



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

Instituto Nacional de Cancerología

**“COMPARACIÓN DEL DESEMPEÑO DIAGNÓSTICO DEL PET-CT VS
BIOPSIA DE HUESO EN LA DETECCIÓN DE INFILTRACIÓN A
MÉDULA ÓSEA EN PACIENTES CON LINFOMA Y SU IMPACTO EN EL
TRATAMIENTO”.**

Tesis que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

Presenta:

DRA. TANIA MARCELA AGUADO VÁZQUEZ

Tutor de tesis:

DRA. MYRNA GLORIA CANDELARIA HERNÁNDEZ

Ciudad Universitaria, CDMX. Julio 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIA

A mis padres:

*Por ser el principio de mi historia.
Por haberme llevado de la mano hasta la cima.*

Al amor de mi vida:

*Por compartir mis sueños.
Por hacer de cada día un hermoso regalo.*

A mis pacientes:

*Por su paciencia, por su confianza.
Por recordarme siempre la belleza de mi profesión.*

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	2
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
IV. JUSTIFICACIÓN	19
V. OBJETIVOS	19
A. Objetivo principal	
B. Objetivos secundarios	
VI. MATERIALES Y MÉTODOS	20
A. Diseño del estudio	20
B. Criterios de inclusión	20
Criterios de exclusión	21
C. Características de la biopsia de hueso y PET-CT	21
D. Recolección de la información	22
E. Variables	22
F. Análisis estadístico	23
VII. RESULTADOS	23
VIII. DISCUSIÓN	31
IX. CONCLUSIÓN	39
X. REFERENCIAS	40
XI. ANEXOS	44

I. INTRODUCCIÓN

Los linfomas comprenden un grupo de neoplasias en las que las decisiones terapéuticas y el pronóstico depende en gran medida del estadio de la enfermedad al diagnóstico. Para lograr un estadiaje adecuado, la evaluación de la médula ósea (descartar infiltración de ésta por linfoma) es un paso esencial en el abordaje diagnóstico.

Las guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento de linfomas no Hodgkin, como las establecidas por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), recomiendan la realización de biopsia de hueso en la mayoría de los pacientes al diagnóstico. Sin embargo, con el advenimiento de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET-CT) con ^{18}F -fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG) como parte del estadiaje inicial en estos pacientes, surge la posibilidad de utilizar dicho estudio como alternativa a la biopsia de hueso para la detección de involucro a médula ósea, en particular en el caso del linfoma difuso de células grandes B.

En otros tipos de linfoma como el linfoma de Hodgkin, por ejemplo, el desempeño diagnóstico del PET-CT con FDG para evaluar infiltración a médula ósea ya se ha probado en numerosos estudios, y en la actualidad, la biopsia de hueso en estos pacientes rara vez se realiza.

Este estudio pretende comparar el desempeño diagnóstico del PET-CT con FDG vs la biopsia de hueso para la detección de infiltración a médula ósea, en pacientes con varios tipos de linfoma, que ingresaron al Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2017 y 2018 para abordaje diagnóstico e inicio de tratamiento.

Este estudio representa una contribución importante al avance científico, ya que de resultar equivalentes el PET-CT con FDG y la biopsia de hueso, podría evitarse la morbilidad y limitaciones de un procedimiento como éste para los pacientes y también disminuir los costos de la atención a nivel institucional. De esta manera, se podrían modificar los protocolos de abordaje establecidos para pacientes con linfoma en nuestra institución.

II. MARCO TEÓRICO

Epidemiología de los linfomas en México y en el mundo.

Linfoma de Hodgkin

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia monoclonal de células B, caracterizada por la presencia de células anormales llamadas células de Reed Sternberg. La incidencia de LH en Estados Unidos y el Reino Unido es de 2.7-2.8 por 100 000 habitantes por año, con 1700 casos nuevos diagnosticados en Reino Unido cada año. La enfermedad es más frecuente en hombres que en mujeres; se han visto dos picos de incidencia, el primero en adultos jóvenes (15 a 30 años) y el segundo en personas mayores de 60 años. [1]

En México, hasta el 2003 se reportaron 935 casos, con mayor incidencia en el grupo de varones de 15 a 19 años y en mujeres igual incidencia en los grupos de 15 a 19 y de 20 a 24 años. En el Instituto Nacional de Cancerología, hasta el 2004 representó el 0.8% de los linfomas, con 162 casos diagnosticados de los cuales 88 fueron hombres y 74 mujeres. [2] En un estudio del Hospital Español de México titulado “Linfomas en México, clasificación morfológica y por inmunohistoquímica”, se reportaron 1074 pacientes con linfoma, de los cuales el 15% correspondió a linfoma de Hodgkin; con una prevalencia del 53% en mujeres y 47% en hombres. El subtipo histológico predominante fue esclerosis nodular con 56.6%.

El LH se clasifica en clásico o nodular de predominio linfocítico. Existen cuatro subtipos de LH clásico, los cuales difieren en presentación, epidemiología y manejo: esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y depleción linfocítica. El subtipo histológico que predomina en países desarrollados es esclerosis nodular; mientras que en países en vías de desarrollo predomina el subtipo celularidad mixta.

Linfoma no Hodgkin

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son más frecuentes en adultos que en niños y tienen un incremento gradual con la edad, sobre todo a partir de los 50 años. La edad promedio al diagnóstico es de 45-55 años. En niños la incidencia es baja, tiene predominio

extraganglionar, el 50-70% presentan inmunofenotipo B, es agresivo y se cura en el 70-90% de los casos. En adultos la incidencia es alta, tiene predominio ganglionar, el 70-90% corresponden a inmunofenotipo B, el curso clínico es variable y la tasa de curación es alrededor del 30%. [3] Según Globocan 2012, la tasa de incidencia mundial de LNH en hombres fue de 6 casos por cada 100 000 personas por año y en mujeres fue de 4.1 casos por cada 100 000 personas por año. Los subtipos histológicos más frecuentes son difuso de células grandes B, folicular, de la zona marginal y de células del manto.

Para México, los datos de Globocan 2012 indican una incidencia de 4.7/100 000 para hombres; mientras que para mujeres, se reporta una incidencia de 3.5/100 000. En el estudio del Hospital Español de México previamente mencionado, titulado “Linfomas en México, clasificación morfológica y por inmunohistoquímica”, de los 1074 pacientes con linfoma reportados, el 85% correspondió a linfoma no Hodgkin; con una prevalencia del 54% en hombres y 46% en mujeres. El LNH de células B predominó con un 85.3% mientras que el de células T representó el 14.6%. De los subtipos histológicos del LNH de células B, el 57.6% fueron difusos de células grandes, el 16.8% fueron foliculares, el 4.8% fueron linfoblásticos, el 4.7% de la zona marginal y el 4.5% de células del manto, por mencionar los más frecuentes.

La frecuencia de los subtipos específicos de LNH varía sustancialmente de acuerdo a la región geográfica; por ejemplo, el linfoma de células T asociado con infección por el HTLV1 es mucho más frecuente en el este de Asia que en otras regiones, mientras que el linfoma folicular es más frecuente en el occidente de Europa y Norteamérica. El linfoma difuso de células grandes B es común en todo el mundo. El factor de riesgo mejor establecido para el desarrollo de LNH es la inmunosupresión; por ende los pacientes con VIH tienen aumentado el riesgo de desarrollar LNH de alto grado. Otros pacientes en riesgo son los receptores de trasplante de órgano sólido, aquellos que recibieron quimioterapia a altas dosis con trasplante de progenitores hematopoyéticos, pacientes con enfermedades autoinmunes o con inmunodeficiencias hereditarias. [4]

La clasificación actual de la OMS de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides, describe las diferentes categorías de las neoplasias linfoides y los divide según su linaje (ej. B y T), su morfología y su grado de maduración; apoyándose en inmunofenotipo y citogenética. [5, 6]

Importancia de la evaluación de la médula ósea en neoplasias linfoproliferativas.

La médula ósea es el sitio extraganglionar más comúnmente involucrado en las neoplasias linfoproliferativas y la frecuencia de involucro de la misma, varía de acuerdo con el subtipo de linfoma. [7] Comparados con los linfomas agresivos, los linfomas indolentes como el linfoma de células del manto, linfoma folicular y linfoma de la zona marginal presentan infiltración a médula ósea con mayor frecuencia. [8] **Figura 1.**

SUBTIPO DE LINFOMA NO HODGKIN	% DE INVOLUCRO A MÉDULA ÓSEA
Linfoma de linfocitos pequeños	>75%
Linfoma de células del manto	55-90%
Linfoma folicular	50-60%
Linfoma de la zona marginal esplénico	70-100%
Linfoma de la zona marginal (otros)	30-40%
Linfoma linfoplasmacítico	>80%
Linfoma difuso de células grandes B	20-30%
Linfoma de células grandes B rico en células T	25-60%
Linfoma de Burkitt	>40%
Linfoma de células T hepatoesplénico	>95%

Figura 1. Porcentaje de involucro a médula ósea en los diferentes subtipos de linfoma no Hodgkin.

La evaluación de la médula ósea en pacientes con linfoma provee información importante para la estadificación y la toma de decisiones en cuanto al tratamiento de los pacientes, sobre todo en aquellos tipos de linfoma en los que la terapia local (como radioterapia, por ejemplo) juega un papel importante en etapas clínicas tempranas. Ejemplos de estos casos se han visto en linfoma de Hodgkin, linfoma folicular, linfoma de la zona marginal asociado a MALT y linfoma de células T/NK extraganglionar de tipo

nasal. El involucro a médula ósea puede convertir un linfoma en etapa clínica temprana (I/II) a una etapa clínica avanzada (IV).

Determinar el estatus de la médula ósea es importante también para el pronóstico de los pacientes. El Índice Pronóstico Internacional (IPI) consiste en 5 variables clínicas: edad, niveles de deshidrogenasa láctica en suero, estado funcional, etapa clínica e involucro extraganglionar. De todos estos, el estatus de la médula ósea puede influenciar tanto en la etapa clínica como en involucro extraganglionar. De acuerdo al sistema IPI, el grupo de bajo riesgo muestra una tasa de respuesta completa del 87%, 70% de supervivencia libre de progresión a 5 años y 73% de supervivencia global a 5 años; mientras que el grupo de riesgo intermedio-alto muestra una tasa de respuesta completa del 55%, una supervivencia libre de progresión a 5 años del 49% y supervivencia global a 5 años de 43%. [9]

Aún en linfomas menos frecuentes como el linfoma de células T/NK extraganglionar de tipo nasal, la evaluación de la médula ósea es crucial para la estadificación inicial, la cual dictará la estrategia terapéutica y el pronóstico. Para etapas clínicas tempranas, el uso de radioterapia como monoterapia o bien, combinado con quimioterapia está recomendado; por el contrario, para etapas clínicas avanzadas (III y IV) los regímenes que incorporan dosis altas de quimioterapia que incluyen el uso de l-asparaginasa, gemcitabina, metotrexate e ifosfamida se encuentran indicados. Así mismo, en estos pacientes el involucro a médula ósea predice altas tasas de recaída y pobre supervivencia. [10]

Finalmente, la evaluación de la médula ósea por medio de la biopsia de hueso (unilateral, de cresta iliaca) continúa siendo importante, en algunos escenarios clínicos, aún en linfomas en los que el PET-CT ha venido a reemplazar dicho estudio; tal es el caso del linfoma de Hodgkin con PET-CT negativo para infiltración a médula ósea pero con presencia de citopenias importantes en el hemograma, o bien, el caso del linfoma difuso de células grandes B con PET-CT negativo para infiltración a médula ósea, pero en quien la identificación de una histología discordante que involucre la misma sea relevante para el manejo (ensayos clínicos). [11]

Rol de la biopsia de hueso: morfología, inmunohistoquímica, citometría de flujo y citogenética.

El estándar de oro para la evaluación de infiltración a médula ósea por linfoma es la biopsia de hueso. Se realiza de forma unilateral en la cresta iliaca dorsal, con una aguja ósea (ej. Jamshidi) obteniéndose una muestra en cilindro de 15 a 20mm de largo; dicha muestra se fija, se descalcifica en ácido fórmico y se incluye en parafina. Posteriormente se le realizan los estudios de inmunohistoquímica pertinentes basado en las características histológicas observadas. La biopsia de hueso se utiliza como parte de los estudios de abordaje en la mayoría de los pacientes con linfoma no Hodgkin y en pacientes con linfoma de Hodgkin que no cuentan con PET-CT. [9, 12, 13].

El patrón de infiltración es una característica morfológica clave a considerar al momento de hacer el diagnóstico diferencial en los linfomas. Sin embargo, estos patrones suelen cambiar a lo largo del curso de la enfermedad y en ocasiones pueden ocurrir incluso patrones mixtos en la misma muestra. Se conocen 5 patrones principales de infiltración a médula ósea: focal aleatorio (más común en linfoma de linfocitos pequeños, linfoma de células del manto y linfoma de la zona marginal esplénico), focal paratrabecular (más común en linfoma folicular y linfoma de células del manto), intravascular intrasinusoidal (linfoma de la zona marginal esplénico y linfoma de células T hepatoesplénico), intersticial, difuso y en parches (linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, linfoma anaplásico de células grandes T y linfoma de células T/NK extraganglionar de tipo nasal) y difuso (linfoma de células T periférico NOS y todos los linfomas en general). [14] **Figura 2.**

Es importante señalar que en ocasiones las características histológicas del infiltrado en la médula ósea son discordantes con la histología de la enfermedad extramedular; es por esto que además de la evaluación morfológica, los estudios de inmunohistoquímica se requieren para tener un diagnóstico completo y acertado. En relación a esta cuestión, Sovani et al. encontraron en una serie de 511 pacientes que incluían linfomas de Hodgkin y no Hodgkin (de células B y T) que la discrepancia entre la histología del infiltrado en médula ósea y en tejido extramedular (ganglionar o extraganglionar) se presentó en 30 casos (5.9% de los pacientes); en dos casos, destacaron

combinaciones inusuales como linfoma de Hodgkin en la médula ósea con involucro ganglionar por linfoma de linfocitos pequeños y linfoma de Hodgkin en la médula ósea con linfoma difuso de células grandes B ganglionar. [14] [15] Esto cobra particular importancia en linfoma difuso de células grandes B, ya que se ha visto que la infiltración a médula ósea concordante con la enfermedad extramedular se asocia con peor pronóstico, sin embargo, el impacto de la infiltración a médula ósea con histología discordante no está tan claro en cuanto a desenlaces se refiere. [11].

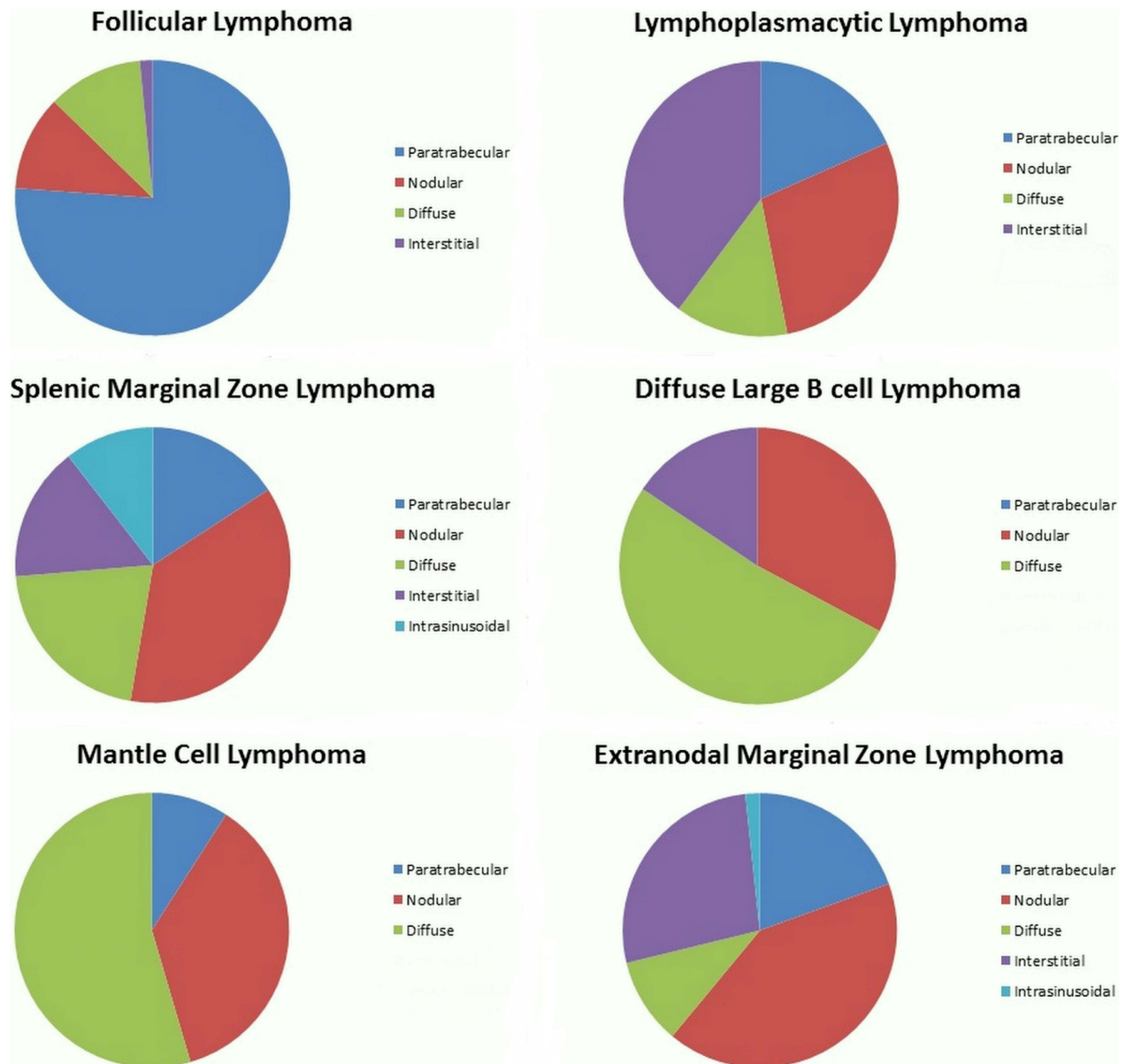


Figura 2. Principales patrones de infiltración a médula ósea por los subtipos de linfoma más comunes que la afectan. Sovani et al. 2014.

Una biopsia de hueso se considera positiva para infiltración por linfoma en presencia de sustitución de las células hematopoyéticas normales por linfocitos. El porcentaje del involucro de la médula ósea se calcula como la extensión de la población linfoide versus la celularidad total de la muestra, posteriormente se pueden aplicar distintos perfiles de inmunohistoquímica de acuerdo a la morfología de las células neoplásicas, al patrón de infiltración y al conocimiento previo de diagnóstico patológico en sitios extramedulares (ganglionar/extraganglionar). [8] **Figuras 3 y 4.**

SUBTIPO	CITOLOGÍA	MORFOLOGÍA	INMUNOHISTOQUÍMICA	PISTA DIAGNÓSTICA
LLP	Núcleos pequeños y redondos	Focal, ocasionalmente difusa	CD20+, CD5+, CD23+, BCL2+, CD43+	BCL2+ puede confundirse con LF
LCM	Núcleos variables: redondos, blásticos o irregulares	Focal, paratrabecular	Ciclina D1+, CD20+, FMC7+, BCL2+, CD5+ (CD5- en 10%)	Patrón leucémico es común
LF	Cromatina densa, núcleo hendido	Paratrabecular	CD20+, CD10+, BCL2+	Discordancia entre MO y ganglios es común
LZME	Varios tamaños	Mixto	Variable, BCL2+, CIG+	Patrón leucémico es común
OTROS LYM	Variable	Mixto	Variable, BCL2+	Infiltrados pueden estar ocultos
LPL	Linfocitos plasmocitoides	Cuerpos de Dutcher	CIG+, células plasmáticas monoclonales	Formación de rouleaux
LDCGB	Células linfoides grandes	Mixto, rara vez patrón intravascular	IGH clonal, BCL2+/-, BCL6+	Discordancia entre MO y ganglios es común
LB	Tamaño intermedio, citoplasma basófilo	Patrón leucémico mezclado con células hematopoyéticas normales	CD43+, BCL2-, EBER +/-	
LL-B	Tamaño variable	Patrón leucémico	CD45débil, CD34+, TdT+, CD10+	Extensión de involucro a MO >25%

Figura 3. Linfomas no Hodgkin de células B en la médula ósea. LLP: linfoma de linfocitos pequeños. LCM: linfoma de células del manto. LZME: linfoma de la zona

marginal esplénico. LYM: linfoma de la zona marginal. LPL: linfoma linfoplasmacítico. LDCGB: linfoma difuso de células grandes B. LB: linfoma de Burkitt. LL-B: linfoma linfoblástico B. LF: linfoma folicular.

SUBTIPO	CITOLOGÍA	MORFOLOGÍA	INMUNOHISTOQUÍMICA	PISTA DIAGNÓSTICA
LCGTA	Inmunoblastos grandes y pleomórficos con infiltración de células plasmáticas	Infiltración heterogénea con hiperplasia hematopoyética	Fenotipo T maduro, CD4+, CD10+, PD1+, CXCL13+	Células T neoplásicas con EBER-, BCL6+, CD3+ sugieren LH
LCTP-NOS	Variable con predominio de células grandes, atípicas	Células pleomórficas mezcladas con células reactivas	CD4+, pérdida de marcadores panT con TCR clonal	Neoangiogénesis y fibrosis reticulínica son comunes
LCGA, ALK+	Células pleomórficas pequeñas a grandes	Células individuales que se confunden con Reed-Sternberg	Fenotipo T maduro, CD30+, TIA+, ALK+, VEB-	Presentación leucémica más común en niños
LL-T	Células blásticas	Células blásticas con escaso citoplasma	Fenotipo T inmaduro	Extensión de involucro a MO >25%

Figura 4. Linfomas no Hodgkin de células T en la médula ósea. LCGTA: linfoma de células grandes T anaplásico. LCTP-NOS: linfoma de células T periférico no especificado. LCGA, ALK+: linfoma de células grandes anaplásico, cinasa de linfoma anaplasico+. LL-T: linfoma linfoblástico T.

La citometría de flujo también es muy útil y puede llegar a ser esencial para el diagnóstico de las manifestaciones leucémicas de los linfomas. La fase leucémica se define por >25% de células linfoides nucleadas en sangre periférica o aspirado de médula ósea. Usualmente las células de linfoma son graficadas como CD45 brillante/SSC bajo por citometría de flujo; sin embargo las células linfoides inmaduras son CD45 intermedio o negativo, TdT+ y CD34+. Los marcadores de linaje en linfocitos son CD19 para linaje B y CD3 para linaje T, así como CD56 para linaje T/NK. La plataforma EuroFlow sugiere que se utilice idealmente un citómetro de 8 colores al

menos para fenotipificar y poder discriminar células linfoides normales, reactivas o malignas. [16]

Por otro lado, otra de las ventajas de obtener una muestra de hueso mediante biopsia, es la posibilidad de realizar estudios de citogenética. Estos estudios pueden proveer información importante para discriminar una médula ósea linfomatosa y predecir el pronóstico en ciertos tipos de linfoma. Por ejemplo, la del(11q) o del(17p) en leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños indica un peor pronóstico y por ende, se deberán considerar tratamientos específicos acorde al mismo.

La hibridación in situ fluorescente (FISH) es particularmente útil para detectar células de linfoma clonales en la médula ósea. Algunas sondas por FISH que se han validado y son de importancia clínica son: del(11q), del(17p) y t(11;14) para leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños; t(14;18) y BCL6 mutado para linfoma folicular; t(11;14) para linfoma de células del manto; t(8;14) y MYC mutado para linfoma de Burkitt y t(11;18) para linfoma de la zona marginal gástrico tipo MALT. [12, 17]

Algunos estudios como el de Wang et al. han estudiado la utilidad de la biopsia de hueso bilateral para evaluar infiltración a médula ósea por linfoma. Dicho estudio concluyó que la evaluación morfológica de la médula ósea de manera bilateral es útil para pacientes con linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin y algunos tumores sólidos como sarcomas; sin embargo, no está indicado realizarla de forma bilateral en el caso de pacientes con mieloma múltiple, leucemias agudas y crónicas, mielodisplasia u otras enfermedades. [18]

La biopsia de hueso es un procedimiento invasivo, que puede resultar en ocasiones en falsos negativos, sobre todo cuando la muestra no es adecuada o la infiltración a médula ósea es focal. También el proceso de descalcificación con ácido que sufre la muestra del hueso puede llevar a algunos falsos negativos en inmunohistoquímica como por ejemplo con el marcador para CD34. [8]

Morbilidad asociada a la biopsia de hueso

Los eventos adversos relacionados a la biopsia de hueso son raros pero pobremente documentados. Como resultado del fallecimiento de un paciente en 2001 por hemorragia retroperitoneal secundaria a una biopsia de hueso, la Sociedad Británica

para la Hematología (BSH) inició un registro anual de eventos adversos secundarios a este procedimiento. Se recolectaron datos de 120 hospitales de 2004 a 2005; el número total de procedimientos fue 20 323, ambos aspirados de médula ósea y biopsias de hueso. Se reportaron 15 eventos adversos que representaron el 0.05% de los procedimientos. La hemorragia fue el evento adverso más común y más serio; otros pacientes presentaron dolor persistente (3 pacientes), síncope (1 paciente), reacción anafiláctica al anestésico local (1 paciente) y fractura ósea en el sitio de la biopsia (1 paciente). [19]

Los datos acumulados indicaron que las neoplasias mieloproliferativas eran un factor de riesgo independiente para hemorragia durante el procedimiento; así como la coagulopatía asociada al paciente con mieloma múltiple. Uno de estos pacientes sufrió una laceración de una de las ramas de la arteria glútea durante el procedimiento, lo cual requirió de transfusión de 10 unidades de concentrado eritrocitario, 4 unidades de plasma fresco y 2 aféresis plaquetarias, junto con la embolización del vaso mencionado por intervención. No hubo asociación clara entre la inexperiencia del operador y la ocurrencia de los eventos adversos. [19]

En otro estudio prospectivo realizado por Lidén et al. en 2009, se evaluó la experiencia en cuanto a dolor se refiere, en pacientes adultos con neoplasias hematológicas que fueron sometidos a biopsia de hueso bajo anestesia local. Ellos encontraron que el 70% presentó dolor durante el procedimiento; 32% de los pacientes calificándolo como severo y 3% como el peor dolor de su vida. La mayoría de los pacientes lo describieron como temporal y transitorio. **Figura 5.**

En el análisis multivariado se relacionaron algunas variables a la incidencia de dolor, como por ejemplo dolor preexistente (pacientes con dolor crónico), ansiedad por el procedimiento per se o bien, por el posible resultado del estudio, y estatus laboral (desempleado). Estos factores de riesgo podrían ser utilizados para identificar a los pacientes que se benefician de alguna intervención complementaria, como el uso de analgesia sistémica pre y post procedimiento. [20]

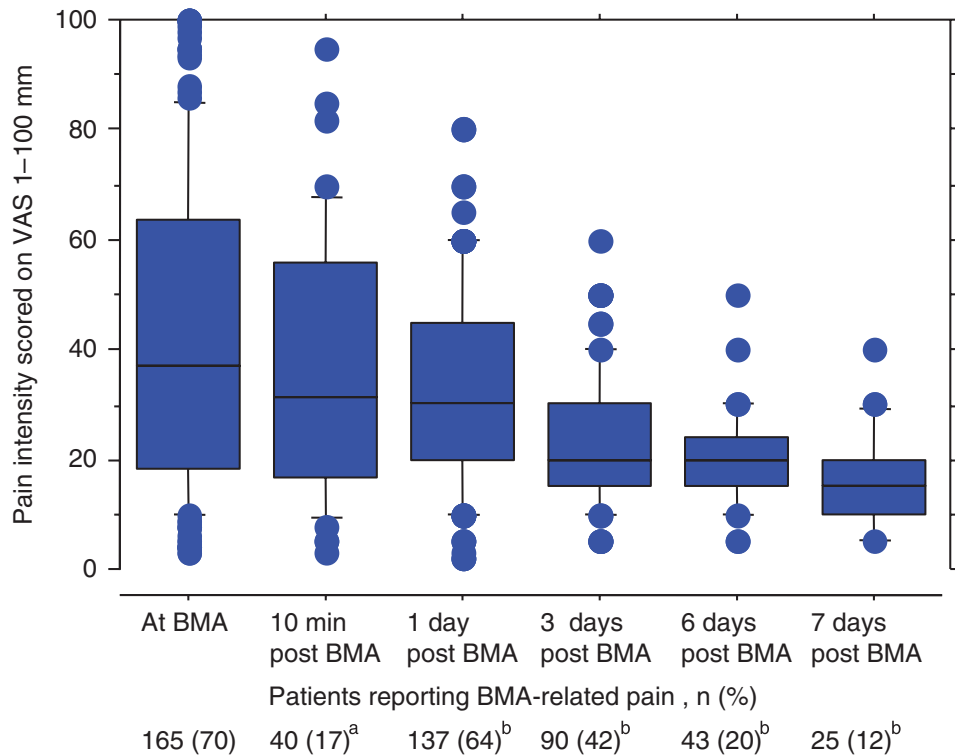


Figura 5. Intensidad del dolor relacionado a la biopsia de hueso durante y posterior al procedimiento en pacientes que reportaron la ocurrencia del mismo. Lidén et al. 2009.

Existen reportes de caso de otros eventos adversos menos frecuentes relacionados con estos procedimientos. Vale la pena mencionar el reportado por Hopkins et al. en 2014, en el cual se presenta el caso de un hombre de 55 años de edad con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B doble hit (con rearrreglos en MYC y BCL2) con infiltración a médula ósea, en quien se documentó la siembra de células neoplásicas en tejido celular subcutáneo, adyacente al sitio de la punción, posterior a una biopsia de hueso de cresta iliaca posterosuperior derecha. [21]

Rol de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET-CT) con ¹⁸F-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG).

Como ya se ha mencionado anteriormente, los linfomas comprenden un grupo de neoplasias en las que el pronóstico y tratamiento dependen en gran medida del estadio

de la enfermedad al diagnóstico. En pacientes con linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, el estadiaje adecuado es necesario para planear un régimen de tratamiento efectivo y minimizar los efectos adversos y toxicidad del mismo. [9, 13, 22] Para lograr esto, es necesaria la evaluación de la médula ósea. Con el advenimiento del PET-CT, se ha revolucionado el estadiaje y evaluación de los pacientes con linfoma.

El estudio PET con FDG puede realizarse como estudio independiente o puede fusionarse con una tomografía computarizada (CT) simultánea en una misma imagen (PET-CT integrado). Esta última modalidad se prefiere, cuando se encuentra disponible, porque permite una localización anatómica más exacta del realce anormal del radiomarcador (^{18}F -FDG). [17]

El PET-CT identifica la localización del realce de los tejidos relacionado con la enfermedad y lo distingue del realce fisiológico y/o de otras causas de realce como infección o inflamación, de acuerdo con la distribución y otras características tomográficas. Es altamente sensible y específico para detectar infiltración por linfoma no Hodgkin en sitios ganglionares y extraganglionares, aunque su habilidad para detección de involucro a médula ósea es variable según el tipo de linfoma. [18] La captación fisiológica de FDG en algunos sitios anatómicos como el anillo de Waldeyer, cerebro, corazón y vía urinaria (excreción) tiende a ser mayor que el “pool” sanguíneo del mediastino y/o el hígado. Además, la captación de FDG puede estar incrementada en el bazo o en la médula ósea posterior a estimulación con quimioterapia o factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G). [23]

PET-CT con FDG como evaluación inicial en los linfomas

El PET-CT inicial sirve para determinar el estadio de la enfermedad al diagnóstico y para proveer un estudio base para determinar posteriormente la respuesta al tratamiento. Se prefiere la modalidad PET-CT integrado para el estadiaje de linfomas conocidos por su avidéz por FDG como el linfoma de Hodgkin, linfoma difuso de células grandes B, el linfoma de Burkitt y algunos linfomas no Hodgkin indolentes como el linfoma folicular. [24] Su utilidad en otros tipos de linfomas con menor avidéz por FDG es variable, por ejemplo, en linfoma de linfocitos pequeños, linfoma linfoplasmacítico,

micosis fungoides y linfomas de la zona marginal. Para estos linfomas indolentes se recomienda el uso de tomografía computarizada para su evaluación y estadiaje.

Varios estudios han investigado la avidéz por FDG de algunos subtipos de linfoma no Hodgkin. En un estudio realizado en un solo centro, se evaluaron 766 estudios PET-CT de pacientes con diferentes tipos de linfoma (Hodgkin y no Hodgkin); de los cuales se encontró al menos un sitio de avidéz en 718 estudios (94%). La avidéz por FDG estuvo presente en todos los casos de linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal ganglionar y linfoma linfoblástico, así como en linfoma difuso de células grandes B (97%) y linfoma folicular (95%). En cambio, la baja avidéz por FDG se observó en linfoma de células T (85%), linfoma de linfocitos pequeños (83%) y linfoma de la zona marginal extraganglionar (55%). [25]

PET-CT con FDG en la detección de infiltración a médula ósea

De acuerdo con la literatura, la forma de distinguir la infiltración a médula ósea en un estudio PET-CT es meramente visual. Algunos autores describen la comparación entre la captación (SUVmax.) de la médula ósea y el hígado, mientras que otros han establecido diferentes tipos de corte de SUVmax. para sospechar involucro de ésta, pero la realidad es que ninguna de estas modalidades se ha estandarizado. [26]

Como ya se ha mencionado, los datos son limitados en cuanto a la habilidad del PET-CT para detectar infiltración a médula ósea por algunos subtipos de linfoma no Hodgkin. Algunos estudios han comparado el desempeño diagnóstico del PET-CT versus la biopsia de hueso (estándar de oro) en pacientes con linfoma. En linfoma difuso de células grandes B, por ejemplo, el PET-CT es altamente específico y más sensible que la biopsia de hueso para la detección de involucro a médula ósea al diagnóstico, pero puede fallar en la detección de involucro difuso o en bajo volumen (10 a 20%) de la médula ósea. [27] En un meta-análisis que incluyó datos de 7 estudios con un total de 654 pacientes con linfoma difuso de células grandes B, el PET-CT resultó con sensibilidad moderada (88.7%) y alta especificidad (99.8%) para la detección de involucro a médula ósea. Aproximadamente 3% de los pacientes con involucro en la biopsia de hueso, tuvieron un PET-CT negativo, mientras que 13% que mostraron involucro de la médula ósea por PET-CT tuvieron una biopsia de hueso negativa. Se

concluye que en pacientes con linfoma difuso de células grandes B, un PET-CT negativo en médula ósea no puede descartar la presencia de involucro de la misma por linfoma, pero la captación de FDG en la médula ósea en el PET, es altamente específica para infiltración linfomatosa de la misma. [28]

En otro estudio de Adams et al. se comparó de forma visual y cuantitativa el PET-CT con FDG versus la biopsia de hueso para diagnosticar infiltración a médula ósea por linfoma de Hodgkin. Se estudiaron 42 pacientes con diagnóstico reciente de linfoma de Hodgkin, con PET-CT y biopsia de hueso al diagnóstico. Se demostró una concordancia perfecta entre el análisis visual del PET-CT y la histopatología en la biopsia de hueso, con sensibilidad, especificidad, VPP y VPN muy cercanos al 100%. También se observó un SUVmax. considerablemente mayor a nivel de la médula ósea en pacientes con biopsia de hueso positiva para infiltración. Este estudio confirma el gran valor diagnóstico del PET-CT con FDG en la detección de enfermedad en médula ósea en pacientes con linfoma de Hodgkin. [29]

Pocos estudios han evaluado el desempeño diagnóstico del PET-CT para evaluar infiltración a médula ósea en subtipos de linfomas menos frecuentes como el linfoma de células T/NK extraganglionar. En un estudio publicado por Zhou et al. se reporta una sensibilidad y especificidad del PET-CT con FDG del 100 y 86% respectivamente; se concluyó que el PET-CT fue capaz de detectar infiltración por linfoma en casos donde la biopsia de hueso resultó negativa y encontró que definir el estatus de la médula ósea por PET-CT tiene un valor pronóstico importante en estos pacientes.[10] De la misma manera, otros estudios están explorando el valor diagnóstico tanto visual como cuantitativo (porcentaje de vóxeles) del PET-CT en otros subtipos de linfoma como linfoma de células del manto, con resultados preliminares interesantes a favor de dicho estudio.[30]

Captación (SUVmax.) del PET-CT en la médula ósea y su correlación con parámetros del hemograma.

Es ampliamente conocido que el ^{18}F -FDG se acumula fisiológicamente en la médula ósea. Aunque esta captación del radiofármaco es moderada en sujetos sanos, en ocasiones la variación es marcada, por ejemplo, en estados de inflamación o infección.

Es importante diferenciar clínicamente la hipercaptación de FDG en la médula ósea debido a infiltración por alguna neoplasia o debido a otras causas secundarias; el entender la fisiología de la médula ósea y del funcionamiento del FDG puede ser de gran ayuda al momento de hacer esta diferenciación.[31]

Debido a que la médula ósea produce constantemente células sanguíneas, la captación medular de FDG puede correlacionar con la actividad hematopoyética; tal es el caso de estados inflamatorios, infecciosos o uso de factores estimulantes de la hematopoyesis. Existen estudios como el de Murata et al. que han investigado la relación entre la captación de FDG y varios parámetros hematológicos. En este estudio se revisaron 48 estudios PET-CT realizados por sospecha de alguna neoplasia y se estudió la correlación del SUVmax. en médula ósea con algunos parámetros clínicos de los pacientes al momento del estudio, como cuenta de leucocitos, eritrocitos totales, hemoglobina, hematocrito y plaquetas. Se encontró que el SUVmax. fue desde 0.6 hasta 3.4 y solo se observó una correlación significativa entre la captación y la cantidad de neutrófilos totales. No se corroboró infiltración a médula ósea por biopsia de hueso. [32] Otro estudio de Adams et al. que incluyó 22 pacientes con linfoma folicular de reciente diagnóstico, se propuso comparar el valor visual y cuantitativo del PET-CT con FDG para la detección de infiltración a médula ósea por linfoma folicular, utilizando la biopsia de hueso como estándar de referencia. Ellos concluyeron que a diferencia de la interpretación visual del PET-CT con FDG, el análisis cuantitativo (SUVmax.) puede ser más útil en el diagnóstico de involucro a médula ósea por linfoma folicular, sin embargo hacen falta estudios más grandes para confirmar dichos hallazgos.[33]

Otros métodos para evaluar infiltración de la médula ósea en pacientes con linfoma.

Debido a las limitaciones de la biopsia de hueso (estándar de oro) que ya se han mencionado en apartados previos, se han investigado otros métodos, que al igual que el PET-CT, son menos invasivos que una biopsia y que también superan sus limitaciones. La resonancia magnética es una modalidad de estudio de imagen, libre de radiación, no invasiva, que provee visualización de la médula ósea con muy alta resolución. Puede ser utilizada para descartar infiltración de la misma por linfoma, dado

que su sensibilidad es suficientemente alta. Yasumoto et al. investigaron el rendimiento diagnóstico de 4 secuencias diferentes: T1, T2, STIR y saturación grasa por difusión, y encontraron que la secuencia de T1 tuvo la sensibilidad más alta (92%) y las secuencias de STIR y saturación grasa por difusión tuvieron la mayor especificidad (92.5% y 92% respectivamente). Algunas limitaciones de la resonancia magnética son el tiempo que consume (debe ser de cuerpo completo o al menos incluir la columna vertebral completa, la pelvis y el fémur), el costo del estudio y la disponibilidad en los centros de atención médica a nivel público. [34]

En un meta-análisis que comparó el rendimiento diagnóstico del PET versus PET-CT versus resonancia magnética (RMN) para diagnosticar infiltración a médula ósea por linfoma, se encontró que el PET-CT tuvo mayor sensibilidad y especificidad que los otros dos estudios; así mismo demostró ser mejor herramienta para el seguimiento de los pacientes y la evaluación de la respuesta al tratamiento. [35]

Recomendaciones de Lugano (*“International Conference on Malignant Lymphoma”*. Lugano, Suiza 2013) para la evaluación inicial de los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin.

Con respecto a la evaluación por imagen y al estudio inicial de la médula ósea en pacientes con linfoma, el consorcio de Lugano recomienda lo siguiente [9]:

- El estudio PET-CT se considera estándar para la evaluación inicial de los linfomas con avidéz para FDG, es decir, todas las histologías excepto el linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, micosis fungoides y linfomas de la zona marginal. A menos que se sospeche de transformación a un linfoma más agresivo. Se deberá reportar dicho estudio conforme a evaluación visual y las imágenes escaladas a una tabla fija de SUV y color, mencionando la localización de todas las zonas de captación del radiofármaco en sitios ganglionares y extraganglionares. Se deberá distinguir del realce fisiológico y de otros patrones de enfermedad de acuerdo con la distribución o características tomográficas.

- En Linfoma de Hodgkin, si se realiza PET-CT, la biopsia de hueso no se encuentra indicada de forma rutinaria. En linfoma difuso de células grandes B, se deberá realizar biopsia de hueso si el PET-CT resulta negativo para involucro de la médula ósea y si la identificación de una histología discordante fuera importante para el manejo del paciente. En todos los demás subtipos de linfoma no Hodgkin, se recomienda realizar una biopsia de hueso unilateral, obteniendo una muestra de 2.5cm y realizar estudios de inmunohistoquímica y citometría de flujo como tamizaje al diagnóstico.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El PET-CT con FDG y la biopsia de hueso son dos estudios que se realizan como parte del protocolo diagnóstico de la mayoría de los pacientes con linfoma en el Instituto Nacional de Cancerología, sin embargo, este último estudio resulta invasivo, doloroso para el paciente y presenta algunas limitaciones técnicas en ocasiones (errores en la toma de la muestra, tamaño y calidad inadecuada). Los patrones de infiltración de la médula ósea (focal o difuso) presentan otra limitación sobre todo para el PET-CT, el cual puede resultar en falsos negativos en pacientes con involucro difuso y enfermedad mínima a este nivel, o en falsos positivos en pacientes con uso reciente de factor estimulante de colonias o procesos infecciosos activos.

Pocos estudios han comparado el desempeño diagnóstico del PET-CT con FDG vs la biopsia de hueso en la detección de infiltración a médula ósea por linfoma en general (todos los tipos); la mayoría de los estudios se han centrado en linfoma de Hodgkin y linfoma difuso de células grandes B. Para responder a esta pregunta clínica, se realiza el presente estudio.

IV. JUSTIFICACIÓN

El involucro de la médula ósea se diagnostica en aproximadamente 50-80% de los linfomas no Hodgkin de bajo grado, en 25-40% de los linfomas no Hodgkin de alto grado y de 5-14% en los linfomas de Hodgkin. Al momento, el estándar de oro para evaluar infiltración a médula ósea en pacientes con linfoma es la biopsia de hueso, sin embargo, ésta puede estar limitada por algunas cuestiones técnicas como errores en la toma de la muestra o la presencia de distintos patrones de infiltración (focal vs difuso) que fallan en revelar la presencia de enfermedad en el sitio preciso de la toma.

Con el advenimiento del PET-CT con FDG, se ha agregado una nueva herramienta alternativa a la biopsia de hueso para evaluar involucro a médula ósea; evitando así la morbilidad y limitaciones de un procedimiento como éste y mejorando la precisión en el diagnóstico y estadificación de estos pacientes, lo cual tendrá un impacto en la selección del tratamiento y en el pronóstico en la mayoría de los casos.

V. OBJETIVOS

A. Objetivo principal

- Comparar el desempeño diagnóstico del PET-CT con FDG vs la biopsia de hueso unilateral en la detección de infiltración a médula ósea en pacientes con linfoma de Hodgkin, linfoma difuso de células grandes B y linfoma folicular.

B. Objetivos secundarios

- Determinar sensibilidad, especificidad, precisión, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del PET-CT con FDG con respecto a la biopsia de hueso (estándar de oro) para la detección de infiltración a médula ósea en pacientes con varios tipos de linfoma.
- Evaluar si existe una relación entre la positividad del PET-CT y/o la biopsia de hueso para infiltración a médula ósea por linfoma, con algunas variables clínicas

como edad, sexo, elevación de deshidrogenasa láctica (DHL), presencia de citopenias y síntomas B al diagnóstico.

- Evaluar la concordancia entre ambos estudios y si dicha detección tuvo impacto en el tratamiento de los pacientes, en los casos en que los estudios fueron discordantes.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohorte, retrospectivo, de un solo centro, en el que se recolectaron datos de 500 pacientes, mediante la revisión de expedientes clínicos en formato electrónico.

Se revisaron los expedientes electrónicos de pacientes con linfoma (Hodgkin y no Hodgkin) de reciente diagnóstico, vírgenes a tratamiento, sesionados en la Unidad Funcional de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) de julio del 2017 a diciembre del 2018. Esto debido a que la mayoría de dichos pacientes cuentan con estudio PET-CT con FDG y biopsia de hueso (unilateral) al diagnóstico, los cuales se han hecho como parte del protocolo diagnóstico de pacientes con linfoma en nuestra institución durante los últimos años.

El estudio fue autorizado por el comité de investigación del Instituto Nacional de Cancerología.

B. Criterios de selección de la población

Criterios de inclusión

Pacientes hombres y mujeres de edad igual o mayor a 16 años, con diagnóstico reciente de linfoma (Hodgkin y no Hodgkin) y hayan sido sesionados en la Unidad Funcional de Hematología del INCAN de julio 2017 a diciembre del 2018. Así mismo, que se les haya solicitado estudio PET-CT con FDG y biopsia de hueso (unilateral) al diagnóstico, con reporte oficial de ambos estudios consignado en el expediente electrónico.

Criterios de exclusión

Pacientes que hayan recibido tratamiento oncológico previamente; que no cuenten con ambos estudios (PET-CT con FDG y biopsia de hueso) al diagnóstico, pacientes que carezcan de reporte oficial de uno o ambos estudios consignado en el expediente electrónico y pacientes con biopsia de hueso no diagnóstica, se excluyeron del análisis.

C. Características de la biopsia de hueso y PET-CT

La biopsia de hueso en todos los pacientes estudiados, se realizó de forma unilateral en la cresta iliaca dorsal, con una aguja ósea (Jamshidi) obteniéndose una muestra en cilindro de 15 a 20mm de largo; dicha muestra se sometió a proceso de fijación, descalcificación en ácido fórmico e inclusión en parafina. Posteriormente se le realizaron los estudios de inmunohistoquímica pertinentes basado en las características histológicas que se observaron en cada muestra.

Para el PET-CT los pacientes presentaron ayuno previo al estudio de al menos 6 horas, con niveles de glucosa sérica $<150\text{mg/dL}$ al tiempo de la administración de un bolo intravenoso de $^{18}\text{F-FDG}$ (mediana, 370 MBq, rango de 333.0 a 407.0 MBq). La adquisición de las imágenes se obtuvieron posterior a los $60 \pm 10,0$ min tras la inyección del trazador (rango 50-70 min) para permitir la biodistribución fisiológica y captación del mismo, tiempo durante el cual el paciente se mantuvo en reposo, hidratado y aislado de estímulos externos. Este estudio se realizó a todos los pacientes en un equipo Biograph mCT (Siemens Medical Solutions). Se realizó una TAC de baja dosis (130 keV, 80 mAs) de toda el área que cubre el PET (desde la calota hasta medio muslo) para corregir la atenuación, con adquisición en fase contrastada. Tras la realización de la TAC, los datos del PET se adquirieron en 8 camas aproximadamente a 2 min por posición de cama en modo 3D con una matriz de 256×256 , con colimación electrónica para flúor 18. Los datos de emisión fueron corregidos por aleatorización, tiempo muerto, dispersión y atenuación y reconstruidos de forma iterativa mediante algoritmo "ordered-subsets expectation maximization" (6 iteraciones, 16 subconjuntos), seguidos de un filtro gaussiano de suavizado posreconstrucción (5 mm en un grosor máximo de la mitad), finalmente fusionadas en una estación de trabajo Leonardo (Siemens) equipada

con el software Syngo v.2009 (Siemens). El involucro a médula ósea se evaluó de forma visual.

D. Recolección de información

Se solicitó a la Unidad Funcional de Hematología, la lista de expedientes de pacientes con diagnóstico reciente de linfoma, que acudieron por primera vez al INCAN, desde julio 2017 a diciembre del 2018.

Se realizó la revisión del expediente electrónico por medio de la plataforma INCANET y se recolectaron los datos de las variables a estudiar en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel versión 16.23 (Anexo A).

E. Variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
Año	Numérica	2017-2018
Expediente	Numérica	Numérica
Nombre	Categórica	Iniciales
Sexo	Categórica, dicotómica	Hombre Mujer
Edad	Numérica	Años
Diagnóstico histológico	Categórica	Diagnósticos varios
Aumento en la DHL	Categórica, dicotómica	Sí No
Citopenias	Categórica	Anemia, neutropenia, trombocitopenia
Síntomas B	Categórica, dicotómica	Sí No
Etapa clínica por PET-CT	Numérica	I, II, III, IV
Etapa clínica final	Numérica	I, II, III, IV
Positividad de PET-CT en médula ósea	Categórica, dicotómica	Sí No
Positividad de biopsia de hueso	Categórica, dicotómica	Sí No
Cambio en el tratamiento	Categórica, dicotómica	Sí No

F. Análisis estadístico

Primeramente, se realizó estadística descriptiva; las variables cuantitativas se expresaron en mediana y rango para las variables numéricas y en frecuencia y porcentaje para las categóricas. Las variables numéricas se compararon mediante prueba U de Mann-Whitney y las categóricas mediante prueba exacta de Fisher cuando fueron dicotómicas y mediante prueba de chi cuadrada cuando no lo fueron.

Considerando la biopsia de hueso (BMO) como estándar de oro, se evaluó el rendimiento diagnóstico del PET-CT para detectar infiltración a médula ósea. Para las subpoblaciones de los principales tipos histológicos encontrados, se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), precisión y sus intervalos de confianza convencionales. Los intervalos de confianza para las razones de verosimilitud positiva (RV+) y negativa (RV-) se calcularon mediante una transformación logarítmica y el método delta (teoría de distribución asintótica).

Mediante regresión logística se realizó análisis univariado y multivariado de factores predictores para infiltración a médula ósea y para tener un resultado positivo sugerente de infiltración a médula ósea en el PET/CT. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. El análisis de datos se realizó utilizando el software libre R.

VII. RESULTADOS

Características de la población

Se incluyeron un total de 500 pacientes con diagnóstico de linfoma. El tipo histológico más común fue el linfoma difuso de células grandes B en 42.4% de los casos, seguido del linfoma de Hodgkin clásico en 20.4% y del linfoma folicular en 11.2%. En la **tabla 1** se describe la proporción de todos los tipos histológicos encontrados.

La mediana de edad fue 53 años y 52.8% fueron hombres. Los síntomas B se manifestaron en 59.6% de los pacientes y 71.4% debutó con un estadio clínico

avanzado de la enfermedad de acuerdo con la clasificación de Ann Arbor (etapa clínica III y IV). Con respecto a las mediciones de laboratorio, 42.5% presentaba anemia, 3.0% neutropenia, 6.8% trombocitopenia, 4.4% alguna combinación de bicitopenia, 1.8% pancitopenia y 42.9% una DHL elevada. Del total de los pacientes, el 17.0% presentó infiltración a médula ósea por biopsia de hueso (BMO) y 28.0% tuvieron un PET-CT positivo para infiltración a médula ósea. Al comparar las características basales entre los pacientes con linfoma de Hodgkin y con linfoma No Hodgkin, la edad, la presencia de anemia y las etapas clínicas al diagnóstico resultaron con diferencia significativa (mediana de edad de 35 años versus 57 años, $p < 0.001$; presencia de anemia en el 53.4% versus 39.6%). El resto de las características clínicas y de laboratorio se resumen en la **tabla 2**.

Detección de infiltración a médula ósea

Para el análisis del desempeño diagnóstico del PET-CT para la detección de infiltración a médula ósea, solo 355 pacientes contaban con un estudio PET-CT realizado y una biopsia de hueso concluyente. La distribución de los pacientes de acuerdo con su resultado de PET-CT y biopsia de hueso (estándar de oro) para infiltración a médula ósea por linfoma se muestran en la **tabla 3**.

De manera global, la sensibilidad estimada para el PET-CT fue de 74.1%, la especificidad de 80.1%, el VPP de 42.2%, el VPN de 94.1%, la RV+ de 3.73, la RV- de 0.32 y la precisión de 79.2%. En la **tabla 4** se describe el desempeño diagnóstico del PET-CT en las subpoblaciones de pacientes con linfoma de Hodgkin (LH), linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), linfoma folicular (LF) y otros linfomas no Hodgkin (LNH). La mejor precisión (83.3%) se alcanzó en la subpoblación de pacientes con linfoma no Hodgkin diferente de LDCGB y LF. Estos resultados por subtipo de linfoma se discutirán más adelante en el presente trabajo.

Predictores para infiltración a médula ósea

Cada característica clínica y de laboratorio al diagnóstico se evaluó como predictor para infiltración a médula ósea (BMO+) como se describe en la **tabla 5**. Posterior al análisis multivariado, la presencia de síntomas B, neutropenia y trombocitopenia fueron factores independientes para infiltración a médula ósea con razones de momios ajustadas de 2.44, IC 95% (1.19, 4.99), 5.64, IC 95% (1.32, 24.08) y 4.12, IC 95% (1.66, 10.26), respectivamente.

Además, las características basales fueron evaluadas como predictores para PET-CT positivo (para infiltración a médula ósea) como se resume en la **tabla 6**. La presencia de síntomas B, trombocitopenia y estapa clínica avanzada de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor, permanecieron significativos en el análisis multivariado con razones de momios ajustados de 2.96, IC 95% (1.73, 5.05), 2.75, IC 95% (1.17, 6.48) y 19.22, IC 95% (5.90, 62.66), respectivamente.

Factores relacionados con resultados discordantes

Setenta y cuatro pacientes tuvieron resultados discordantes entre la biopsia de hueso (BMO) y el PET-CT para infiltración a médula ósea, teniendo 15 pacientes una BMO positiva y PET-CT negativo y 59 la combinación opuesta. Después de comparar las características basales entre estos grupos, solo la proporción de pacientes con neutropenia y alguna combinación de bicitopenia resultaron significativamente mayores en el grupo con BMO positiva y PET-CT negativo comparado con el grupo contrario (13.3% versus 0% y $p = 0.039$ para ambos factores). Las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con resultados discordantes de PET-CT y BMO se resumen en la **tabla 7**. La discrepancia entre BMO y PET-CT para infiltración a médula ósea no se asoció con un cambio en el tratamiento de manera significativa (40.0% versus 44.1%, $p = 1.000$).

Tabla 1. Tipo histológico de los linfomas estudiados

Diagnóstico histológico	n (%)
Linfoma de Hodgkin	
Linfoma de Hodgkin clásico	102 (20.4)
Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico	1 (0.2)
Linfoma No Hodgkin	
Linfoma difuso de células grandes B (DCGB)	212 (42.4)
Linfoma DCGB primario cutáneo tipo pierna	3 (0.6)
Linfoma DCGB primario mediastinal	7 (1.4)
Linfoma DCGB primario de sistema nervioso central	1 (0.2)
Linfoma asociado a serosas (PEL)	1 (0.2)
Linfoma plasmablastico	10 (2.0)
Linfoma de Burkitt	11 (2.2)
Linfoma folicular	56 (11.2)
Linfoma de células del manto	16 (3.2)
Linfoma de la zona marginal esplénico	1 (0.2)
Linfoma de la zona marginal extraganglionar tipo MALT	20 (4.0)
Linfoma linfoplasmacítico	1 (0.2)
Linfoma de células B no clasificable (zona gris)	1 (0.2)
Linfoma de células T/NK extraganglionar tipo nasal	34 (6.8)
Micosis Fungoides	1 (0.2)
Linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo	1 (0.2)
Linfoma T periférico NOS	9 (1.8)
Linfoma angioinmunoblástico	1 (0.2)
Linfoma anaplásico de células grandes T ALK+	1 (0.2)
Linfoma anaplásico de células grandes T ALK-	5 (1.0)
Linfoma de la zona marginal ganglionar	4 (0.8)
Linfoma linfoblástico T	1 (0.2)

Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio

	Total (N = 500)	Linfoma de Hodgkin (N = 103)	Linfoma no Hodgkin (N = 397)	Valor P†
Hombres, n (%)	264 (52.8)	50 (48.5)	214 (53.9)	0.376
Edad (años), mediana (rango)	53, (16 – 93)	35, (17 – 83)	57, (16 – 93)	< 0.001
Síntomas B, n (%)	298 (59.6)	69 (67.0)	229 (57.7)	0.092
Anemia §, n (%)	211 (42.5)	55 (53.4)	156 (39.6)	0.014
Neutropenia §, n (%)	15 (3.0)	2 (1.9)	13 (3.3)	0.747
Trombocitopenia §, n (%)	34 (6.8)	5 (4.9)	29 (7.4)	0.511
Bicitopenia §, n (%)	22 (4.4)	1 (1.0)	21 (5.3)	0.060
Pancitopenia §, n (%)	6 (1.2)	2 (1.9)	4 (1.0)	0.609
DHL elevada §, n (%)	213 (42.9)	37 (35.9)	176 (44.7)	0.118
Etapa clínica ¥, n (%)				
I	51 (10.3)	3 (2.9)	48 (12.2)	< 0.001
II	91 (18.3)	26 (25.2)	65 (16.5)	
III	84 (16.9)	28 (27.2)	56 (14.2)	
IV	271 (54.5)	46 (44.7)	225 (57.1)	
Etapa clínica avanzada (≥ III)	355 (71.4)	74 (71.8)	281 (71.3)	1.000
BMO positiva £, n (%)	63 (17.0)	10 (17.2)	53 (16.9)	1.000
PET-CT positivo ¨, n (%)	130 (28.0)	30 (30.3)	100 (27.4)	0.614

DHL: Deshidrogenasa láctica, BMO: Biopsia de hueso. PET-CT: Tomografía por emisión de positrones. †Valor P obtenido mediante prueba exacta de Fisher para las variables categóricas dicotómicas, mediante prueba de chi cuadrada para las variables categóricas no dicotómicas y mediante prueba U de Mann-Whitney para las variables numéricas. §Resultado de laboratorio disponible en 497 individuos. ¥Etapa clínica evaluada en 497 pacientes. £Biopsia de hueso concluyente en solo 371 sujetos. ¨PET/CT realizado en 464 pacientes.

Tabla 3. Detección de infiltración a médula ósea

	BMO (+)	BMO (-)	Total
Todos los casos			
PET-CT (+)	43	59	102
PET-CT (-)	15	238	253
Total	58	297	355
Casos de LH			
PET-CT (+)	9	13	22
PET-CT (-)	1	35	36
Total	10	48	58
Casos de LDCGB			
PET-CT (+)	12	27	39
PET-CT (-)	7	108	115
Total	19	135	154
Casos de LF			
PET-CT (+)	11	7	18
PET-CT (-)	3	26	29
Total	14	33	47
Otros LNH			
PET-CT (+)	11	12	23
PET-CT (-)	4	69	73
Total	15	81	96

LH: Linfoma de Hodgkin. LNH: Linfoma No Hodgkin. LDCGB: Linfoma Difuso de Células Grandes B. LF: Linfoma folicular. BMO: Biopsia de hueso. PET-CT: Tomografía por emisión de positrones.

Tabla 4. Desempeño diagnóstico del PET-CT para infiltración de médula ósea

	Global (N = 355)	LH (N = 58)	LDCGB (N = 154)	LF (N = 47)	Otros LNH (N = 96)
Índices de clasificación					
Sensibilidad (%), IC 95%	74.1, (62.9, 85.4)	90.0, (71.4, 100.0)	63.2, (41.5, 84.8)	78.6, (57.1, 100.0)	73.3, (51.0, 95.7)
Especificidad (%), IC 95%	80.1, (75.6, 84.7)	72.9, (60.3, 85.5)	80.0, (73.3, 86.7)	78.8, (64.8, 92.7)	85.2, (77.4, 92.9)
Valores predictivos					
VPP (%), IC 95%	42.2, (32.6, 51.7)	40.9, (20.4, 61.5)	30.8, (16.3, 45.3)	61.1, (38.6, 83.6)	47.8, (27.4, 68.2)
VPN (%), IC 95%	94.1, (91.2, 97.0)	97.2, (91.9, 100.0)	93.9, (89.5, 98.3)	89.7, (78.6, 100.0)	94.5, (89.3, 99.7)
Razones de verosimilitud					
RV+, IC 95%	3.73, (2.84, 4.91)	3.32, (2.00, 5.52)	3.16, (1.95, 5.11)	3.70, (1.82, 7.55)	4.95, (2.70, 9.06)
RV-, IC 95%	0.32, (0.21, 0.50)	0.14, (0.02, 0.89)	0.46, (0.25, 0.83)	0.27, (0.10, 0.75)	0.31, (0.13, 0.73)
Precisión (%), IC 95%	79.2, (74.9, 83.4)	75.9, (64.8, 86.9)	77.9, (71.4, 84.5)	78.7, (67.0, 90.4)	83.3, (75.9, 90.8)

Tabla 5. Factores predictores para infiltración a médula ósea (BMO+)

Análisis	Univariado			Multivariado		
	RMc	IC 95%	P	RMa	IC 95%	Valor P
Hombre	0.94	(0.54, 1.62)	0.817			
Edad (1 = 1 año)	1.01	(0.99, 1.03)	0.166			
Síntomas B	2.92	(1.53, 5.60)	0.001	2.44	(1.19, 4.99)	0.015
Anemia	1.99	(1.15, 3.45)	0.014	1.27	(0.69, 2.32)	0.446
Neutropenia	9.47	(2.68, 33.42)	< 0.001	5.64	(1.32, 24.08)	0.020
Trombocitopenia	7.02	(3.07, 16.08)	< 0.001	4.12	(1.66, 10.26)	0.002
DHL elevada	2.14	(1.23, 3.71)	0.007	1.72	(0.95, 3.11)	0.071
Etapa clínica avanzada (≥ III)	9.6x10 ⁷	(0, ∞)	0.986			

RMc: razón de momios cruda, RMa: razón de momios ajustada.

Table 6. Factores asociados a PET-CT positivo para infiltración a médula ósea

Análisis Factor	Univariado			Multivariado		
	RMc	IC 95%	Factor	RMc	IC 95%	Valor P
Hombre	1.19	(0.79, 1.79)	0.399			
Edad (1 = 1 año)	1.01	(0.99, 1.02)	0.064			
Síntomas B	4.42	(2.70, 7.23)	< 0.001	2.96	(1.73, 5.05)	< 0.001
Anemia	2.44	(1.61, 3.69)	< 0.001	1.50	(0.94, 2.40)	0.091
Neutropenia	1.96	(0.67, 5.76)	0.221			
Trombocitopenia	4.01	(1.86, 8.66)	< 0.001	2.75	(1.17, 6.48)	0.020
DHL elevada	2.11	(1.41, 3.16)	< 0.001	1.18	(0.74, 1.87)	0.483
Etapa clínica avanzada (≥ III)	26.30	(8.2, 84.41)	< 0.001	19.22	(5.90, 62.66)	< 0.001

RMc: razón de momios cruda, RMa: razón de momios ajustada.

Tabla 7. Características clínicas y de laboratorio en los pacientes con resultados discordantes de PET-CT y BMO

	Total (N = 74)	BMO positiva y PET-CT negativo (N = 15)	BMO negativa y PET-CT positivo (N = 59)	Valor P
Hombres, n (%)	41 (55.4)	7 (46.7)	34 (57.6)	0.563
Edad (años), mediana (rango)	58.5, (16 – 87)	65, (34 – 82)	57, (16 – 87)	0.083
Síntomas B, n (%)	58 (78.4)	10 (66.7)	48 (81.4)	0.291
Anemia, n (%)	40 (54.1)	7 (46.7)	33 (55.9)	0.572
Neutropenia, n (%)	2 (2.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	0.039
Trombocitopenia, n (%)	1 (1.4)	1 (6.7)	0 (0.0)	0.203
Bicitopenia, n (%)	2 (2.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	0.039
Pancitopenia, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
DHL elevada, n (%)	41 (55.4)	9 (60.0)	32 (54.2)	0.776
Etapa clínica, n (%)				
I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.374
II	3 (4.1)	0 (0.0)	3 (5.1)	
III	4 (5.4)	0 (0.0)	4 (6.8)	
IV	67 (90.5)	15 (100.0)	52 (88.1)	
Etapa clínica avanzada (≥ III)	71 (95.9)	15 (100.0)	56 (94.9)	1.000
Cambio en el tratamiento, n (%)	32 (43.4)	6 (40.0)	26 (44.1)	1.000

DHL: Deshidrogenasa láctica, BMO: Biopsia de hueso. PET-CT: Tomografía por emisión de positrones. †Valor P obtenido mediante prueba exacta de Fisher para las variables categóricas

dicotómicas, mediante prueba de chi cuadrada para las variables categóricas no dicotómicas y mediante prueba U de Mann-Whitney para la variable numérica.

VIII. DISCUSIÓN

La Unidad Funcional de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología recibe al año alrededor de 300 pacientes con diagnóstico de linfoma, vírgenes a tratamiento. Hasta hace algunos años, a todos estos pacientes se les realizaba PET-CT con FDG y biopsia de hueso como parte del protocolo diagnóstico. **Figura 6.** En la actualidad, y conforme a lo establecido por las guías clínicas tanto americanas (NCCN) como Europeas (ESMO) para el diagnóstico y tratamiento de los linfomas, se han seleccionado aquéllos pacientes que se benefician de una biopsia de hueso y aquellos que, conforme a resultados de PET-CT, pueden prescindir de la misma. [12, 13, 17, 22] Lo anterior en pacientes con linfoma de Hodgkin y linfoma difuso de células grandes B, ya que en el resto de los linfomas aún no hay suficiente evidencia que respalde la sustitución de la biopsia de hueso por PET-CT. Esta interrogante es precisamente lo que nos llevó a la realización de este estudio.

La limitante principal para el uso del PET-CT con FDG para la estadificación inicial de los linfomas, como en la mayoría de los centros, es el costo. Por otro lado, la biopsia de hueso es un procedimiento invasivo y presenta como limitante la variabilidad en la muestra obtenida y el que ésta sólo evalúa una pequeña región de la médula ósea. Estos son los principales problemas que han impulsado a los clínicos a evaluar otras alternativas para establecer el estatus de la médula ósea con respecto a la enfermedad. Como ya se ha mencionado en los antecedentes, en linfomas de Hodgkin y en LDCGB, se considera válido omitir la biopsia de hueso en caso de tener un PET-CT con FDG positivo para dicho hallazgo. En el caso contrario, se reserva sólo en caso de presencia de citopenias (linfoma de Hodgkin) o en caso de que la discordancia histológica sea importante para pronóstico o tratamiento (LDCGB).

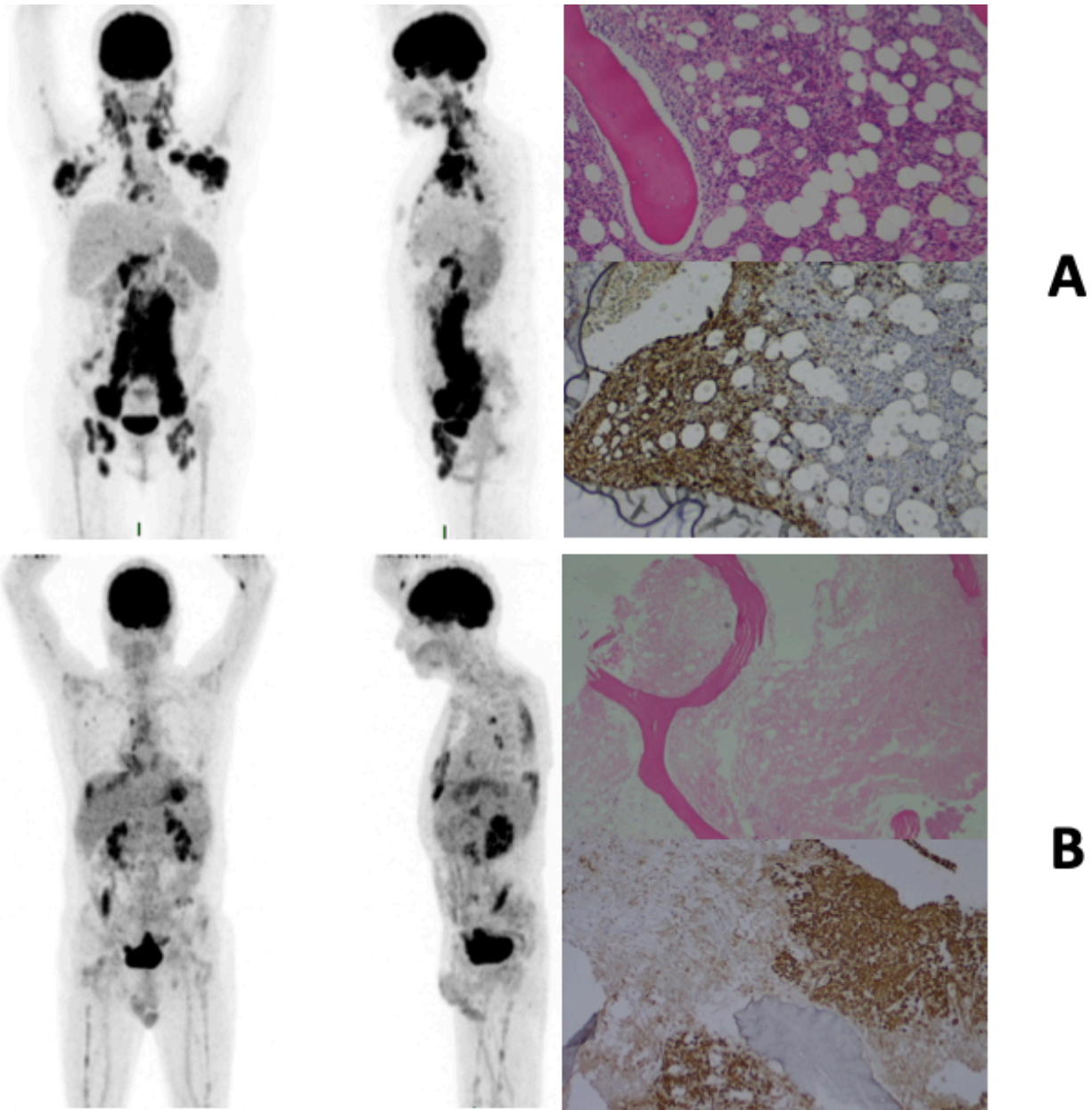


Figura 6. Estudios concordantes. Paciente A con PET-CT positivo para infiltración a médula ósea de forma difusa y BMO con infiltración paratrabecular por proceso linfoproliferativo B maduro CD20+. Paciente B con PET-CT positivo para infiltración a médula ósea de forma focal y BMO con infiltración por linfoma difuso de células grandes B CD20+ y necrosis extensa. *Fotografías cortesía del departamento de medicina nuclear y hematopatología, INCAN.*

La desventaja de la mayoría de los estudios que se han realizado para evaluar el desempeño diagnóstico del PET-CT para detectar infiltración a médula ósea es que han sido estudios retrospectivos y reportan resultados muy variados. En un meta-análisis de Pakos et al. sobre la utilidad del PET-CT con FDG en la evaluación de la médula ósea para estadificación de pacientes con linfoma, se resumen los resultados de 13 estudios que comprendieron un total de 587 pacientes. Comparado con la biopsia de hueso, la sensibilidad y especificidad del PET-CT fue de 51 y 91% respectivamente. En el análisis de subgrupos, la biopsia de hueso mostró mejor sensibilidad en linfoma de Hodgkin (76%) y en linfomas no Hodgkin agresivos, mientras que el PET-CT resultó en falsos negativos en más de 2/3 de los pacientes con infiltración a médula ósea por biopsia en linfomas más indolentes. [36]

En nuestro estudio, de manera global, la sensibilidad estimada para el PET-CT fue de 74.1%, la especificidad de 80.1%, el VPP de 42.2%, el VPN de 94.1%, la RV+ de 3.73, la RV- de 0.32 y la precisión de 79.2%. El desempeño diagnóstico del PET-CT para la detección de infiltración a médula ósea en los diferentes tipos de linfoma, se discute a continuación.

Linfoma de Hodgkin

En este estudio, la sensibilidad del PET-CT en la detección de infiltración a médula ósea en pacientes con linfoma de Hodgkin fue de 90%, la especificidad de 72.9%, el VPP de 40.9%, VPN de 97.2%, con razones de verosimilitud positiva y negativa de 3.32 y 0.14 respectivamente. Estos resultados, comparables a los reportados en la literatura internacional, apoyan la recomendación de omitir la biopsia de hueso en pacientes con PET-CT positivo para infiltración a médula ósea. Por otro lado, en esta cohorte encontramos que aquellos pacientes con PET-CT negativo y biopsia de hueso positiva para infiltración, resultaron significativas variables clínicas como la presencia de citopenias y síntomas B; por tanto debería considerarse complementar el abordaje con biopsia de hueso unilateral en pacientes con linfoma de Hodgkin que tengan PET-CT negativo y presencia de citopenias (con o sin síntomas B) en el hemograma al diagnóstico.

Linfoma difuso de células grandes B

En los pacientes con linfoma difuso de células grandes B, el PET-CT tuvo una sensibilidad de 63.2%, especificidad de 80%, VPP de 30.8%, VPN de 93.9%, con razones de verosimilitud positiva y negativa de 3.16 y 0.46 respectivamente; con un tamaño de muestra aceptable. Estas cifras resultan un poco por debajo de lo reportado en la bibliografía en cuanto a sensibilidad de se refiere. Es por esto que aparte de la recomendación de guías internacionales de realizar biopsia de hueso en pacientes con LDCGB con PET-CT negativo para infiltración a médula ósea, sólo en quienes la discordancia histológica pudiera ser importante para pronóstico o tratamiento, también sería prudente recomendar realizar biopsia de hueso en pacientes con PET-CT positivo en médula ósea (EC IV), que de otro modo serían etapas clínicas tempranas I y II que se beneficiaran de tratamientos menos agresivos.

En los pacientes con PET-CT negativo para infiltración a médula ósea, que se clasifican como etapa clínica IV por involucro a otro órgano, sólo deberá realizarse biopsia de hueso para evaluar discordancia histológica, como ejemplo los pacientes en ensayos clínicos en quienes esta discrepancia pudiera representar un cambio en la conducta terapéutica.

Linfoma folicular

En este estudio la precisión del PET-CT para diagnóstico de infiltración a médula ósea por linfoma folicular fue de 78.7%, más alta incluso que en el subgrupo de pacientes con linfoma de Hodgkin (75.9%). En cuanto a los índices diagnósticos encontramos una sensibilidad de 78.6% y especificidad de 78.8%, con VPP, VPN y razones de verosimilitud positiva y negativa de 61.1%, 89.7%, 3.7% y 0.27 respectivamente. La subpoblación de pacientes con linfoma folicular, representó sólo un 11.2% de la muestra, por lo que los resultados deben tomarse con reserva.

Otra observación interesante es que el rendimiento diagnóstico del PET-CT en linfoma folicular fue mejor que en linfoma difuso de células grandes B (contrario a lo reportado en la literatura); sin embargo creemos que en este caso, esta diferencia puede ser debido a un sesgo de selección, ya que de los 145 pacientes que se eliminaron en nuestro estudio por no tener ambos estudios con resultado concluyente, la mayoría (58)

eran linfomas difusos de células grandes B y la mayoría de estos tenía un estudio positivo para infiltración a médula ósea (ya sea PET-CT o BMO). Por el contrario, la gran parte de los linfomas foliculares contaban con PET-CT y BMO (sólo 9 pacientes se excluyeron por falta de dichos estudios). De cualquier forma, estos resultados invitan a estudiar más a fondo el rendimiento diagnóstico de este estudio en una cohorte más grande de pacientes con linfoma folicular en específico, y así poder emitir una recomendación válida a favor del PET-CT para la evaluación de la médula ósea en estos pacientes.

Otros linfomas no Hodgkin

En este grupo incluimos varios subtipos de linfomas no Hodgkin como linfoma de células T/NK extraganglionar de tipo nasal (6.8%), linfoma de la zona marginal extraganglionar tipo MALT (4%), linfoma de células del manto (3.2%), linfoma de Burkitt (2.2%), linfoma plasmablastico (2%), linfoma T periférico NOS (1.8%) entre otros (20 subtipos en total).

Debido a que la mayoría de estos subtipos de linfomas no Hodgkin, de manera individual representaron menos del 1% de la muestra total, y esto complicaba la comparación con lo reportado en otras cohortes (Anexo E), decidimos analizarlos juntos como “otros LNH”; en este subgrupo, llama la atención que el desempeño diagnóstico del PET-CT fue bastante bueno, con sensibilidad de 73.3%, especificidad de 85.2%, VPP de 47.8%, VPN de 94.5%, con razones de verosimilitud positiva y negativa de 4.95 y 0.31 respectivamente. De hecho, la mejor precisión del estudio (83.3%) se alcanzó en esta subpoblación de pacientes; sin embargo, resulta muy aventurado recomendar la sustitución de la biopsia de hueso por PET-CT para la evaluación de la médula ósea en estos pacientes, debido a las limitaciones del estudio en cuanto al tamaño de esta población en específico. De igual manera, debemos recordar el hecho de que muchos de estos linfomas infiltran la médula ósea de forma difusa, no focal; y que el PET-CT puede fallar en detectar infiltración linfomatosa en estas situaciones. En estos pacientes, consideramos que la recomendación de realizar biopsia de hueso con inmunohistoquímica/citometría de flujo al diagnóstico, continúa vigente.

Nuestros resultados en general son similares a los reportados por Fuster et al. en 2006, en donde evaluaron el valor del PET-CT con FDG en la detección de infiltración linfomatosa de la médula ósea en pacientes con linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. En esta serie, el PET-CT resultó más sensible y específico (76 y 92% respectivamente) que la biopsia de hueso en ambos tipos de linfoma, excepto por el linfoma folicular. [37]

Un meta-análisis subsecuente de 7 estudios (n=654) publicado por Adams et al. confirmó el valor diagnóstico del PET-CT con FDG para la detección de infiltración a médula ósea en pacientes con linfoma difuso de células grandes B de reciente diagnóstico. Los estimados de sensibilidad y especificidad fueron 88.7% (95% IC 82.5-93.3) y 99.8% (95% IC 98.8-100), respectivamente. [33]

En cuanto a los factores predictores para infiltración a médula ósea, solo encontramos que la presencia de síntomas B, neutropenia y trombocitopenia fueron factores independientes para biopsia de hueso positiva, con razones de momios ajustadas de 2.44, IC 95% (1.19, 4.99), 5.64, IC 95% (1.32, 24.08) y 4.12, IC 95% (1.66, 10.26), respectivamente. En cambio, la presencia de síntomas B, trombocitopenia y etapa clínica avanzada de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor fueron evaluadas como predictores para PET-CT positivo. En el estudio publicado por Murata et al. solo se observó una correlación significativa entre la captación aumentada en el PET-CT a nivel de la médula ósea y la cantidad de neutrófilos totales. [32]

Nuestra tasa de discordancia de 20% (74 de 355 pacientes) entre PET-CT y biopsia de hueso en la detección de infiltración a médula ósea es similar a la reportada por Hong et al. donde la tasa fue de 19%. [38] Algunas explicaciones para esta discrepancia pueden ser mala calidad de la muestra de hueso obtenida, fallas inherentes a su procesamiento (falsos negativos de algunos marcadores a causa del proceso de descalcificación), infiltración focal de la médula ósea lejos de la cresta iliaca que se puncionó, entre otras. La discrepancia entre BMO y PET-CT para infiltración a médula ósea no se asoció con un cambio en el tratamiento de manera significativa (40.0% versus 44.1%, $p = 1.000$); esto principalmente porque la mayoría de los pacientes ya tenían una etapa clínica avanzada (III o IV) independientemente del involucro de la médula ósea, por tanto el tratamiento no cambió. **Figura 7.**

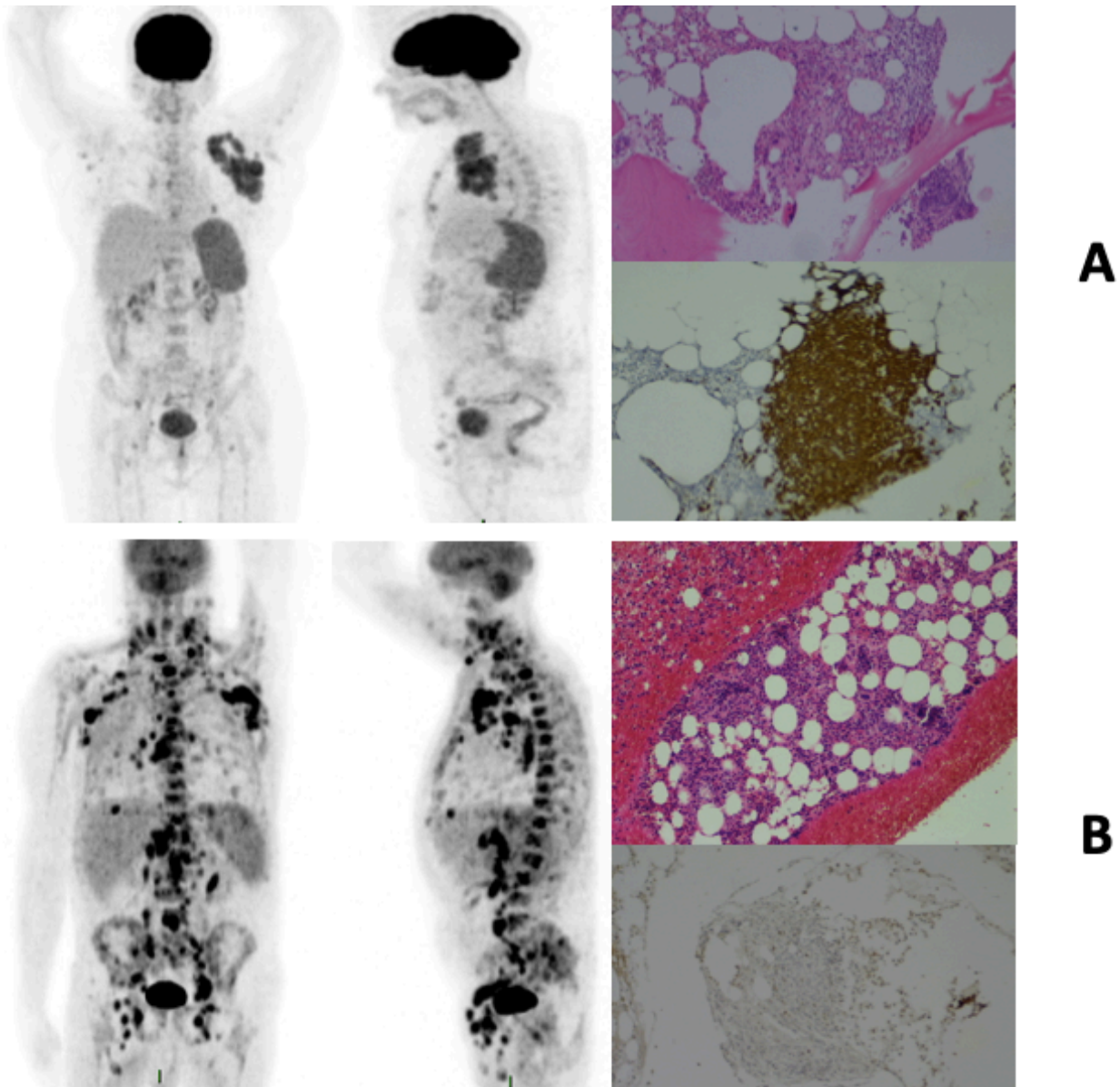


Figura 7. Estudios discordantes. Paciente A con PET-CT negativo para infiltración a médula ósea y BMO con infiltración nodular y focal por linfoma de células del manto CD5+. Paciente B con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, con PET-CT positivo para infiltración a médula ósea de forma focal y BMO hemorrágica, sin infiltración neoplásica aparente, negativa para CD30. *Fotografías cortesía del departamento de medicina nuclear y hematopatología, INCAN.*

Este estudio tiene algunas limitaciones. Primero, la naturaleza retrospectiva del mismo, que nos impide el control sobre las variables clínicas de los pacientes y los estudios (reportes de PET-CT realizados por diferentes especialistas en medicina nuclear, reportes de patología realizados por diferentes patólogos, etc.). También la inhabilidad de realizar biopsia de hueso dirigida a sitios focales de captación detectada por PET-CT para confirmación histológica de este hallazgo, situación que sí se ha evaluado en otros estudios. Segundo, la gran cantidad de pacientes que se excluyeron del análisis del desempeño diagnóstico del PET-CT por no contar con biopsia de hueso concluyente y viceversa (sólo 355 de 500 pacientes contaban con ambos estudios). Tercero, la gran mayoría de la población de este estudio se encuentra representada por linfoma difuso de células grandes B, linfoma de Hodgkin y linfoma folicular; el resto de los linfomas de manera individual representan menos del 1% de la muestra total, lo que hace imposible establecer conclusiones acerca del valor diagnóstico del PET-CT en cada uno de ellos (uno de los objetivos secundarios). (Anexo E).

Para futuros estudios sería interesante evaluar el patrón de infiltración a médula ósea por PET-CT (focal vs difuso) y correlacionar dicha infiltración con la supervivencia de los pacientes. También se podría evaluar la intensidad de la captación (SUVmax.) y su correlación con los hallazgos histopatológicos en la biopsia de hueso. Idealmente estos datos deberán ser validados en estudios prospectivos, con el objetivo de contribuir a la realización guías clínicas para el abordaje y manejo del paciente con linfoma, que se adecuen a las posibilidades de cada institución y su presupuesto, sin descuidar el manejo óptimo de los pacientes.

IX. CONCLUSIÓN

Este estudio retrospectivo, de un solo centro, concluye que el PET-CT interpretado por especialistas tiene un excelente desempeño diagnóstico para detectar infiltración a médula ósea tanto en linfoma de Hodgkin como en linfoma no Hodgkin.

De acuerdo con nuestros resultados, en este centro en específico, se recomienda realizar biopsia de hueso a pacientes con linfoma de Hodgkin, sólo en caso de PET-CT negativo para infiltración a médula ósea con presencia de citopenias (trombocitopenia y neutropenia) y con síntomas B. En cuanto a linfoma difuso de células grandes B, se recomienda realizar biopsia de hueso en pacientes con PET-CT positivo para involucro a médula ósea, que de otro modo serían etapas clínicas tempranas I y II (sensibilidad curiosamente baja en nuestro centro) y en pacientes con PET-CT negativo solamente en caso de que la identificación de una histología discordante fuera importante para el manejo del paciente (pacientes en ensayos clínicos), esto particularmente importante en pacientes que ya tengan una etapa clínica IV por involucro a otro órgano, en los que el hallazgo de linfoma en la médula ósea no cambiaría el tratamiento.

En todos los demás subtipos de linfoma no Hodgkin, incluyendo linfoma folicular, se recomienda realizar una biopsia de hueso unilateral, obteniendo una muestra de 2.5cm como dictan las recomendaciones internacionales, y realizar estudios de inmunohistoquímica/citometría de flujo como tamizaje al diagnóstico. En estos pacientes no hay evidencia suficiente que apoye el uso del PET-CT en lugar de la biopsia de hueso para la evaluación del estatus de la médula ósea y en nuestra cohorte representaron una pequeña proporción, por lo que los resultados deben tomarse con reserva.

X. REFERENCIAS

1. Townsend, W. and D. Linch, *Hodgkin's lymphoma in adults*. Lancet, 2012. **380**(9844): p. 836-47.
2. al., L.e., *Oncoguía. Linfoma de Hodgkin*. Cancerología, 2011. **6**: p. 133-138.
3. al., L.e., *Oncoguía. Linfoma No Hodgkin*. Cancerología, 2011. **6**: p. 139-152.
4. Shankland, K.R., J.O. Armitage, and B.W. Hancock, *Non-Hodgkin lymphoma*. Lancet, 2012. **380**(9844): p. 848-57.
5. Swerdlow SH, C.E., Harris NL, et al., *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 2008, Lyon: IARC Press.
6. Swerdlow, S.H., et al., *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2375-90.
7. Cortes-Romera, M., et al., *Bone marrow evaluation in initial staging of lymphoma: 18F-FDG PET/CT versus bone marrow biopsy*. Clin Nucl Med, 2014. **39**(1): p. e46-52.
8. Park, Y., et al., *Assessment of bone marrow involvement in patients with lymphoma: report on a consensus meeting of the Korean Society of Hematology Lymphoma Working Party*. Korean J Intern Med, 2016. **31**(6): p. 1030-1041.
9. Cheson, B.D., et al., *Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification*. J Clin Oncol, 2014. **32**(27): p. 3059-68.
10. Zhou, Z., et al., *Evaluation of bone marrow involvement in extranodal NK/T cell lymphoma by FDG-PET/CT*. Ann Hematol, 2015. **94**(6): p. 963-7.
11. Sehn, L.H., et al., *Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP*. J Clin Oncol, 2011. **29**(11): p. 1452-7.
12. *B-Cell Lymphomas*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), May 6, 2019. **Version 3.2019**

13. Eichenauer, D.A., et al., *Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2018. **29**(Supplement_4): p. iv19-iv29.
14. Sovani, V., et al., *Bone marrow trephine biopsy involvement by lymphoma: review of histopathological features in 511 specimens and correlation with diagnostic biopsy, aspirate and peripheral blood findings*. J Clin Pathol, 2014. **67**(5): p. 389-95.
15. Adams, H.J. and T.C. Kwee, *Do not abandon the bone marrow biopsy yet in diffuse large B-cell lymphoma*. J Clin Oncol, 2015. **33**(10): p. 1217.
16. Paone, G., et al., *Bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: correlation between FDG-PET uptake and type of cellular infiltrate*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(5): p. 745-50.
17. Tilly, H., et al., *Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2015. **26 Suppl 5**: p. v116-25.
18. Wang, J., et al., *Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy*. Cancer, 2002. **94**(5): p. 1522-31.
19. Bain, B.J., *Morbidity associated with bone marrow aspiration and trephine biopsy - a review of UK data for 2004*. Haematologica, 2006. **91**(9): p. 1293-4.
20. Liden, Y., et al., *Procedure-related pain among adult patients with hematologic malignancies*. Acta Anaesthesiol Scand, 2009. **53**(3): p. 354-63.
21. Hopkins, E., et al., *Subcutaneous seeding of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma from staging bone marrow biopsy*. Br J Haematol, 2014. **166**(5): p. 635.
22. *Hodgkin Lymphoma*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), April 9, 2019. **Version 1.2019**.
23. Adams, H.J., et al., *Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary?* Ann Oncol, 2014. **25**(5): p. 921-7.

24. Berthet, L., et al., *In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy.* J Nucl Med, 2013. **54**(8): p. 1244-50.
25. Weiler-Sagie, M., et al., *(18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients.* J Nucl Med, 2010. **51**(1): p. 25-30.
26. El Karak, F., et al., *PET/CT Scanner and Bone Marrow Biopsy in Detection of Bone Marrow Involvement in Diffuse Large B-Cell Lymphoma.* PLoS One, 2017. **12**(1): p. e0170299.
27. Jackson, A.E., et al., *The utility of restaging bone marrow biopsy in PET-negative patients with diffuse large B-cell lymphoma and baseline bone marrow involvement.* Am J Hematol, 2014. **89**(9): p. 865-7.
28. Adams, H.J., et al., *FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41**(3): p. 565-74.
29. Adams, H.J., et al., *Bone marrow FDG-PET/CT in Hodgkin lymphoma revisited: do imaging and pathology match?* Ann Nucl Med, 2015. **29**(2): p. 132-7.
30. Morgan, R., et al., *Positron Emission Tomography-based Analysis Can Accurately Predict Bone Marrow Involvement With Mantle Cell Lymphoma.* Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2018. **18**(11): p. 731-736.
31. Adams, H.J., et al., *Diffusely increased bone marrow FDG uptake in recently untreated lymphoma: incidence and relevance.* Eur J Haematol, 2015. **95**(1): p. 83-9.
32. Murata, Y., et al., *Correlations between 18F-FDG uptake by bone marrow and hematological parameters: measurements by PET/CT.* Nucl Med Biol, 2006. **33**(8): p. 999-1004.
33. Adams, H.J.A., et al., *Utility of quantitative FDG-PET/CT for the detection of bone marrow involvement in follicular lymphoma: a histopathological correlation study.* Skeletal Radiology, 2014. **43**(9): p. 1231-1236.
34. Hoane, B.R., et al., *Detection of lymphomatous bone marrow involvement with magnetic resonance imaging.* Blood, 1991. **78**(3): p. 728-38.

35. Wu, L.M., et al., *18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Radiol, 2012. **81**(2): p. 303-11.
36. Pakos, E.E., A.D. Fotopoulos, and J.P. Ioannidis, *18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis*. J Nucl Med, 2005. **46**(6): p. 958-63.
37. Pelosi, E., et al., *FDG-PET in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management*. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **52**(1): p. 9-16.
38. Hong, J., et al., *Role of FDG-PET/CT in detecting lymphomatous bone marrow involvement in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma*. Ann Hematol, 2012. **91**(5): p. 687-695.

XI. ANEXOS

A. Hoja de recolección de datos.

AÑO	EXPEDIENTE	NOMBRE	EDAD	SEXO	HISTÓLOGO	DHL	CITOPENIAS	SINTOMAS B	EC POR PET-CT	EC FINAL	PET-CT + (MO)	AMMO + (MO)	CAMBIO TX
2018													
2018													
2018													
2018													
2018													
2018													
2018													

B. Sistema de estadificación de Ann Arbor (LH).

ETAPA CLÍNICA	DESCRIPCIÓN
I	Una sola región ganglionar o estructura linfoide como bazo, timo o anillo de Waldeyer.
II	Dos regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.
III	Varias regiones ganglionares de ambos lados del diafragma.
IV	Enfermedad difusa o diseminada con involucro de órganos extraganglionares, con o sin linfadenopatía.
Otras consideraciones:	A: Ausencia de síntomas B B: Presencia de síntomas B E: Extraganglionar contiguo X: enfermedad voluminosa

C. Sistema de estadificación de Lugano

ETAPA CLÍNICA	DESCRIPCIÓN
I	Una sola región ganglionar o estructura linfoide como bazo, timo o anillo de Waldeyer.
II	Dos regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.
III	Varias regiones ganglionares de ambos lados del diafragma.
IV	Enfermedad difusa o diseminada con involucro de órganos extraganglionares, con o sin linfadenopatía.
Otras consideraciones:	No se utilizan los sufijos A, B y X ya que los síntomas B en LNH no son pronósticos y en lugar de enfermedad voluminosa, Lugano utiliza el diámetro en cm.

D. Definición de síntomas B

SÍNTOMAS B
Fiebre de más de 38°C.
Pérdida de peso inexplicable de >10% del peso corporal en 6 meses.
Sudoración nocturna.

E. Frecuencia de infiltración a médula ósea en varios tipos de linfomas:

Comparación entre dos cohortes.

Tipo de linfoma	Frecuencia de BMO (+) (Park et al. 2016) %	Pacientes INCAN BMO (+) %	Pacientes INCAN PET-CT (+) %
LH	4-10	17	30
LDCGB	20-30	10	25
LF	50-60	26.7	35.7
Otros ejemplos de LNH			
Linfoma de linfocitos pequeños	>75	-	-
Linfoma de células del manto	55-90	56.2	50
Linfoma de la zona marginal esplénico	70-100	100	0
Linfoma de la zona marginal extraganglionar tipo MALT	30-40	5	5
Linfoma linfoplasmacítico	>80	100	100
Linfoma de Burkitt	>40	18.1	45.4
Linfoma T hepatoesplénico.	>95	-	-

BMO: Biopsia de hueso. INCAN: Instituto Nacional de Cancerología. LH: Linfoma de Hodgkin. LNH: Linfoma No Hodgkin. LDCGB: Linfoma Difuso de Células Grandes B. LF: Linfoma folicular.