

Dr. Héctor Murrieta González,¹
 Dr. Alberto Villalobos Prieto,²
 Dr. Sigfrido E. García Correa¹

Linfoma: Aspectos clínicos y de imagen

RESUMEN

Introducción: Los linfomas se originan del tejido linfoide donde la mayoría de las células corresponden a linfocitos B y T. Thomas Hodgkin describió los primeros casos de linfoma en el año 1832. Los linfomas se dividen en dos grandes grupos: linfoma de Hodgkin y linfoma No Hodgkin. El linfoma No Hodgkin muestra un incremento en la incidencia global a nivel mundial.

Etiología: Se sabe que algunos tipos de virus juegan un papel en la etiología de los linfomas, lo mismo que diferentes tipos de estado de inmunosupresión.

Histopatología: El conocimiento de la histopatología y la

extensión de la enfermedad son factores determinantes tanto para la elección de la terapéutica como para fines pronósticos.

Los linfomas pueden originarse en prácticamente cualquier sitio del organismo.

En términos generales el linfoma de Hodgkin sigue un patrón de diseminación más ordenado, a diferencia del linfoma No Hodgkin.

Una vez establecido el diagnóstico es importante determinar la extensión de la enfermedad y para este fin los métodos de imagen seccional juegan un papel importante.

Conclusiones: La evaluación de la respuesta a tratamien-

to se lleva a cabo con los métodos de imagen seccional. La introducción reciente de la PET-CT ha hecho más precisa la estadificación, la evaluación de respuesta a tratamiento y la detección de recurrencia. Es fundamental que el Radiólogo conozca los aspectos más relevantes de esta neoplasia puesto que su participación es determinante en el abordaje multidisciplinario de los pacientes con linfoma.

Palabras clave: Linfoma de Hodgkin, linfoma No Hodgkin, histopatología.

continúa en la pág. 82

¹De la División de Radiología e Imagen y ²Hemato-Oncólogo de The American British Cowdray Medical Center, I.A.P. Sur 136 No. 116, Col. Las Américas, C.P. 01120, México, D.F.
 Copias (copies): Dr. Héctor Murrieta González E-mail: hmurrietag@hotmail.com

Introducción

El tejido linfoide se localiza en muchos sitios del cuerpo y consta de varios tipos de células que forman parte del sistema inmune, las cuales trabajan juntas para defender al organismo de infecciones. La mayoría de las células en el tejido linfoide son linfocitos y hay dos tipos: Los linfocitos B (células B) y los linfocitos T (células T), ambos tipo celulares pueden dar lugar a un linfoma, siendo más comunes los linfomas de células B que los de células T. Los linfocitos B protegen al cuerpo contra gérmenes produciendo anticuerpos que atacan a las bacterias o virus y atraen otras células del sistema inmune para rodear y destruir los gérmenes ligados a los anticuerpos, estos anticuerpos también atraen proteínas sanguíneas que pueden destruir bacterias.

Hay muchos tipos de linfocitos T cada uno con una función específica. Por ejemplo, algunos reconocen sustancias específicas encontradas en células infectadas por virus y las destruyen. Otros pueden liberar sustancias llamadas citoquinas que atraen otros tipos de linfocitos para digerir las células infectadas. También pueden destruir algunos tipos de células neoplásicas. Algunos juegan un papel para impulsar o detener la actividad de otras células del sistema inmune.

En el año de 1832, Thomas Hodgkin presentó los hallazgos de autopsia de siete pacientes con ganglios y bazo aumentados de tamaño, asimismo, asumió que se trataba de una afección linfática independiente mas que de un proceso inflamatorio o infeccioso y que tenía origen en los ganglios linfáticos localizados a lo largo del paquete vascular del cuello, tórax y abdomen.^{1,2}

En 1875 Sir Samuel Wilks fue el primero en relacionar el nombre de Thomas Hodgkin a la enfermedad que describió como caso de aumento de tamaño de

ABSTRACT

Introduction: Lymphomas are originated from lymphoid tissue where most cells correspond to B and T lymphocytes. Thomas Hodgkin described the first cases of lymphoma in the year 1832. The lymphomas are divided into two large groups: Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin Lymphoma. Non-Hodgkin's lymphoma shows an increase in the overall incidence at world-wide level.

Etiology: It is already known that some types of viru-

ses play a role in the lymphomas etiology, as well as different types of immune-suppression status.

Histopathology: Histopathology and disease spread knowledge are vital factors for choosing therapeutic and forecasting purposes. Lymphomas can originate from virtually any place on the body. In general terms, Hodgkin Lymphoma follows a more orderly spread pattern unlike non-Hodgkin's lymphoma. Once diagnosis is established, it is important to determine the extent of the disease and for this purposes, sectional imaging methods play an important role.

Conclusions: The evaluation of the response to treatment is carried out with the methods of sectional imaging. Recent PET-CT introduction has made the staging, evaluation of treatment response and detection of recurrence more accurate. Crucially, radiologist should learn the most relevant aspects of this neoplasia since his participation is determining in the multidisciplinary approach of patients with lymphoma.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, non Hodgkin's lymphoma, histopathology.

las glándulas linfáticas y el bazo o enfermedad de Hodgkin y fue también el primero en describir los síntomas asociados a la enfermedad como anemia, pérdida de peso y fiebre.³ En 1878 Greenfield fue el primero en publicar ilustraciones de las células gigantes patognómicas de esta enfermedad, realizando en 1898 Dorothy Reed y Carl Sternberg las descripciones microscópicas definitivas, motivo por el cual estas células se nominan con sus apellidos.^{4,5}

Muchos estudios han mostrado que la llamada enfermedad de Hodgkin en realidad es un verdadero linfoma y muchos de los patólogos prefieren utilizar el término linfoma de Hodgkin (LH). La célula característica que define al LH es la de Reed-Sternberg, la cual es una célula grande binucleada. Estas células y sus variantes son una minoría de población que representan del 0.1 al 1% del tejido afectado, que se caracteriza por un infiltrado heterogéneo con células gigantes mononucleares y multinucleares típicas, en un fondo inflamatorio compuesto de estroma, linfocitos, histiocitos, eosinófilos y monocitos. En el LH clásico las células gigantes son llamadas de Reed- Sternberg.

En el pasado el LH se asoció a la tuberculosis y se pensó que era una forma especial de enfermedad granulomatosa. Recientemente se ha demostrado que las células de Reed-Sternberg derivan de los centros germinales de Linfocitos B y se asemejan a verdaderas células malignas.⁶

Observaciones sugieren que el LH puede representar la consecuencia de una infección por un agente

común que lleva a LH después de un periodo de latencia prolongado.⁷ Numerosos factores como los síntomas clínicos de fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso y hallazgos de laboratorio como incremento de velocidad de sedimentación globular e incremento de las concentraciones séricas de citoquinas inflamatorias, apuntan en dirección de una patogénesis infecciosa o inflamatoria.⁸

Epidemiología

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan del tejido hematopoiético y linfoides. Se dividen en dos grandes grupos: Linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma No Hodgkin (LNH), de éstos el LNH muestra un incremento en la incidencia global a nivel mundial, tan sólo en Estados Unidos de América (EUA), desde principios de los años 70s a la fecha, este tipo de linfoma ha aumentado en aproximadamente 73%.⁹ En tanto que la incidencia del LH se ha mantenido prácticamente estable en este mismo periodo.

La incidencia del LH ha permanecido constante en países industrializados en 4 por 100,000, en tanto que la del LNH se ha incrementado y es ahora el sexto cáncer más común con una incidencia de 14 por 100,000. Esto es debido al mayor refinamiento de las técnicas citológicas, inmunohistológicas y moleculares, que ofrecen una mayor discriminación entre los subtipos de LH y LNH.¹⁰

En EUA, en el 2007, se diagnosticaron 8,190 casos de LH y 61,190 de LNH, con una mortalidad de 1,070 casos en LH y 18,660 casos en LNH.¹¹

En México, en el 2001, se reportaron 102,657 casos de tumores malignos, de los cuales 800 correspondieron a LH y 3,848 a LNH.¹²

El pico máximo de incidencia del LH es bimodal, el primer pico se encuentra en el grupo de edad entre 20 y 30 años, identificándose un segundo pico en pacientes por arriba de los 50 años de edad. La incidencia del LNH se incrementa exponencialmente con la edad después de los 20 años. Los diferentes subtipos de linfoma conocidos van a diferir en frecuencia entre la población pediátrica y adulta. En la población pediátrica los linfomas linfoblásticos de células precursoras B y T, así como el linfoma de Burkitt son los más frecuentes. Los linfomas con edad de distribución menos típica incluyen el linfoma mediastinal de células grandes tipo B que tiene un pico de incidencia entre los 25 y 35 años, así como el linfoma de células del Manto y los indolentes que son más comunes por arriba de los 60 años.

En cuanto al género hay un ligero predominio de LNH y LH en hombres sobre las mujeres con una relación 1.1-1.4:1.

En relación con la raza el linfoma es más frecuente en blancos que en negros o asiáticos.

Algunos tipos de linfoma como los de células T o células NK son más frecuentes en países orientales.

Etiología

En algunos de los tipos de LNH se conoce que los virus juegan un papel en su etiología. El virus de Epstein-Barr (EBV) es uno de los más importantes en este sentido; este virus puede dar origen a procesos linfoproliferativos en pacientes con inmunodeficiencias congénitas, con inmunosupresión prolongada post-trasplante, en pacientes que reciben quimioterapia (QT) de mantenimiento y en aquellos que reciben terapia inmunosupresora para el tratamiento de trastornos de la colágena. Este virus también se ha encontrado en el LH, sobre todo en el tipo de celularidad mixta. Los pacientes que han padecido mononucleosis infecciosa tienen un mayor riesgo de desarrollar LH.

El virus linfotrófico humano tipo 1 (HTLV1) está asociado con el linfoma de células T del adulto, el cual es endémico en el este de África, el Caribe, suroeste de Japón y Nueva Guinea.

El herpes virus humano 8 (HHV-8) se ha relacionado con un tipo raro de linfoma confinado a las cavidades serosas del cuerpo y se presenta con mayor frecuencia en pacientes HIV (virus de la inmunodeficiencia humana) positivos.

Se ha visto relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y el linfoma gástrico tipo MALT (tumor linfoide asociado a mucosas).

La inmunosupresión se ha asociado con el desarrollo de linfoma. En enfermedades autoinmunes como la

tiroiditis de Hashimoto y el síndrome de Sjögren se pueden desarrollar linfomas de la zona marginal extraganglionares tipo MALT. Pacientes con enfermedad de la colágena que reciben terapia inmunosupresora tienen un mayor riesgo para desarrollar malignidad hematológica sobre todo Mieloma y linfoma linfocítico pequeño de células B.

Se sabe que cuando existe historia familiar de linfoma hay mayor probabilidad de desarrollar alguna malignidad hematológica ya sea leucemia mieloide o linfoma, sin necesariamente corresponder a la misma estirpe histológica que padece el miembro de la familia.

Histopatología

La clasificación de la Revised European-American Lymphoma (REAL) se basa en métodos morfológicos, de inmunofenotipo y moleculares para el diagnóstico de los diferentes tipos de linfoma.¹³ Esta clasificación es parte esencial de la segunda clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para tumores del tejido linfoide y hematopoiético.¹⁴ En el *cuadro I* se muestra esta clasificación.

En el LNH las neoplasias que se originan de las células B representan el 85% de los casos y el 15% restante corresponden a neoplasias que se originan de las células T y *Natural Killer* (NK). Ahora bien dentro de las neoplasias de células B los dos tipos más frecuentes son el linfoma difuso de células grandes que corresponde al 30-58% de los casos y el linfoma folicular con aproximadamente el 22 % de los casos. Con respecto a las neoplasias de células T y NK los tipos más frecuentes son el linfoma de células T angioinmunooblástico con el 7% y el linfoma/leucemia de células T del adulto con 2.4% de los casos.

Los LNH se dividen en agresivos e indolentes. De los agresivos el linfoma difuso de células grandes tipo B es el más frecuente correspondiendo a aproximadamente el 50% de los casos y posterior a tratamiento se asocia a una tasa de supervivencia libre de enfermedad de alrededor del 50%. Los tipos indolentes, más comúnmente el linfoma folicular, tienen una historia natural más prolongada, con recurrencias frecuentes y pueden sufrir transformación hacia tipos más agresivos.¹⁰

En el LH la variedad esclerosis nodular representa el 70% de los casos, seguida de la variedad de celularidad mixta en 25% de los casos y en menor frecuencia las variedades rica en linfocitos y de depleción linfocitaria. La variedad esclerosis nodular se presenta de manera característica como masa mediastinal de gran tamaño. Los tipos de celularidad mixta y de depleción linfocitaria tienen un comportamiento clínico mucho más agresivo.

El diagnóstico de los linfomas es histopatológico y se requiere de material suficiente por espécimen qui-

Cuadro I. Clasificación de las neoplasias linfoides de acuerdo con Organización Mundial de la Salud (OMS).

Neoplasias de células B

Neoplasias de células B precursoras

Leucemia/Linfoma linfoblástico B Precursor

Neoplasias de células B maduras

Linfoma Linfocítico pequeño/CLL

Leucemia prolinfocítica de células B

Linfoma Linfoplasmacítico (Linfoplasmocitoide)

Linfoma de zona marginal esplénico

Leucemia de células peludas

Mieloma de células plasmáticas

Plasmocitoma solitario de hueso

Plasmocitoma extraóseo

Linfoma de células B de la zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)

Linfoma de la zona marginal nodal

Linfoma folicular

Linfoma de células del manto

Linfoma de células B grandes difuso

Mediastinal (tímico)

Intravascular

Linfoma efusión primario

Leucemia/linfoma Burkitt

Proliferaciones de células B de potencial maligno incierto

Granulomatosis linfomatoide

Desórdenes linfoproliferativos post-transplante, polimorfo

Neoplasias de células T y NK (Natural Killer)

Neoplasias de células T precursoras

Leucemia/Linfoma linfoblástica T precursor

Linfoma de células NK blástico

Neoplasias de células T y NK maduras

Leucemia prolinfocítica de células T

Leucemia linfocítica granular de células T grandes

Leucemia de células NK agresivo

Leucemia/Linfoma de células T adultas

Linfoma de células T/NK extranodal, tipo enfermedad nasal

Linfoma de células T tipo enteropatía

Linfoma de células T hepatoesplénico

Pseudopaniculitis subcutánea

Linfoma de células T

Micosis fungoide

Síndrome de Sézary

Linfoma de células grandes anaplásicas cutáneo primario

Linfoma de células T periféricas, inespecífico

Linfoma de células T angioinmunoblásticas

Linfoma de células grandes anaplásicas

Proliferaciones de células T de potencial maligno incierto

Papulosis linfoide

Linfoma de Hodgkin

Nodular predominantemente linfocítico

Clásico

Esclerosis nodular

Rico en linfocitos

Celularidad mixta

Depleción linfocitaria

Cuadro II. Modificación de Cotswold del sistema de estadificación Ann Arbor para linfoma.

Estadio	Clasificación
I	Compromiso de una sola región ganglionar (I) o un órgano o sitio extralinfático (IE)
II	Compromiso de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o una o más regiones ganglionares y un sitio extralinfático (IIE)
III	Compromiso de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma (III) incluyendo el bazo. Se subdivide en: III(1): compromiso del bazo y/o ganglios en el hilio esplénico, celiacos y portales III(2): con ganglios para-aórticos, iliacos o mesentéricos
IV	Compromiso de uno o más órganos extralinfáticos, por ejemplo, pulmón, hígado, hueso, médula ósea, con o sin compromiso ganglionar
Calificaciones adicionales indican lo siguiente:	A: Asintomático B: Fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso mayor a 10% X: Enfermedad voluminosa, definida como conglomerado ganglionar mayor a 10 cm en diámetro o si compromete al mediastino, una masa mayor a un tercio del diámetro intratorácico a nivel de T5 E: Compromiso de un sitio extralinfático, contiguo a un sitio ganglionar conocido

rúrgico, biopsia excisional de ganglio linfático o biopsia de tejido extranodal. Algunas lesiones pueden ser abordadas por biopsia percutánea con aguja de corte bajo guía ecográfica (US) o por Tomografía Computarizada (TC). El diagnóstico patológico debe realizarse de acuerdo con la clasificación de la OMS debido a que el subtipo histológico va a tener una gran relevancia para el tratamiento.¹⁵⁻¹⁷

Estadificación

El sistema de estadificación utilizado tanto en el LH como LNH corresponde a la modificación de Cotswold del sistema de estadificación Ann Arbor¹⁸ (Cuadro II).

El estadio clínico de la enfermedad no sólo va a permitir tomar decisiones terapéuticas, sino, además, tiene implicaciones pronósticas, debido a que un estadio más avanzado se asocia a un peor pronóstico.¹⁹

De manera adicional a los criterios histopatológicos, el sistema de estadificación para los linfomas toma en cuenta algunos otros factores como síntomas del paciente, marcadores bioquímicos, biopsia de médula ósea y estudios radiológicos.

Los LH tienden a extenderse de manera contigua entre las regiones linfáticas e involucran con menor frecuencia estructuras extraganglionares. Al momento del diagnóstico 80% van a tener presentación localizada.

En LNH la diseminación va a ser hematológica y afecta regiones linfáticas discontinuas y sitios extraganglionares con más frecuencia que el LH. Aproximadamente el 80% de los pacientes con LNH se van a presentar en estadios III o IV de la enfermedad.

La presentación extraganglionar primaria es también más frecuente en LNH y puede afectar prácticamente cualquier tejido.

En LH los más importantes factores pronósticos identificados son: subtipo histológico, edad, valor de la velocidad de sedimentación globular, enfermedad avanzada (estadios III-IV), enfermedad voluminosa (masa mediastinal con diámetro mayor de 10 cm o de más de un tercio del diámetro transtorácico) y la presencia de síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso). En estadios tempranos (IA-IIA) la mayoría de los pacientes son tratados con RT. Los que se presentan con gran conglomerado mediastinal pueden ser tratados con una moderada cantidad de QT para disminuir el volumen tumoral y después aplicar RT con la finalidad de evitar radiar de manera excesiva al parénquima pulmonar y el desarrollo de fibrosis. En enfermedad avanzada el tratamiento incluye una combinación de QT con o sin RT de consolidación para disminuir el riesgo de recurrencia local. Aunque el LH es radiosensible hay una tendencia a evitar la RT en pacientes jóvenes debido a sus efectos a largo plazo en el desarrollo de neoplasias secundarias; principalmente de tiroides y mama, estructuras incluidas en el campo de radiación. La incidencia estimada para esta situación es de aproximadamente el 11%.¹⁰

En LNH además del subtipo histológico, se utiliza el IPI (Índice Pronóstico Internacional) para estimar el pronóstico de los pacientes. Este índice toma en cuenta la edad, los valores séricos de la deshidrogenasa láctica (DHL), estado funcional (ECOG-Karnofsky), estadio de la enfermedad y presencia de enfermedad extraganglionar.¹⁹ Como ya se comentó la mayoría de los pacientes con LNH van a presentar enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico por lo cual la mayoría de las veces el tratamiento será a base de QT combinada. La radioterapia sola (RT) es aplicada a una pequeña proporción de pacientes en estadio tem-

prano. En pacientes de alto riesgo y actividad extraganglionar debe considerarse la aplicación de quimioterapia intratecal profiláctica.¹⁶

Diseminación del linfoma

En el LH la mayoría de los pacientes se presentan con ganglios linfáticos aumentados de tamaño, más comúnmente en la cadena cervical. Arriba del 40% tienen síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso). El compromiso ganglionar axilar se presenta en aproximadamente el 20% y la enfermedad inguinal en 15% de los casos. La enfermedad ganglionar de localización únicamente infradiaphragmática se observa en 10% de los casos en el momento de la presentación. La esplenomegalia va a estar presente en aproximadamente el 30% de los pacientes.

Los ganglios linfáticos tienden a ser más grandes en LNH que en LH.

Entre 60 y 80% de los pacientes con LH presentan adenopatías cervicales. Los pacientes con adenopatías supraclaviculares o cervicales bilaterales tienen un mayor riesgo de enfermedad infradiaphragmática.

Las adenopatías cervicales son menos comunes en LNH.

Aproximadamente 40 a 60% de los pacientes con LNH que presentan compromiso en cabeza y cuello tendrán enfermedad diseminada.

Los ganglios en el tórax están involucrados al momento de la presentación en 60 a 85% de los pacientes con LH y 25 a 40% con LNH.²⁰

Cualquier grupo intratorácico ganglionar puede estar afectado, pero todos los sitios mediastinales y otros como ganglios paracardiacos y mediastinales posteriores están más frecuentemente involucrados en LH. El LH involucra más frecuentemente a los ganglios del espacio prevascular y paratraqueal en 84% de los casos, seguido de los ganglios hiliares en 28% y de la región subcarinal en 22%.²¹

La gran mayoría de los casos de LH muestran adenomegalias en dos o más grupos ganglionares, mientras que en un poco más de la mitad de los casos de LNH hay involucro de un solo grupo ganglionar. Casi todos los pacientes con LH del tipo esclerosis nodular tienen enfermedad en el mediastino anterior. Tanto en LH como LNH grandes masas mediastinales anteriores generalmente representan conglomerados ganglionares e infiltración Tímica. Al observar tumoración mediastinal se debe pensar en LH, Linfoma B mediastinal o Linfoma T anaplásico. Una gran masa mediastinal anterior en LH es reconocida como un factor pronóstico adverso (*Figura 1*).

El patrón de la enfermedad por debajo del diafragma es muy diferente en LH y LNH. Al momento del diagnóstico los ganglios retroperitoneales están involucrados en 25 a 35% de los pacientes con LH y en 45

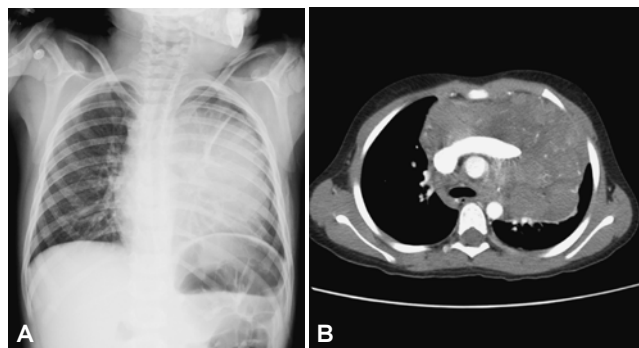


Figura 1. Masa mediastinal en paciente con linfoma de Hodgkin variedad esclerosis nodular. **A)** Radiografía de tórax con masa radioopaca que se extiende hacia la izquierda. **B)** Tomografía Computarizada que muestra conglomerado ganglionar mediastinal anterior de densidad heterogénea, contactando la pared torácica anterior en la línea media y a la izquierda, rodea a los troncos venosos braquiocefálicos y a la aorta.

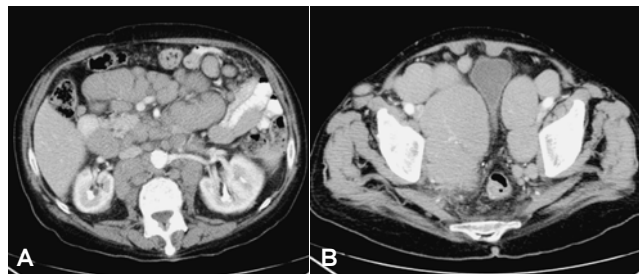


Figura 2. Tomografía Computarizada que muestra involucro de ganglios linfáticos retroperitoneales y mesentéricos (**A**), así como en ambas cadenas ilíacas (**B**) en paciente con linfoma No Hodgkin.

a 55% de pacientes con LNH. Los ganglios linfáticos mesentéricos están comprometidos en más de la mitad de los pacientes con LNH y en menos del 5% de los pacientes con LH²²⁻²³ (*Figura 2*).

En LH la extensión ganglionar es predecible de un grupo ganglionar a otro a través de las vías linfáticas conectadas directamente.²⁴ Los ganglios frecuentemente son de tamaño normal o tienen un agrandamiento mínimo.²⁵ La extensión del mediastino ocurre a través de los vasos linfáticos hacia los ganglios retrocraurales, celiacos y así sucesivamente.

En LNH el compromiso ganglionar frecuentemente no muestra contigüidad y se presenta como grandes masas y se asocia más frecuentemente con enfermedad extraganglionar.

En LNH el compromiso ganglionar regional es frecuentemente visto en pacientes con linfoma extraganglionar primario involucrando una víscera abdominal.

En la pelvis todos los grupos ganglionares pueden estar involucrados tanto por LH como LNH. Al momen-

to del diagnóstico se pueden identificar adenomegalias inguinales o femorales en menos del 20% de los pacientes con LH.

El compromiso de sitios extraganglionares por linfoma generalmente ocurre en presencia de enfermedad avanzada o muy agresiva. Tal compromiso extraganglionar ocurre tanto en LH como en LNH y se reconoce como un factor pronóstico adverso. En aproximadamente 30 a 40% de los casos ocurre compromiso de un sitio extraganglionar asociado con compromiso de ganglios linfáticos limitado a un grupo ganglionar regional (Estadios I-IIe). El involucro extraganglionar tanto primario como secundario es más común en LNH que en LH. La localización extraganglionar primaria en LH es extremadamente rara.

La incidencia de compromiso extraganglionar en LNH depende de varios factores incluyendo la edad del paciente, la presencia de inmunodeficiencia preexistente y el subtipo histológico. Hay un incremento de la incidencia de la enfermedad extraganglionar en niños y pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en el sistema gastrointestinal, las vísceras abdominales y en cabeza y cuello.²⁶

Debido al incremento de la frecuencia del LNH, la incidencia de la enfermedad extraganglionar también está aumentando, por ejemplo en Sistema Nervioso Central (SNC) y la órbita.²⁷

De los diferentes tipos de LNH los de células del manto, linfomas linfoblásticos, linfoma Burkitt y linfomas MALT muestran una mayor predilección a originarse en sitios extraganglionares.

El SNC, cabeza y cuello, tórax, abdomen, gónadas y hueso pueden ser afectados tanto por LH como por LNH.

Cabeza y cuello

Aunque típicamente el LH involucra a los ganglios linfáticos cervicales en el momento de la presentación, el involucro extraganglionar verdadero en sitios de la cabeza y el cuello es raro.

En LNH 10% de los pacientes se presentan con involucro extraganglionar en cabeza y cuello.

El LNH extraganglionar representa aproximadamente 5% de las neoplasias de cabeza y cuello.

El linfoma primario del SNC representa aproximadamente el 3% de todos los tumores primarios de cerebro y el 30% de los casos de LNH. Esto es en parte debido a la asociación con terapia inmunosupresora después del trasplante cardíaco y renal y en estados de inmunodeficiencia; más del 6% de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) pueden desarrollar linfoma del SNC en el curso de la enfermedad. Más del 50% de los tumores ocurren dentro de la sustancia blanca cercana al cuerpo caloso²⁸ (Figura 3).

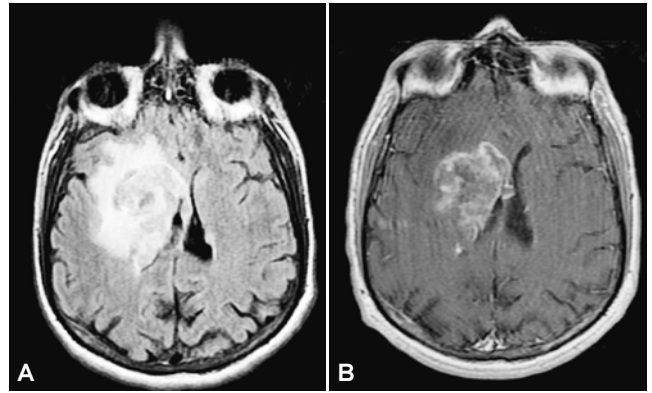


Figura 3. Imágenes de Resonancia Magnética en secuencias FLAIR (A) y T1 con contraste (B), en donde se observa masa adyacente al cuerpo caloso que se extiende hacia los ganglios de la base, se acompaña de edema a su alrededor y produce compresión extrínseca del ventrículo lateral derecho y desplazamiento de la línea media hacia la izquierda. La biopsia confirmó el diagnóstico de linfoma No Hodgkin.

El linfoma secundario del SNC se presenta en 15% de los pacientes con LNH. Algunos grupos tienen mayor riesgo: los pacientes en estadio IV, con presentación testicular u ovárica y con histología de alto grado.

El involucro secundario del SNC es muy raro en LH.

El involucro secundario por linfoma tiene una mayor tendencia a afectar los espacios extracerebrales epidural, subdural y subaracnoideo y en la columna los espacios epidural y subaracnoideo.

Los linfomas primarios de la órbita ocurren de manera más frecuente en pacientes entre 40 y 70 años de edad y típicamente presentan un crecimiento lento. El diagnóstico diferencial debe realizarse con pseudotumor orbitario. Casi siempre son debidos a LNH y es la malignidad orbitaria primaria más común en adultos, representando 10 a 15% de las masas orbitarias y 4% de los LNH extraganglionares.²⁹

El involucro orbitario secundario ocurre en aproximadamente 3.5 a 5% tanto de LH como de LNH.

Casi la mitad de los pacientes con masas linfomatosas orbitarias tendrán un sitio primario de origen en el SNC.

El anillo de Waldeyer es el sitio más común de linfoma de cabeza y cuello y hay un estrecho enlace con el compromiso del tracto gastrointestinal que puede ser sincrónico o metacrónico.

La invasión secundaria por masas ganglionares adyacentes es la forma más común de presentación.

El LNH corresponde al 8% de los tumores de los SPN, siendo los senos maxilares el sitio más comúnmente involucrado.

Todas las glándulas salivales pueden estar involucradas en linfoma, pero la glándula parótida es la que se afecta más comúnmente. La mayoría de los pacien-

tes son mujeres de edad media y tienen una historia de enfermedad de Sjögren.

El LNH representa el 2% de los tumores malignos de la tiroides. El linfoma tipo MALT se origina en mujeres en asociación con enfermedad de Hashimoto. La extensión directa de un tumor cercano a la glándula e involucro por los ganglios linfáticos adyacentes es común.

Tórax

El compromiso del parénquima pulmonar al momento del diagnóstico se encuentra por debajo del 4% en pacientes con LNH y en aproximadamente el 12% de pacientes con LH. Esto generalmente se debe a extensión directa de la enfermedad ganglionar. Cuando la enfermedad ganglionar progresa o recurre, el compromiso del pulmón se hace más común tanto en LH como LNH, afectando a 30 a 40% de los pacientes.³⁰

El linfoma primario del pulmón se presenta en menos del 1% de los casos y generalmente se asocia a LNH de bajo grado de células B, originándose de la mucosa bronquial.³¹

Los derrames pleurales generalmente están acompañados de adenomegalias mediastinales, detectándose al momento del Dx en 10% de los pacientes con LNH y 7% de pacientes con LH. La presencia de masas pleurales focales acompañando al derrame pleural pueden observarse sobre todo en enfermedad recurrente.³²

La extensión directa que involucra al corazón es rara, excepto en pacientes con Linfoma relacionado a SIDA y en desordenes linfoproliferativos postrasplante. El derrame pericárdico se presenta en 6% de los pacientes con LH al momento del diagnóstico y generalmente se asocian con grandes masas adyacentes al corazón. Para fines de estadificación el derrame pericárdico se considera como evidencia de involucro pericárdico.

Es raro que el LH se origine primariamente en el timo, pero el involucro del timo por LH en asociación con ganglios mediastinales aumentados de tamaño ocurre en 30 a 50% de los pacientes al momento del diagnóstico. El LNH de células grandes tipo B medias-

tinal característicamente involucra al timo, presentándose, sobre todo, en mujeres jóvenes entre 25 y 40 años de edad. El crecimiento rápido del conglomerado ganglionar es típico y arriba del 40% de los casos tendrán obstrucción de la vena cava superior, lo cual es raro en otro tipo de linfomas.

En LH la extensión hacia la pared torácica generalmente se presenta por infiltración directa desde una masa mediastinal anterior, sobre todo a nivel de la cadena mamaria interna. Tanto en LH como LNH una masa en la pared torácica puede extenderse desde los ganglios axilares o supraclaviculares u originarse de novo dentro de la pared del tórax. La destrucción ósea es rara.³³

El linfoma de la mama generalmente se asocia con enfermedad extensa en otros sitios. El LNH primario de la mama es raro presentándose en 2% de todos los casos de linfoma y corresponde a menos del 0.5% de las neoplasia malignas de la mama.³⁴

Sistema gastrointestinal

El tracto gastrointestinal es el sitio más común de LNH primario extraganglionar presentándose en 30 a 45% de todos los casos extraganglionares.²⁶ El LH primario del tracto gastrointestinal es extremadamente raro.

Los linfomas primarios se originan en el tejido linfoides de la lámina propia y submucosa de la pared del intestino y ocurre más frecuentemente por debajo de los 10 años de edad y en la 6a. década de la vida.

Tanto en los casos de linfoma primario como secundario, el estómago es la estructura más frecuentemente involucrada (50%), seguida por el intestino delgado (35%) e intestino grueso 15%.

El involucro primario del esófago es extremadamente raro. El compromiso secundario por extensión contigua desde enfermedad ganglionar adyacente es mucho más común.

El linfoma primario de estómago corresponde a aproximadamente el 2-5% de todos los tumores gástricos.³⁵ Se origina en la submucosa afectando principalmente al antro, tanto el tipo MALT como el linfoma difuso de células grandes tipo B (*Figura 4*).

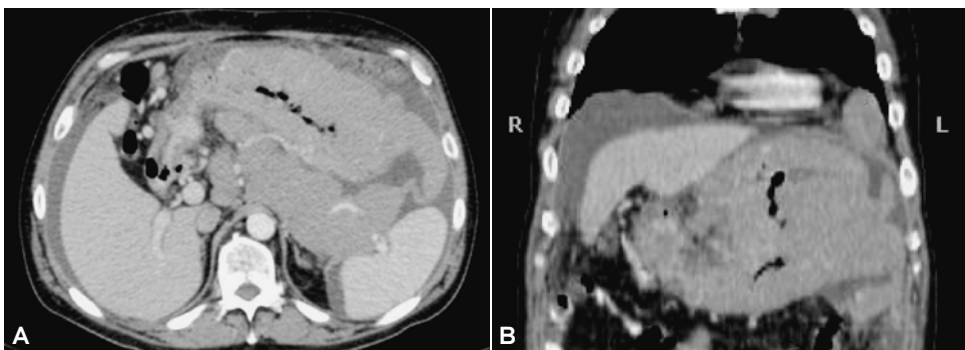


Figura 4. Linfoma gástrico. **A)** Engrosamiento difuso de la pared gástrica. Por detrás del estómago conglomerado ganglionar celiaco. Se observa líquido libre peritoneal. **B)** Reconstrucción coronal que muestra el engrosamiento difuso de la pared gástrica.

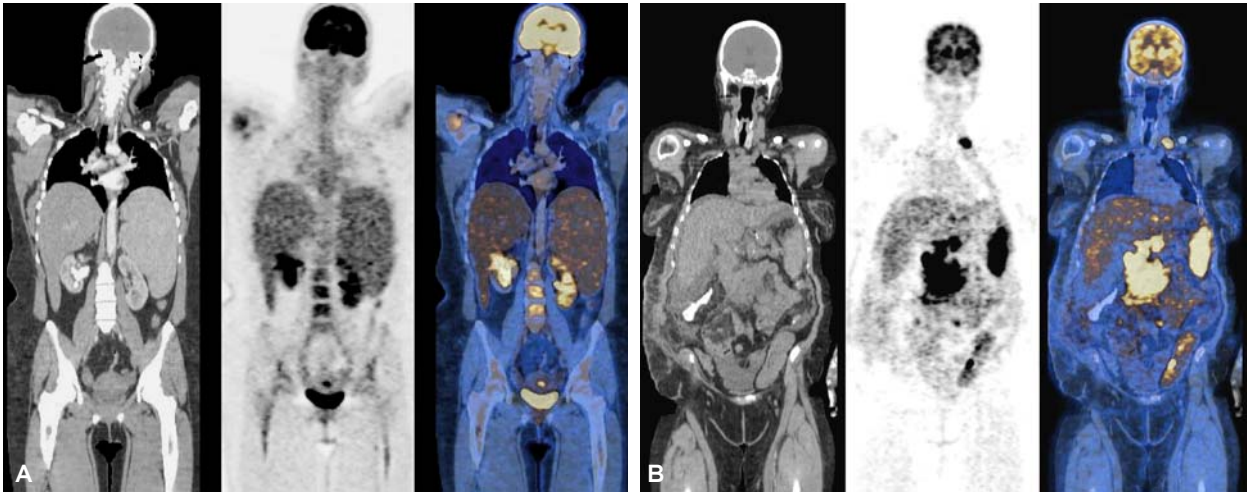


Figura 5. Estudios PET-CT. **A)** Esplenomegalia difusa en paciente con linfoma. La actividad metabólica del bazo es similar a la del hígado, lo cual se considera normal. **B)** Bazo de tamaño normal con intenso incremento de la actividad metabólica en forma difusa secundario a infiltración linfomatosa. Observe la presencia de conglomerado ganglionar retroperitoneal y ganglio supraclavicular izquierdo en relación a actividad tumoral por linfoma.

Los linfomas corresponden al 50% de los tumores primarios del intestino delgado localizándose más frecuentemente en el ileon terminal. La enfermedad es multifocal en aproximadamente 50% de los casos.

La invasión secundaria del intestino delgado es comúnmente observada cuando masas ganglionares mesentéricas causan encasillamiento del intestino.

Los linfomas primarios del colon generalmente son de los subtipos Burkitt o MALT y corresponden a menos del 0.1% de las neoplasias colónicas, originándose principalmente en el ciego y en el recto. El involucro de la región anorrectal es una característica del linfoma asociado a SIDA.

El compromiso hepático está presente en aproximadamente 15% de los pacientes adultos con LNH al momento del diagnóstico. Esta presentación es mayor en la población pediátrica. En LH el compromiso hepático ocurre en aproximadamente 5% de los pacientes al momento del diagnóstico, casi invariablemente en asociación con infiltración esplénica. El linfoma primario de hígado es muy raro. La hepatomegalia sugiere fuertemente la posibilidad de infiltración difusa. Grandes áreas focales de infiltración estarán presentes en 5 a 10% de los pacientes con linfoma hepático.

El LNH de los conductos biliares y la vesícula biliar es raro, pero ocurre con relativa frecuencia en pacientes con linfoma asociado a SIDA.

El bazo está involucrado en 30 a 40% de los pacientes con LH al momento del diagnóstico, generalmente en presencia de enfermedad ganglionar por arriba y por abajo del diafragma (Estadio III).

La presencia de esplenomegalia no necesariamente indica infiltración, ya que 33% de los pacientes que

tienen esplenomegalia no muestran infiltración y contrariamente 33% de los pacientes con bazo de tamaño normal presentarán infiltración después de la esplenectomía (Figura 5).

Los depósitos esplénicos focales ocurren en solo el 10 a 25% de los casos. Cerca del 40% de los pacientes con LNH tienen compromiso esplénico al momento de la estadificación.

El LNH primario de bazo es raro, se presenta en aproximadamente el 1% de todos los pacientes con LNH y habitualmente se manifiesta como esplenomegalia masiva.

El linfoma primario de páncreas corresponde a sólo el 1.3% de todas las malignidades pancreáticas y al 2% de los pacientes con LNH. Generalmente se presenta como una masa solitaria a nivel de la cabeza del páncreas indistinguible del adenocarcinoma primario. Su presentación es más común en LNH que en LH.³⁶ El compromiso pancreático secundario es visto en asociación con enfermedad en otros sitios y generalmente resulta por infiltración directa por una masa ganglionar adyacente.

Sistema genitourinario

Aunque el sistema genitourinario comúnmente no está involucrado al momento de la presentación (< 5%) más del 50% de los pacientes tendrán compromiso en alguna parte del sistema genitourinario en la autopsia. El testículo es el órgano más comúnmente involucrado seguido por el riñón y el espacio perirrenal. Sólo rara vez la vejiga, próstata, útero, vagina y los ovarios están involucrados. El linfoma primario genitourinario es raro, ya que hay muy poco tejido linfóide dentro del sistema genitourinario.

El linfoma testicular representa aproximadamente el 5% de los tumores testiculares primarios y 25 a 50% se van a presentar en pacientes por arriba de los 50 años. El tumor primario es más comúnmente observado por arriba de los 60 años de edad. El LH en testículo es raro, presentándose en aproximadamente el 1% de los pacientes con LNH. Hay una asociación entre el linfoma de testículo con el linfoma del anillo de Waldeyer, la piel y el SNC.

Noventa por ciento de los casos de linfoma renal están asociados con LNH de alto grado.³⁷ El 60% de los casos se van a manifestar como masas múltiples.

Una masa renal solitaria puede ser vista en 5 a 15% de los casos y es indistinguible del carcinoma de células renales.³⁸

La infiltración directa del riñón por una masa ganglionar retroperitoneal contigua es el segundo tipo más común de compromiso renal, correspondiendo a aproximadamente el 25% de los casos. Es común observar encasillamiento de los vasos renales y extensión hacia el hilio renal.

En aproximadamente 10% de los casos una masa de tejidos blandos es observada en el espacio perirrenal que ocasionalmente puede encasillar al riñón sin haber evidencia de invasión del parénquima.

El linfoma primario de las glándulas adrenales, la próstata, aparato reproductor femenino y la vejiga urinaria es extremadamente raro. Aunque también poco frecuente es más factible el involucro secundario de estas estructuras por extensión ganglionar adyacente, sobre todo en enfermedad avanzada.

Sistema musculoesquelético

El involucro del hueso, médula ósea y los músculos puede ocurrir tanto en LH como en LNH. El hueso y la médula ósea son sitios particularmente importantes de enfermedad y cualquier síntoma esquelético debe siempre llevar a la sospecha de enfermedad ósea. El involucro del hueso no necesariamente implica infiltración de la médula ósea.

Ya que la médula ósea es una parte integral del sistema reticuloendotelial, el Linfoma puede originarse dentro de la médula como enfermedad primaria. En estos casos es designado como estadio IE de la enfermedad. Más a menudo sin embargo la médula está involucrada como parte de un proceso de diseminación y es designado como estadio IV de la enfermedad.

En LNH el involucro de la médula ósea esta presente en 20 a 40% de los pacientes. La biopsia bilateral de médula ósea debe estar incluida en la estadificación de LNH ya que incrementa el estadio por arriba del 30% de los casos.

En LNH de bajo grado el compromiso tiende a ser difuso mientras que en el de alto grado la médula esta

más comúnmente afectada de manera focal. En LH el involucro de la médula ósea al momento del diagnóstico es raro, pero puede desarrollarse durante el curso de la enfermedad en 5 a 15% de los pacientes. La biopsia de médula ósea no se considera como una parte necesaria en la estadificación inicial de pacientes con estadio clínico temprano en LH.

El linfoma primario verdadero de hueso es casi siempre de tipo LNH y representa casi el 1% de todos los LNH. El promedio de edad al momento del diagnóstico es de 24 años. Afecta a varones más frecuentemente. Generalmente ocurre en el esqueleto apendicular involucrando en orden decreciente al fémur, la tibia y al húmero.

La infiltración del hueso puede ocurrir de manera secundaria por invasión directa de una masa de tejidos blandos. El involucro óseo secundario está presente durante el curso de la enfermedad en 20% de los pacientes con LH. El involucro secundario de hueso está presente en 5 a 6% de los pacientes con LNH.

Utilidad de los estudios de imagen

El análisis histológico es la forma definitiva de establecer el diagnóstico en un paciente con sospecha de Linfoma. Una vez establecido el diagnóstico es importante determinar el sitio y extensión de la enfermedad, es aquí donde los métodos de imagen seccionales cobran relevancia en la estadificación radiológica de la enfermedad. Actualmente la estadificación quirúrgica es prácticamente innecesaria, ya que los grandes avances en la imagen seccional nos permiten evaluar de manera precisa tanto el sitio como la extensión de la enfermedad.

Para la evaluación completa por imagen de un paciente con linfoma contamos con las radiografías simples, US, TC, Resonancia Magnética (RM), Gammaografía y Tomografía por Emisión de Positrones combinada con CT (PET-CT).

En LH la radiografía de tórax es necesaria debido a que es frecuente el involucro del mediastino. La TC puede mostrar involucro de los ganglios linfáticos intratorácicos, abdominales o pélvicos.

La utilidad principal del US en Linfoma no es para la estadificación rutinaria sino para la confirmación de compromiso ganglionar en una masa palpable o bien para resolver problemas específicos relacionados con la detección de compromiso tumoral en hígado, bazo, testículos o riñones.³⁹

La mayoría de los pacientes con LNH se van a presentar con enfermedad extensa por lo que una TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis es necesaria junto con el aspirado de médula ósea debido a la tendencia de muchos LNH para infiltrar la médula ósea.

En la evaluación de la enfermedad ganglionar con los métodos anatómicos, el tamaño continúa siendo el

único criterio para determinar el compromiso ganglionar, un eje corto mayor de 10 mm se considera anormal, aunque se sabe que el crecimiento ganglionar también puede ser secundario a hiperplasia por un proceso inflamatorio o granulomatoso. Asimismo, la presencia de múltiples adenopatías agrupadas en una región es sugestivo de anormalidad.

Los ganglios linfáticos aumentados de tamaño tanto en LH como LNH son generalmente homogéneos y tienen una densidad de tejidos blandos en CT. Pueden mostrar un realce medio a moderado uniforme después de la inyección intravenosa del medio de contraste. La calcificación es poco común pero puede ser vista en estudios después de tratamiento. La necrosis es rara y es más frecuentemente observada después de tratamiento. En la RM los ganglios linfáticos son fácilmente identificados como masas con una intensidad de señal baja a intermedia en las secuencias en T1 y de señal intermedia a alta en las imágenes en T2 y pueden tener una muy alta intensidad de señal en las secuencias STIR.

La habilidad de la TC para demostrar ganglios linfáticos aumentados de tamaño y para detectar lesiones en órganos extraganglionares, junto con su alto nivel de reproductividad y su disponibilidad han contribuido para que la TC sea el método de elección para la estadificación y seguimiento del linfoma.

La exactitud de la RM para detectar compromiso ganglionar es igual a la de la CT y no ofrece ventajas adicionales sobre ésta.⁴⁰⁻⁴²

La TC o la RM juegan un papel en la evaluación de cuello en los pacientes con linfoma, ya que pueden identificar ganglios aumentados de tamaño que no son palpables.

En 10% de los pacientes con LH la TC demuestra ganglios mediastinales no sospechados. La TC del tórax cambiará el estadio y alterará el manejo en aproximadamente el 25% de pacientes con LH. La RM es de utilidad para delimitar la extensión completa del tumor y la afectación de los órganos adyacentes.

Hoy en día la linfografía es una técnica que ha caído en desuso debido a los avances de la imagen seccional; los estudios de gammagrafía con Galio 67 y la PET-CT pueden demostrar células tumorales viables dentro de los ganglios con una gran sensibilidad. Sin embargo la eficacia del Galio 67 depende de varios factores incluyendo el tipo celular, localización y tamaño de la lesión. Su exactitud es mayor para LH y LNH de alto grado que para otras formas y disminuye en lesiones que miden menos de 2 cm aún con una técnica óptima. Sus resultados son pobres por debajo del diafragma debido a la presencia de la actividad normal en bazo e intestino y a que un número significativo de linfomas no tienen avidéz por el Galio, es poco útil para linfomas indolentes. Por estas razones no tiene un papel como herramienta aislada en la estadificación del linfoma.

Numerosos estudios han mostrado que la PET-CT es más efectiva que la TC sola en la detección de ganglios y enfermedad extraganglionar y mucho más sensible que el Galio 67 en LH y LNH de alto grado.⁴³⁻⁴⁴ Nos demuestra la carga tumoral así como también la presencia o ausencia de enfermedad extraganglionar, sobre todo, en bazo y médula ósea, aunque pueden ocurrir estudios falsos negativos en linfomas de bajo grado tales como el tipo MALT.

Actualmente los estudios de imagen seccional convencionales están siendo desplazados por la PET-CT

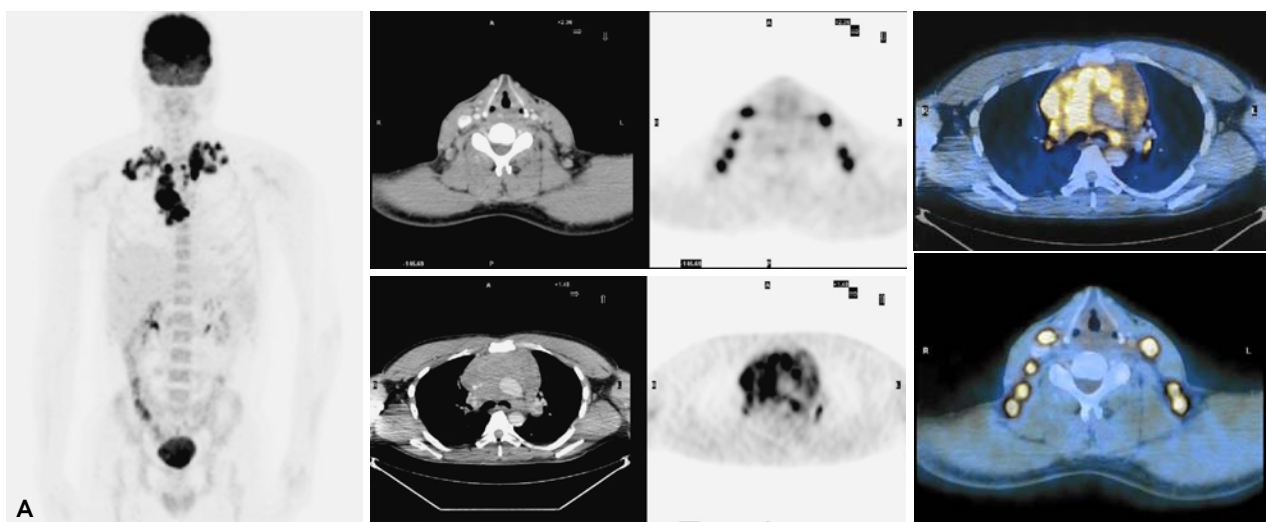


Figura 6. PET-CT realizado a paciente con linfoma Hodgkin con fines de estadificación. **A)** Imagen MIP que muestra captación de 18FDG en los ganglios de ambos lados del cuello y el mediastino. El resto del cuerpo con actividad de tipo fisiológica. **B)** Imágenes transaxiales de CT, PET y fusión de ambos métodos. Note como el estudio PET muestra una mayor cantidad de ganglios que la CT sobre todo en la base del cuello derecho.

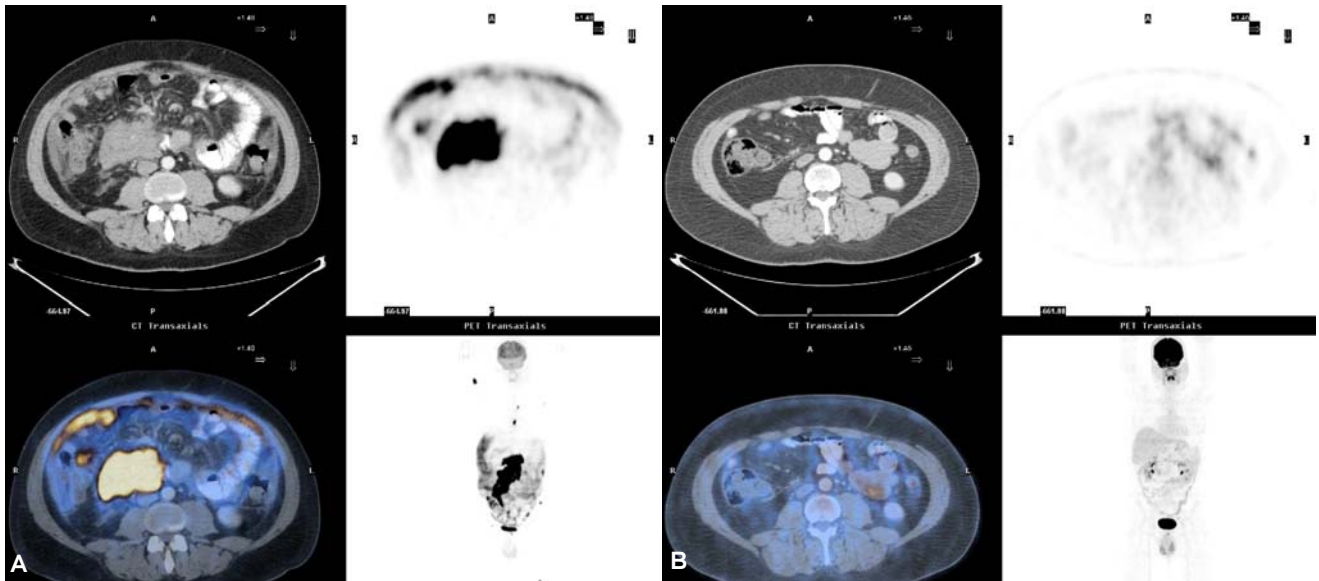


Figura 7. Paciente con diagnóstico de linfoma No Hodgkin. **A)** Estudio PET-CT para estadificación, con la mayor carga tumoral en ganglios del retroperitoneo. También se observan zonas de captación anormal en el omento, ganglios del mediastino y húmero derecho. **B)** Estudio PET-CT obtenidos cinco semanas después de haber concluido el tratamiento. El conglomerado ganglionar retroperitoneal ha desaparecido, lo mismo que la actividad metabólica anormal en omento, ganglios del mediastino y húmero derecho. Los hallazgos indican respuesta completa a tratamiento.

que ha mostrado ser superior a la CT en la estadificación radiológica, debido a que puede identificar lesiones en estructuras que anatómicamente parecen normales, ya que es un método que nos brinda información metabólica adicional (Figura 6). En tanto no se disponga de esta tecnología para su aplicación cotidiana, la CT sigue siendo el método seccional de elección para la estadificación.

Respuesta a tratamiento

Lograr una respuesta completa a tratamiento es el factor más importante para determinar la supervivencia libre de enfermedad tanto en LH como en el LNH. Una vez más los estudios de imagen juegan un papel determinante en la evaluación de la respuesta a tratamiento.

Actualmente se prefiere la PET-CT para evaluar respuesta a tratamiento, debido a que brinda información anatómica y metabólica de manera simultánea, aunque como ya comentamos líneas arriba, si sólo se dispone de CT es correcta su utilización. La recomendación es realizar un estudio basal previo a tratamiento; hay quienes están a favor de realizar un estudio dos a cuatro ciclos después de iniciada la quimioterapia y de esta manera identificar en forma temprana aquellos pacientes que responderán a tratamiento y si no es así modificar el esquema de tratamiento y evitar toxicidad potencial asociada a un tratamiento ineficaz. Otro estudio debe realizarse a las cuatro semanas después de finalizado el tratamiento y determinar si la

respuesta ha sido completa o parcial, si la enfermedad permanece estable o hay progresión de la misma^{15-16,45-47} (Figura 7).

Existen criterios específicos para la evaluación de la respuesta en linfoma, lo cual es determinante para corroborar la efectividad o no de un esquema de tratamiento y para comparar diferentes esquemas de tratamiento, sobre todo en ensayos clínicos⁴⁸ (Cuadro III).

Las adenomegalias tratadas exitosamente a menudo regresan a tamaño normal tanto en LH como LNH. Sin embargo, una masa inactiva de tejido fibroso puede persistir.^{31,49} Este fenómeno se presenta arriba del 85% de pacientes tratados con LH generalmente en el mediastino y en 40% con LNH.⁵⁰⁻⁵² Estas masas residuales se presentan más frecuentemente en pacientes con enfermedad voluminosa. Es incierto si una masa residual predispone a recurrencia. La determinación de la naturaleza de la masa residual y la exclusión de enfermedad activa por medio de la imagen es el mayor reto de la Radiología Oncológica. La evaluación de estas masas es una fortaleza de la imagen metabólica. El diagnóstico obtenido con PET-CT ha permitido abordajes de tratamiento muy específicos, evitando el uso de la RT en lesiones metabólicamente inactivas y contrariamente permitiendo la aplicación de segundas líneas de tratamiento en pacientes con enfermedad persistente¹⁰ (Figura 8).

Si sólo se cuenta con CT o RM para la evaluación de las masas residuales y éstas son altamente sospechosas deben ser sometidas a biopsia. La biopsia de

Cuadro III. Criterios de respuesta del International Working Group para linfoma.

Respuesta	Definición	Adenomegalias	Hígado y bazo	Médula ósea
CR	Desaparición de toda evidencia de enfermedad	PET negativo. Regresión a tamaño normal.	No palpables Desaparición de nódulos	Biopsia negativa Irrelevante si es positiva previa a tratamiento.
PR	Regresión de enfermedad medible sin aparición de nuevos sitios	> 50% de disminución en la suma del producto de los diámetros de las 6 masas dominantes, sin incremento en tamaño de otros ganglios	> 50% de disminución en la suma del producto de los diámetros de los nódulos. Sin incremento de tamaño del hígado o el bazo.	
SD	Falla para lograr CR/PR o PD	PET positivo previo a tratamiento y uno o más PET positivos en los sitios involucrados previamente. PET positivo previo a tratamiento y PET positivo en los sitios previos de enfermedad, sin nuevos sitios en PET o CT		
PD	Cualquier nueva lesión o incremento de más del 50% de sitios involucrados previamente	Aparición de nuevas lesiones, > 1.5 cm en cualquier eje, > 50% en la suma del producto de los diámetros de más de un ganglio o > 50% en el diámetro mayor de un ganglio identificado previamente > 1 cm en su eje corto. Lesiones PET positivas.	> 50% de incremento en la suma del producto de los diámetros de cualquier lesión previa	Nueva infiltración o recurrencia

CR = Respuesta completa. PR = Respuesta parcial. SD = Enfermedad estable. PD = Progresión de la enfermedad.

médula ósea al final de tratamiento sólo debe realizarse si estaba inicialmente involucrada o tenía componente mixto (linfoma indolente y agresivo).

Al final del tratamiento la PET tiene un muy alto valor predictivo positivo para detectar recurrencia temprana, con o sin una masa residual en CT o RM.^{53,54} La especificidad, exactitud y valor predictivo positivo de la PET es mucho más alto que el de la CT.^{55,56}

Por su gran sensibilidad la PET puede producir estudios falsos positivos, los cuales deben correlacionarse con la imagen anatómica (CT) y los hallazgos clínicos.⁵⁷ La neumonitis postradiación puede producir estudios falsos positivos y en estos casos se recomienda realizar la PET-CT por lo menos ocho semanas después de concluido el tratamiento. La hiperplasia tímica benigna puede desarrollarse después de terminada la QT y puede ser difícil de diferenciar de enfermedad recurrente. Desafortunadamente ni las imágenes con Galio 67 o PET pueden la mayoría de las veces diferenciar esta situación por lo que la correlación clínica combinada con estudios de seguimiento será necesaria. Un problema particular después del tratamiento es la presencia de hiperplasia mieloide la cual puede producir estudios PET falsos positivos, especialmente si se ha administrado tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (*Figura 9*).

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 (*Figura 10*).

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.⁵⁸⁻⁶⁰ 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

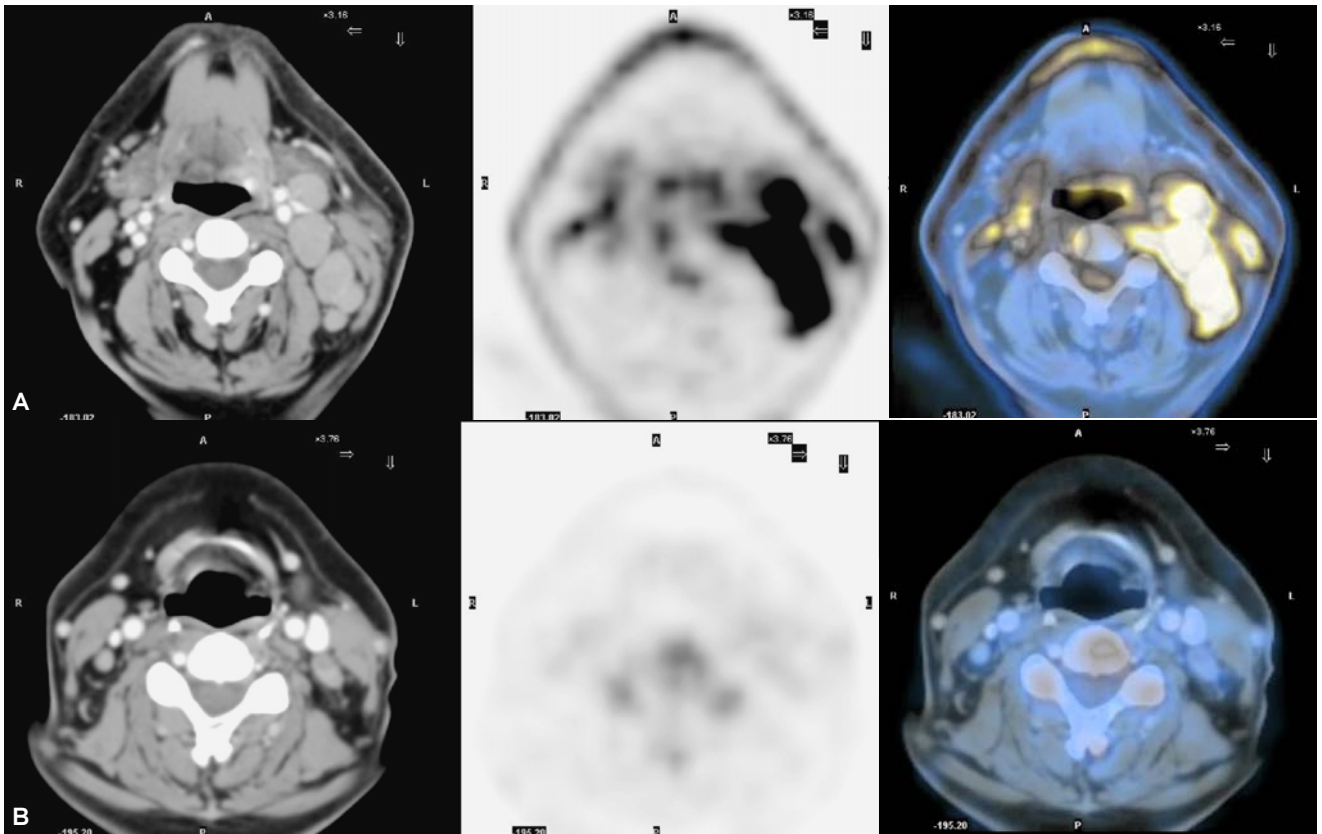


Figura 8. Estudios PET-CT en paciente con linfoma Hodgkin. **A)** Estudio previo a tratamiento con múltiples adenomegalias en el lado izquierdo del cuello que muestran intensa actividad metabólica. **B)** Estudio obtenido al finalizar el tratamiento, identificándose tejido residual (flecha) sin mostrar incremento de actividad metabólica, correspondiendo a tejido fibroso residual.

que se ha propuesto a la PET-CT como un procedimiento de vigilancia rutinario.^{61,62} 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.

No hay evidencia que apoye la vigilancia frecuente con CT, ya que el paciente o el médico identifican la recurrencia en más del 80% de los casos sin necesidad de utilizar métodos de imagen.^{58,63-65} De igual manera hasta el momento la información es insuficiente para recomendar la PET como procedimiento rutinario de vigilancia.⁶²

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.^{66,67}

De acuerdo con la European Society for Medical Oncology, una estrategia de vigilancia en LH es realizar exámenes físico 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.¹⁵

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.¹⁶

Conclusión

Los linfomas se originan del tejido linfoide, por lo que pueden afectar prácticamente cualquier sitio del organismo.

El linfoma es una neoplasia que anualmente muestra incremento en su incidencia, sobre todo, el tipo No Hodgkin

El entendimiento de los factores etiológicos relacionados al linfoma, así como de los aspectos epidemiológicos, de la compleja clasificación histopatológica, de los sitios de origen y de diseminación, son fundamentales cuando nos enfrentamos al reto de analizar el estatus de un paciente que padece esta neoplasia.

Las técnicas de imagen seccional y molecular son una excelente herramienta en la evaluación de los sitios y extensión de la enfermedad. Es muy importante que el Radiólogo esté familiarizado con los

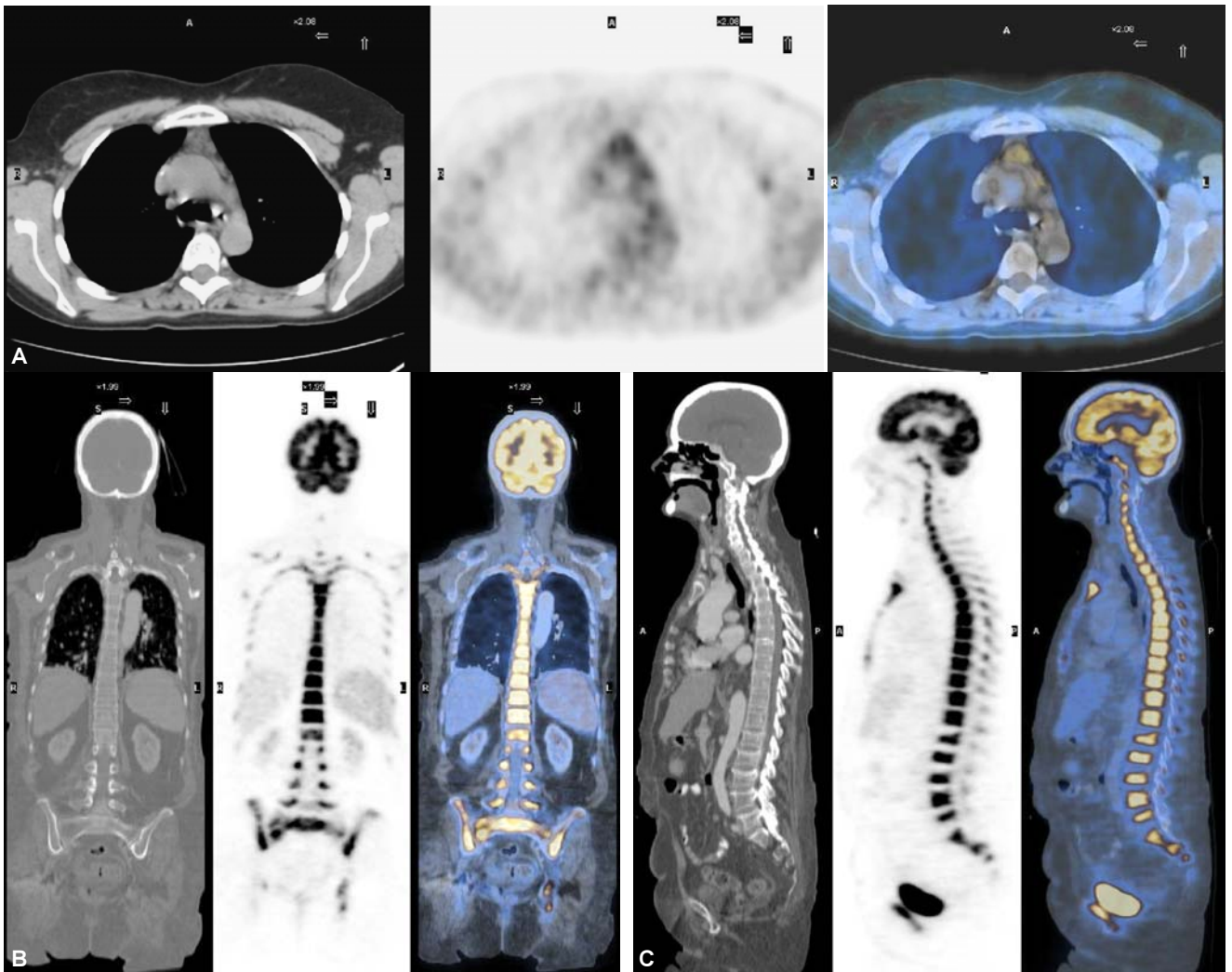


Figura 9. A) Hiperplasia tímica en paciente con linfoma que acaba de terminar quimioterapia. **B)** Hiperplasia mieloide en paciente que ha concluido quimioterapia y está recibiendo tratamiento con factor estimulante de colonia de granulocitos.

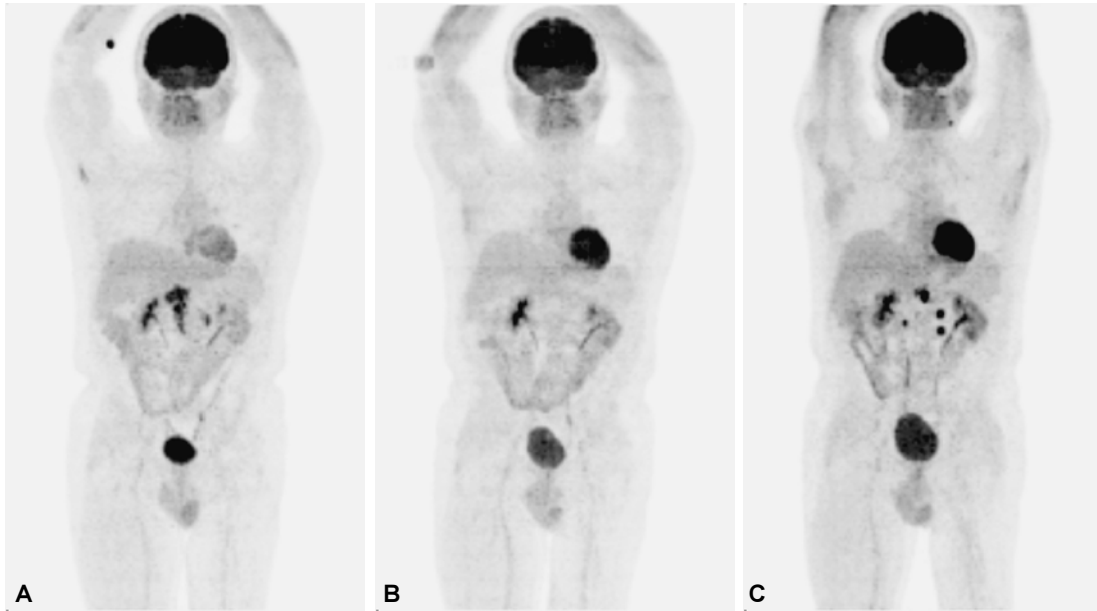


Figura 10. Paciente tratado por linfoma No Hodgkin el cual presentó recurrencia después de haber mostrado respuesta completa al finalizar el tratamiento. Imágenes MIP de estudios PET-CT secuenciales. **A)** Estudio obtenido previo a tratamiento en donde se observa actividad metabólica en el retroperitoneo en relación a actividad tumoral. **B)** Al finalizar el tratamiento no hay evidencia de actividad metabólica anormal por lo que se considera respuesta completa. **C)** Estudio obtenido un año después de concluido el tratamiento identificándose recurrencia en retroperitoneo.

aspectos más relevantes de esta neoplasia, ya que su tratamiento, pronóstico y vigilancia van a depender en gran medida de los hallazgos de imagen y

por estas razones se convierte en un miembro activo del grupo multidisciplinario que atiende a los pacientes con linfoma.

Referencias

- Hellman S. A brief consideration of Thomas Hodgkin and histimes. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe R, Weiss LM, ed. *Hodgkin's Disease*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999, p. 3-7.
- Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Medico-Chirurgical Trans* 1832; 17: 68.
- Wilks S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease), with remarks. *Guy's Hosp Rep* 1865; 11: 56.
- Sternberg C. Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates. *Ztschr Heilk* 1898; 19: 21.
- Reed D. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with special reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1902; 10: 133.
- Küppers R, Rajewsky K. The origin of Hodgkin and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 471.
- Gutensohn N, Cole P. Epidemiology of Hodgkin's disease in the young. *Int J Cancer* 1977; 19: 595.
- Wolf J, Diehl V. Is Hodgkin's disease an infectious disease? *Ann Oncol* 1994; 5(Suppl. 1): 105.
- Lin AY, Tucker MA. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. In: Canellos G, Lister TA, Sklar JL (eds.). *The Lymphomas*. London: WB Saunders; 1998, p. 43-61.
- Martin AV, Sharma B. Positron emission tomography and CT in the management of lymphoma. *Imaging* 2008; 20: 169-75.
- Jemal A, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
- Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Morbilidad y Mortalidad 2001. Secretaría de Salud.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
- World Health Organization Classification of Tumours: Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
- Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009; 20 (Suppl. 4): iv108-iv109.
- Tilly H, Dreyling M. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009; 20(Suppl. 4): iv110-iv112.
- Pappa VI, Hussain HK, Reznick RH, et al. The role of image-guided core needle biopsy in the management of patients with lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2427-30.
- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Development of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-6.
- Shipp M, Harrington D, Anderson J, et al. Development of a predictive model for aggressive lymphoma: the international NHL prognostic factors project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-94.
- Filly R, Blank N, Castellino RA. Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Radiology* 1976; 120: 277-81.
- Castellino RA, Blank N, Hoppe RT, et al. Hodgkin's disease: contribution of chest CT in the initial staging evaluation. *Radiology* 1986; 160: 603-5.
- Castellino RA, Marglin S, Blank N. Hodgkin's disease, the non-Hodgkin's

- lymphomas and the leukaemias in the retroperitoneum. *Semin Roentgenol* 1980; 15: 288-301.
23. Goffinet DR, Warnke R, Dunnick NR, et al. Clinical and surgical (laparotomy) evaluation of patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 981-92.
 24. Rosenberg SA, Kaplan HS: Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26: 1225-31.
 25. Stomper PC, Cholewinski SP, Park J, et al: Abdominal staging of thoracic Hodgkin disease: CT-lymphangiography-Ga-67 scanning correlation. *Radiology* 1993; 187: 381-6.
 26. Ng YY, Healy JC, Vincent JM, et al. The radiology of non-Hodgkin's lymphoma in childhood: a review of 80 cases. *Clin Radiol* 1994; 49: 594-600.
 27. Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res* 1992; 52: 5432s.
 28. Hobson DE, Anderson BA, Carr I, et al. Primary lymphoma of the central nervous system: Manitoba experience and review of literature. *Can J Neurol Sci* 1986; 13: 55-61.
 29. Zimmerman RA. Central nervous system lymphoma. *Radiol Clin North Am* 1990; 28: 697-721.
 30. Cobby M, Whipp E, Bullimore J, et al. CT appearances of relapse of lymphoma in the lung. *Clin Radiol* 1990; 41: 232-8.
 31. Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK. Primary extranodal lymphomas. In: Canellos G, Lister TA, Sklar JL (eds). *The lymphomas*, Philadelphia: WB Saunders; 1998, p. 449-79.
 32. Celikoglu F, Teirstein AS, Krellenstein DJ, et al. Pleural effusion in non-Hodgkin's lymphoma. *Chest* 1992; 101: 1357-60.
 33. Carlsen SE, Bergin CJ, Hoppe RT. MR imaging to detect chest wall and pleural involvement in patients with lymphoma: effect on radiation therapy planning. *Am J Roentgenol* 1993; 160: 1191-5.
 34. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD, et al. Non-Hodgkin lymphoma of the breast: imaging characteristics and correlation with histopathologic findings. *Radiology* 1994; 192: 157-60.
 35. Brady LW, Asbell SO. Malignant lymphoma of the gastrointestinal tract. *Radiology* 1980; 137: 291-8.
 36. Shirkhoda A, Ros PR, Farah J, et al. Lymphoma of the solid abdominal viscera. *Radiol Clin North Am* 1990; 28: 785-99.
 37. Reznick RH, Mootoosamy I, Webb JA, et al. CT in renal and perirenal lymphoma: a further look. *Clin Radiol* 1990; 42: 233-8.
 38. Bailey JE, Roubidoux MA, Dunnick NR: Secondary renal neoplasms. *Abdom Imaging* 1998; 23: 266-74.
 39. Thumher S, Hricak H, Carroll PR, et al. Imaging the testis: comparison between MR imaging and US. *Radiology* 1988; 167: 631-6.
 40. Doms GC, Hricak H, Crooks L, et al. Magnetic resonance imaging of the lymph nodes. Comparison with CT. *Radiology* 1984; 153: 719-28.
 41. Greco A, Jelliffe AM, Maher JE, et al. MR imaging of lymphomas: impact on therapy. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 19: 785-91.
 42. Hill M, Cunningham D, MacVicar D, et al. Role of magnetic resonance imaging in predicting relapse in residual masses after treatment of lymphoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2273-8.
 43. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-d-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology* 1997; 203: 795-800.
 44. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG-PET versus CT. *Radiology* 1998; 206: 475-81.
 45. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, et al. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma—comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 543-53.
 46. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001; 19: 414-19.
 47. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, et al. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 1018-27.
 48. Juweid ME, Stroobants A, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1-8.
 49. Lewis ER, Caskey CI, Fishman EK. Lymphoma of the lung: CT findings in 31 patients. *Am J Roentgenol* 1991; 156: 711-14.
 50. Spiers AS, Husband JE, MacVicar AD. Treated thymic lymphoma: comparison of MR imaging with CT. *Radiology* 1997; 203: 369-76.
 51. Surbone A, Lango DL, de Vitra VT, et al. Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy: significance and management. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1832-7.
 52. Jochelson M, Mauch P, Balikian J, et al. The significance of the residual mediastinal mass in treated Hodgkin disease. *J Clin Oncol* 1985; 3: 637-40.
 53. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 115: 793-800.
 54. Wehrauch MR, Re D, Scheidhauer K, et al. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood* 2001; 98: 2930-4.
 55. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, et al. Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 1055-63.
 56. Stumpe KD, Urbimelli M, Steinert HC, et al. Whole body positron emission tomography using FDG for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 721-28.
 57. Bakheet SM, Powe J: Benign causes of 18-FDG uptake on whole body imaging. *Semin Nucl Med* 1998; 28: 352-8.
 58. Weeks JC, Yeap BY, Canellos GP, et al. Value of follow-up procedures in patients with large-cell lymphoma who achieve a complete remission. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1196-203.
 59. Radford JA, Eardley A, Woodman C, et al. Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records. *Br Med J* 1997; 314: 343-6.
 60. Elis A, Blickstein D, Klein O, et al. Detection of relapse in non-Hodgkin's lymphoma: role of routine follow-up studies. *Am J Hematol* 2002; 69: 41-4.
 61. Front D, Bar-Shalom R, Epelbaum R, et al. Early detection of lymphoma recurrence with gallium-67 scintigraphy. *J Nucl Med* 1993; 34: 2101-4.
 62. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte M, et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003; 14: 123-30.
 63. Oh YK, Ha CS, Samuels BI, et al. Stages I-III follicular lymphoma: Role of CT of the abdomen and pelvis in follow-up studies. *Radiology* 1999; 210: 483-6.
 64. Foltz LM, Song KW, Connors JM. Who actually detects relapse in Hodgkin lymphoma: Patient or physician. *Blood* 2004; 104 (part 1): 853a-854a.
 65. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, et al. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: A retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Ann Oncol* 2006; 17: 909-13.
 66. Hoppe RT, Advani RH, Bierman PJ, et al. Hodgkin disease/lymphoma: Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Comp Cancer Net* 2006; 4: 210-30.
 67. Zelenetz AD, Advani RH, Buadi F, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Comp Cancer Net* 2006; 4: 258-310.