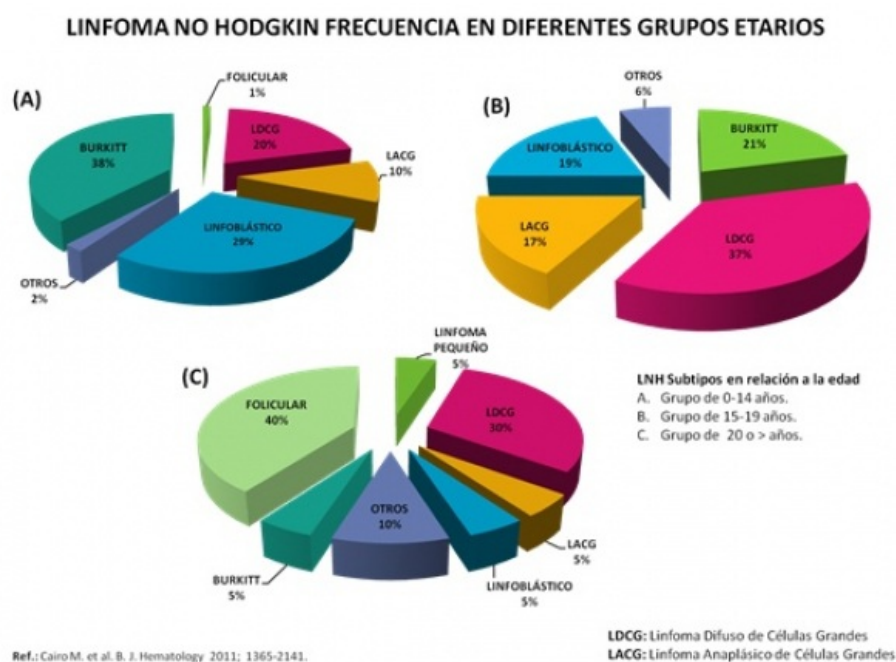


# Conceptualizando VIII: Papel de la 18-F FDG en la estadificación y respuesta al tratamiento del linfoma en niños y adolescentes, con enfoque en el LNH

Luis Felipe Colmener, Greta Acquatella, Marisela Morales, María Bastianello, Sergio Zúñiga, Enrique Estrada.

## Introducción

El cáncer en general es poco frecuente en niños y adolescentes. Los linfomas Hodgkin (LH) y No Hodgkin (LNH) ocupan el tercer lugar entre los tumores malignos más comunes de la niñez, y el LNH ocupa aproximadamente el 10% (fig. 1) de los cánceres en este grupo etario (8-12 años)<sup>(1,2,3)</sup>.



**Figura 1.** Frecuencia del LNH en diferentes grupos etarios.

El LNH y el LH ocurren aproximadamente en un número similar en niños y adolescentes. El LNH ocurre usualmente en niños de corta edad, mientras que el LH es más probable que afecte a las niñas y a los adolescentes de mayor edad.

El LNH de presentación en edad pediátrica puede comenzar prácticamente en cualquier parte del cuerpo. La presentación clínica o diseminación, a su vez, dependen principalmente del subtipo histológico y del sitio de la enfermedad.

La presentación extraganglionar, término que se ha utilizado para describir la proliferación neoplásica en sitios distintos a los ganglios linfáticos, es frecuente. Su distribución entre los tejidos no linfoides es desigual, con mayor predilección en algunos órganos que en otros, incluyendo el tracto gastrointestinal, cabeza y cuello (anillo de Waldeyer), órbita, sistema nervioso central (SNC), tórax, huesos y piel. La prevalencia y la distribución entre los órganos varían significativamente en función de su tipo histológico y del estadio de la enfermedad<sup>(4)</sup>.

Los LNH pediátricos son casi exclusivamente de alto grado de malignidad y de evolución clínica agresiva, lo que contrasta con los linfomas del adulto, que en su mayoría son de bajo o intermedio grado de malignidad. Sin embargo, los LNH pediátricos localizados están actualmente entre los tumores malignos con mayores posibilidades de curación y sobrevida prolongada en

más del 90% de los pacientes cuando el manejo clínico es adecuado.

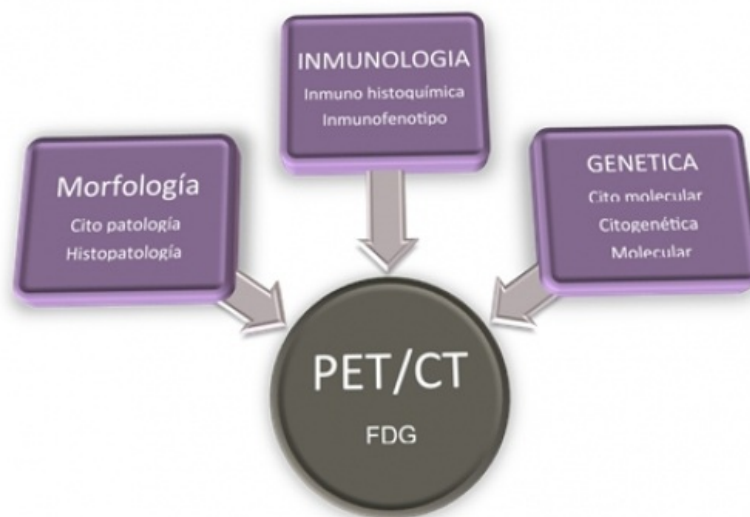
## Clasificación histopatológica de los LNH pediátricos

Los LNH pediátricos se clasifican de la siguiente manera de acuerdo a su histopatología:

- Linfoma de células pequeñas no hendidas (Burkitt y No Burkitt), representa un 40% del total. Se origina en las células B+ periféricas y hasta el 90% de ellos tienen localización intra-abdominal inicial.
- Linfoma linfoblástico, representa un 30% y se origina en células T+ o B+ precursoras. Aproximadamente el 75% tienen compromiso mediastinal.
- Linfoma B de células grandes (20%), se origina en células B+ periféricas.
- Linfoma anaplásico de células grandes (10%), se origina en células T+ y NK+ periféricas.

Aunque los cuatro tipos son de alto grado de malignidad (lo que significa que crecen rápidamente) y difusos, es importante hacer una distinción entre ellos porque su tratamiento es diferente. No todos los linfomas se describen utilizando las tres características (tamaño, forma y patrón); por lo general se necesitan más pruebas de laboratorio para clasificarlos con precisión.

Existen diferentes herramientas de apoyo diagnóstico que nos permiten definir el tipo, la localización y el posible comportamiento de los LNH, las cuales son muy utilizadas para el mejor estadiaje de los pacientes (fig. 2).



**Figura 2.** Métodos que permiten la evaluación diagnóstica y pronóstico de los linfomas. Basado en los criterios IPI (Índice Pronóstico Internacional) modificado.

En la actualidad, el manejo clínico de pacientes afectados por linfopatías tumorales requiere conjugar la morfología, la expresión génica normal reconocida mediante inmunofenotipo, las alteraciones genéticas (como re-arreglos y/o mutaciones a nivel de receptores), junto con los aspectos clínicos, para definir el linaje y estadio de diferenciación de las células tumorales, así como elementos que aporten datos de su potencial proliferativo.

La moderna clasificación de los linfomas hubiera sido imposible sin tener en cuenta la expresión antigénica que identifica el linaje y el estado de maduración celular. Ello se logra mediante la marcación con anticuerpos de identificación genérica (marcadores pan B, pan T y NK) y también mediante el uso de marcadores asociados a determinadas etapas de maduración, como lo son TdT para los precursores (B y T), CD5 para las células Naive de línea B, CD10 y bcl6 para identificar células centrogerminales, y CD38 y CD138 como identificadores de estadios post germinales<sup>(5,6)</sup>.

La clasificación histopatológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaborada el año 2008 es la más utilizada, en la cual las neoplasias linfoides se clasifican según el inmunofenotipo y la célula de origen (las que se originan de precursores B o T y las que se originan de células B o T periféricas maduras), como se indica en la tabla 1.

**Tabla 1.** Clasificación de la OMS 2008 de las neoplasias linfoides en adultos y niños.

<b>1</b>	<b>De células “B” precursoras:</b>
	Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA-B) / Linfoma Linfoblástico (LLB-B)
<b>2</b>	<b>De células “B” periféricas:</b>
	Leucemia Linfocítica Crónica / Linfoma Linfocítico Pequeño
	Leucemia Prolinfocítica, B
	Linfoma Linfoplasmocítico
	Linfoma de la zona marginal esplénica
	Tricoleucemia
	Mieloma / Plasmocitoma
	Linfoma de la zona marginal, extraganglionar, tipo maltoma
	Linfoma de la zona marginal, ganglionar
	Linfoma folicular
	Linfoma de células del manto
	Linfoma de Burkitt / Linfoma “parecido al Burkitt”
	Linfoma difuso de células grandes
<b>3</b>	<b>De células “T” precursoras:</b>
	Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA-T) / Linfoma Linfoblástico (LLB-T)
<b>4</b>	<b>De células “T” &amp; “NK” periféricas:</b>
	Leucemia prolinfocítica, T
	Leucemia linfocítica, de células grandes, granulares
	Leucemia de células NK, agresiva
	Leucemia / Linfoma de células T del adulto
	Linfoma de células NK / T, extraganglionar, tipo nasal
	Linfoma intestinal, tipo enteropatía
	Linfoma hepatoesplénico
	Linfoma similar a la paniculitis subcutánea
	Micosis fungoides / Síndrome de Sézary
	Linfoma de células T, periféricas
	Linfoma angioinmunoblástico
	Linfoma de células grandes, anaplásicas
	Linfoma de células grandes, anaplásicas, cutáneo

## PET/CT y metabolismo de la glucosa

La incorporación de las imágenes morfo-metabólicas al índice pronóstico podría fortalecer muchos de los criterios anteriormente citados. El PET (imagen metabólica) unido a la TAC (imagen anatómica) – (PET/CT) con el análogo de la glucosa  $^{18}\text{F}$ -FDG (fluorodesoxiglucosa) como marcador, ha demostrado no solo servir como localización anatómica sino que debe ser considerado como un marcador inmunogenético indirecto que puede determinar cambios propios de la célula tumoral.

Los estudios experimentales indican que el consumo de oxígeno en las células cancerosas es menor en comparación con los tejidos a los que pertenecen normalmente y el consumo de glucosa, a su vez, es de cinco a diez veces mayor, dando lugar a una producción excesiva de lactato lo cual fue reportado por Lehninger et al. en el año 1975<sup>(7)</sup>. También sabemos que la captación de glucosa y el metabolismo de ácidos grasos libres se desacoplan en el linfoma maligno<sup>(8)</sup>.

## Receptores de transportadores de glucosa (gluts)

Los GLUTs son un amplio grupo de proteínas de membrana que facilitan el transporte de la glucosa en la membrana plasmática. La glucosa llega a los tejidos tumorales por medio de la perfusión, que a su vez está asociada con la angiogénesis. A nivel celular, la captación de glucosa es mediada por el transporte transmembrana expresado en todos los tejidos: glucosa-1 (Glut-1)<sup>(9,10)</sup> y la fosforilización de la glucosa por las hexoquinas (HKS)<sup>(11)</sup>; asimismo, la demanda de glucosa se ve reforzada por la hipoxia<sup>(12)</sup>. Se ha determinado que todos estos mecanismos tienen un control inmuno genético tumoral.

La acumulación del análogo de la glucosa  $^{18}\text{F}$ -FDG es un fenómeno común en los linfomas, sin embargo, el mecanismo biológico subyacente del aumento de la captación de FDG en estos tumores sigue sin conocerse y existen pocos estudios publicados sobre el tema<sup>(13,14)</sup>.

El efecto Glut-1 en la captación FDG es objeto de controversia; por lo general, en las células tumorales malignas, Glut-1 es la principal proteína de transporte específica de la mediación de la FDG<sup>15</sup>. Koga et al.<sup>(14)</sup> revelaron que la acumulación de FDG se asoció con las proteínas Glut-1; sin embargo, por el contrario, Shim et al.<sup>(13)</sup> encontraron que las Glut-1 no juegan ningún papel en la captación de FDG en el LNH Difuso de células B (LDCG), pero la hexoquinasa-II (HK-II) y Glut 3-contribuyeron significativamente a la captación de FDG en esta neoplasia.

En las células de Reed-Sternberg, los altos niveles de Glut-1 desempeñan un papel clave en la elevada captación de FDG en el LH, pero no se encontró una correlación específica entre la presencia de Glut-3, proteínas HK-II y la captación de FDG<sup>(16)</sup>.

En algunos tumores malignos, la alta captación de FDG se ha asociado con factores de señalización activados por la vía PI3K/Akt<sup>(17,18)</sup>. Prante et al.<sup>(17)</sup> encontraron que la hormona estimulante tiroidea inducida por la captación de FDG es mediada principalmente a través de la vía enzima fosfoinositida-3-quinasa (PI3K) en células FRTL-5. PI3K/Akt no sólo es un regulador bien reconocido de crecimiento celular, supervivencia y angiogénesis, sino que también juega un papel importante en la promoción del metabolismo de la glucosa<sup>(18,19)</sup>. Factores oncogénicos, incluyendo el protooncogen (c-myc), la proteína serina-treonina quinasa o proteína quinasa B (Akt)<sup>(20,21)</sup> y el factor inducido por la hipoxia tipo 1 subunidad alfa (HIF 1 $\alpha$ )<sup>(22)</sup>, han sido implicados en la regulación de la glicólisis aeróbica. La Akt fosforilada puede estimular el HIF-1 $\alpha$  y éste puede inhibir la actividad de trans-activación de c-Myc<sup>(23)</sup>.

Kaira et al.<sup>(24)</sup> encontraron que la captación de FDG en tumores epiteliales del timo estuvo determinada por la presencia de HIF-1 $\alpha$ . Otros estudios, sin embargo, han demostrado que la captación de FDG no estaba relacionada con HIF-1 $\alpha$  en el cáncer de tiroides, mama, carcinoma pleomórfico de la parótida y cáncer pulmonar<sup>(25,26,27)</sup>.

Fang et al.<sup>(28)</sup> estudiaron la correlación entre la captación de FDG y Akt fosforilada, la PI3K, HIF 1 $\alpha$  y Glut-1 en un LDCG de nasofaringe. Aunque no hubo relación entre la acumulación de FDG y proteínas Glut-1, Glut-3 o HIF-1  $\alpha$  en este caso, el tumor fue positivo para Akt fosforilada pero no se demostró relación entre la positividad de Akt fosforilada y la alta acumulación de FDG; estos resultados indican que otros factores pueden jugar un papel en la captación de FDG. Ahn et al.<sup>(18)</sup> revelaron que el HK-II tiene un papel importante en la captación de FDG por las dos vías de señalización PI3K dependientes y la PI3K-Akt independiente. En suma, el rol de la HK-II en este proceso debe investigarse más a fondo. El mecanismo biológico subyacente del aumento de la captación de FDG en el linfoma continúa siendo desconocido, aunque Akt puede ser otro de los factores determinantes.

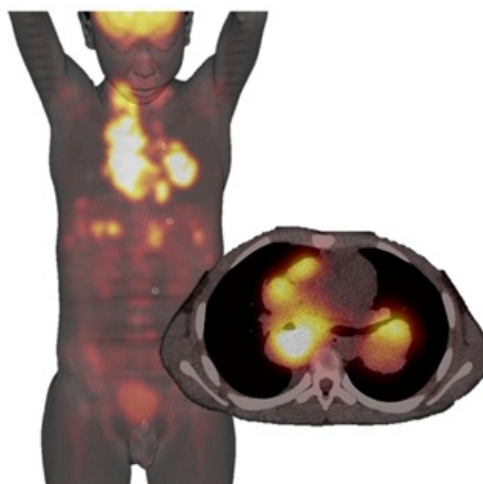
Así también, la captación de FDG se correlaciona con el antígeno Ki-67 el cual identifica a las células que se encuentran en proceso de proliferación dentro del tumor. Shou et al.<sup>(29)</sup> evaluaron 50 pacientes con linfomas (37 con LNH y 3 con LH) encontrando que el nivel de captación de FDG de las lesiones ganglionares y extraganglionares se correlacionó con los niveles de expresión del Ki-67, especialmente en los diferentes subtipos de linfoma B.

## Avidez de la FDG en varios subtipos histológicos

NHL y LH son un grupo muy heterogéneo de neoplasias malignas, con patrones de avidéz variable para la FDG. En los casos en que el PET/CT se utilice para evaluación de linfomas, el tumor que se está estudiando debe demostrar significativa avidéz de FDG para obtener resultados clínicamente útiles. La intensidad de la captación de FDG en el linfoma está determinada por diversos factores, incluyendo:

- Características histológicas, inmunofenotípicas y genéticas (LH vs. LNH).
- Grado (indolentes vs. agresivos).
- Fracción de viabilidad de las células tumorales.
- Proliferación de las células tumorales.
- Sobrerregulación de metabolismo de la glucosa.
- Vías de recuperación específicas de los tumores.
- Perfusión local (que determina la entrega de sustrato a la célula cancerosa).
- Presencia de hipoxia.

Debido a que la captación de FDG es un proceso multifactorial, no debe sorprender la heterogeneidad (a veces considerable) entre las lesiones del mismo subtipo histológico y la superposición entre los grados del tumor. En general, muchos estudios han demostrado que los linfomas de bajo grado o indolentes presentan menos avidéz por la FDG que los de alto grado o agresivos<sup>(30)</sup>.



**Figura 3.** Paciente masculino de 12 años de edad con diagnóstico de LNH previo al tratamiento. Se observa captación de 18F-FDG de alto grado en múltiples áreas del cuello, tórax y abdomen (gentileza Dr. E. Estrada, Instituto Nacional de Cancerología de México).

En LNH difuso de células B grandes y los linfomas foliculares de grado 2 ó 3 demostraron el más alto metabolismo para la captación del FDG (fig. 3). Esto normalmente se traduce en un Valor Estándar de Captación (SUV) tres veces mayor que en un folicular de bajo grado, la zona marginal, o linfoma de células pequeñas, en la que el SUV tiende a ser más bajo<sup>31</sup>. Para el LH, al menos, algunos autores han demostrado una diferencia significativa en la avidéz por la FDG entre los subtipos histológicos, siendo el subtipo de Esclerosis Nodular (EN) el que tiene más alto SUV y el subtipo de Predominio Linfocitario con el menor SUV.

Por el momento, existe una experiencia muy limitada con la FDG PET/CT en la evaluación de los linfomas de células T<sup>(32)</sup>. Si bien los datos más recientes muestran una alta tasa de captación del FDG en el linfoma de células T, existe un amplio rango del SUV entre los diferentes subtipos histopatológicos y no se encuentran datos importantes documentados hasta hoy, donde el PET haya modificado el manejo de los diferentes estadios del linfoma<sup>(33)</sup>. La tabla 2 resume los patrones más comunes de la avidéz por la FDG entre los distintos subtipos histopatológicos del LNH y LH<sup>34</sup>.

**Tabla 2.** Captación de FDG en varios subtipos histológicos de LNH y LH.

Subtipos	Captación
<b>LNH de células B</b>	
Difuso Células B Grandes	Alta
Linfoma de Burkitt	Alta
Células Grandes y Linfoma Anaplásico	Alta
Linfoma Folicular (grado 3)	Moderada a Alta
Linfoma Folicular (grados 1 y 2)	Moderada a Alta
Linfoma de Células de Manto	Moderada a Alta
Linfoma de la zona marginal (MZL) (incluyendo la mucosa asociada a tejido linfoide [MALT])	Moderada a baja
Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas	Baja o Nula
<b>Linfoma de Hodgkin</b>	
Tipo Esclerosis Nodular	Alta
Tipo de Celularidad Mixta	Moderada a Alta
Tipo de Depleción Linfocitaria	Moderada a Alta
Tipo de predominio linfocitario	Baja
Linfoma Folicular (grados 1 y 2)	Moderada a Alta
<b>Linfoma de células T</b>	
Extraganglionar - Linfoma Natural killer/Cel T.	Alta
Linfoma Periférico de células T	Alta
Células T del adulto leucemia linfoma	Moderada
Linfoma Cutáneo de células T	Moderada
Micosis Fungoide y el Síndrome de Sézary	Baja

Este cuadro proporciona sólo una evaluación relativa de la captación de FDG entre los subtipos histológicos del linfoma de

acuerdo con la literatura disponible<sup>(30,31,32,34)</sup>. Sin embargo, esta información es deseable para obtener una imagen basal de referencia en la evaluación de la extensión de la enfermedad y establecer la avidéz por la FDG del linfoma en un paciente determinado, lo que permitirá evaluar el pronóstico, seguimiento y respuesta al tratamiento.

## PET/CT en la estadificación y respuesta al tratamiento

El comportamiento agresivo de los diferentes subtipos de LNH en niños hace al PET/CT una herramienta imprescindible y eficaz en el manejo de las diferentes etapas de la enfermedad. Esta característica representa un punto clave para su indicación, ya que se supone que todos estos tumores deben ser ávidos al análogo de la glucosa FDG. Sus indicaciones pueden resumirse en 4 escenarios, de acuerdo al momento clínico específico.

El PET se recomienda antes del tratamiento para los pacientes con linfomas FDG-ávidos potencialmente curables (por ejemplo, linfomas B de células grandes y LH). Esto permite delimitar mejor la extensión de la enfermedad; sin embargo, en la actualidad aún existen restricciones a su uso de rutina, impuestas por el costo y disponibilidad del método.<sup>(36)</sup>

Numerosos estudios han demostrado que el PET realizado después de uno a cuatro ciclos de poliquimioterapia predice el resultado terapéutico<sup>(37,38,39,40,41,42)</sup>; sin embargo, no hay datos disponibles en la actualidad que demuestren una mejora en los resultados al modificar los tratamientos, basado en esta información. Se ha establecido claramente que los cambios de captación en la FDG reflejan una respuesta a la quimioterapia y que la captación de FDG anormal residual después de la finalización de la quimioterapia ayuda a identificar a los pacientes con mal pronóstico<sup>(43)</sup>. Sin embargo, no está tan claro qué grado de cambio en la captación de FDG se debe esperar durante la quimioterapia; además de ser influido por el número de ciclos de tratamiento, este parámetro puede variar (cualitativa o cuantitativamente) con las características histológicas del tumor (por lo general, una respuesta más rápida en el LH respecto al LNH agresivo), el subtipo histológico (mayor cambio en el linfoma B difuso de células grandes en comparación con otros LNH agresivos) y el régimen de tratamiento.

Juweid et al.<sup>(44)</sup> evaluaron la respuesta del LNH agresivo de acuerdo a la clasificación del Grupo de Trabajo Internacional (IWC) con FDG-PET en 54 pacientes luego de cuatro ciclos de quimioterapia. Ellos concluyen que la evaluación IWC + PET parece discriminar mejor entre los pacientes con respuesta completa (CR)/respuesta completa no confirmada (CRU) y respuesta parcial (PR), con una mayor diferenciación en los resultados. Los pacientes con PR o estabilización de la enfermedad (SD) por la IWC + PET deben ser evaluados para confirmar la persistencia de enfermedad y considerados para tratamiento adicional. Este estudio demuestra que el PET aumenta la identificación de pacientes en remisión completa (CR) y propone la eliminación de la categoría remisión completa no confirmada (CRU). Los resultados expuestos desafían el paradigma actual en la evaluación de la respuesta de los pacientes con LNH.

Moulin-Romsee et al.<sup>(45)</sup> analizaron el costo/beneficio de la utilización del PET en este contexto. En su revisión, encontraron que hasta un 50% de los pacientes con LNH agresivo pueden no responder a la primera línea de tratamiento. También reportan que el PET a mediados del tratamiento es un buen predictor del estado de remisión al final de la terapia: la persistencia de captación después de tres ciclos puede determinar la no remisión completa, por lo tanto se cuestionaría el valor de los ciclos de quimioterapia restantes. Ellos concluyen que podría alcanzarse un significativo ahorro de costos si el manejo de los pacientes con LNH se basara en la exploración de PET a mediados de tratamiento. La aplicación de MabThera en la primera línea de tratamiento aumenta el ahorro de costos<sup>(44)</sup>.

El PET se considera esencial para la evaluación post-tratamiento del LH y DLBCL pues se requiere una respuesta determinante para poder lograr un resultado curativo. Sin embargo, el PET se recomienda para otras lesiones incurables sólo si el resultado es positivo antes del tratamiento y si el porcentaje de respuesta es el punto final del estudio clínico. Los datos actuales son insuficientes para recomendar de rutina PET de vigilancia después del re-estadiaje.

Unos de los mayores problemas de la evaluación mediante FDG-PET son los resultados falsos positivos y negativos<sup>(46)</sup> que limitan la especificidad y sensibilidad respectivamente, cuyas causas se expresan en la tabla 3.

**Tabla 3.** Falsos positivos y negativos del PET en linfomas.

#	Falsos Positivos	Falsos Negativos
1	Inflamación	Tamaño de la lesión < 5 mm
2	Infección	Captación fisiológica elevada
3	Granulomatosis de Wegener, sarcoidosis	Tumores hipo-metabólicos o de bajo grado.
4	Sinusitis	
5	Gastritis	
6	Tiroiditis	
7	Captación en timo	
8	Tejido adiposo marrón (habitualmente en personas delgadas)	
9	Cambios post tratamiento (neumonitis post-radiación, cicatrices post-quirúrgico)	

El mejor momento para realizar una PET dependerá del tipo de terapia que se utilice. Aproximadamente seis semanas post cirugía, dos semanas después de la quimioterapia y un máximo de 2 a 3 meses después de la radioterapia o la quimioterapia más radioterapia<sup>(44)</sup>. Hay que recordar que los estudios PET realizados menos de 7 días después de un ciclo de quimioterapia pueden llevar a falsos negativos, mientras que por el contrario la cicatriz quirúrgica, la fibrosis retroperitoneal o la pulmonar tras radioterapia (RT) y la alveolitis post quimioterapia pueden inducir falsos positivos<sup>(47,48)</sup>.

La capacidad de detección del PET va a depender también de la histología tumoral: neoplasias linfoides como el LH, el linfoma B difuso de células grandes, el linfoma de células del manto y el linfoma folicular son detectadas en más de un 90% por el PET mientras que en otros casos como el linfoma B de la zona marginal extraganglionar de tipo MALT o el linfoma de linfocitos pequeños, la capacidad de detección del PET es menor<sup>(49)</sup>.

Actualmente existen diferentes ensayos clínicos en curso que están analizando las ventajas y limitaciones del PET desde el punto de vista del clínico.<sup>(50)</sup> (Tabla 4).

**Tabla 4.** Ventajas y limitaciones del PET en linfomas desde el punto de vista clínico. Tx= Tratamiento.

Casos	Estadio Clínico	Valor del PET/CT
<b>Caso 1</b>	Evaluación de masa residual después del tratamiento	Excelente
<b>Caso 2</b>	Monitoreo de evidencia de recidiva después del tratamiento	No bueno
<b>Caso 3</b>	Evaluación de la respuesta al tratamiento	Excelente
<b>Caso 4</b>	Evaluación de la respuesta después de dos ciclos de quimioterapia IA y IIA	Excelente VPN 95% libre de progresión en LH
<b>Caso 5</b>	Casos avanzados evaluación de la respuesta al tratamiento en 2 o 3 ciclos	No bueno
<b>Caso 6</b>	Como guía de la radioterapia	Bueno

De acuerdo a las diferentes condiciones clínicas individuales, el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) sugiere que las indicaciones de PET/CT en el linfoma debe ser en: estadiaje, respuesta al tratamiento (en tratamiento o post tratamiento), reestadiaje y sospecha de recurrencia.<sup>(51)</sup>

En las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versión 2.2012, las indicaciones del PET/CT en linfomas serían: en el LH, estadiaje, evaluación de respuesta final al tratamiento primario (reestadiaje), así como también en la evaluación temprana al tratamiento (PET interim) en los casos de LH estadios I-II con características de enfermedad desfavorable (Bulky y/o no Bulky) y estadios III-IV. En el caso de los LNH serían: estadiaje, evaluación de respuesta al finalizar el tratamiento (reestadiaje) y evaluación de respuesta temprana al tratamiento (PET interim), en algunos subtipos de LNH.<sup>(52)</sup>

## Volumen tumoral metabólico (MTV)

La técnica de imagen con FDG-PET/CT ha sido utilizada como herramienta de pronóstico en el LNH<sup>(53,54)</sup>. Esta se ha convertido en un factor importante en las decisiones clínicas sobre las estrategias terapéuticas para el tratamiento de los LNH agresivos, incluyendo Linfoma B Difuso de Células Grandes<sup>(55,56)</sup>. Hoy en día se está retomando el valor cuantitativo del PET como una herramienta de pronóstico potencial, en comparación con la clasificación de Ann Arbor, en pacientes con linfoma agresivo. Song et al.<sup>(57)</sup> estudiaron la importancia clínica del cálculo del volumen tumoral metabólico (MTV) por FDG-PET/CT en las etapas II y III del linfoma difuso de células B grandes sin compromiso extraganglionar. Los autores concluyen que la evaluación cuantitativa del MTV mediante PET puede ser más útil en la predicción de los resultados clínicos que el sistema de clasificación de Ann Arbor en estadios II y III en pacientes con LDCG tratados con R-CHOP con compromiso ganglionar exclusivamente.

A pesar de que aproximadamente el 70% de los niños con linfoma se presentan con enfermedad avanzada, los progresos terapéuticos en los últimos 20 años han logrado obtener mejores resultados en cuanto a sobrevida en 70% - 90% de estos pacientes. En general, el régimen de tratamiento a utilizar así como la intensidad y duración del mismo, están determinados por la extensión de la enfermedad, el subtipo histológico y la inmunohistoquímica del linfoma. El determinante pronóstico más importante es el conjunto de factores de riesgo presentes al iniciar el tratamiento (LCR positivo, SNC positivo, MO positivo). Por consiguiente, es indispensable que al momento del estadiaje del paciente se realice un estudio PET/CT, se determine la inmunohistoquímica mediante biopsia y análisis de líquidos biológicos (LCR, pleural y pericárdico), para así determinar el estadio clínico (I-IV), identificar los tipos implicados de linfocitos B o T y establecer los factores pronósticos asociados.

## Conclusiones

El análogo de la glucosa FDG utilizado por el PET/CT debe ser considerado como un marcador inmuno-genético capaz de pronosticar el desarrollo de la enfermedad.

Los diferentes tipos histológicos pueden modificar la avidéz del FDG. El comportamiento de la avidéz por el FDG de los LNH en

niños no está regulado solamente por los GLUT sino que intervienen otros factores que pueden dar información sobre la evolución de la enfermedad; determinar el valor de éstos podría mejorar la interpretación del estudio PET.

La importancia de contar con una modalidad diagnóstica precisa que permita predecir el comportamiento del linfoma permitirá el manejo más efectivo de los tratamientos disponibles, para así disminuir aún más la tasa de recurrencia de la enfermedad.

Las indicaciones actuales del PET/CT en el contexto descripto son: estadiaje, respuesta al tratamiento (durante o post tratamiento), re-estadiaje y sospecha de recurrencia. Consideramos que deben existir más estudios que permitan definir el papel del PET/CT en los diferentes tipos histológicos e inmuno-fenotípicos del LNH.

## Referencias

01. Sanders J, Glader B, Cairo M, et al. Guidelines for the pediatric cancer centers and role of such centers in diagnosis and treatment. American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. *Pediatrics* 1997;99:139-41.
02. Percy CL, Smith MA, Linet M, et al. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999.
03. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *New Eng J Med* 1996;334:1238-48.
04. Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Radiographics* 2010; 30:269-91.
05. Pagnuco G, Vanelli L, Gervasi F. Multidimensional flow cytometry immunophenotyping of haematologic malignancies. *Ann N Y Acad Sci* 2002;963:313-21.
06. Orfao A, Schmitz G, Brando B, et al. Clinically useful information provided by the flow cytometry immunophenotyping of hematologic malignancies: current status and future directions. *Clin Chem* 1999;45:1708-17.
07. Lehninger AL. *Biochemistry: Diabetes Mellitus* 2nd Ed. Worth Publisher New York 1975:845-9.
08. Nuutinen J, Minn H, Bergman J, et al. Uncoupling of fatty acid and glucose metabolism in malignant lymphoma: a PET study. *Br J Cancer* 1999;80:513-8.
09. Medina RA, Owen GL. Glucose transporters: expression, regulation and cancer. *Biol Res* 2002;35:9-26.
10. Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H. Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;170:223-30.
11. Smith TA. Mammalian hexokinases and their abnormal expression in cancer. *Br J Biomed Sci* 2000;57:170-8.
12. Gullledge CJ, Dewhirst MW. Tumor oxygenation: a matter of supply and demand. *Anticancer Res* 1996;16:741-9.
13. Shim HK, Lee WW, Park SY, et al. Expressions of glucose transporter types 1 and 3 and hexokinase-II in diffuse large B-cell lymphoma and other B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Nucl Med Biol* 2009;36:191-7.
14. Koga H, Matsuo Y, Sasaki M, et al. Differential FDG accumulation associated with GLUT-1 expression in a patient with lymphoma. *Ann Nucl Med* 2003;17:327-31.
15. Li LF, Zhou SH, Zhao K, et al. Clinical significance of FDG single-photon emission computed tomography: computed tomography in the diagnosis of head and neck cancers and study of its mechanism. *Cancer Biother Radiopharm* 2008;23:701-14.
16. Shim HK, Lee WW, Park SY, et al. Relationship between FDG uptake and expressions of glucose transporter type 1, type 3, and hexokinase-II in Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Oncol Res* 2009;17:331-7.
17. Prante O, Maschauer S, Fremont V, et al. Regulation of uptake of 18F-FDG by a follicular human thyroid cancer cell line with mutation-activated K-ras. *J Nucl Med* 2009;50:1364-70.
18. Ahn KJ, Hwang HS, Park JH, et al. Evaluation of the role of hexokinase type II in cellular proliferation and apoptosis using human hepatocellular carcinoma cell lines. *J Nucl Med* 2009;50:1525-32.
19. Paik JY, Ko BH, Jung KH, et al. Fibronectin stimulates endothelial cell 18F-FDG uptake through focal adhesion kinase-mediated phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling. *J Nucl Med* 2009;50:618-24.



20. Kim JW, Zeller KI, Wang Y, et al. Evaluation of myc E-box phylogenetic footprints in glycolytic genes by chromatin immunoprecipitation assays. *Mol Cell Biol* 2004;24:5923–36.
21. Elstrom RL, Bauer DE, Buzzai M, et al. Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells. *Cancer Res* 2004;64:3892–9.
22. Robey IF, Lien AD, Welsh SJ, et al. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  and the glycolytic phenotype in tumors. *Neoplasia* 2005;7:324–30.
23. Zhang H, Gao P, Fukuda R, et al. HIF-1 inhibits mitochondrial biogenesis and cellular respiration in VHL-deficient renal cell carcinoma by repression of C-MYC activity. *Cancer Cell* 2007;11:407–20.
24. Kaira K, Endo M, Abe M, et al. Biologic correlation of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake on positron emission tomography in thymic epithelial tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:3746–53.
25. Kim IJ, Kim SS, Kim SJ, et al. Relationship between biological marker expression and fluorine-18 fluorodeoxyglucose uptake in incidentally detected thyroid cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2010;25:309–15.
26. Robey IF, Stephen RM, Brown KS, et al. Regulation of the Warburg effect in early-passage breast cancer cells. *Neoplasia* 2008;10:745–56.
27. Kaira K, Endo M, Abe M, et al. Biologic correlates of 18F-FDG uptake on PET in pulmonary pleomorphic carcinoma. *Lung Cancer* 2011;71:144–50.
28. Fang J, Luo XM, Yao HT, et al. Expression of glucose transporter-1, hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B (Akt) in relation to [18F]Fluorodeoxyglucose uptake in nasopharyngeal diffuse large B-cell lymphoma: a case report and literature review. *J Int Med Res* 2010;38:2160–8.
29. Shou Y, Lu J, Chen T, et al. Correlation of fluorodeoxyglucose uptake and tumor-proliferating antigen Ki-67 in lymphomas. *J Cancer Res Ther* 2012;8:96–102.
30. Schoder H, Noy A, Gonen M, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4643–51.
31. Elstrom R, Guan L, Baker G, et al. Utility of FDG PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003;101:3875–6.
32. Kako S, Izutsu K, Ota Y, et al. FDG PET in T-cell and NK-cell neoplasms. *Ann Oncol* 2007;18:1685–90.
33. Allen-Auerbach M, de Vos S, Czernin J. The impact of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in primary staging and patient management in lymphoma patients [vii.]. *Radiol Clin North Am* 2008;46:199–211.
34. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. Different histopathological subtypes of Hodgkin lymphoma show significantly different levels of FDG uptake. *Hematol Oncol* 2006;24:146–50.
35. Schoder H, Moskowitz C. PET imaging for response assessment in lymphoma: potential and limitations [viii.]. *Radiol Clin North Am* 2008;46:225–41.
36. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579–86.
37. 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;19:414–9.
38. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13:1356–63.
39. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: An early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005;106:1376–81.
40. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, et al. Predictive value of positron emission tomography performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006;91:475–81.
41. 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.

42. Zinzani PL, Tani M, Fanti S, et al. Early positron emission tomography (PET) restaging: A predictive final response in Hodgkin's disease patients. Ann Oncol 2006;17:1296-300.
43. Schoder H, Moskowitz C. PET imaging for re- sponse assessment in lymphoma: potential and limitations [viii.]. Radiol Clin North Am 2008;46:225-41.
44. Juweid M, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop criteria (IWC) and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET). J Clin Oncol 2005;23:4652- 61.
45. Moulin-Romsee G, Spaepen K, Stroobants S, Mortelmans L. Non-Hodgkin lymphoma: retrospective study on the cost-effectiveness of early treatment response assessment by FDG-PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1074-80.
46. Colmener R et al. PET/CT en Oncología. Amolca 2007
47. Israel O, Keidar Z, Bar-Shalom R. Positron Emission Tomography in the evaluation of lymphoma. Sem Nucl Med 2004;34:166-79.
48. Reske SN. PET and restaging of malignant lymphoma including residual masses and relapse. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30(S1):S89-S96.
49. Friedberg JW, Chengazi V. PET scans in the staging of lymphoma: Current status. The Oncologist 2003;8:438-47.
50. Connors JM. Positron emission tomography in the management of Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011;2011:317-22.
51. Appropriate use of FDG-PET for the management of cancer patients. IAEA Human Health Series No. 9 - Vienna, 2010.
52. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) reviewed on 3/13/2012 for utilization of F 18 fludeoxyglucose (FDG) PET and PET/CT (available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)).
53. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with (18) F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2002;13:1356-63.
54. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F] Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. Blood 2005;106:1376-81.
55. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:579-86.
56. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1999;7:1630-6.
57. Song MK, Chung JS, Shin HJ, et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. Ann Hematol 2012;91:697-703.