarizados para el estadiaje y evaluación de la respuesta es importante para la toma de decisiones precisas en el tratamiento y para determinar la dirección de futuras investigaciones.

1.4.1.1 Métodos de Radiología

El estadiaje pretratamiento correcto determina la extensión y diseminación de la enfermedad y es importante en la selección de la terapia. El estadio clínico, tanto como el tipo histológico del tumor, determina el pronóstico del linfoma. Además, el estadio clínico provee las bases para seleccionar el curso del tratamiento en los pacientes.

El sistema de estadiaje de Ann Arbor fue establecido para dividir a los pacientes en dos grupos: Aquellos que deben ser candidatos para terapia de radiación y otros que pueden recibir tratamiento sistémico. Inicialmente esto se basaba en el examen físico y la evaluación de medula ósea(22).

Por muchas décadas, el estadiaje del linfoma también incluía historia clínica de los pacientes, análisis de laboratorio, y ultrasonido (USG). Recientemente, la tomografía computarizada (TC), la imagen por resonancia magnética (IRM), y los procedimientos de medicina nuclear, particularmente el PET/TC con 18F-FDG han sido usados para estadificar y re-estadificar pacientes con linfoma. Desde la introducción de estos métodos, el uso del USG está limitado principalmente para biopsia guiada por USG de lesiones focales(23).

Antes de la era de estas herramientas modernas de imagen diagnóstica, la laparotomía y linfangiografía eran realizadas para detectar el involucro de ganglios linfáticos y completar el estadiaje del linfoma.

1.4.1.1.1 Tomografía Computarizada

Por muchos años, la TC fue la principal herramienta de imagen para la detección, estadiaje y seguimiento de pacientes con linfoma. La TC posee alta sensibilidad y especificidad en el estadiaje pre-tratamiento pero baja especificidad en la evaluación de respuesta al tratamiento. La valoración del linfoma por TC se basa en criterios relacionados con el tamaño. No obstante, el linfoma puede aparecer con involucro de ganglios linfáticos sin agrandamiento de los mismos. En consecuencia, los ganglios linfáticos involucrados pueden ser omitidos en la TC a pesar de que imágenes con buena resolución puede identificar un número mayor de ganglios linfáticos(24,25).

La TC es también un buen método para la imagen de linfoma con involucro de órganos en LNH extranodal(26,27).

1.4.1.1.2 Resonancia Magnética

El rol de la IRM en la evaluación de linfoma esta también basado en el tamaño ganglionar y tiene similar exactitud a la TC. Las imágenes ponderadas en T2 con señal disminuida (hipointensas) son específicas de ganglios linfáticos benignos permitiendo a la IRM diferenciarlas de involucro tumoral ganglionar en las cuales la señal no está disminuida (isointensas). En el caso de micro metástasis, la IRM no es específica(28). La realización de IRM de cuerpo completo incluyendo imágenes ponderadas en secuencia de difusión (DWI) en el estadiaje de linfoma recién diagnosticado ha sido descrita recientemente como una herramienta prometedora(29). Se ha descrito que la DWI refuerza la visibilidad de las lesiones y mejora la exactitud diagnóstica de linfomas(30). La IRM es la herramienta diagnóstica de imagen más sensible para la detección de involucro de medula ósea(31).

1.4.1.2 Métodos de Medicina Nuclear

Los radionúclidos como el ^{67}Ga , ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) han sido usados desde hace tiempo como trazadores para la imagen de linfoma. Tanto el ^{201}Tl y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI son ampliamente usados como para perfusión miocárdica, pero pueden ser utilizados para la detección de tumores y evaluación de viabilidad tumoral(32).

Por muchos años, el ^{67}Ga -citrato fue probablemente el radionúclido más ampliamente usado para la evaluación de la extensión de LH y LNH. Fue especialmente usado para detectar la extensión de la enfermedad en LH y LNH de alto grado. El ^{67}Ga no es suficientemente sensible para detectar involucro de ganglios linfáticos en LNH de bajo grado.

El ^{67}Ga -citrato tiene algunas limitaciones adicionales como son localización inespecífica en lesiones inflamatorias o infecciosas(33).

Comparado al ^{67}Ga , el ^{201}Tl tiene mayor avidéz tumoral en involucro de linfomas de bajo grado.

En la evaluación de la presencia de enfermedad y de sitio de localización, el ^{201}Tl tiene una sensibilidad de 100% comparado a ^{67}Ga con solo 56% de sensibilidad para detectar presencia de enfermedad y 32% en localización de sitio(34).

Existen varios reportes combinando gammagrafía con ^{201}Tl y ^{67}Ga para incrementar la sensibilidad general(35,36).

El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI tiene ligeramente menor sensibilidad y especificidad que el ^{201}Tl para evaluar linfoma: 71% y 76% respectivamente(37).

Algunos estudios reportan sobre el papel del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI para evaluar la respuesta y efectividad de los protocolos de quimioterapia basados en la asociación entre $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI y resistencia multidrogas(38–40).

La imagen de receptores de somatostatina con ^{111}In -DTPA-Pentetreotide (Octreoscan) también ha sido usada para la imagen de linfomas debido a que los linfocitos y algunos de los tumores derivados de linfocitos expresan receptores de somatostatina, predominantemente subtipo 2.

Dado que la expresión de subtipos específicos de receptores varía en los linfomas, la imagen de receptores de somatostatina (IRS) no es un método confiable para determinar la extensión de la enfermedad en general, pero es bastante sensible para detectar linfomas de alto grado incluyendo linfoma de Hodgkin. La sensibilidad de $^{111}\text{In-DTPA-Pentetreotide}$ en LH es de 70% a 90%; 98% en lesiones supradiaphragmáticas y 67% en lesiones infradiaphragmáticas versus una sensibilidad en LNH de bajo grado de 62% para enfermedad supradiaphragmática; y 44% para enfermedad infradiaphragmática(41–43).

1.4.1.2.1 Gammagrafía con $^{67}\text{Ga-Citrato}$

Desde la demostración de la acumulación de ^{67}Ga en ganglios linfáticos en un paciente con enfermedad de Hodgkin(44), en diferentes lesiones tumorales(45) e inflamatorias(46), el ^{67}Ga -Citrato ha sido ampliamente usado para la detección de inflamación aguda, crónica(47) y como agente para la visualización de tumores, por su tendencia a acumularse en varios tipos de tejido neoplásico, con limitada especificidad debido a su acumulación en tejidos no diana y sitios de inflamación.

Se han descrito diferentes mecanismos involucrados en la captación de este radionúclido, desde el incremento en la permeabilidad capilar, la asociación del ^{67}Ga con varias proteínas(48), leucocitos polimorfonucleares(49,50), sideróforos(47), y organismos infecciosos(51). Los lisosomas son importantes en la captación hepática a pesar de no tener un rol importante en la captación tumoral(52). También se ha indicado que el ^{67}Ga se une a los ácidos mucopolisacáridos dentro de los tumores, hígado, lesiones inflamatorias y tejidos blandos(53–57). También se propuso un mecanismo en el cual el ion Galio después de la inyección se une a la transferrina plasmática y después el complejo metálico se une a los receptores de transferrina en la superficie celular(58).

1.4.1.2.1.1 Descripción del Galio 67 (^{67}Ga)

El ^{67}Ga se produce en ciclotrón mediante la irradiación de zinc enriquecido, tiene un decaimiento por captura electrónica a ^{67}Zn estable. Al tiempo de calibración, el fármaco contiene no más de 0.02% de ^{66}Ga y no más de 0.2% de ^{65}Zn . emite un espectro de rayos gamma de baja abundancia (93, 185, 288 y 394 keV), y tiene vida media física de 78.26 horas(59).

Radiación	Porcentaje promedio por desintegración	Energía (keV)
Gamma	2.9	91.3
Gamma	35.7	93.3
Gamma	19.7	184.6
Gamma	2.2	209.0
Gamma	16.0	300.2
Gamma	4.5	393.5

Tabla 3 Principales emisiones radiactivas de ^{67}Ga (60).

Se emplea cloruro de ^{67}Ga acompañado a Citrato de sodio para producir citrato de galio. El complejo $^{67}\text{Galio-Citrato III}$, forma un quelato con el citrato (Figura 1) que impide su precipitación en forma de óxido.

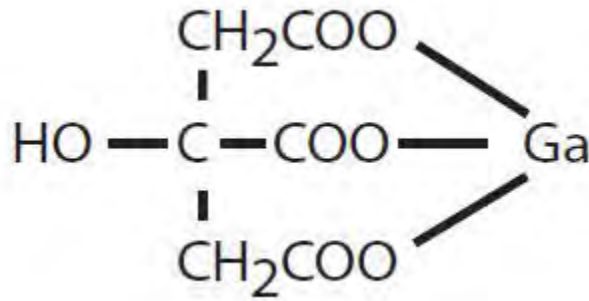


Figura 1 Complejo ^{67}Ga - Citrato

El $^{67}\text{Galio}$ citrato originalmente se desarrolló para la visualización de estructuras esqueléticas e inicialmente se usó como un agente para la búsqueda de tumores y después para infecciones dadas sus propiedades. Es un elemento del grupo III de la tabla periódica con un comportamiento, estructura atómica y biológica similares al hierro Fe(III), por lo que, una vez en contacto con las proteínas plasmáticas, se une fuertemente a la transferrina y a la lactoferrina.

La captación celular se relaciona principalmente con el metabolismo de la transferrina, que lo transporta por el torrente sanguíneo, y en menor medida libre en forma de galato $\text{Ga}(\text{OH})_4$. El galio unido a la transferrina atraviesa el endotelio capilar y es captado por el receptor de transferrina (glicoproteína de membrana) de la superficie celular. Su depósito depende de la presencia de receptores para esta proteína, siendo tan solo entre un 10 y 25% independiente de este receptor. Los receptores son incorporados a la célula por endocitosis, localizándose en los lisosomas. En el interior de la célula, el galio es transferido a la ferritina que tiene mayor afinidad que la transferrina y la lactoferrina, por lo que el galio queda retenido(59–62).

Los receptores de la transferrina están regulados por la necesidad de incorporar hierro para la síntesis de DNA. En tumores con una alta síntesis de DNA está sobre expresada y por tanto aumentada la captación de $^{67}\text{Galio}$ (63).

Farmacología Clínica del ^{67}Ga Citrato: El $^{67}\text{Galio-Citrato}$ sin transportador añadido, se suministra en viales de 10 ml como solución isotónica, estéril y no pirógena. Cada ml contiene 74 MBq (2 mCi) de $^{67}\text{Galio}$ en la fecha de calibración, como un complejo formado por 8.3 ng de cloruro $^{67}\text{Galio}$, 1.9 mg de citrato de sodio dihidrato, 7.8 mg de cloruro de sodio, y 0.9% de alcohol bencílico del volumen total como conservante. El pH se ajusta entre 5.5 a 8 con ácido clorhídrico y/o solución de hidróxido de sodio.

La dosis recomendada para un adulto (70 kg) de $^{67}\text{Galio-Citrato}$ es de 74 a 185 MBq (2 a 5 mCi)

El $^{67}\text{Galio-Citrato}$ está disponible en viales que contienen 222MBq (6mCi) y 444 MBq (12mCi) en el día de calibración.

Se ha descrito en la literatura que posterior a la inyección intravenosa, la mayor concentración del $^{67}\text{Galio-Citrato}$ en los tejidos, diferente a los tumores y sitios de infección, es la corteza renal. Después del primer día, la concentración máxima se desplaza hacia hueso, ganglios linfáticos y después de la primera semana, el hígado y el bazo.

La biodistribución del ⁶⁷Galio-Citrato incluye al hígado 5%, bazo 1%, médula ósea 5%, esqueleto 13%, riñones 2%, glándulas lacrimales, glándulas salivales, mamas, tejido linfóide, nasofaringe, genitales Masculinos, intestino (colon)(63).

El aclaramiento corporal total es lento, con una semivida biológica de aproximadamente 25 días; un 20% permanece en la sangre a las 24 horas y a los 7 días el 65% permanece retenido entre el plasma y el compartimiento extracelular. Al principio, su eliminación es renal ya que, a las 24 horas se elimina por esta vía entre un 10 y 15% y posteriormente la eliminación es predominantemente hepatobiliar. Transcurridos 7 días de la administración, el 26% es eliminado por la orina y el 9% por heces(62,64).

Los estudios indican que la concentración para obtener índices tumor/fondo se obtiene frecuentemente a las 48 horas post inyección, Sin embargo, puede ocurrir una considerable variabilidad biológica en los individuos y las imágenes aceptables pueden obtenerse tan pronto como 6 horas o tardías de hasta 120 horas post inyección.

El complejo ⁶⁷Galio-Citrato se disocia en sangre y el ⁶⁷Galio se une a proteínas plasmáticas, especialmente a la transferrina, aproximadamente un 80% de la dosis inyectada se une a las proteínas dependiendo de la presencia de grandes cantidades de citrato, del grado de saturación de las transferrina y de los iones metálicos que compiten por los sitios de unión de la transferrina.

El complejo ⁶⁷Galio-Citrato tiene gran afinidad por la lactoferrina, proteína que se ha encontrado aumentada especialmente en los linfomas. La captación del galio en procesos inflamatorios e infecciosos tiene lugar por la formación de complejos con la lactoferrina liberada por los leucocitos y los Sideróforos que producen las bacterias.

La localización del tumor por parte del ⁶⁷Galio-Citrato se asocia a un aumento de la captación y de la ligadura de hierro en las células tumorales. Se requiere un aporte sanguíneo adecuado para la llegada del marcador y el aumento de la permeabilidad vascular desempeña una función en su acumulación(63).

Es esencial un profundo conocimiento de la distribución normal del ⁶⁷Galio-Citrato administrado por vía endovenosa para interpretar con exactitud estados patológicos. El hallazgo de una concentración anormal de ⁶⁷Galio-Citrato, usualmente implica la existencia de patología subyacente, pero los estudios diagnósticos adicionales deben hacerse para distinguir lesiones benignas de las malignas. El estudio con ⁶⁷Galio-Citrato se usa como coadyuvante en el diagnóstico de algunas neoplasias, así como de áreas focales de infección.

Ciertas condiciones patológicas pueden producir hasta un 40% de falsos negativos de los estudios con ⁶⁷Galio-Citrato. Por lo tanto, un estudio negativo no puede ser interpretado definitivamente como excluyente de la presencia de la enfermedad.

El linfoma linfocítico frecuentemente no acumula ⁶⁷Galio-Citrato suficientemente para obtener imágenes inequívocas y por lo tanto el uso del galio con este tipo histológico de linfoma no está recomendado hasta el momento.

Tejido	mGy/ 185MBq	rads/ 5mCi
Cuerpo completo	13.0	1.30

Esqueleto	22.0	2.20
Hígado	23.0	2.30
Medula ósea	29.0	2.90
Bazo	26.5	2.65
Riñón	20.5	2.05
Ovarios	14.0	1.40
Testículos	12.0	1.20
Tracto Gastrointestinal		
Estomago	11.0	1.10
Intestino delgado	18.0	1.80
Intestino grueso Alto	28.0	2.80
Intestino grueso bajo	45.0	4.50

Tabla 4 Dosimetría de radiación (65)

1.4.1.2.2 Imagen molecular con PET/CT

1.4.1.2.2.1 PET y PET/CT con 18F-Fluorodesoxiglucosa

La tomografía por emisión de positrones (PET) con Fuor-18-Fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) se basa en la imagen de la actividad metabólica tumoral, abriendo una nueva era en el diagnóstico y manejo de las neoplasias en general. Está bien reconocido que el LNH y LH es fácilmente identificado por 18F-FDG y es hoy en día el método de evaluación estándar. Además, el 18F-PET, aun antes de la introducción del PET/CT fue inicialmente usado no solo para evaluar la extensión de la enfermedad sino también en la vigilancia después del tratamiento, ya que se observó que en pacientes que responden, la lesión identificada previamente no acumula el trazador. También se encontró que los diferentes tipos histológicos de linfoma dependen de la actividad proliferativa(66).

Algunos linfomas de alto grado y linfomas de Hodgkin, fueron altamente ávidos de 18F-FDG(67), mientras otros, los linfomas de bajo grado como son el Linfoma Folicular (LF), tuvo baja avidéz de 18F-FDG (Tabla 5)(68). Sin embargo, los linfomas de bajo grado, para los cuales la gammagrafía con 67Ga-Citrato fue considerado no útil, pueden frecuentemente ser identificados con imagen de PET-18F-FDG(69).

CAPTACION DE FDG EN LINFOMA	
Tipos de linfoma	Alta captación de FDG
LH clásico	≥ 95% positivos
LH con predominio linfocítico	Menor que LH clásico
LNH LCBGD	≥ 95% positivos
LNH folicular transformado	≥ 95% positivos

LNH nodal de zona marginal	≥ 95% positivos
LNH tipo Burkitt	≥ 95% positivos
LNH de células T/natural killer	Alta
LNH de células de manto	Moderada a alta
Tipos de linfoma	Baja captación de FDG
Linfoma linfocítico pequeño/LNH crónico	Bajo a indetectable; 50-70% positivos
LNH de células T periférico	Bajo a indetectable
LNH MALT/ zona marginal extranodal	Bajo a indetectable a alto; ≤ 70% positivos

Tabla 5

1.5 Estadificación

Existen múltiples métodos de imagen diagnóstica empleados en el estadiaje inicial del linfoma, de los cuales el PET con 18F-FDG muestra una sensibilidad superior a los métodos convencionales sin ser a expensas de la especificidad.

El PET con 18F-FDG tiene una sensibilidad de 90-98% en el estadiaje de pacientes con LNH y LH, así como un alto valor predictivo negativo 97.4% [58,59]. Aunque hay estudios que muestran un alto nivel de concordancia entre el PET con 18F-FDG y la CT, es la imagen híbrida PET/CT la que ha demostrado mejores resultados(70–72).

Como resultado de los múltiples estudios en este ámbito, el PET con 18F-FDG se convirtió en la herramienta estándar para el estadiaje del linfoma y más recientemente el PET/CT, se posiciona como una técnica aún más poderosa para el estadiaje del linfoma y que permite la localización precisa de mayor número de lesiones que el PET solo(71,73). Esta técnica hace posible la detección de sitios adicionales de linfoma hasta en 30% de los pacientes y logra cambiar el estadio de la enfermedad en porcentajes variables según diversos estudios, oscilando entre 8-47%(74)

La gammagrafía con 67Ga-Citrato muestra una sensibilidad en el estadiaje de linfoma de 80.3% (75). Sin embargo, no se cuenta con información clara y actual respecto a la incorporación de las técnicas de imagen híbrida SPECT/CT con dicho radiotrazador.

1.6 Tratamiento

El tratamiento de los linfomas es muy variado, de acuerdo con la histología, la extensión del padecimiento y otros factores.

La terapéutica es individualizada. Los tratamientos exitosos requieren de un servicio de medicina transfusional de alta calidad con completo apoyo con glóbulos rojos, plaquetas y también se necesita un buen control de las infecciones en estos pacientes inmunocomprometidos. La irradiación es muy efectiva para destruir sitios de enfermedad masiva. Dosis relativamente bajas (2000 cGy) pueden producir regresiones espectaculares. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen enfermedad diseminada, por lo que el papel de la radioterapia es sólo paliativo y *limitado* al *sitio* de la enfermedad sintomática.

Existen guías de manejo estandarizado, Una de las más importantes publicadas por el *National Comprehensive Cancer Network*, cuya *actualización* es constante y rige el proceder del clínico y terapeuta para el LNH difuso de células grandes (LDCG) y sus subtipos: LDCG que coexiste con linfoma MALT gástrico, el que coexiste con linfoma MALT no gástrico, el LF grado 3, LCB intravascular, el asociado con inflamación crónica, ALK positivo, EBV positivo del anciano, *rico* en histiocitos/células T,(21).

1.6.1 Quimioterapia combinada

El éxito en el tratamiento depende de tres variables independientes: carga tumoral, nivel de DHL y edad. Pacientes jóvenes con cargas tumorales pequeñas y niveles normales de DHL tienen supervivencia libre de enfermedad, muy duradera en cifras mayores de 80%; hasta el momento existe evidencia de que el uso de cuatro fármacos, como los utilizados en el clásico CHOP, es mejor que otras combinaciones que en un principio se consideraban clásicas (m-BACOD, proMACE-cyraBOM, MACOB-P).

El CHOP puede mejorar significativamente la supervivencia a largo plazo. Cuando se comparó con otros esquemas, demostró menor toxicidad y tolerabilidad y se consolidó como el nuevo estándar de uso para el manejo del LNH agresivo.

La adición de rituximab al esquema considerado hasta ese momento como estándar de oro, aumentó la tasa de respuesta completa y prolongó la supervivencia libre de eventos cuando

se comparó con CHOP solo, sobre todo en pacientes ancianos con LDCGB, sin aumento clínicamente significativo de la toxicidad.

Existen en investigación nuevas modalidades y combinaciones de tratamiento tanto en primera línea como en segunda para el LNH.

(21)

1.6.2 Anticuerpos monoclonales

La aprobación del rituximab por la FDA en 1997 ha revolucionado el tratamiento del linfoma de linfocitos B; éstos expresan múltiples antígenos que pueden elegirse como objetivo de anticuerpos monoclonales (AM), incluidos los CD20. Éstos son una proteína de la superficie celular cuya expresión está limitada a los linfocitos B maduros.

Los AM anti-CD20 se unen a las células que expresan CD20 y ocasionan múltiples efectos antitumorales.

La unión a CD20 permite a los mecanismos de defensa del organismo atacar estas células conduciendo a citólisis directa o apoptosis. Este tratamiento dirigido a un objetivo específico reduce muchos de los efectos secundarios de la quimioterapia inespecífica, la cual daña tejidos sanos y médula ósea.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal IgG 1 quimérico contra CD20, con actividad como agente individual o en combinación con quimioterapia en el linfoma de linfocitos B de escasa malignidad o folicular con recaída o refractarios positivos para CD20. 29 Este anticuerpo quimérico es un anticuerpo IgG 1 humano cuya región de unión a CD20 se derivó de anticuerpos monoclonales de ratón. Se aplica en dosis de 375 mg/m de 4 a 8 semanas.

El ensayo clínico publicado por McLaughlin, fundamental para la aprobación del medicamento, fue un estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo realizado en 166 pacientes con LNH de linfocitos B de escasa malignidad, linfoma folicular o linfomas refractarios, quienes recibieron ciclos semanales de 375 mg/m, en esquemas 2 durante 4 semanas.

La tasa de respuesta global fue de 48%, con RC de 6% y una RP de 42%, con una mediana de duración de la respuesta de 11.2 meses.

Rituximab, en combinación con la quimioterapia, se ha convertido en el tratamiento estándar en pacientes con linfoma de linfocitos B agresivo. Se ha demostrado que el esquema a base de R-CHOP mejora la SV sin complicaciones y la supervivencia en pacientes con linfoma de células grandes B previamente no tratado. El Rituximab por sí solo conlleva una tasa de respuesta de 30% en pacientes con edad avanzada. La combinación de R-CHOP se acompañó de una respuesta completa más alta: 85%,(21)

1.6.3 Radioinmunoterapia

La radioinmunoterapia (RIT) aumenta la tasa de respuesta en comparación con el tratamiento con anticuerpos monoclonales no marcados en pacientes con LNH de escasa malignidad y etapa avanzada.

Es un avance en el tratamiento del linfoma folicular refractario y transformado. La RIT utiliza radioisótopos terapéuticos para aumentar la actividad citotóxica de los anticuerpos monoclonales, aprovecha la capacidad que tienen los anticuerpos monoclonales de dirigirse a células específicas y permite aplicar la cito terapia tan tóxica del radioisótopo directamente a las células malignas.

Una vez que el anticuerpo monoclonal es marcado con radioisótopos emisores de partículas beta, la RIT amplía la destrucción de las células malignas e incrementa el potencial de respuesta clínica.

El ibritumomab-tiuxetan marcado con itrio 90 (Y90) es el primero de una clase de productos radioinmunoterapéuticos que recibió la aprobación de la FDA para utilizarse en pacientes con LNH de escasa malignidad, folicular o transformado, de linfocitos B con recaída o refractarios al rituximab. Al igual que R, el ibritumomab marcado con Y90 se dirige específicamente al antígeno CD20. El ibritumomab es un anticuerpo monoclonal IgG I-kappa de murino unido al quelante tiuxetan. El radioisótopo Y90 es un emisor de partículas beta puro y el 90% de su energía se absorbe en los primeros 5.3 mm, lo que produce un verdadero efecto de "fuego cruzado" a unas 100-200 células aproximadamente(76).

1.6.4 Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas

El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) es una de las mejores opciones para pacientes con linfoma de alto grado que tienen factores pronóstico adversos, no han obtenido respuesta completa o han recaído en forma temprana.

El TACPH es una estrategia para combatir la mayor toxicidad que limita la dosis de la quimioterapia y la mielosupresión, ya que apoya al paciente con infusiones de células de medula ósea, sangre periférica o ambas.

En la actualidad se está utilizando más la infusión de células de la sangre periférica, quizás porque se obtienen más fácilmente, tienen menor cantidad de células anormales, requieren menos tiempo para la recuperación de granulocitos y de plaquetas, etcétera.

El fundamento racional del TACPH es que es posible obtener curación aumentando la dosis de quimioterapia 5 a 10 veces más de lo que podría hacerse sin recurrir al reemplazo de las células progenitoras hematopoyéticas.

Debe recordarse que el procedimiento no será exitoso si la enfermedad no es quimiosensible, aunque sea parcialmente; además, los mejores resultados se obtienen en el paciente con mínima carga tumoral. El TACPH tiene la ventaja de usarse en pacientes que no tienen familiar HLA compatible o donador no relacionado compatible, puede utilizarse en pacientes de

la tercera edad con mayor seguridad que el trasplante alogénico y no presenta la complicación de enfermedad injerto contra huésped.

Su mayor desventaja es el riesgo de recaída, quizás por la presencia de células tumorales en la sangre periférica o en la médula ósea(10).

1.6.5 Nuevos agentes contra el LNH

Se han estudiado nuevas modalidades terapéuticas para lograr mejores respuestas en el tratamiento del LNH. Hoy en día existe la inmunoterapia, con la cual de diferentes formas se intenta mejorar las respuestas logradas. De esta manera se encuentran agentes que actúan de manera pasiva, como los anticuerpos monoclonales, y de forma activa, como las vacunas o reguladores de la inmunidad conocidos como inmunomoduladores, de los cuales la lenalidomida es un ejemplo.

1.7 Vigilancia

Aproximadamente 10 a 40% de los pacientes con LH y 50% de los pacientes con LNH presentarán recurrencia después de una adecuada respuesta al tratamiento inicial. En LH la recurrencia suele presentarse durante los dos primeros años después de concluido el tratamiento por lo que la vigilancia de los pacientes durante este periodo debe ser muy estrecha. En LNH difuso de células grandes tipo B el riesgo de recurrencia es bajo.

El riesgo de recurrencia para los pacientes con histología folicular y otros tipos indolentes es continuo debido a que no se curan. Ha sido difícil establecer estrategias de seguimiento con imagen en los pacientes que pasan al estatus de vigilancia. En los pacientes con respuesta completa se ha propuesto realizar estudios de manera rutinaria con la intención de detectar recurrencia temprana y poder ofrecer un tratamiento de salvamento; sin embargo, algunos estudios muestran que es raro que la recurrencia sea identificada por los métodos de imagen convencionales antes de que el paciente presente síntomas. Es aquí donde la imagen funcional (PET) podría ofrecer ventajas para identificar recurrencia temprana antes que los métodos de imagen convencionales (sobre todo en sitios extraganglionares) y del desarrollo de síntomas por el paciente, por lo que se ha propuesto a la PET-CT como un procedimiento de vigilancia rutinario. En un paciente con sospecha clínica de recurrencia, un PET positivo es altamente sugestivo y nos da la pauta para tomar biopsia del sitio donde se observa incremento de la actividad metabólica y de esta manera establecer de manera certera el diagnóstico de recurrencia e inclusive de probable transformación de la agresividad de la histología original, permitiendo tomar decisiones que incidirán en la elección del tratamiento de rescate.

La manera en que los pacientes son evaluados después de haber concluido el tratamiento va a variar de acuerdo a si el tratamiento fue administrado en un ensayo clínico o en la práctica clínica, o si el tratamiento fue administrado con fines paliativos o curativos. El buen juicio clínico con una cuidadosa historia clínica y examen físico son los componentes más importantes del seguimiento de los pacientes después de concluido el tratamiento. También serán útiles pruebas adicionales como biometría hemática y química sanguínea, incluyendo deshidrogenasa láctica y otras pruebas sanguíneas, así como estudios de imagen de acuerdo con la situación clínica.

La indicación de los estudios de imagen debe ser individualizada en relación con la localización de la enfermedad y a su comportamiento.

Recientemente The Nacional Comprehensive Cancer Network publicó recomendaciones para el seguimiento de pacientes con LH y LNH. Para pacientes con LH en respuesta completa se recomienda realizar historia clínica y examen físico cada dos a cuatro meses durante uno a dos años, luego cada tres a seis meses los siguientes tres a cinco años y a partir del quinto año cada año. Para linfoma folicular y otras histologías indolentes en respuesta completa, la recomendación de seguimiento es cada tres meses por un año y después cada tres a seis meses. Para LNH difuso de células grandes tipo B la propuesta de seguimiento es cada tres meses por dos años y después cada seis meses por tres años(10,77).

De acuerdo con la European Society for Medical Oncology, una estrategia de vigilancia en LH es realizar exámenes físicos y de laboratorio cada tres meses durante el primer año; cada seis meses hasta el cuarto año y a partir de ahí una vez al año. Si el

paciente recibió radioterapia en cuello se deben realizar pruebas de función tiroidea. También deben realizarse de manera regular pruebas de escrutinio para cáncer debido al riesgo de malignidad secundaria(12).

En LNH difuso de células grandes tipo B que es la variedad histológica más frecuente, se recomienda examen físico y de laboratorio cada tres meses durante el primer año; cada seis meses los siguientes dos años y a partir de entonces una vez al año, con especial atención al desarrollo de efectos secundarios a largo plazo de la QT y la RT(78).

1.8 Respuesta a tratamiento

En LH, más del 80% de los pacientes son curados después de un régimen de terapia estándar.

Los pacientes con LNH agresivo tienen un peor pronóstico y resultado después de la primera línea de quimioterapia, 50-70% de los pacientes logran remisión completa; un tercio de los pacientes son curados, mientras que 7% recae anualmente(79).

La identificación de los pacientes que serán curados por un régimen terapéutico específico de forma temprana en el curso de la terapia, puede ser muy valioso. Los factores de riesgo clínicos pre-tratamiento (international prognostic score [IPS]) en LH avanzado e IPI en LNH agresivo han sido desarrollados y usados, pero con limitada exactitud.

La evaluación post-tratamiento puede dividir a los pacientes en 1 de 2 categorías: respondedores y no respondedores.

Se ha utilizado la evaluación de la respuesta a tratamiento mediante la TC basados en la reducción del volumen tumoral.

El ⁶⁷Ga-Citrato se usa para detectar actividad metabólica residual en enfermedad de alto grado y se describió como un método de imagen funcional muy útil para la monitorización de la respuesta a tratamiento en estos pacientes. Algunos autores usaron ⁶⁷Ga-Citrato para evaluar la respuesta a tratamiento previo a completar la terapia, después de 1 o 2 ciclos, así como a mitad del tratamiento y encontraron que es un buen predictor de resultados(79).

II. Justificación

La patología neoplásica maligna linfoproliferativa es una entidad cuya incidencia está en aumento, con una alta tasa de morbimortalidad en la población pediátrica y adulta joven. Son entidades de difícil diagnóstico debido a que la sintomatología es generalmente inespecífica y variable, siendo habitual un curso silente o con sintomatología muy inespecífica que retrasa el diagnóstico. Estas neoplasias se caracterizan, en su mayoría, por tener un buen pronóstico y una elevada supervivencia, pero es frecuente que el pronóstico se vea empeorado por un retraso en el diagnóstico.

La gammagrafía con ⁶⁷Ga-Citrato es una herramienta útil en el diagnóstico inicial y el monitoreo de la efectividad terapéutica y seguimiento. Ofrece información sobre la extensión de la enfermedad y el grado metabólico de la neoplasia. Esta información es fundamental para la planificación de tratamiento con fines curativos u otras formas de tratamiento.

La gammagrafía con ⁶⁷Ga-Citrato presenta una sensibilidad del 83% según las series. Sin embargo, la especificidad de las imágenes gammagráficas de ⁶⁷Ga-Citrato es mucho menor, especialmente en las imágenes planares en las que existe una importante

superposición de estructuras. Otro factor que reduce la especificidad de la gammagrafía con 67Ga-Citrato es el acúmulo del radiotrazador en tejidos no tumorales. Existen numerosas estructuras que presentan captación de radiotrazador.

Todo ello puede inducir errores en la interpretación de las imágenes y ocasionar hallazgos falsamente positivos.

En el año 1999 se introdujeron las imágenes de fusión SPECT/CT. Estas imágenes se adquieren mediante un equipo híbrido compuesto por una gammacámara y un TC acoplados en un mismo gantry que comparten una misma mesa de exploraciones. Estos nuevos equipos permitieron obtener para cada paciente simultáneamente imágenes de medicina nuclear e imágenes radiológicas, haciendo posible una fusión de gran calidad de ambas. La unión de las dos modalidades permite valorar cada acúmulo de radiotrazador tanto desde el punto de vista funcional como morfológico y discriminar entre los acúmulos en tejidos tumorales y en tejidos no tumorales. Estudios recientes muestran que la unión de las imágenes de ambas modalidades ha supuesto una mejora en el rendimiento diagnóstico de la gammagrafía con 67Ga-Citrato, especialmente evidente en las lesiones de la región abdominal.

Se ha observado que la gammagrafía SPECT/CT con 67Ga-Citrato presenta una mejora diagnóstica superior a la del SPECT solo en la identificación y localización de los linfomas. Algunos estudios muestran que las técnicas híbridas SPECT/CT cambian el manejo clínico de los pacientes en proporciones significativas. En comparación con la gammagrafía convencional con 67Ga-Citrato, la gammagrafía SPECT/CT con 67Ga-Citrato permite determinar de una manera más precisa el órgano afecto y la extensión total de la enfermedad. De esta manera, el estudio gammagráfico con SPECT/CT puede ser crucial para elegir correctamente el tratamiento.

En el año 2010, se instaló en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI dos gammacámaras híbridas SPECT/CT (Philips Precedence T16 SPECT/CT). Dada la reciente implantación de esta técnica de imagen en nuestro hospital todavía no se ha realizado ningún estudio sobre este tema con los datos de nuestro hospital y aunque existen estudios que versan sobre las ventajas de las técnicas de imagen de fusión en el diagnóstico de los linfomas, nos parece fundamental comprobar las ventajas potenciales de los estudios híbridos en nuestro medio.

Por otro lado, el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI es un servicio de referencia de otros hospitales regionales y nacionales de segundo y tercer nivel. Esta característica hace de nuestro centro un lugar especialmente propicio para la realización de un estudio de esta índole ya que nos brinda la oportunidad de analizar un número suficiente de pacientes. Este aspecto de especial relevancia en el contexto de una patología relativamente poco frecuente y variable como son los linfomas. De este modo pretendemos analizar, por un lado, las características de los pacientes derivados a nuestro servicio para la realización de un estudio SPECT/CT con 67Ga-Citrato; por otro lado, las características histopatológicas de los tumores presentes en nuestro medio; por último, las indicaciones por las que se solicita la realización de un estudio SPECT/CT con 67Ga-Citrato.

En resumen, los linfomas son un grupo de neoplasias que muestra una incidencia en aumento en las últimas décadas. Aunque tienen, en general, un pronóstico bueno este puede verse afectado por un diagnóstico tardío y por una mala elección del tratamiento debido a una estadificación errónea. La gammagrafía SPECT/CT con 67Ga-Citrato es una técnica diagnóstica relativamente novedosa, que, según los estudios más recientes, presenta una importante ventaja frente a la gammagrafía convencional con 67Ga-Citrato (imágenes

planares y SPECT solo). Esto es debido fundamentalmente a una mejora de la agudeza diagnóstica y de la especificidad de esta técnica. La reciente implantación de un equipo híbrido SPECT/CT en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI y el hecho de que este hospital recoja un área extensa de pacientes hace de nuestro hospital un lugar ideal para desarrollar un estudio que corrobore las ventajas de la gammagrafía SPECT/CT con 67Ga-Citrato en el estudio de linfomas en nuestro medio.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El linfoma No Hodgkin y el linfoma de Hodgkin constituyen una de las entidades neoplásicas más prevalentes en la población a nivel nacional y mundial.

De acuerdo a la estirpe histológica se comportan de forma muy variable clínicamente encontrando curso crónico indolente o agudo y muy agresivo. Su pronóstico depende en gran medida de la rapidez en el diagnóstico y la intervención terapéutica adecuada, además de una valoración precisa de la extensión de la enfermedad.

Debido a que presenta un alto índice de recurrencia, se requiere de vigilancia y seguimiento periódico con los métodos disponibles.

Actualmente los métodos de imagen más útiles son la RM y el PET/CT con FDG, ocupan un papel secundario los métodos de imagen convencionales como el Ultrasonido (US) y la gammagrafía con 67Galio- Citrato y/o 201-Talio.

En los últimos años el avance en las técnicas de diagnóstico tomográficas en el campo de la medicina nuclear e imagen molecular han revolucionado el diagnóstico y la vigilancia en la patología de etiología diversa, de este modo el SPECT/CT ha demostrado capacidad general para mejorar sustancialmente la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de las diversas técnicas.

La gammagrafía con 67Ga-Citrato ha sido desplazada por otras técnicas convencionales en los sitios donde no se cuenta con PET/CT que en nuestro medio son la mayoría, sin haberse estudiado hasta el momento,

En este estudio se pretende determinar los beneficios de la técnica híbrida SPECT/CT con 67Galio-Citrato en el abordaje del linfoma en cualquier momento de su historia natural, debido a que no existen publicaciones que aborden esta cuestión en nuestro país.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En la evaluación diagnóstica y de seguimiento de linfomas (EH y LNH). ¿Cuánto incrementa la sensibilidad y especificidad el uso de SPECT/CT en comparación a la gammagrafía convencional (planar y SPECT)?

V. OBJETIVOS

a. General

Determinar y cuantificar las lesiones de la imagen híbrida SPECT/CT en comparación con la gammagrafía convencional con ⁶⁷Ga-Citrato (RCT y SPECT) en la evaluación diagnóstica y de seguimiento de linfomas.

a. Específicos

Cuantificar el número de lesiones vistas por gammagrafía convencional que concuerdan con las identificadas por SPECT/CT.

Determinar la sensibilidad y especificidad del método híbrido en relación a la estirpe histopatológica.

VI. HIPÓTESIS

El SPECT/CT incrementa la sensibilidad y especificidad de la gammagrafía convencional con ⁶⁷Ga en la evaluación diagnóstica y de seguimiento de linfomas en un 15%.

VII. MATERIAL Y METODOS

1. Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo analítico

- Por análisis: Comparativo
- Por temporalidad: Transversal
- Dirección de causalidad: retrospectivo.

2. LUGAR Y PERIODO

Estudio observacional y retrospectivo, descriptivo del periodo que va desde enero de 2015 hasta diciembre de 2015.

3. UNIVERSO DE TRABAJO

Las fuentes de este estudio han sido las imágenes del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” de Centro Médico Nacional Siglo XXI

4. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos, con diagnóstico de linfoma, remitidos al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” de Centro Médico Nacional Siglo XXI, para la realización de una gammagrafía con ⁶⁷Ga – Citrato en el periodo que va desde enero de 2015 hasta febrero de 2016. Se ha elegido este periodo debido a que el uso de la

técnica híbrida es más uniforme a partir de estas fechas como parte de la adquisición de experiencia por parte de los médicos adscritos al servicio.

Los criterios para la solicitud o indicación de la gammagrafía con ⁶⁷Ga – Citrato fueron determinados por los facultativos que seguían el proceso de los pacientes.

5. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

Todos pacientes remitidos al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” de Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de linfoma para la realización de una gammagrafía con ⁶⁷Ga – Citrato desde enero de 2015 hasta diciembre de 2015.

Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de linfoma.

Expediente clínico completo en este hospital.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron aquellos pacientes

- Pacientes que no completaron alguna de las modalidades de imagen evaluadas (planar y/o SPECT/CT)
- En los que no fue posible realizar un seguimiento clínico.
- En los que no existía diagnóstico histopatológico de linfoma.

VIII. DEFINICION DE LAS VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES
EDAD Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo	Se consignó la edad referida en el expediente en años	Años cumplidos
GENERO Cualitativa Dicotómica	Se define como el conjunto de características naturales o biológicas en base a los genitales externos del individuo	Se consignó el género del paciente en el expediente	Masculino Femenino

Tabla 6 Variables sociodemográficas:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES
Número de sitios identificados en gammagrafía planar Cuantitativa continua	Zonas de incremento focal anormal del radionúclido identificadas en rastreo corporal.	Numero de lesiones identificadas y descritas en el reporte final.	Cantidad en numero

Número de sitios con captación anormal en el SPECT Cuantitativa continua	Zona de incremento focal anormal del radionúclido identificada por tomografía de emisión e fotón único	Numero de lesiones identificadas y descritas en el reporte final.	Cantidad en numero
Número de sitios con captación anormal en SPECT/CT Cuantitativa continua	Zonas de incremento focal del radionúclido que coinciden con hallazgos tomográficos de lesión tumoral.	Se obtiene del reporte de medicina nuclear	Cantidad en numero

Tabla 7 Variables predictores

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES
Estudio positivo en G. Planar. Cualitativa dicotómica	Estudio con evidencia de sitios anormales de concentración del radionúclido compatible con enfermedad activa	Se obtiene de la conclusión del reporte de medicina nuclear	Positivo Negativo
Estudio positivo en SPECT Cualitativa dicotómica	Estudio con evidencia de sitios anormales de concentración del radionúclido compatible con enfermedad activa	Se obtiene de la conclusión del reporte de medicina nuclear	Positivo Negativo
Estudios positivos en SPECT/CT Cualitativa dicotómica	Estudio con evidencia de sitios anormales de concentración del radionúclido compatible con enfermedad activa	Se obtiene de la conclusión del reporte de medicina nuclear	Positivo Negativo

Tabla 8

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES
Reporte histológico de biopsia Cualitativa	Descripción del tejido obtenido durante la biopsia	Variedad histopatológica	Linfoma de Hodgkin. Linfoma no Hodgkin. Variedad histológica.
Variedad histológica.	Descripción del reporte de patología	Variedad histológica	Ver clasificación.

Tabla 9 Variables de contrastación

A todos los pacientes se les realizó a las 72 horas posterior a la administración intravenosa de 185-300 MBq de ⁶⁷Ga Citrato utilizando un equipo híbrido SPECT/CT (Philips Precedence T16):

- Un rastreo de cuerpo entero en proyecciones anterior y posterior.

- Un estudio SPECT de la zona o zonas afectas, utilizando un colimador de energía media y alta resolución, con una matriz de 128 × 128 y una rotación de 3° cada 30 segundos. Se realizó una reconstrucción iterativa Astonish 4 conjuntos y 8 subconjuntos, con filtro Hanning con punto de corte 1.6.
- Un estudio TC de las mismas regiones para fusión con el SPECT, obtenido inmediatamente después de la tomografía de emisión de fotón único, cada corte transaxial de 3 mm de grosor, 140 KV y 2,5 mA. Los datos fueron reconstruidos usando una matriz de 256 × 256 mediante retroproyección filtrada.
- La fusión de los estudios SPECT y TC fue realizada por el software de la estación de trabajo Philips, generando imágenes donde se superponían el estudio anatómico y el funcional.

Los estudios SPECT y SPECT/TC fueron evaluados por separado, comparándose posteriormente los resultados y considerando los cambios observados en el estudio de fusión SPECT/TC respecto al SPECT como:

- Sin cambios o simplemente confirmación de la localización con respecto al SPECT.
- Cambios en la localización o extensión de las lesiones visualizadas en el SPECT.
- Cambios en la estadificación según la clasificación de Ann Arbor modificada en Costwolds (Tabla 10).

CLASIFICACION DE ANN ARBOR MODIFICADA EN COSTWOLDS
<ul style="list-style-type: none"> • Estado I: afectación de una sola región ganglionar, o afectación localizada de un solo órgano o localización extralinfática.
<ul style="list-style-type: none"> • Estado II: afectación de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma, o afectación localizada de un solo órgano o localización extralinfática (E) y su ganglio o ganglios regionales con o sin afectación de otras regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.
<ul style="list-style-type: none"> • Estado III: afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma, que puede acompañarse también de afectación localizada de un órgano o localización extralinfática asociada, o de afectación de bazo (S) o ambas (E+S).
<ul style="list-style-type: none"> • Estado IV: afectación diseminada de uno o más órganos extra-linfáticos, con o sin afectación ganglionar asociada, o afectación extralinfática aislada con afectación ganglionar a distancia. La afectación de médula ósea implica un estadio IV.
<p>Cada estado clínico debe clasificarse en A y B dependiendo de la ausencia (A) o presencia (B) de síntomas generales definidos. Estos <i>síntomas B</i> son los siguientes.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso inexplicada de más del 10% del peso corporal habitual en los últimos seis meses a la primera consulta médica. • Fiebre inexplicada con una temperatura superior a 38 grados Celsius de duración mayor a 2 semanas. Una enfermedad febril breve asociada a una infección conocida no es un síntoma B. • Sudoración nocturna profusa
<p>Síntomas E: afección única, confinada a tejidos extralinfáticos, salvo el hígado y la médula ósea.</p>
<p>Estas letras pueden ser añadidas a algunos estados</p>
<p>A: ausencia de síntomas constitucionales</p>
<p>B: presencia de síntomas constitucionales</p>
<p>S: enfermedad diseminada al Bazo</p>
<p>E: usado si la enfermedad es Extranodal (no en los nodos linfáticos), o si la enfermedad se ha diseminado desde los nodos linfáticos hacia el tejido adyacente</p>
<p>X: usada si la masa más grande es > 10 cm de tamaño o si el mediastino es más ancho que 1/3 del tórax en los rayos x de tórax</p>

Tabla 10

IX. ANALISIS ESTADISTICO:

Evaluación de pruebas diagnósticas

El estudio de pruebas diagnósticas se ha realizado calculando mediante tablas de contingencia los siguientes parámetros y sus intervalos de confianza al 95%: sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y razones de verosimilitud positiva y negativa.

La calidad de una prueba diagnóstica está determinada por su validez (exactitud) y fiabilidad (precisión).

La validez es el grado en que una prueba mide realmente el fenómeno objeto de estudio, es decir, que mide lo que se supone que debe medir. En este sentido, la prueba diagnóstica ideal sería aquella que sólo ofreciese resultados negativos en pacientes sanos y positivos en enfermos.

La fiabilidad refleja el grado en que se obtienen los mismos resultados cuando se repite la medición en condiciones similares, esto es, el grado de concordancia entre las distintas mediciones. El que una medida sea fiable, no significa que necesariamente sea válida.

Para evaluar la validez o exactitud de una medición se comparan sus resultados con aquellos que se obtienen a través de una prueba considerada de referencia (Gold standard o patrón oro). De esta manera, cuando se estudia una muestra de pacientes, los datos obtenidos permiten clasificar a los sujetos en cuatro grupos según una tabla de contingencia 2x2 como la que se muestra en la Tabla 11. En ella, se enfrenta el resultado de la prueba diagnóstica (en filas) con el estado real de los pacientes (en columnas) o, en su defecto, el resultado de la prueba de referencia que vayamos a utilizar. El resultado de la prueba puede ser correcto (verdadero positivo (VP) y verdadero negativo (VN)) o incorrecto (falso positivo (FP) y falso negativo (FN)).

Relación entre el resultado de una prueba diagnóstica y la presencia o ausencia de enfermedad.		
	Verdadero diagnóstico	
Resultado de la prueba	Enfermo	No enfermo
Positivo	Verdaderos positivos	Falsos positivos
	Falsos negativos	Verdaderos negativos

Tabla 11

En el estudio de la validez de una prueba diagnóstica, las preguntas más importantes que se plantean (adaptadas al estudio del linfoma) son las siguientes:

- Si el paciente tiene un linfoma, ¿qué probabilidad existe de que el resultado de la prueba sea positivo? Y si no tiene un linfoma, ¿cuál es la probabilidad de que la prueba sea negativa?

- ¿Qué probabilidad hay de que, ante un resultado positivo (o negativo), el paciente tenga realmente un linfoma (o no tenga un linfoma)? o ¿cuántas veces es más probable que la prueba sea positiva (o bien negativa) en los pacientes con un linfoma que en los pacientes que no lo tienen?

Las dos primeras cuestiones hacen referencia a la validez interna de la prueba; mientras que las otras se refieren a su validez externa, denominada también seguridad. Existen medidas que ayudan a determinar estos dos aspectos, así como medidas de validez global que sirven para realizar una estimación general de la exactitud de la prueba, y son muy útiles a la hora de comparar la validez entre dos o más pruebas.

Medidas de validez interna

La sensibilidad (S) se define como la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad. Cuando los datos obtenidos a partir de una muestra de pacientes se clasifican en una tabla como la que se muestra en la Tabla 4.4., la sensibilidad se estima como la proporción de pacientes enfermos que obtuvieron un resultado positivo en la prueba diagnóstica. Es decir:

$$\text{Sensibilidad} = VP / (VP+FN)$$

De ahí que también la sensibilidad se conozca como tasa de verdaderos positivos (TVP).

La especificidad (E) es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos. A partir de una tabla como la Tabla 4.4., la especificidad se estimaría como:

$$\text{Especificidad} = VN / (VN+FP)$$

De ahí que también sea denominada “tasa de verdaderos negativos” (TVN).

La tasa de falsos positivos (TFP) es la probabilidad de que un sujeto sano sea clasificado como enfermo. Equivale a restar la especificidad a 1:

$$\text{Tasa de falsos positivos} = 1 - E$$

En este sentido, la tasa de falsos positivos de una prueba disminuye, cuando aumenta su especificidad. A partir de una tabla como la Tabla 1, la tasa de falsos positivos se estimaría como:

$$\text{Tasa de falsos positivos} = FP / (VN + FP).$$

La tasa de falsos negativos (TFN) es la probabilidad de que, a un sujeto enfermo, se le clasifique como sano. Es igual a restar la sensibilidad a 1:

$$\text{Tasa de falsos negativos} = 1 - S$$

Así, cuando aumenta la sensibilidad de una prueba, disminuye su tasa de falsos negativos. Mediante una tabla como la Tabla 4.4., la tasa de falsos negativos puede ser definida como:

$$\text{Tasa de falsos negativos} = FN / (VP + FN).$$

Estas cuatro medidas (sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos y tasa de falsos negativos) son características operativas intrínsecas de las pruebas diagnósticas, que se calculan de forma "vertical" en la tabla de contingencia, y así tienen la ventaja de no verse afectadas por cambios en la prevalencia (proporción de sujetos enfermos de una población en un momento determinado). Por tanto, los resultados sobre la validez de una prueba que aportan estas medidas, obtenidos en un estudio concreto, pueden ser extrapolados a poblaciones que no tengan la misma proporción de sujetos enfermos. Sin embargo, su inconveniente es que carecen de utilidad en la práctica clínica ya que no ayudan al profesional en la toma de decisiones clínicas.

Medidas de validez externa

El valor predictivo positivo (VPP) es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos:

$$\text{Valor predictivo positivo} = VP / (VP+FP).$$

El valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba:

$$\text{Valor predictivo negativo} = VN / (FN+VN).$$

Los valores predictivos tienen como principal desventaja que varían cuando cambia la prevalencia y, por tanto, no son útiles a la hora de comparar dos pruebas diagnósticas realizadas en poblaciones con distinta proporción de enfermos. Sin embargo, la prevalencia no afecta de la misma manera a ambos valores predictivos:

- Si la prevalencia aumenta, entonces aumentará el valor predictivo positivo, mientras que disminuirá el valor predictivo negativo.
- Si la prevalencia disminuye, también disminuirá el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo aumentará.

Las razones de verosimilitud, también llamadas razones de probabilidad o cocientes de probabilidad (likelihood ratios) a diferencia de los valores predictivos, no presentan el inconveniente de ser dependientes de la prevalencia. Éstas no sólo tienen la ventaja de no modificarse con cambios en la prevalencia, sino que además son clínicamente útiles.

Las razones de verosimilitud expresan cuántas veces es más probable un determinado resultado de la prueba (positivo o negativo) en los sujetos enfermos con respecto a los sujetos sanos:

- Por un lado, la razón de verosimilitud positiva (RVP) compara la probabilidad de que un sujeto enfermo tenga una prueba positiva, frente a la probabilidad de que el resultado positivo lo obtenga un sujeto sano:

$$\text{Razón de verosimilitud positiva} = [VP / (VP + FN)] / [FP / (VN + FP)]$$

- Por otro lado, la razón de verosimilitud negativa (RVN) compara la probabilidad de que un sujeto enfermo obtenga un resultado negativo en la prueba, frente a la probabilidad de que sea el sujeto sano quien tenga una prueba negativa:

$$\text{Razón de verosimilitud negativa} = [FN / (VP + FN)] / [VN / (VN + FP)]$$

En este sentido, una buena prueba diagnóstica es aquella que tiene una razón de verosimilitud positiva alta (superior a 10) y una razón de verosimilitud negativa baja (inferior a 0,1). Una prueba no tiene ningún valor cuando su razón de verosimilitud positiva oscila entre 1 y 2, y su razón de verosimilitud negativa es de 0,5-1.

X. CONSIDERACIONES ETICAS

Consideraciones éticas generales.

El estudio fue realizado en el Hospital de Especialidades de CMN siglo XXI que posee el área física, equipo y personal calificado para colaborar en el protocolo en cuestión.

Las responsabilidades éticas del equipo de investigación incluyeron la presentación por escrito del protocolo a la Dirección de Investigación y Comité de Ética, así como reportes sobre el proceso cuando fuese solicitado por estas instancias y un reporte final de la investigación al concluir el estudio.

El tiempo para la realización del estudio a partir de la fecha de aprobación por la Dirección de Investigación hasta la presentación del informe final fue de 1 año.

XI. RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

RECURSOS HUMANOS:

- Médico residente que elabora el estudio de investigación.
- Asesor temático: Dr. Jorge Iván González MB MN Adscrito al servicio de Medicina nuclear

RECURSOS MATERIALES:

- Los estudios fueron realizados con:

Equipo híbrido de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía computarizada (TC) Philips Precedence T16 y la recolección de los datos será solicitada al área de archivo clínico del Hospital de Especialidades CMN siglo XXI.

Aspectos financieros, equipamiento y apoyo.

Los miembros del equipo declaran que no tienen ningún conflicto de intereses y no recibieron ninguna compensación económica, ni facilidades laborales o personales por la realización del presente estudio.

El proyecto fue realizado con los recursos físicos, equipo y personal disponible en las instituciones participantes.

Factibilidad del estudio.

Debido al tipo de estudio y los recursos materiales empleados, este estudio es factible.

XII. RESULTADOS

Se han estudiado 50 pacientes, 21 hombres y 29 mujeres (Tabla 12). La edad media era de 56.84 años, con un rango de 18 a 84 (Gráfico 1). Se incluyeron de forma retrospectiva a los pacientes afectados de un proceso linfoproliferativo confirmado mediante biopsia, 11 con enfermedad de Hodgkin (22%) y 39 con linfoma no Hodgkin (78%), que acudieron a nuestro servicio para la realización de un estudio con 67Ga-Citrato para estadificación inicial o control evolutivo (Tabla 13).

Género

	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	29	58,0
Masculino	21	42,0
Total	50	100,0

Tabla 12

Tipo de Linfoma

	Frecuencia	Porcentaje
Linfoma de Hodgkin	11	22,0
Linfoma No Hodgkin	39	78,0
Total	50	100,0

Tabla 13

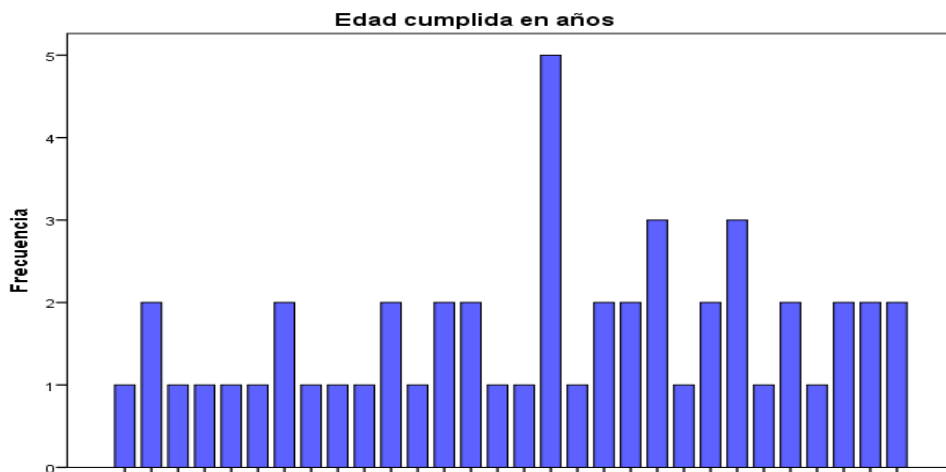


Gráfico 2

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Se realizaron 50 estudios. El estudio de fusión se centró en las siguientes áreas: tóraco-cervicales, de abdomen y cráneo-cervicales. Se contabilizaron un total de 133 lesiones, de las cuales se detectaron 30 por gammagrafía planar, 37 mediante el uso de SECT solo y 66 lesiones mediante el uso del corregistro SPECT/CT, dichas lesiones se localizaban en tórax, abdomen y área cráneo cervical principalmente (Tabla 15).

	Lesiones identificadas en Gammagrafía planar	Lesiones identificadas en SPECT	Lesiones identificadas en SPECT/CT
Suma	30	37	66

Tabla 15

En 18 estudios, la fusión SPECT/CT no aportó cambios significativos respecto al rastreo corporal y SPECT aislado, si bien en 10 de ellos, ayudó a localizar con exactitud lesiones de dudosa localización por gammagrafía planar y SPECT. En 13 estudios, el estudio de fusión implicó un cambio en la localización o extensión de las lesiones observadas en el SPECT puesto que corregía la localización de las lesiones en el mediastino, delimitaba y localizaba la extensión hacia cuello y precisaba la ausencia o presencia de afectación ósea y ayudo a determinar la existencia o no de afectación pulmonar. De manera que en estudios abdominales ayudo a localizar y diferenciar la actividad abdominal como intestino fisiológico o patológico, así como adenopatías. En 9 estudios, la mejora de localización implicó un cambio en la estadificación respecto al observado en la gammagrafía planar y SPECT aislado, esto se debió a que parte de la patología infradiaphragmática pasaba a ser supradiaphragmatica, y se encontraron nuevas lesiones esplénicas, renales o gástricas.

En resumen, en el 64 % (32/50) de los casos la fusión SPECT/CT ayuda a una mejor localización de las lesiones respecto al rastreo corporal y SPECT aislado. En el 44 % (22/50) esta mejora implica un cambio en la localización o extensión de las lesiones observadas en gammagrafía planar y SPECT, y en el 18% (9/50) implica un cambio de estadificación (Tabla 5).

Cambios aportados por el estudio de fusión SPECT/CT respecto al rastreo corporal y SPECT aislado en pacientes con linfoma

	Frecuencia	Porcentaje
Válido Sin cambios	18	36,0
Confirmación de localización dudosa	10	20,0
Cambio extensión o localización	13	26,0
Cambio estadio	9	18,0
Total	50	100,0

Tabla 16

Mediante el uso del software informático de análisis estadístico SPSS®, se realizó el cálculo de la sensibilidad de los métodos de imagen híbrida en comparación con el método estándar en este hospital que es la Gammagrafía planar con 67Ga-Citrato, SPECT y TAC, obteniendo los siguientes resultados.

Resultado de las pruebas de imagen convencional

Recuento

	Diagnóstico Clínico-Patológico		Total
	Enfermo	Sano	
Resultado de las pruebas de imagen convencional			
Positivo	14	7	21
Negativo	14	15	29
Total	28	22	50

Tabla 17

Sensibilidad calculada de los métodos convencionales: 50%
Especificidad calculada de los métodos convencionales: 68.18%
Valor predictivo positivo (VPP): 66.6%
Valor predictivo negativo (VPN): 100%
Tasa de falsos positivos: 0.31
Tasa de falsos negativos: 0.5
Razón de verosimilitud positiva: 1.57
Razón de verosimilitud negativa: 0.73

Resultado de las pruebas de imagen híbrida

Recuento

	Diagnóstico Clínico-Patológico		Total
	Enfermo	Sano	
Resultado de las pruebas de imagen híbrida			
Positivo	27	2	29
Negativo	1	20	21
Total	28	22	50

Tabla 18

Sensibilidad calculada del método híbrido: 96.4%
Especificidad calculada del método híbrido: 88.2%
Valor predictivo positivo (VPP): 93.1%
Valor predictivo negativo (VPN):100%
Tasa de falsos positivos: 0.11
Tasa de falsos negativos:0.035
Razón de verosimilitud positiva: 8.19
Razón de verosimilitud negativa: 0.04

XIII. DISCUSION

Los linfomas son neoplasias que con un alto grado de prevalencia que poseen una extensa gama funcional, pudiendo originarse en cualquier órgano y con histología, comportamiento y pronóstico diversos.

Hoy en día se emplean diferentes técnicas para el estudio de los procesos linfoproliferativos que incluyen la tomografía computarizada (TC), la gammagrafía con citrato de ^{67}Ga y la tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}F FDG.

La TC es la técnica más usada para la estadificación inicial y seguimiento de los procesos linfoproliferativos [58], pero necesita de una técnica complementaria para solventar las lagunas diagnósticas que puede plantear.

La realización de SPECT con ^{67}Ga -Citrato es una técnica establecida para la valoración de la respuesta al tratamiento, la viabilidad tumoral y para el diagnóstico de las recidivas de linfomas. Han sido muchos los estudios que han confirmado la utilidad de dicha técnica para el diagnóstico inicial y seguimiento de los linfomas(80–83). Sus principales usos son la determinación de respuesta precoz al tratamiento, el diagnóstico de masas residuales, la determinación de la viabilidad tumoral, y el diagnóstico de recurrencias(81–83) siendo para algunos autores incluso superior a la TC en estos campos(83).

El citrato de galio presenta una captación fisiológica en hígado, bazo, hueso y médula ósea, siendo más variable en glándulas salivares y lacrimales, mamas, nariz y colon, hecho que puede dificultar la correcta interpretación de los focos de captación localizados en esos órganos o en las áreas adyacentes.

Pese a que el SPECT de ^{67}Ga -Citrato ha demostrado ser de mayor precisión diagnóstica que los estudios planares(81–83), todavía se puede incurrir en errores a la hora de localizar depósitos de trazador, debido a la falta de precisión anatómica de la técnica. En nuestro instituto hemos encontrado una sensibilidad de 50% y especificidad de 68.18% para este tipo de estudio con valor predictivo positivo de 66.6% y valor predictivo negativo del 100%, lo que lo ubica como un método útil para descartar enfermedad activa en pacientes con linfoma.

El progreso tecnológico ha abierto la posibilidad de fusionar imágenes gammagráficas y tomográficas, ya sea mediante co-registro simultáneo o dilatado en el tiempo, lo que, en principio, permitiría aumentar la eficacia de ambas técnicas. Pese a que no son muchos los estudios de fusión de imágenes SPECT/TC realizados en el campo de la detección de linfomas con ^{67}Ga -Citrato, los existentes muestran una mejoría en la precisión diagnóstica, tanto del SPECT como de la TC, al aplicarse conjuntamente respecto a su uso de forma separada, que pueden llevar a cambios de estadificación y tratamiento del paciente(82–85). En este análisis realizado en nuestro instituto encontramos una sensibilidad del 96.4% y especificidad de 88.2% con alto valor predictivo positivo y negativo de 93.1% y 100% respectivamente lo cual lo hace un estudio confiable en la evaluación de linfomas.

La gammagrafía con ^{67}Ga es útil para la valoración de los procesos linfoproliferativos, pero sigue planteando problemas de definición anatómica y dudas diagnósticas, más si se tiene en cuenta la distribución fisiológica del trazador. Por ello se considera necesaria la realización de un estudio anatómico y de uno funcional, por separado o de forma simultánea, para mejorar la sensibilidad tanto del SPECT como de la CT. Este estudio muestra que el corregistro simultáneo de SPECT/CT con ^{67}Ga -Citrato puede aportar una mejoría en la precisión diagnóstica del SPECT, ya que llega a modificar la localización o extensión de las lesiones hasta en un 44 % de los casos, llegando a cambiar la estadificación de la enfermedad respecto a lo observado en el SPECT en el 18% de los casos. Estos datos concuerdan con los de la escasa bibliografía existente, que habla de mejoras en el diagnóstico de entre el 23%(82) y el 54%(85), llegando la fusión de imágenes a detectar lesiones no observadas inicialmente en la TC, y apreciadas posteriormente tras el conocimiento de los resultados del estudio de fusión e incluso a cambiar el enfoque terapéutico en el 33% de los casos(82,85)

La realización de la CT para la fusión no representó un aumento significativo de radiación para el paciente, ya que la dosis equivalente es de 0,5 mSv.

Las imágenes de fusión SPECT/CT parecen mejorar la precisión diagnóstica en todos los territorios, pero es en el abdomen donde aporta una mayor ayuda, ya que es muy útil para diferenciar la actividad fisiológica intestinal de la captación patológica, tanto a nivel intestinal como en las estructuras vecinas (principalmente bazo e hígado). De igual modo, ayuda en la catalogación de estructuras ganglionares y su diferenciación de las estructuras óseas adyacentes. Estos datos son similares a los descritos por Palumbo et al(85), que en su estudio sobre la utilidad del SPECT/CT en 24 pacientes con linfoma encuentra 40 lesiones verdaderas y 5 falsas con SPECT y 49 verdaderas con SPECT/CT, identificando además las 5 lesiones falsas del SPECT, por lo que se observa una mejoría en la identificación de las lesiones de 13 pacientes (54 %), que en 8 de ellos (33 %) implica un cambio terapéutico. Estas aportaciones son en su mayor medida en lesiones infradiaphragmáticas, principalmente en la localización de lesiones linfáticas y esplénicas.

De forma similar Chajari et al(82), sobre un total de 52 estudios, en 2 localizan nódulos linfáticos abdominales y los diferencian de las estructuras vecinas; en 3 identifican la estructura abdominal afecta, en 1 localizan una metástasis lumbar y en 2 diagnostican una afectación esplénica.

En el tórax la fusión SPECT/CT permite la localización de las diferentes estructuras mediastínicas, diferenciándolas, en ocasiones, de estructuras óseas, así como la diferenciación entre el parénquima pulmonar y las estructuras adyacentes como la pleura, el pericardio o la cúpula hepática. Estos datos concuerdan con lo observado por Chajari et al(82), que estudian 38 pacientes y diferencian una proliferación tímica postquimioterapia en un estudio, descartan o confirman afectación ósea en 2, identifican estructuras linfáticas en 1 y diagnostican afectación pleural en otro.

En cabeza y cuello, pese a disponer de pocos pacientes y no existir muchas referencias en la literatura médica, la fusión de imágenes también parece desempeñar un papel importante, sobre todo para la diferenciación entre captación fisiológica y tejido tumoral, y la localización del radiotrazador en estructuras linfoides u óseas.

Del mismo modo, la fusión de SPECT/TC aporta una gran mejoría en una de las principales indicaciones de la gammagrafía con citrato de Ga, la evaluación de la viabilidad de las masas residuales de los linfomas. Esta técnica permite determinar la cantidad de masa que corresponde a tejido fibrótico residual y la que corresponde a tumor viable. Este hecho permite una mejor caracterización de las recidivas y supone una ayuda para la planificación de los tratamientos de radioterapia.

El SPECT/CT tiene en apariencia múltiples aplicaciones en la ayuda a la localización de lesiones con diferentes trazadores, como tumores neuroendocrinos con MIBG, glándulas paratiroideas con ^{99m}Tc sestamibi, tumores tiroideos con ^{131}I , hemangiomas con hematíes marcados o incluso ganglios centinelas(86).

Los linfomas son neoplasias que con un alto grado de prevalencia que poseen una extensa gama funcional, pudiendo originarse en cualquier órgano y con histología, comportamiento y pronóstico diversos.

Hoy en día se emplean diferentes técnicas para el estudio de los procesos linfoproliferativos que incluyen la tomografía computarizada (TC), la gammagrafía con citrato de ^{67}Ga y la tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}F FDG.

La TC es la técnica más usada para la estadificación inicial y seguimiento de los procesos linfoproliferativos [58], pero necesita de una técnica complementaria para solventar las lagunas diagnósticas que puede plantear.

La realización de SPECT con ^{67}Ga io-Citrato es una técnica establecida para la valoración de la respuesta al tratamiento, la viabilidad tumoral y para el diagnóstico de las recidivas de linfomas. Han sido muchos los estudios que han confirmado la utilidad de dicha técnica para el diagnóstico inicial y seguimiento de los linfomas(80–83). Sus principales usos son la determinación de respuesta precoz al tratamiento, el diagnóstico de masas residuales, la determinación de la viabilidad tumoral, y el diagnóstico de recurrencias(81–83) siendo para algunos autores incluso superior a la TC en estos campos(83).

El citrato de galio presenta una captación fisiológica en hígado, bazo, hueso y médula ósea, siendo más variable en glándulas salivares y lacrimales, mamas, nariz y colon, hecho que puede dificultar la correcta interpretación de los focos de captación localizados en esos órganos o en las áreas adyacentes.

Pese a que el SPECT de ^{67}Ga io-Citrato ha demostrado ser de mayor precisión diagnóstica que los estudios planares(81–83), todavía se puede incurrir en errores a la hora de localizar depósitos de trazador, debido a la falta de precisión anatómica de la técnica. En nuestro instituto hemos encontrado una sensibilidad de 66.6% y especificidad de 51.72% para este tipo de estudio con valor predictivo positivo de 50% y valor predictivo negativo del 100%, lo que lo ubica como un método útil para descartar enfermedad activa en pacientes con linfoma.

El progreso tecnológico ha abierto la posibilidad de fusionar imágenes gammagráficas y tomográficas, ya sea mediante co-registro simultáneo o dilatado en el tiempo, lo que, en principio, permitiría aumentar la eficacia de ambas técnicas. Pese a que no son muchos los estudios de fusión de imágenes SPECT/TC realizados en el campo de la detección de linfomas con ⁶⁷Galio-Citrato, los existentes muestran una mejoría en la precisión diagnóstica, tanto del SPECT como de la TC, al aplicarse conjuntamente respecto a su uso de forma separada, que pueden llevar a cambios de estadificación y tratamiento del paciente(82–85). En este análisis realizado en nuestro instituto encontramos una sensibilidad del 93.1% y especificidad de 95.2% con alto valor predictivo positivo y negativo de 96.4% y 100% respectivamente lo cual lo hace un estudio confiable en la evaluación de linfomas.

La gammagrafía con ⁶⁷Ga es útil para la valoración de los procesos linfoproliferativos, pero sigue planteando problemas de definición anatómica y dudas diagnósticas, más si se tiene en cuenta la distribución fisiológica del trazador. Por ello se considera necesaria la realización de un estudio anatómico y de uno funcional, por separado o de forma simultánea, para mejorar la sensibilidad tanto del SPECT como de la CT. Este estudio muestra que el corregistro simultáneo de SPECT/CT con ⁶⁷Ga-Citrato puede aportar una mejoría en la precisión diagnóstica del SPECT, ya que llega a modificar la localización o extensión de las lesiones hasta en un 44 % de los casos, llegando a cambiar la estadificación de la enfermedad respecto a lo observado en el SPECT en el 18% de los casos. Estos datos concuerdan con los de la escasa bibliografía existente, que habla de mejoras en el diagnóstico de entre el 23%(82) y el 54%(85), llegando la fusión de imágenes a detectar lesiones no observadas inicialmente en la TC, y apreciadas posteriormente tras el conocimiento de los resultados del estudio de fusión e incluso a cambiar el enfoque terapéutico en el 33% de los casos(82,85)

La realización de la CT para la fusión no representó un aumento significativo de radiación para el paciente, ya que la dosis equivalente es de 0,5 mSv.

Las imágenes de fusión SPECT/CT parecen mejorar la precisión diagnóstica en todos los territorios, pero es en el abdomen donde aporta una mayor ayuda, ya que es muy útil para diferenciar la actividad fisiológica intestinal de la captación patológica, tanto a nivel intestinal como en las estructuras vecinas (principalmente bazo e hígado). De igual modo, ayuda en la catalogación de estructuras ganglionares y su diferenciación de las estructuras óseas adyacentes. Estos datos son similares a los descritos por Palumbo et al(85), que en su estudio sobre la utilidad del SPECT/ CT en 24 pacientes con linfoma encuentra 40 lesiones verdaderas y 5 falsas con SPECT y 49 verdaderas con SPECT/CT, identificando además las 5 lesiones falsas del SPECT, por lo que se observa una mejoría en la identificación de las lesiones de 13 pacientes (54 %), que en 8 de ellos (33 %) implica un cambio terapéutico. Estas aportaciones son en su mayor medida en lesiones infradiafragmáticas, principalmente en la localización de lesiones linfáticas y esplénicas.

De forma similar Chajari et al(82), sobre un total de 52 estudios, en 2 localizan nódulos linfáticos abdominales y los diferencian de las estructuras vecinas; en 3 identifican la estructura abdominal afecta, en 1 localizan una metástasis lumbar y en 2 diagnostican una afectación esplénica.

En el tórax la fusión SPECT/CT permite la localización de las diferentes estructuras mediastínicas, diferenciándolas, en ocasiones, de estructuras óseas, así como la diferenciación entre el parénquima pulmonar y las estructuras adyacentes como la pleura, el pericardio o la cúpula hepática. Estos datos concuerdan con lo observado por Chajari et al(82), que estudian 38 pacientes y diferencian una

proliferación tímica postquimioterapia en un estudio, descartan o confirman afectación ósea en 2, identifican estructuras linfáticas en 1 y diagnostican afectación pleural en otro.

En cabeza y cuello, pese a disponer de pocos pacientes y no existir muchas referencias en la literatura médica, la fusión de imágenes también parece desempeñar un papel importante, sobre todo para la diferenciación entre captación fisiológica y tejido tumoral, y la localización del radiotrazador en estructuras linfoides u óseas.

Del mismo modo, la fusión de SPECT/TC aporta una gran mejoría en una de las principales indicaciones de la gammagrafía con citrato de Ga, la evaluación de la viabilidad de las masas residuales de los linfomas. Esta técnica permite determinar la cantidad de masa que corresponde a tejido fibrótico residual y la que corresponde a tumor viable. Este hecho permite una mejor caracterización de las recidivas y supone una ayuda para la planificación de los tratamientos de radioterapia.

El SPECT/CT tiene en apariencia múltiples aplicaciones en la ayuda a la localización de lesiones con diferentes trazadores, como tumores neuroendocrinos con MIBG, glándulas paratiroideas con ^{99m}Tc sestamibi, tumores tiroideos con ^{131}I , hemangiomas con hematíes marcados o incluso ganglios centinelas(86).

XIV. CONCLUSION:

Los linfomas son un tipo de neoplasia hematológica con una incidencia que va en aumento en las últimas décadas siendo el tercer tipo de cáncer con mayor crecimiento, solo después del melanoma y del cáncer de pulmón. Su incidencia aumenta 3% anualmente y es la quinta causa de mortalidad por cáncer. En nuestro instituto contamos con la imagen híbrida (SPECT/CT), la cual muestra un alto valor diagnóstico para la determinación del estado metabólico de dicho grupo de enfermedades. Actualmente el PET/CT con Fluorodesoxiglucosa es considerado el método estándar para la evaluación de este tipo de patología, sin embargo, debido a la baja disponibilidad de dicho recurso, el SPECT/CT representa un método fiable que está altamente recomendado en el abordaje morfológico y funcional no invasivo de los pacientes afectos de procesos linfoproliferativos aportando una mayor precisión diagnóstica en la localización y determinación de la extensión de las lesiones en relación a la gammagrafía convencional, lo que contribuye a una mejor caracterización de las posibles recidivas o masas residuales, e incluso estadificación de la enfermedad. Si bien es de utilidad en todas las localizaciones, esta técnica muestra mayores ventajas a nivel del abdomen, en la diferenciación de la patología ósea de la de tejidos adyacentes y en la localización de la patología en el área diafragmática.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO DE INVESTIGACION: CONTRIBUCION DEL SPECT-CT A LA GAMMAGRAFÍA CONVENCIONAL CON 67 GALIO – CITRATO EN EL ABORDAJE DE LINFOMAS.

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

SEXO: _____

EDAD: _____ NSS: _____

TELEFONO: _____

FECHA DE ESTUDIO: _____

DIAGNOSTICO DE ENVIO: _____

TRATAMIENTO PREVIO: SI ___ NO ___ ESPECIFICAR _____

TIPO Y SITIO DE BIOPSIA: _____

DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO: _____

DIAGNOSTICO CLINICO-PATOLOGICO _____

	RASTREO CORPORAL	SPECT	SPECT/CT	CT
NUMERO Y SITIO DE LESIONES OBSERVADAS				

XVI. CONSENTIMIENTO INFORMADO

La información se recabará de una base de datos del servicio de medicina nuclear y el archivo clínico del hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Los datos de los pacientes serán confidenciales y no se hará mal uso de estos.

Revisión bibliográfica

La revisión bibliográfica ha sido realizada a través de la página de Internet PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), un servicio de acceso libre a la Base de datos MEDLINE proporcionado por la National Library of Medicine (NLM) y se ha obtenido acceso a los artículos en versión completa mediante el uso del usuario y cuenta institucional proporcionado por la facultad de medicina de la UNAM.

Para la búsqueda inicial se han empleado términos libres (linfoma, Hodgking, Linfoma no hodgkin, Galio 67 citrato, gammagrafía con Galio 67 en linfoma, imagen con radionúclidos, imagen molecular, tomografía de emisión de fotón único, SPECT, imagen híbrida, SPECT/CT, sensibilidad, especificidad, especificidad diagnóstica, acierto diagnóstico) y búsqueda libre de diversos campos.

La búsqueda libre ha sido completada con la utilización de vocabulario controlado (MeSH) restringiéndola a un término o ampliándola a varios en los casos necesarios.

Los términos de búsqueda han sido relacionados mediante operadores lógicos e implementados mediante truncadores, en inglés o en español, investigación en humanos y artículos con abstract. De los artículos recuperados han sido seleccionados los que aportaban la información más válida e importante según un criterio personal.

Se han utilizado también libros de texto, monografías y manuales actualizados o de interés relevante. Una parte de la bibliografía se ha obtenido a través de los estudios o revisiones procedentes de las fuentes anteriores.

XVIII. BIBLIOGRAFIA

1. Armitage JO. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2016 Apr 15];55(6):368–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/canjclin.55.6.368>
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* [Internet]. Jan [cited 2014 Dec 1];60(5):277–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610543>
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. National Cancer Institute Bethesda, MD [Internet]. 2016. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/
4. Hochberg J, El-Mallawany NK, Abila O. Adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* [Internet]. 2016 Apr 12 [cited 2016 Apr 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27071675>
5. Seow A, Lee J, Lee H. Non-Hodgkin ' s Lymphoma in an Asian Population. 1992;1899–904.
6. Nutting CM. Cancer. Principles & practice of oncology (6th edn) . Ed. by V T DeVita Jr, S Hellman and S A Rosenburg, pp. Ixxii+3235, 2001 (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA), \$235.00 ISBN 0-781-72229-2. *Br J Radiol* [Internet]. British Institute of Radiology; 2002 Jun 28 [cited 2016 Apr 15];75(894):567–567. Available from: <http://www.birpublications.org/doi/abs/10.1259/bjr.75.894.750567a?journalCode=bjr>
7. Mohar A, Frías M, Suchil L, Mora T, Garza JG de la. Epidemiología descriptiva de cánceren el Instituto Nacionalde Cancerología de México. *Salud Publica Mex* [Internet]. Instituto Nacional de Salud Pública; 1997 [cited 2016 Apr 15];39(4). Available from: <http://redalyc.org/articulo.oa?id=10639402>
8. Metasóftica. Registro administrativo de consultas en primera vez. Instituto Nacional de Cancerología. Mexico. DF.; 2010.
9. Engert A. Hodgkin Lymphoma - a Comprehensive Overview. 2nd ed. New York, USA: Springer; 2015.
10. Gobbi PG, Ferreri AJ, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol*. 2013;85(2):216–37.
11. Younes A, Coiffier B. Lymphoma - Diagnosis and treatment. Houston, Texas, USA: Humana Press; 2013.
12. Eichenauer DA, Engert A, Andr?? M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(August 2002):iii70–5.
13. Obeso Fernandez G, Carretero Lopez F, Pérez Corral AM. Manual CTO de Medicina y Cirugía - Hematología. 9na ed. CTO editorial, editor. Grupo CTO. Madrid, España; 2014. 90 p.
14. Evens AM, Blum K. Non- Hodgkin Lymphoma - Pathology, Imaging, and Current Therapy. Columbus, OH USA; 2015.
15. Kasper. Fauci. Hauser. Lono. Jameson. Loscazo. Harrisons Principles of Internal Medicine. 19th ed. Mc Graw Hill. LANGE; 2015. 695-710 p.
16. Concepts C, Armitage JO. Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. 2015;
17. Dreyling M, Williams ME. Rare Lymphomas. 1st ed. Germany: Springer; 2014.
18. Walker JM. Hematological Malignancies - Methods and Protocols. Indianapolis, IN, USA: Humana Press; 2013.
19. Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(26):6400–8.
20. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(27):1–10. Available from: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2013.54.8800>
21. Herrera Gómez Á, Granados García M. Manual de Oncología - Procedimientos médico quirúrgicos. 5a ed. Namendys Silva SA, Meneses Garcia A, de la Garza Salazar JG, Aguilar Ponce JL, Ortega Gutierrez C, editors. Mexico. DF.: Mc Graw Hill. LANGE; 2013. 911-939 p.
22. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Chairman PPC, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin ' s Disease Staging Classification Report of the Committee on Hodgkin ' s Disease Staging Classification. 1971;31(November):1860–1.
23. Lieberman S, Libson E, Maly B, Lebensart P, Ben-Yehuda D, Bloom AI. Imaging-Guided Percutaneous Splenic Biopsy Using a 20- or 22-Gauge Cutting-Edge Core Biopsy Needle for the Diagnosis of Malignant Lymphoma [Internet]. *American Journal of Roentgenology*. American Roentgen Ray Society; 2012 [cited 2016 Apr 15]. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/ajr.181.4.1811025>
24. Vinnicombe SJ, Reznik RH. Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2003 Jun [cited 2016 Apr 15];30 Suppl 1:S42–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709830>
25. Kaplan HS. Essentials of staging and management of the malignant lymphomas. *Semin Roentgenol* [Internet]. 1980 Jul [cited 2016 Apr 15];15(3):219–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6773147>
26. Lupescu IG, Grasu M, Goldis G, Popa G, Gheorghe C, Vasilescu C, et al. Computer tomographic evaluation of digestive tract non-Hodgkin lymphomas. *J Gastrointestin Liver Dis* [Internet]. 2007 Sep [cited 2016 Apr 15];16(3):315–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925928>
27. de Jong PA, van Ufford HMQ, Baarslag H-J, de Haas MJ, Wittebol SH, Quekel LG, et al. CT and 18F-FDG PET for noninvasive detection of splenic involvement in patients with malignant lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. American Roentgen Ray Society; 2009 Mar 23 [cited 2016 Apr 15];192(3):745–53. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/AJR.08.1160>
28. Mack MG, Balzer JO, Straub R, Eichler K, Vogl TJ. Superparamagnetic Iron Oxide-enhanced MR Imaging of Head and Neck Lymph Nodes1. *Radiology* [Internet]. Radiological Society of North America; 2002 Jan 1 [cited 2016 Apr 15];222(1):239–44. Available from: http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2221010225?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
29. van Ufford HMEQ, Kwee TC, Beek FJ, van Leeuwen MS, Takahara T, Fijnheer R, et al. Newly Diagnosed Lymphoma: Initial Results With Whole-Body T1-Weighted, STIR, and Diffusion-Weighted MRI Compared With 18F-FDG PET/CT. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2016 Apr 15];196(3):662–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343511>

30. Gu J, Chan T, Zhang J, Leung AYH, Kwong Y-L, Khong P-L. Whole-body diffusion-weighted imaging: the added value to whole-body MRI at initial diagnosis of lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2016 Apr 15];197(3):W384–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862763>
31. Kwee TC, Akkerman EM, Fijnheer R, Kersten MJ, Zsiros J, Ludwig I, et al. MRI for staging lymphoma: whole-body or less? *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2011 May 20 [cited 2016 Apr 15];33(5):1144–50. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.22549>
32. Abdel-Dayem HM. The role of nuclear medicine in primary bone and soft tissue tumors. *Semin Nucl Med* [Internet]. 1997 Oct [cited 2016 Apr 15];27(4):355–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9364645>
33. Skiest D., Erdman W, Chang W., Oz O., Ware A, Fleckenstein J. SPECT Thallium-201 Combined with Toxoplasma Serology for the Presumptive Diagnosis of Focal Central Nervous System Mass Lesions in Patients with AIDS. *J Infect* [Internet]. 2000 May [cited 2016 Apr 15];40(3):274–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908023>
34. Waxman AD, Eller D, Ashook G, Ramanna L, Brachman M, Heifetz L, et al. Comparison of gallium-67-citrate and thallium-201 scintigraphy in peripheral and intrathoracic lymphoma. *J Nucl Med* [Internet]. 1996 Jan [cited 2016 Apr 15];37(1):46–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8544000>
35. Mansberg R, Wadhwa SS, Mansberg V. Tl-201 and Ga-67 scintigraphy in non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Nucl Med* [Internet]. 1999 Apr [cited 2016 Apr 15];24(4):239–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10466518>
36. Roach PJ, Cooper RA, Arthur CK, Ravich RB. Comparison of thallium-201 and gallium-67 scintigraphy in the evaluation of non-Hodgkin's lymphoma. *Aust N Z J Med* [Internet]. 1998 Feb [cited 2016 Apr 15];28(1):33–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9544384>
37. Kapucu LO, Akyüz C, Vural G, Oguz A, Atasever T, Büyükpamukçu M, et al. Evaluation of therapy response in children with untreated malignant lymphomas using technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med* [Internet]. 1997 Feb [cited 2016 Apr 15];38(2):243–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9025746>
38. Kao CH, Tsai SC, Wang JJ, Ho YJ, Ho ST, Changlai SP. Technetium-99m-sestamethoxyisobutylisonitrile scan as a predictor of chemotherapy response in malignant lymphomas compared with P-glycoprotein expression, multidrug resistance-related protein expression and other prognosis factors. *Br J Haematol*. 2001;113(2):369–74.
39. Lazarowski A, Dupont J, Fernández J, Garay G, Florin A, Solimano J, et al. 99mTechnetium-SESTAMIBI uptake in malignant lymphomas. Correlation with chemotherapy response. *Lymphat Res Biol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2016 Apr 15];4(1):23–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16569203>
40. Song H-C, Lee J-J, Bom H-S, Chung I-J, Kim H-J, Park Y-K, et al. Double-phase Tc-99m MIBI scintigraphy as a therapeutic predictor in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2003 Jun [cited 2016 Apr 15];28(6):457–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12911092>
41. Ferone D, Semino C, Boschetti M, Cascini GL, Minuto F, Lastoria S. Initial staging of lymphoma with octreotide and other receptor imaging agents. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2005 Jul [cited 2016 Apr 15];35(3):176–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098291>
42. Lipp RW, Silly H, Ranner G, Dobnig H, Passath A, Leb G, et al. Radiolabeled octreotide for the demonstration of somatostatin receptors in malignant lymphoma and lymphadenopathy. *J Nucl Med* [Internet]. 1995 Jan [cited 2016 Apr 15];36(1):13–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799065>
43. Lugtenburg PJ, Krenning EP, Valkema R, Oei HY, Lamberts SW, Eijkemans MJ, et al. Somatostatin receptor scintigraphy useful in stage I-II Hodgkin's disease: more extended disease identified. *Br J Haematol* [Internet]. 2001 Mar [cited 2016 Apr 15];112(4):936–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11298588>
44. Edwards CL, Hayes RL. Tumor scanning with 67Ga citrate. *J Nucl Med* [Internet]. 1969 Feb [cited 2015 Jul 6];10(2):103–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5784705>
45. Higasi T, Nakayama Y, Murata A, Sugiyama M, Nakamura K. Clinical evaluation of 67 Ga-citrate scanning. *J Nucl Med* [Internet]. 1972 Mar [cited 2015 Jul 6];13(3):196–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5058236>
46. Lavender JP, Lowe J, Barker JR, Burn JI, Chaudhri MA. Gallium 67 citrate scanning in neoplastic and inflammatory lesions. *Br J Radiol* [Internet]. 1971;44(521):361–6. Available from: <http://www.birpublications.org/doi/abs/10.1259/0007-1285-44-521-361>
47. Emery T, Hoffer P. Siderophore-Mediated Mechanism of Gallium Uptake Demonstrated in the microorganism *Ustilago sphaerogena*. *J Nucl Med*. 1980;21(10):935–9.
48. Tzen KY, Oster ZH, Wagner HN, Tsan MF. Role of iron-binding proteins and enhanced capillary permeability on the accumulation of gallium-67. *J Nucl Med* [Internet]. 1980 Jan [cited 2015 Jul 6];21(1):31–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7356736>
49. Tsan MF, Chen WY, Scheffel U, Wagner HN. Studies on gallium accumulation in inflammatory lesions: I. Gallium uptake by human polymorphonuclear leukocytes. *J Nucl Med*. 1978;19(1):36–43.
50. Tsan M. Studies on gallium accumulation in inflammatory lesions: III. Role of polymorphonuclear leukocytes and bacteria. *J Nucl Med*. 1978;19:492–5.
51. Wagner HN, Tsan M, Johns T, Medical H. Studies on Gallium Accumulation in Inflammatory Lesions: II. Uptake by *Staphylococcus aureus*: Concise Communication. *J Nucl Med*. 1978;19:44–7.
52. Ando A, Ando I, Takeshita M, Hiraki T, Hisada K. Subcellular distribution of gallium-67 in tumor and liver. *Int J Nucl Med Biol* [Internet]. 1982 Jan [cited 2015 Jul 6];9(1):65–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/004707408290078X>
53. Ando A, Ando I, Hiraki T, Takeshita M, Tanabe S, Yamazaki R, et al. 67Ga binding substances in the tumor and liver tissues. *Radioisotopes* [Internet]. 1980 May [cited 2015 Jul 6];29(5):250–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7414017>
54. Ando A, Ando I, Hiraki T, Takeshita M, Hisada K. Mechanism of tumor and liver concentration of 67Ga: 67Ga binding substances in tumor tissues and liver. *Int J Nucl Med Biol* [Internet]. 1983 Jan [cited 2015 Jul 6];10(1):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6223000>
55. Ando A, Ando I, Hiraki T, Hisada K, Nitta K, Ogawa H. 67Ga-binding substances in abscess and normal tissues. *Eur J Nucl*

- Med [Internet]. 1984 Jan [cited 2015 Jul 6];9(7):300–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6236086>
56. Ando A, Ando I, Sanada S, Hiraki T, Hisada K. Tumor and liver uptake models of 67Ga-citrate. *Eur J Nucl Med* [Internet]. 1985 Jan [cited 2015 Jul 6];10(5-6):262–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3157569>
 57. Ando A, Ando I, Hiraki T, Hisada K. 67Ga-binding substances in stomach, small intestine, pancreas, and muscle. *Eur J Nucl Med* [Internet]. 1985 Jan [cited 2015 Jul 6];11(6-7):235–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2934253>
 58. Larson SM, Grunbaum Z, Rasey JS. The role of transferrins in gallium uptake. *Int J Nucl Med Biol* [Internet]. 1981 Jan [cited 2015 Jul 6];8(4):257–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6276311>
 59. Harvey A. Ziessman JPO and JHT. *Nuclear Medicine: The Requisites* [Internet]. 4th ed. Nuclear Medicine. Elsevier; 2014 [cited 2015 Jul 14]. 265-287 p. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323082990000122>
 60. Kocher DC. *A Handbook of Decay Data for Application to Radiation Dosimetry and Radiological Assessments*. 1981.
 61. Tsan MF, Scheffel U. Mechanism of gallium-67 accumulation in tumors. *J Nucl Med* [Internet]. 1986 Jul [cited 2016 Apr 15];27(7):1215–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3522824>
 62. Hoffer P. Status of gallium-67 in tumor detection. *J Nucl Med* [Internet]. 1980 Apr 1 [cited 2016 Apr 15];21(4):394–8. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/21/4/394.long>
 63. Henkin RE, Bova D, L. Dillehay G, Halama JR, Karesh SM, Wagner RH, et al. *Non FDG Tumor Imaging*. Nuclear Medicine. 2nd ed. Philadelphia, Pennsylvania: MOSBY; 2006. p. 1450–64.
 64. Morton KA, Jarboe J, Burke EM. Gallium-67 imaging in lymphoma: tricks of the trade. *J Nucl Med Technol* [Internet]. 2000 Dec [cited 2016 Apr 15];28(4):221–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11142323>
 65. Mird-dose estimate report no. 2. Summary of current radiation dose estimates to humans from 66Ga-, 68Ga-, and 72Ga-citrate. *J Nucl Med*. 1973;14(10):755–6.
 66. Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio J-A, Zhuang H, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* [Internet]. 2003 May 15 [cited 2016 Apr 15];101(10):3875–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531812>
 67. Schiepers C, Filmont J-E, Czernin J. PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2003 Jun [cited 2016 Apr 15];30 Suppl 1:S82–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719922>
 68. Schöder H, Noy A, Gönen M, Weng L, Green D, Erdi YE, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Jul 20 [cited 2016 Apr 15];23(21):4643–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837966>
 69. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer* [Internet]. 2002 Feb 15 [cited 2016 Apr 15];94(4):879–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920454>
 70. Fueger BJ, Yeom K, Czernin J, Sayre JW, Phelps ME, Allen-Auerbach MS. Comparison of CT, PET, and PET/CT for staging of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Mol Imaging Biol* [Internet]. Jan [cited 2016 Apr 15];11(4):269–74. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2693779&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 71. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* [Internet]. 2006 Apr [cited 2016 Apr 15];91(4):482–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16585015>
 72. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KDM, von Schulthess GK, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* [Internet]. 2004 Sep [cited 2016 Apr 15];232(3):823–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273335>
 73. Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomez-Leon N, Coya J, Rodriguez-Vigil B, Madero R, et al. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. *Br J Haematol* [Internet]. 2006 Nov [cited 2016 Apr 15];135(3):293–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032175>
 74. Schöder H, Meta J, Yap C, Ariannejad M, Rao J, Phelps ME, et al. Effect of whole-body (18)F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med* [Internet]. 2001 Aug [cited 2016 Apr 15];42(8):1139–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483671>
 75. Okada M, Sato N, Ishii K, Matsumura K, Hosono M, Murakami T. FDG PET/CT versus CT, MR imaging, and 67Ga scintigraphy in the posttherapy evaluation of malignant lymphoma. *Radiographics* [Internet]. Jan [cited 2016 Apr 15];30(4):939–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20631361>
 76. Goldsmith SJ. Radioimmunotherapy of lymphoma: Bexxar and Zevalin. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2010 Mar [cited 2016 Apr 29];40(2):122–35. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000129980900107X>
 77. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2.2016*. Natl Compr Cancer Netw. 2016;
 78. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Supplement 5):vii78–82.
 79. Aktolun C, Goldsmith SJ. Part II: Malignancies Involving the entire body. *Nuclear Oncology*. 1st editio. Palo alto, California: Wolters Kluwer; 2015.
 80. Hernández Allende R, Banzo I, Quirce R, Pena FJ, Carril JM. [Scintigraphic image in a case of atypical presentation of Burkitt lymphoma. The role of the scintigraphy with 67Ga SPECT in the diagnosis and post-treatment control]. *Rev española Med Nucl* [Internet]. Jan [cited 2016 Apr 15];23(2):119–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15000943>
 81. Ricart Y. La gammagrafía con citrato de 67Ga en el estudio de los linfomas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* [Internet]. Elsevier; 2002 Mar 1 [cited 2016 Apr 15];21(02):85–7. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-medicina-nuclear-e-125-articulo-la-gammagrafia-con-citrato-sup67-supga-13027037>
 82. Chajari M, Lacroix J, Peny A-M, Chesnay E, Batalla A, Henry-Amar M, et al. Gallium-67 scintigraphy in lymphoma: is there a benefit of image fusion with computed tomography? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2002 Mar [cited 2016 Apr 15];29(3):380–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12002715>

83. Álvarez Ruiz S, Rodeño Ortiz de Zárate E, Alonso Colmenares I, Cortés Hernández J, Alcorta P. Efectividad de la gammagrafía con ^{67}Ga en el diagnóstico de recidiva de linfomas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* [Internet]. Elsevier; 2002 Mar 1 [cited 2016 Apr 15];21(02):88–92. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-medicina-nuclear-e-125-articulo-efectividad-gammagrafia-con-sup67-supga-el-13027038>
84. Ketai L, Hartshorne M. Potential uses of computed tomography-SPECT and computed tomography-coincidence fusion images of the chest. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2001 May [cited 2016 Apr 15];26(5):433–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11317024>
85. Palumbo B, Sivolella S, Palumbo I, Liberati AM, Palumbo R. ^{67}Ga -SPECT/CT with a hybrid system in the clinical management of lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2005 Sep [cited 2016 Apr 15];32(9):1011–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15895228>
86. Schillaci O. Hybrid SPECT/CT: a new era for SPECT imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. Springer-Verlag; 2005 Apr 4 [cited 2016 Jul 17];32(5):521–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-005-1760-9>