

Linfoma abdominal

Una visión holística

G. Aguilar Sánchez, A. Mestre Fusco* , A. Radosevic, B. Sánchez
Gonzalez**, J. Sánchez Parrilla, J.M. Maiques Llacer.

Servicio de Radiodiagnóstico, Medicina Nuclear * y Hematología* *

Hospital del Mar

Barcelona

El linfoma es una proliferación maligna de células de la respuesta inmunológica adaptativa que puede afectar cualquier órgano.

Los linfomas son las neoplasias hematopoyéticas primarias más comunes, constituyendo la quinta neoplasia más frecuente y la primera en frecuencia en pacientes con edades comprendidas entre los 20 y 40 años.

Los linfomas se dividen en dos grandes grupos: linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH).

- En el **LH** se distinguen cuatro subtipos histológicos: esclerosis nodular, celularidad mixta, predominio linfocítico y depleción linfocítica.
- La clasificación de la OMS subdivide los **LNH** en aquellos originados en las células B (90%) y los derivados de las células T y NK (*Natural Killer*) y, dentro de estos subgrupos, los originados en células inmaduras o blásticas y los que proceden de células maduras.

El **LNH** constituye el 2,6% de todas las muertes por cáncer y su incidencia está aumentando.

Existen más de 20 subtipos diferentes de LNH siendo los dos más frecuentes el linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B) y el linfoma folicular (LF).

La mayoría de **LNH** presentan afectación abdominal pudiendo comprometer diferentes estaciones ganglionares, el tejido linfático extranodal y órganos extralinfáticos.

Consisten en una colección heterogénea de neoplasias linfoides, cada una de ellas con características únicas en términos genéticos, moleculares, de presentación clínica, enfoque terapéutico y resultado del tratamiento.

Los linfomas de células B superan ampliamente en número a los linfomas de células T. Las neoplasias de células B generalmente se dividen en 3 categorías: leucemia/linfoma B-linfático (neoplasias de linfocitos B precursores), neoplasias de células B maduras y linfoma de Hodgkin. Los linfomas maduros de células B se pueden clasificar en función del tamaño en linfomas pequeños de células B y linfomas grandes (de alto grado) de células B.

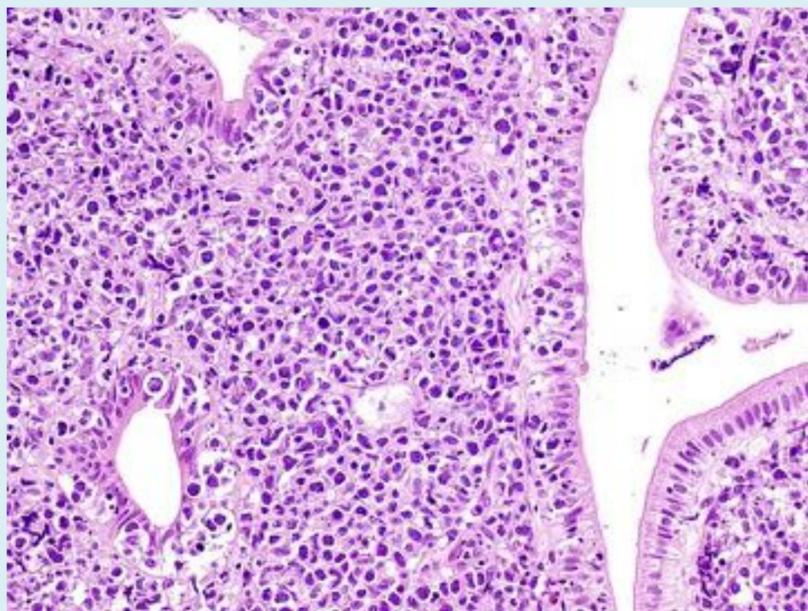
Historia natural

Atendiendo a su historia natural, se pueden clasificar los LNH en bajo, intermedio y alto grado. Los de **bajo grado o indolentes** suelen cursar con adenopatías generalizadas y muy a menudo la enfermedad está diseminada en el momento del diagnóstico, con infiltración de la médula ósea, el hígado y el bazo; los pacientes tienen supervivencias largas, pero pocos alcanzan la remisión completa. En el otro extremo, los de **alto grado o agresivos** pueden ser curables pero tienen con frecuencia un curso fulminante y son frecuentes la afectación extraganglionar y la infiltración de la médula ósea y del sistema nervioso central (SNC).

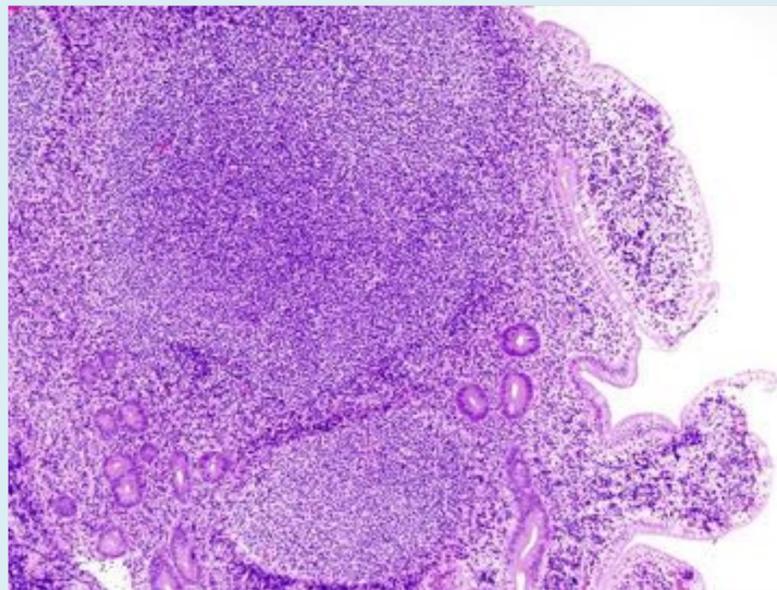
La **historia clínica** del paciente junto con una variedad de **métodos de laboratorio** son esenciales para identificar correctamente la mayoría de los tipos de linfoma. En el laboratorio se utiliza una combinación de morfología, inmunohistoquímica (IHQ) y citometría de flujo para el fenotipado, además de pruebas moleculares para clasificar con precisión un linfoma.

Patología

La **morfología tumoral** se observa a través de un proceso de fijación con formalina, procesamiento químico, seccionamiento y tinción de tejido que permite a los patólogos examinar la arquitectura, la citología y la morfología general de la muestra. La Hematoxilina-eosina (H/E) es la tinción característica utilizada.



Afectación intestinal por un **linfoma de células grandes** que crece de manera difusa e infiltra las glándulas destruyéndolas



Afectación de intestino delgado por un **linfoma folicular** primario. Se observan grandes nódulos de células tumorales que rechazan las estructuras glandular preexistentes.

Mediante la inmunofenotipificación y el análisis molecular, se identifican antígenos y genes específicos que pueden servir como marcadores de pronóstico y pueden permitir potenciales dianas de tratamiento.

Aunque los linfocitos pueden ser morfológicamente similares, son extremadamente heterogéneos en el linaje celular, la función y el fenotipo. Las células se distinguen por proteínas de superficie a través de paneles de anticuerpos monoclonales, un proceso llamado tinción por IHQ. La nomenclatura estándar para muchos de estos antígenos es un **grupo de diferenciación o cluster of differentiation (CD)**.

- Los marcadores de células B maduras incluyen CD19, CD20 y CD79a.
- CD2, CD3, CD5, CD7 y CD43 se consideran marcadores de células T.

Las pruebas que identifican translocaciones específicas y mutaciones genéticas se pueden realizar mediante técnicas de citogenética como la hibridación fluorescente in situ (FISH) o moleculares (PCR, secuenciación).

Presentación clínica

La forma de presentación más habitual, tanto en la EH como en el LNH, es la aparición de **adenopatías periféricas persistentes e indoloras** (alrededor del **70%** de los pacientes).

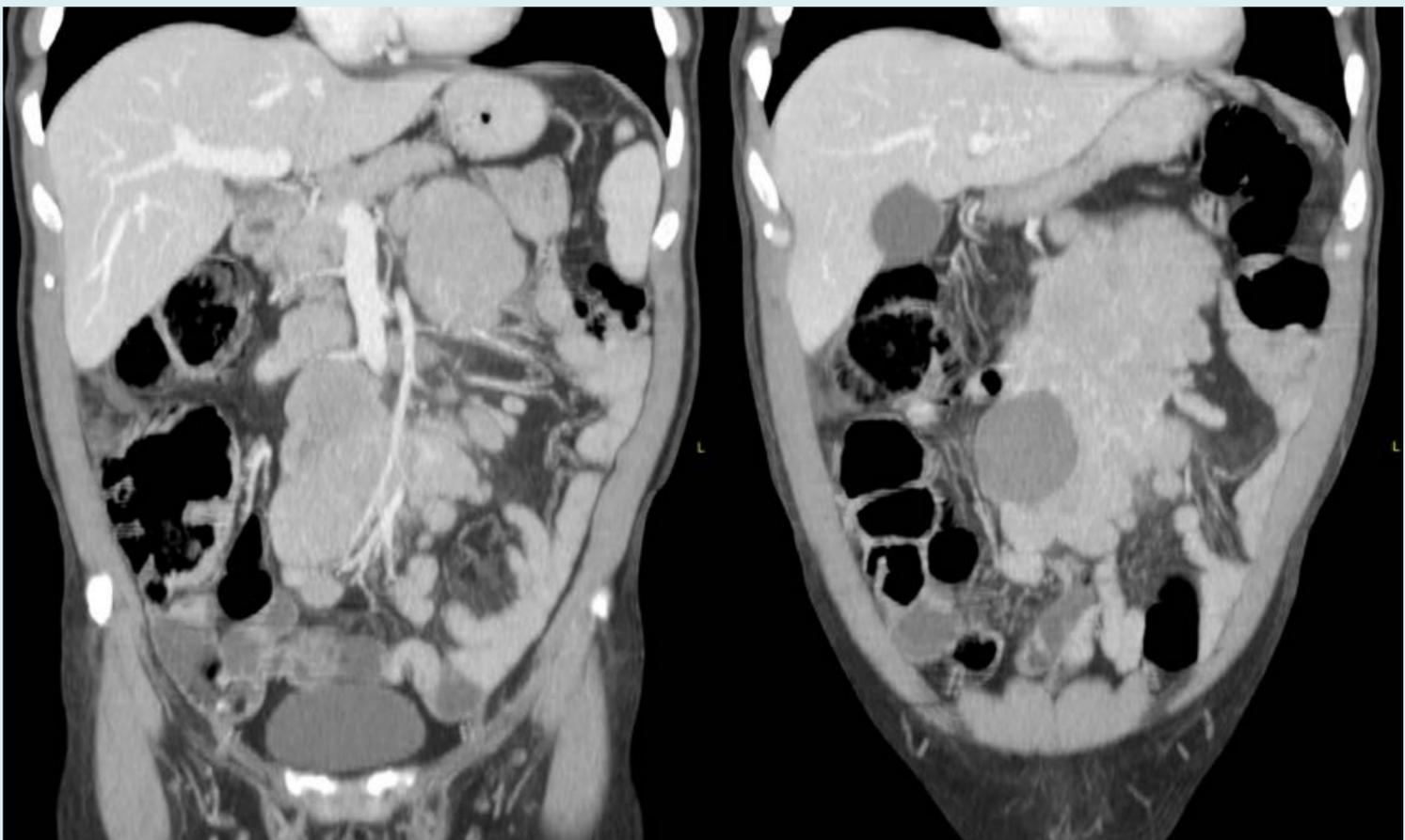
Es muy frecuente que los pacientes con EH debuten con adenopatías laterocervicales o supraclaviculares. La afectación de los ganglios preauriculares, epitrocleares, occipitales, submentonianos, del anillo de Waldeyer y poplíteos ocurre fundamentalmente en el LNH.

Con menos frecuencia, el linfoma se manifiesta por síntomas torácicos (tos, dolor, disnea y síndrome de la vena cava superior) o abdominales (dolor, sensación de plenitud, masa palpable y hemorragia digestiva) secundarios a la afectación ganglionar o extraganglionar.

Otras presentaciones infrecuentes incluyen lesiones cutáneas y testiculares en el caso de LNH, dolor por afectación ósea y síntomas neurológicos secundarios a compresión medular, meningitis o afectación cerebral.

Alrededor de un 25-40% de los pacientes con EH refieren los llamados “síntomas B” (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso), que son menos frecuentes en el LNH.

El linfoma es la causa más frecuente de masas mesentéricas y adenopatías. La afectación mesentérica se produce en el 30-50% de LNH y en el 4-5% de LH.



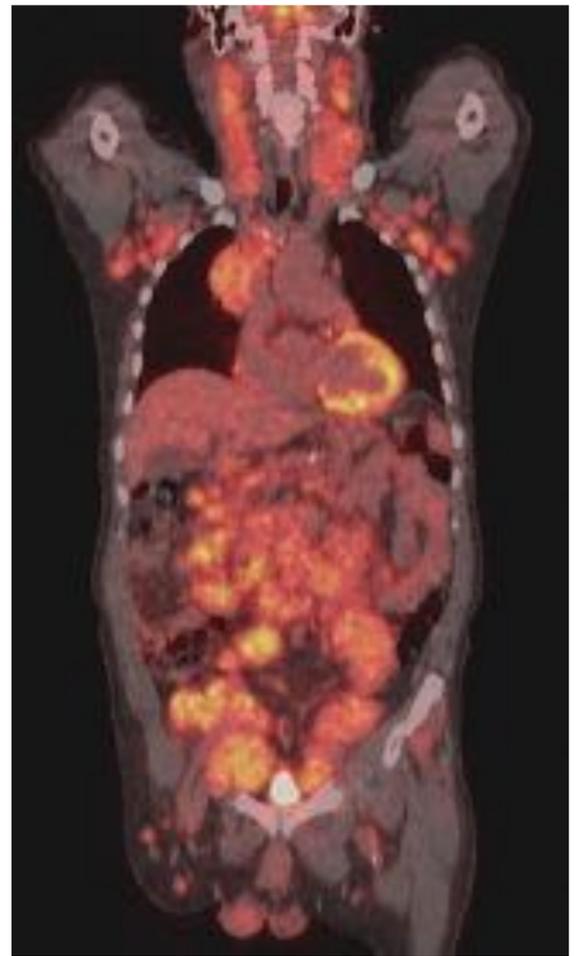
Paciente de 64 años **con linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B)**, estadio IIB, IPI II. La TC coronal en fase venosa muestra grandes adenopatías confluentes centromesentéricas, periporta hepatis, en espacio portocava i retroperitoneales.

El linfoma no Hodgkin (LNH) afecta:

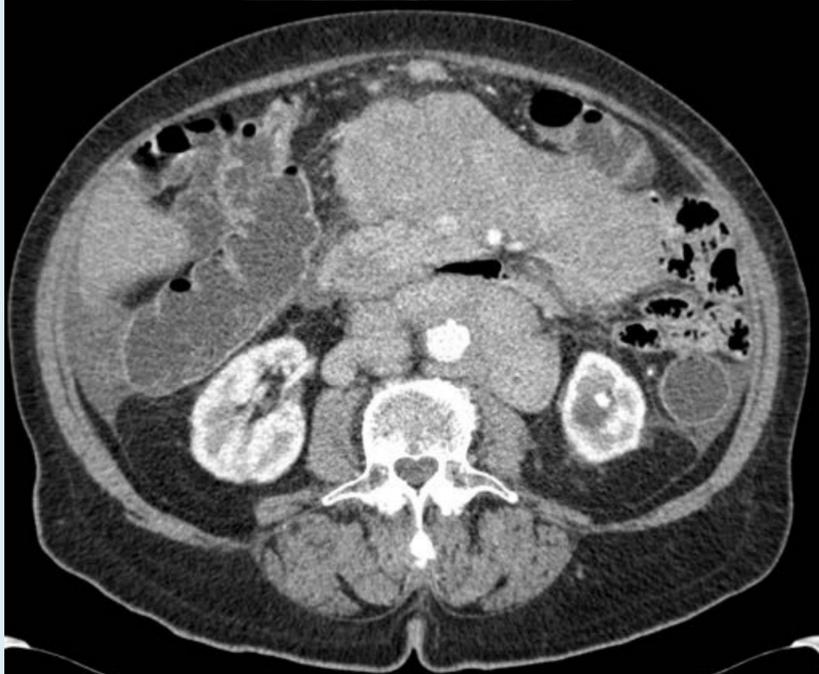
- Estaciones ganglionares
- Tejido linfático extranodal
 - Placas de Peyer en intestino delgado
 - Bazo
- Órganos extralinfáticos
 - Hígado
 - Médula ósea
 - Hueso
 - SNC

El linfoma de Hodgkin (LH) afecta:

- Ganglios linfáticos cervicales
- 60-70% linfadenopatias intratorácicas
- <10% linfadenopatias infradiafragmáticas aisladas



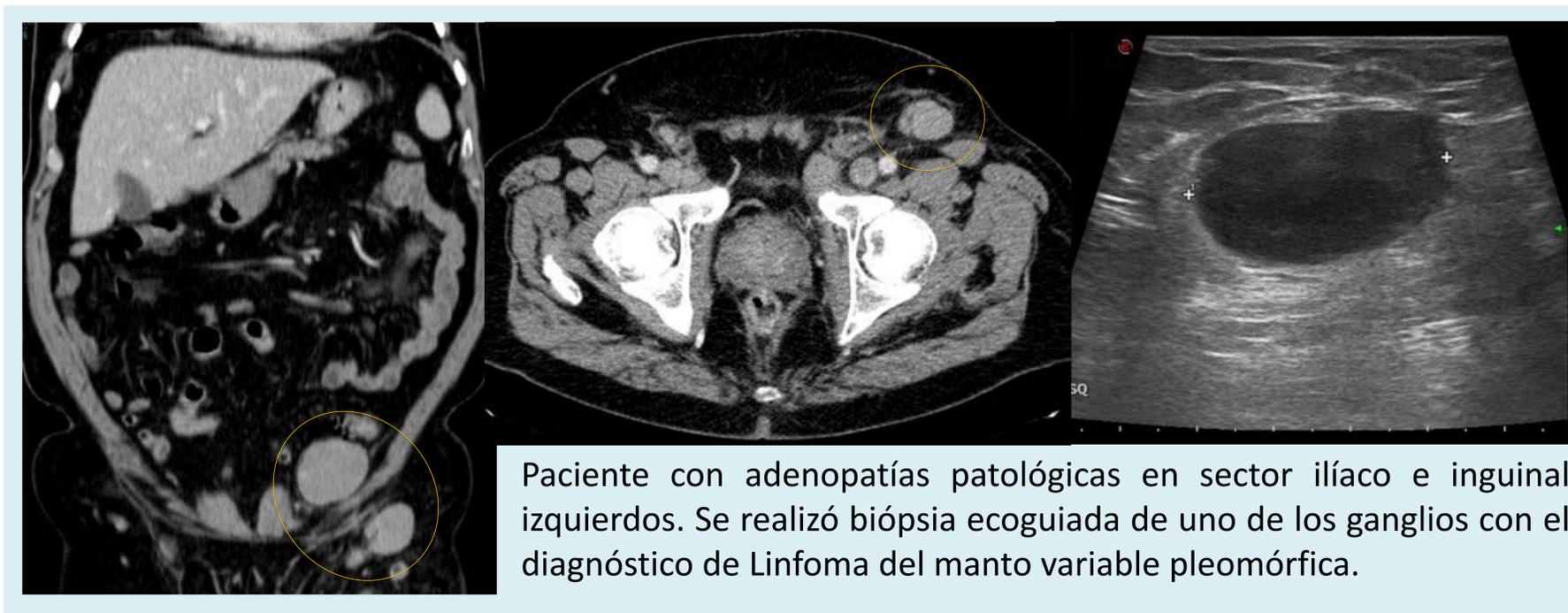
LDCG-B en progresión.



Paciente de 75 años con **linfoma folicular** grado 3b, estadio IVB, IPI 3, con afectación de líquido pleural, expresión hemoperiférica y masa *bulky* abdominal.

Masa bulky > 10 cm

Para realizar el diagnóstico se prefiere la obtención de la muestra mediante biopsia excisional que por biopsia con aguja gruesa.



Técnicas de Imagen

La PET o TEP (tomografía por emisión de positrones) es una técnica de imagen molecular no invasiva basada en un radionúclido emisor de positrones y el radiofármaco de mayor impacto clínico y que se utiliza en nuestro ámbito en el manejo de pacientes con linfoma es la fluorina 18 fluorodeoxiglucosa (FDG).

La FDG es un análogo de la glucosa que se metaboliza de forma similar y se acumula en la mayoría de tumores en mayor cantidad que en el tejido normal ya que en las células malignas se produce un incremento de la actividad glicolítica. Una vez en el interior de la célula la FDG se convierte en FDG-6-P no siguiendo a partir de este momento las vías metabólicas de glicólisis y síntesis de glucógeno, quedando retenida en la célula.

La PET demuestra el incremento patológico del consumo de glucosa que presentan las células tumorales. La captación intensa se relaciona con la celularidad tumoral y la proliferación celular y, por tanto, con el grado de malignidad.

Los tumores de bajo grado captan menos FDG y pueden generar falsos negativos en la PET.

La resolución espacial de la PET se encuentra entre los 4-6 mm de tal manera que tumores <5 mm a menudo no se pueden detectar.

El **SUV (Standardized uptake value)** o **valor estándar de captación** es una aproximación semicuantitativa y cualitativa para diferenciar lesiones benignas (SUV <2.5) de malignas (SUV > 2.5) y fundamentalmente para evaluar la respuesta al tratamiento. El SUV se utiliza como apoyo a la interpretación visual.

$$SUV_{max} = \frac{\text{Actividad del ROI (region of interest)}}{\text{Dosis administrada / peso paciente}}$$

Protocolo de estudio PET-TC con FDG

Preparación

- Ayuno de 4 horas, glucemia < 180 mg/dl
- Administración de contraste iodado v.o.
- Inyección i.v. de 370 mBq de 18F-FDG
- Reposo post inyección durante 45-60 minutos
- Micción

Adquisición

- Posicionamiento en mesa de exploración
- Respiración suave
- Adquisición del topograma
- Adquisición TC (140 Kv i 80 mA)
- Adquisición PET modo 2D

Reconstrucción

- Corrección de atenuación por TC
- Reconstrucción iterativa PET

En 1999, el National Cancer Institute creó el International Working Group (IWG), que estaba formado por hematólogos, oncólogos, radioterapeutas, radiólogos y patólogos con experiencia en la evaluación y el tratamiento de pacientes con LNH. Este grupo publicó unas guías de valoración de respuesta al tratamiento basadas principalmente en los cambios en el tamaño de los ganglios linfáticos aumentados u otras lesiones tumorales detectados en la TC.

La experiencia con estos criterios mostró la incapacidad de la TC para diferenciar el tejido fibrótico del tumor residual y la falta de información funcional.

En 2007, el International Harmonization Project (IHP) proporcionó nuevas recomendaciones al incorporar la PET-TC en un esfuerzo por mejorar la evaluación de la respuesta. El análisis visual de la actividad de FDG se consideró suficiente para la evaluación de la respuesta terapéutica y esto condujo a la ambigüedad en la interpretación de la actividad de FDG (importante déficit de los criterios del IHP).

En 2011 y 2013, los principales representantes de los subcomités clínicos y de imagen sobre el linfoma presentaron sus hallazgos en la Conferencia Internacional sobre Linfoma Maligno, publicándose poco después la **clasificación de Lugano**.

Otras técnicas de imagen funcional incluyen la difusión, que evalúa la celularidad y su integridad, la TC dinámica con contraste, la RM dinámica con contraste que evalúa la biodistribución del contraste en los tumores analizando los cambios microvasculares tisulares, la Espectroscopia RM, que se usa para cuantificar la composición química relativa del tejido y la TC de energía dual, que ayuda en la caracterización de los tejidos.

Esta nueva clasificación de Lugano proporciona actualizaciones importantes a los criterios previos del IWG e IHP en la estadificación del linfoma y en la evaluación de la respuesta al tratamiento (sencilla, inequívoca y estandarizada) basada en la PET-TC y la TC.

Se valora de forma visual el grado de captación de FDG comparado con las áreas de referencia que son el mediastino en el tórax i el hígado en el abdomen.

El grado de actividad se define en tres categorías: leve, moderada e intensa.

Escala de Deauville	
1	No captación FDG
2	Captación FDG \leq mediastino
3	Captación FDG $>$ mediastino pero \leq hígado
4	Captación moderadamente mayor que la del hígado
5	Captación marcadamente mayor que la del hígado y/o aparición de nuevas lesiones
	X= Nuevas áreas de captación probablemente sin relación con el linfoma

Una puntuación de 1 indica que no hay captación de FDG por encima de la actividad de fondo, 2 indica que la captación es igual o menor que en el mediastino, 3 indica que la captación es mayor que en el mediastino e igual o menor que en el hígado, 4 indica que la captación es moderadamente mayor que en el hígado y 5 indica que la captación es notablemente mayor que en el hígado, han aparecido nuevas lesiones o ambos hallazgos.

- La imagen funcional PET-TC proporciona información sobre la respuesta del tumor durante (interim PET-TC) y al final del tratamiento, siempre que el subtipo de linfoma tenga avidéz por la FDG.
- Los tipos de linfoma más comunes (linfoma difuso de célula grande B, linfoma folicular, linfoma de células del manto y LH) presentan habitualmente avidéz por la FDG.

La **Clasificación de Lugano** recomienda la modificación de la clasificación de Ann Arbor para la descripción anatómica de la extensión de la enfermedad.

La estadificación define la extensión de la enfermedad y condiciona la elección terapéutica. Se determina el número y la localización de estaciones ganglionares afectadas además de la presencia o ausencia de linfoma extranodal.

La enfermedad se categoriza como enfermedad **limitada** (previamente catalogada como estadio Ann Arbor I o II) o enfermedad **avanzada** (previamente clasificada como estadio Ann Arbor III o IV).

La ausencia (indicada por "A") o la presencia (indicada por "B") de síntomas relacionados con la enfermedad se requiere únicamente para el LH porque los síntomas condicionan su tratamiento.

Estadio	Estadificación Ann Arbor modificada
I	Afectación de estación ganglionar única
IE	Afectación extranodal única
II	2 o mas estaciones ganglionares afectadas al mismo lado del diafragma
IIIE	Extensión extranodal localizada + criterios estadio II
III	Estaciones ganglionars afectadas a ambos lados del diafragma
IIIE	Extensión extranodal localizada + criterios estadio III
IIIS	Afectación esplénica (S) + criterios estadio III
IV	Diseminación a uno o más órganos extraganglionares con o sin afectación ganglionar asociada
Órganos afectados (P=pulmón, H=Hígado, M= médula ósea)	
A=Asintomáticos B=Sintomáticos	

El riesgo de presentar linfoma aumenta en pacientes sometidos a trasplante renal, pacientes con SIDA i pacientes inmunocomprometidos por otros motivos.

El **índice Pronóstico Internacional (IPI)** es el más utilizado en pacientes adultos con LNH. Se utilizan 5 factores para predecir la evolución del linfoma y en función de ellos surgen unas categorías de riesgo.

Pronóstico	0 Puntos	1 Punto	Puntuación total
Parámetros			
Edad	<60 anys	≥60 anys	
Estadio Ann Arbor	I, II	III, IV	
LDH sérica	Normal	Elevada	
Afectación extranodal	0-1 órgano	> 1 òrgan	
<i>Performance status</i>	0-1	2-4	
Categoría de riesgo			
Bajo			0-1
Bajo-intermedio			2
Intermedio-alto			3
Alto			4-5

Estadificación

En la estadificación inicial del linfoma se recomienda una TC diagnóstica (que puede ser parte de la PET-TC para los linfomas ávidos en FDG) para la evaluación anatómica.

Monitorización del tratamiento

- Con el uso de los regímenes de quimioterapia actuales, el LH y muchos subtipos histológicos de LNH se pueden curar potencialmente. La evaluación precisa de la respuesta durante el ciclo de tratamiento es esencial para guiar a los hematólogos en las decisiones terapéuticas. Identificando a los pacientes en quienes el tratamiento probablemente fracasará, podrán modificar los regímenes de tratamiento de forma precoz mejorando la probabilidad y la duración de la remisión.
- Del mismo modo, la valoración funcional precoz de pacientes con respuesta terapéutica favorable permitirá la desintensificación terapéutica con el objetivo de preservar la eficacia del tratamiento y minimizar la toxicidad asociada al mismo.

Transformación maligna

- La transformación maligna del linfoma es un fenómeno por el cual los linfomas de bajo grado como la leucemia linfática crónica o el linfoma folicular de bajo grado se transforman en LDCG-B o LF de grado intermedio o alto grado.
- La sospecha clínica aparece cuando el paciente presenta un aumento repentino de tamaño de los ganglios linfáticos o desarrolla síntomas de células B. La biopsia es necesaria para confirmar el diagnóstico.
- Los LNH se puede dividir en dos grupos, los linfomas **indolentes** que crecen más lentamente y tienen menos síntomas (linfoma folicular, MALT) y los linfomas **agresivos**, que crecen más rápidamente (linfoma difuso de célula grande B, linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto). **El linfoma folicular (LF) es el subtipo de LNH indolente más frecuente.** La mayoría de estos pacientes se presentan con enfermedad avanzada (estadio 3 o 4), presentando un curso clínico indolente y una supervivencia media de 6 a 10 años. Solo el 10%-15% de los pacientes tienen enfermedad limitada. Sigue siendo controvertido si los pacientes con enfermedad limitada se puede curar, porque las recaídas ocurren incluso después de 10 a 20 años. El LNH difuso de célula grande B constituye un tipo agresivo y un 40% de los pacientes se curan con regímenes estándar de quimioterapia y seguimiento prolongado.

AFECTACIÓN EXTRANODAL

Ser capaz de reconocer los linfomas extranodales es de suma importancia. Aunque los linfomas que se originan en los ganglios linfáticos son más comunes, los linfomas extraganglionares generalmente se consideran más difíciles de diagnosticar que los linfomas nodales. Esto se debe en parte a que existen procesos inflamatorios reactivos de localización extraganglionar, que se incluyen en el diagnóstico diferencial.

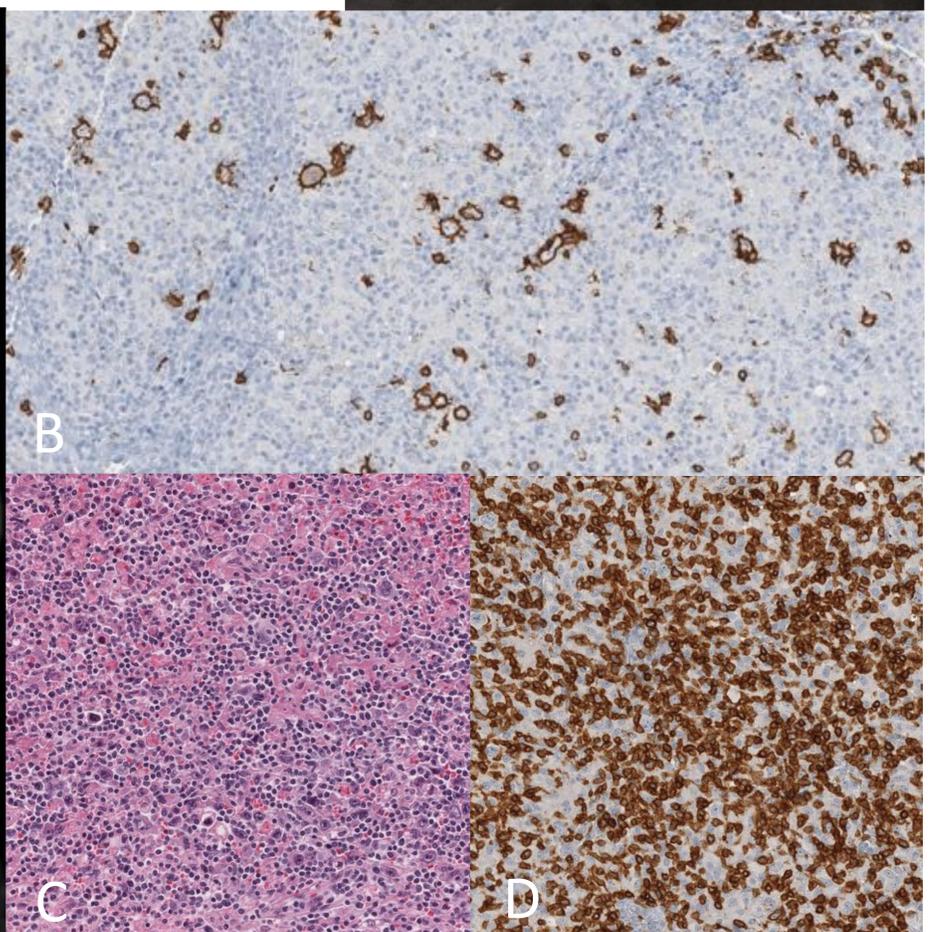
Por ejemplo, la infección por *Helicobacter pylori* (*H pylori*) se presenta con un infiltrado linfoide gástrico que puede parecerse al linfoma de la zona marginal gástrica, particularmente en una pequeña biopsia con aguja gruesa. Los linfomas extranodales pueden ser de difícil diagnóstico planteando el diagnóstico diferencial con hiperplasia reactiva.

Los linfomas extranodales están aumentando en frecuencia siendo atribuible al aumento del reconocimiento de los linfomas de células B de la zona marginal que se diagnosticaban previamente como hiperplasia.

■ AFECTACIÓN ESPLÉNICA

- Ocurre en el 30-40% de los pacientes desde el inicio de la enfermedad (LNH)
- El LNH es el tumor más frecuente en el bazo
- Muestra diferentes patrones de afectación

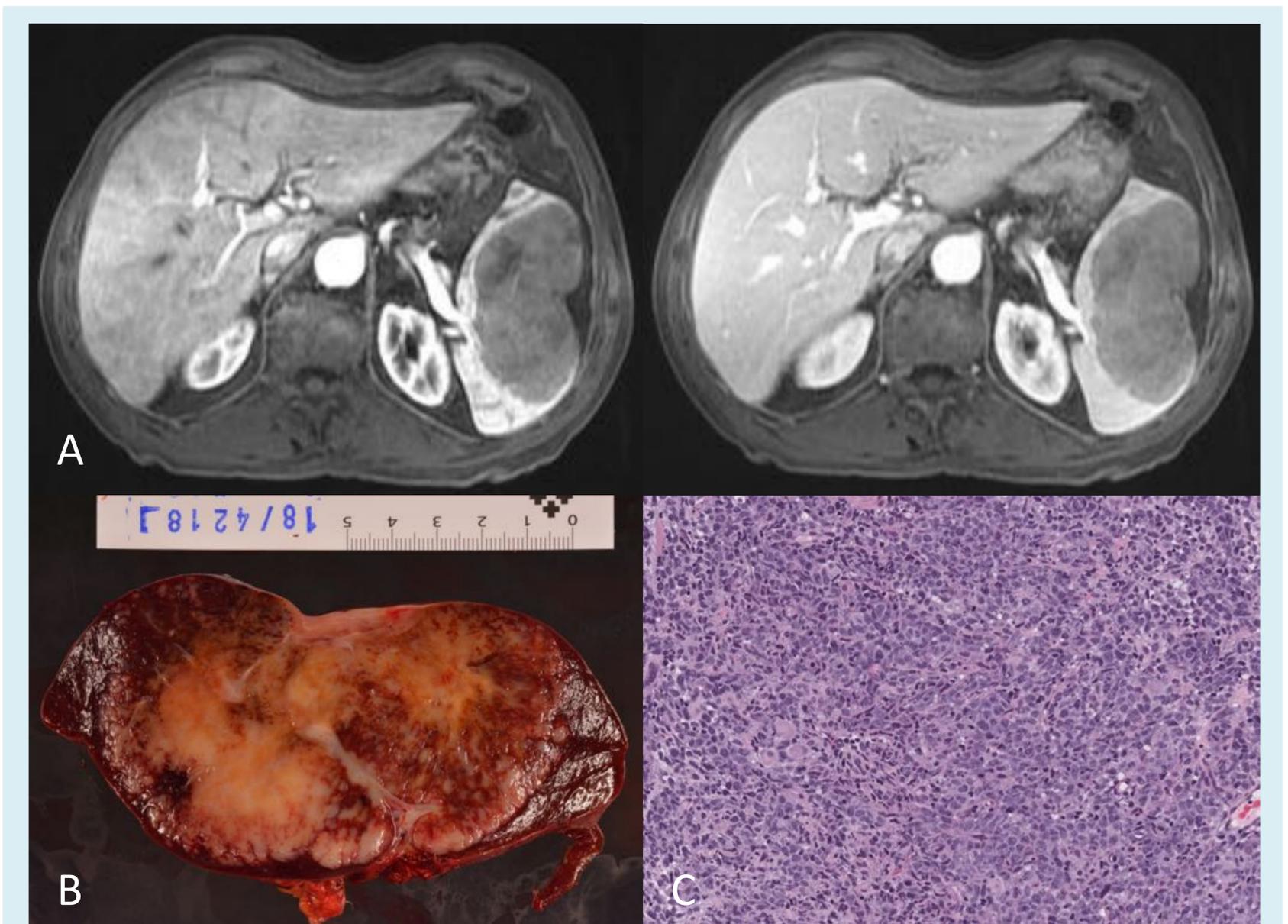
- Esplenomegalia
(Índice esplénico > 725 cm³ o longitud vertical > 13 cm)
- Masa esplénica solitaria
- Nódulos esplénicos múltiples
- Infiltración difusa



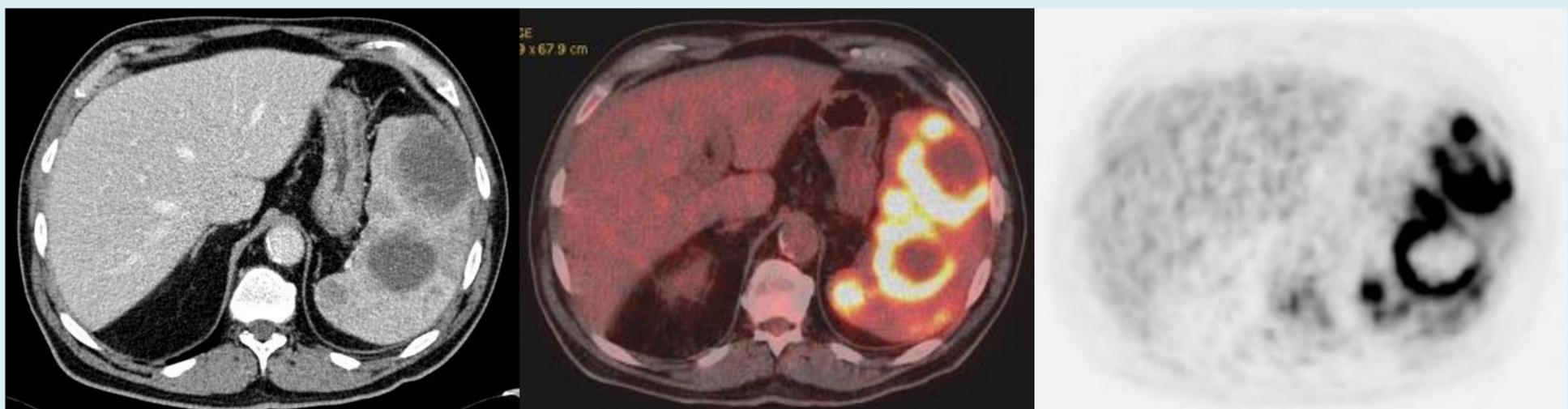
Linfoma B rico en células T e histiocitos. A) La imagen MIP coronal de la TC muestra severa esplenomegalia homogénea. B) La tinción IHQ para CD20 200x muestra que la población atípica es de fenotipo B y expresa CD20. C) H/E 200x. Proliferación celular heterogénea con presencia de células linfoides atípicas de gran tamaño acompañadas de linfocitos de aspecto maduro e histiocitos. D) Tinción IHQ CD3 200x que demuestra linfocitos T CD3+.

El bazo puede ser de tamaño normal y contener linfoma o puede aumentar de tamaño como resultado de variaciones en el volumen sanguíneo, uso de factores de crecimiento hematopoyético o causas no relacionadas con el linfoma.

La afectación esplénica por linfoma se determina mejor mediante PET-TC.



Masa esplénica solitaria. Linfoma difuso de célula grande B (LDCG-B). A) RM en fase arterial y venosa que muestra masa esplénica solitaria hipovascular y bien delimitada. B) Pieza de esplenectomía con lesión de coloración blanquecina-amarillenta, morfología nodular y aspecto marcadamente congestivo. C) H7E 200x. Proliferación difusa constituida por células grandes discohesivas, con pleomorfismo nuclear y elevado número de mitosis. Mucha apoptosis con cariorexis. El estudio IHQ (no mostrado) demuestra que la población neoplásica expresa marcadores de línea B (CD20 y CD19)



Paciente de 72 años con linfoma folicular con criterios de agresividad. La PET-TC muestra afectación poliadenopática supra e infradiaphragmática, esplenomegalia con distribución de FDG intensamente hipermetabólica y muy heterogénea con múltiples focos hipodensos con centro ametabólico necrótico y una intensa actividad periférica (SUVmax de 23).

■ AFECTACIÓN HEPÁTICA

- La afectación hepática se produce en el contexto de enfermedad sistémica por LH y LNH.
- A menudo se acompaña de afectación esplénica.
- Muestra diferentes patrones de afectación.

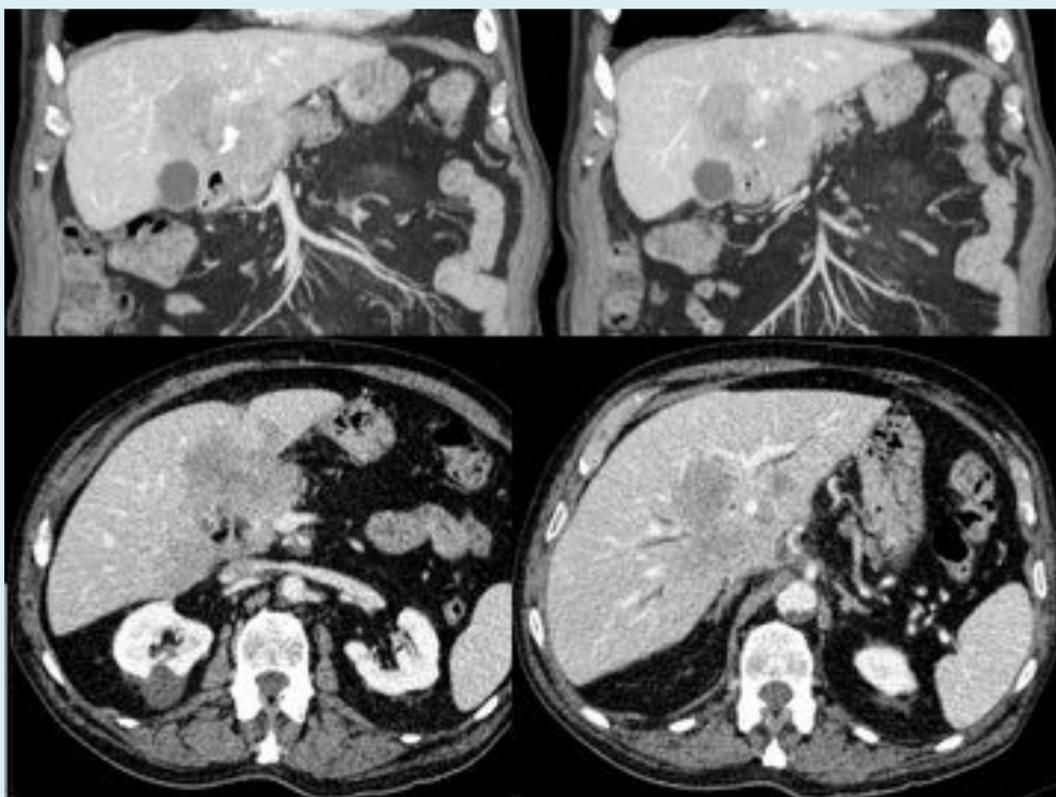
- Hepatomegalia
- Nódulos hepáticos múltiples homogéneos (a diferencia de las metástasis que muestran captación anular)
- Lesiones miliares (< 1cm)
- Infiltración linfomatosa (áreas irregulares periporta hepatis)



- Cuando el patrón es miliar debe hacerse el diagnóstico diferencial con abscesos fúngicos.



Hepatomegalia con incontables formaciones nodulares hipovasculares por linfoma. Bazo de tamaño preservado pero con nódulos mayores y contorno lobulado.



LDCG-B CD20+ estadi IVB, IPI 4
Paciente de 78 años con afectación hepática infiltrativa hilar hipovascular. La lesión causa colestasis completa con discreta dilatación de los radicales biliares intrahepáticos más periféricos. Patrón hepático infrecuente a considerar.

■ AFECTACION RENAL

La afectación renal se produce en el contexto de enfermedad sistémica (LNH avanzado).

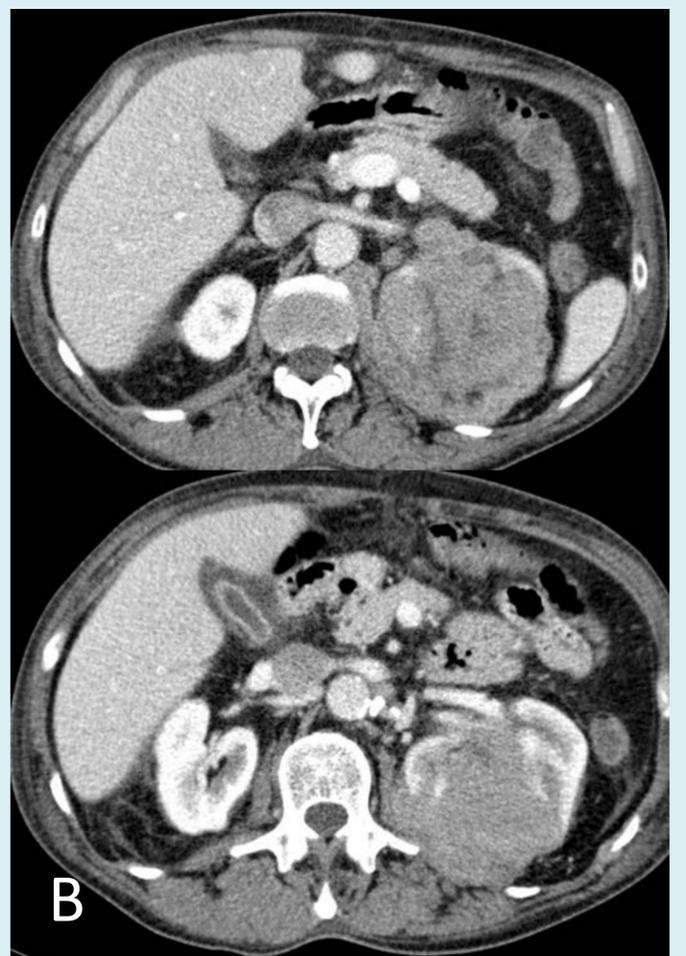
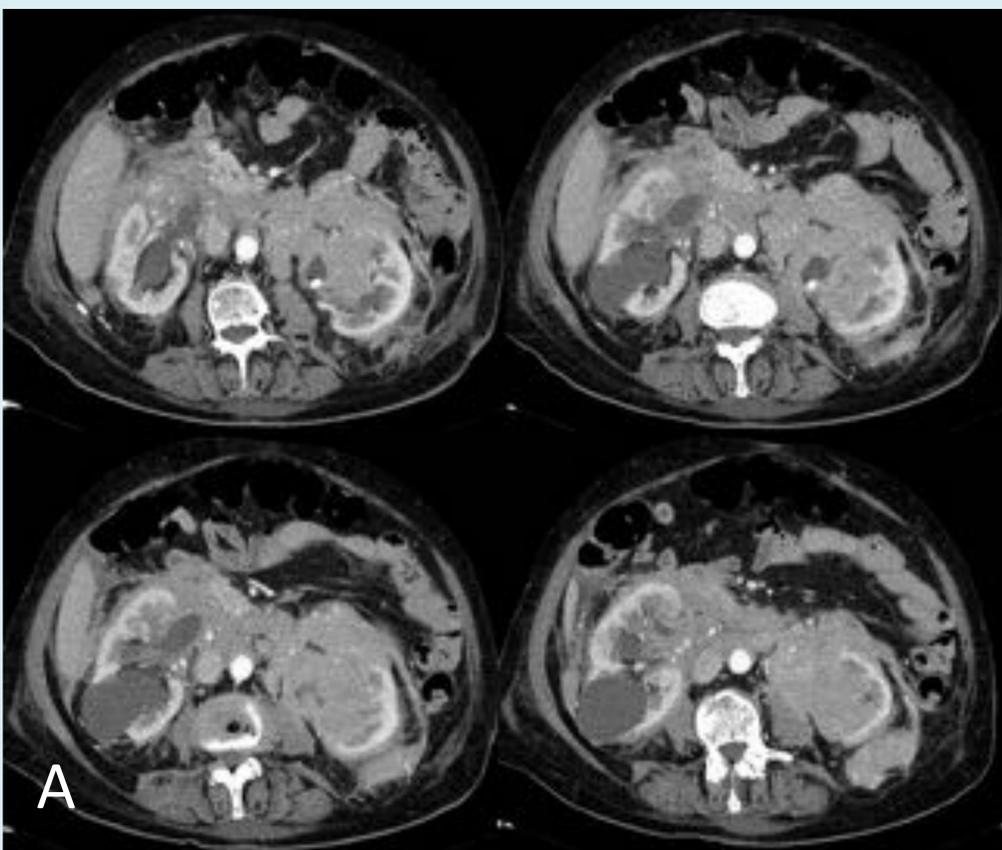
El linfoma renal presenta una gran variedad de patrones de afectación que incluyen lesiones múltiples, una lesión solitaria, extensión directa de una adenopatía retroperitoneal, participación preferencial del espacio perirenal e infiltración difusa de uno o ambos riñones.

- La apariencia de imagen más común de linfoma renal es la de múltiples masas parenquimatosas de tamaño variable, típicamente entre 1-4,5 cm de diámetro. Este patrón se ve en el 50% -60% de los casos. Las lesiones suelen ser bilaterales, pero también pueden afectar a solo un riñón. Se muestran hiperdensas por TC en el estudio basal (hipercelularidad) e hipodensas tras la administración de contraste.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con metástasis de cáncer de pulmón, mama, estómago estómago y melanoma.

- Masas renales múltiples (50-60%)
- Invasión renal por enfermedad retroperitoneal (25-30%)
- Masa renal solitaria hipocaptante (10-25%)
- Infiltrados perirenales
 - ✓ DD con el hematoma perirenal
 - ✓ Raramente como masas nodulares de densidad de partes blandas
- Infiltración renal difusa (nefromegalia)

- El linfoma perirenal aislado es infrecuente y se ha descrito en un 10% de casos. La presencia de adenopatías retroperitoneales es una clave adicional para el diagnóstico.



Imágenes axiales de TC en dos paciente diferentes con LDCG-B. A) Infiltración renal en forma de masas hipovasculares múltiples bilaterales. B) Afectación en forma de masa infiltrativa renal izquierda.

Es importante recordar la naturaleza “flexible” del linfoma que explica su menor capacidad para generar obstrucción.

- En los pacientes con linfoma y masas renales, la PET-TC con FDG permite diferenciar afectación linfomatosa de carcinoma de células renales (CCR) ya que la avidéz del linfoma por la FDG es mucho mayor. Por ello, la detección de una masa renal no ávida de FDG en un paciente con linfoma hace recomendable practicar biopsia.

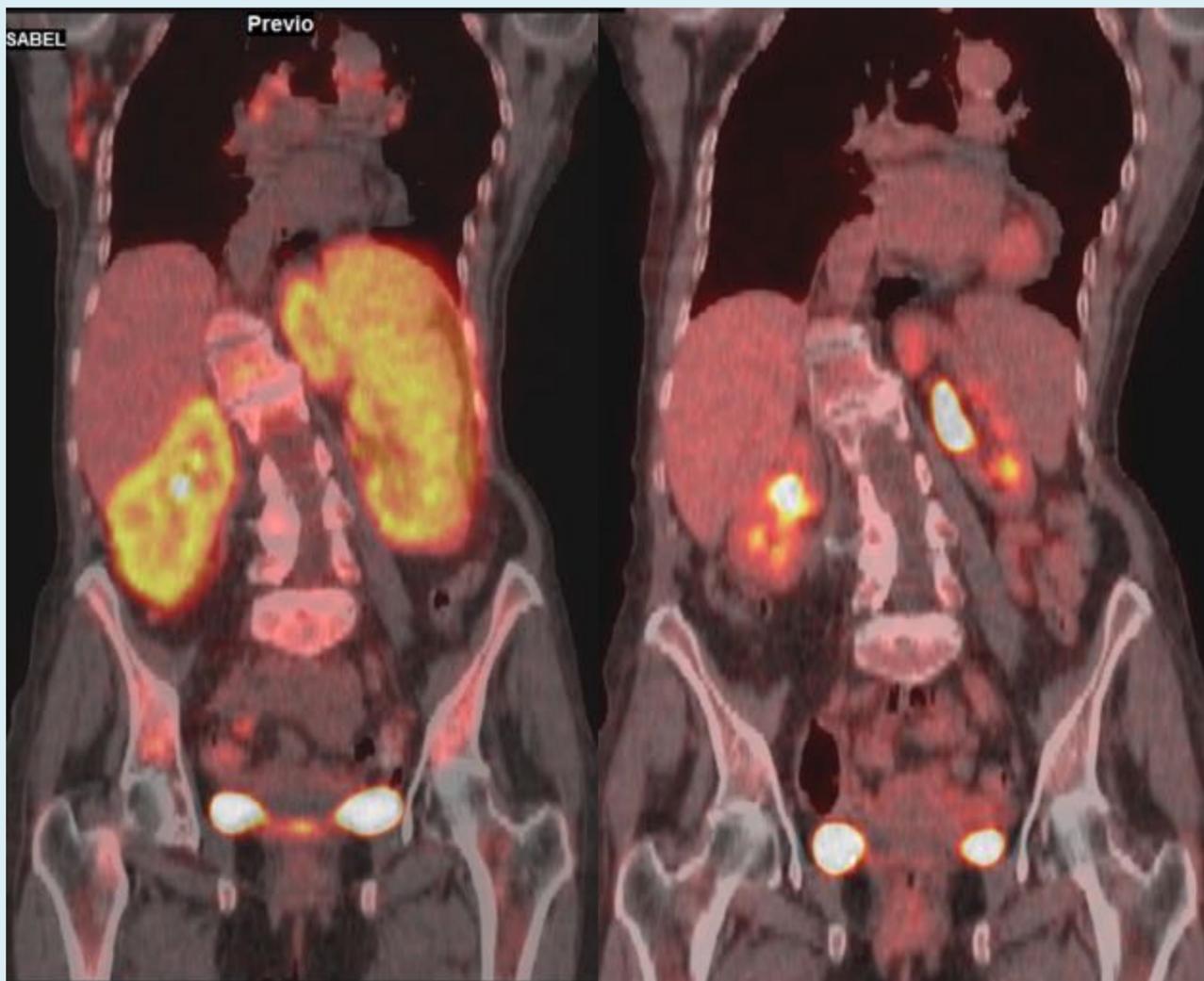


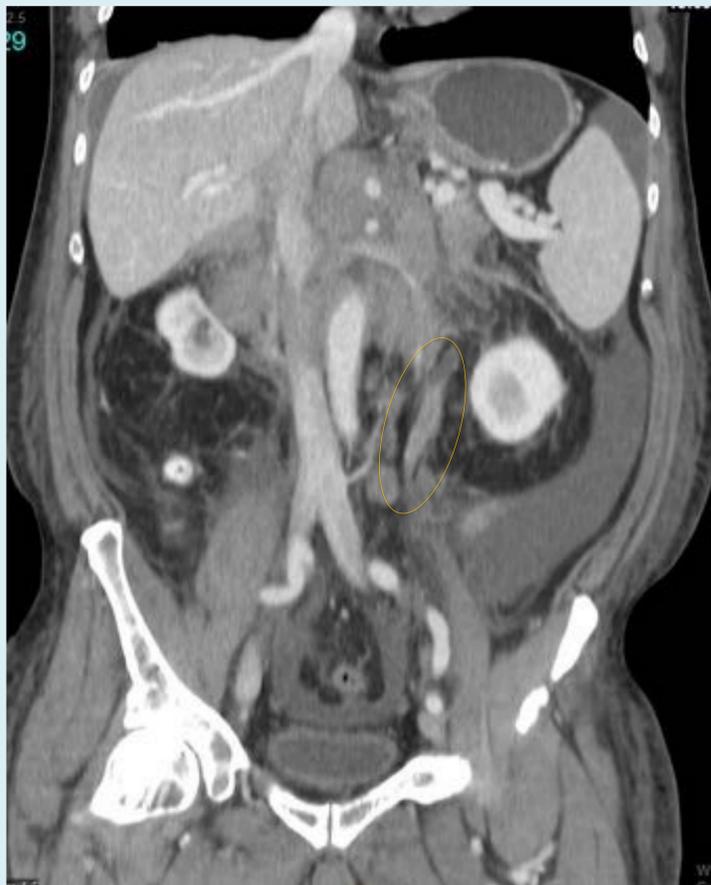
Imagen de fusión PET-TC coronal antes y tras tratamiento quimioterápico. A) El estudio inicial muestra intensa actividad metabólica esplénica y renal por infiltración linfomatosa. B) El estudio final muestra respuesta metabólica completa post tratamiento. Deauville 1



Infiltración linfomatosa difusa renal bilateral.



Infiltración perirrenal izquierda por linfoma.



Paciente linfoma folicular que presenta afectación ureteral izquierda en forma de engrosamiento mural segmentario.

▪ AFECTACIÓN DE GLÁNDULAS SUPRARRENALES

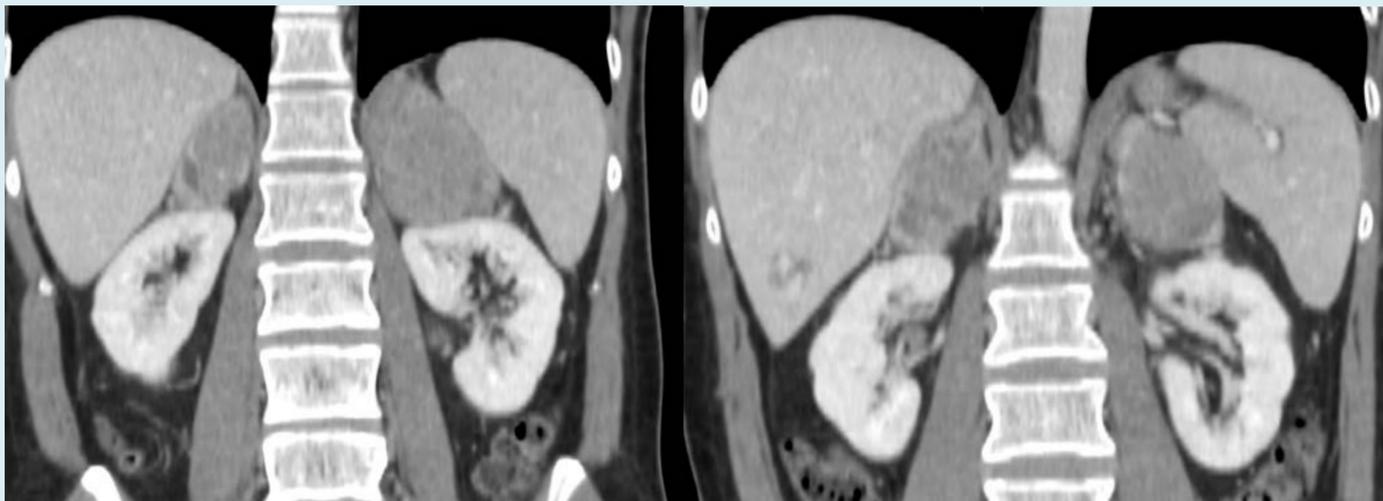
Se produce en un 4% de los pacientes con LNH.

En un 50% de casos la afectación suprarrenal es bilateral.

Puede producir insuficiencia adrenal.

La forma de presentación es adrenomegalia difusa.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con la hiperplasia adrenal no linfomatosa.



LDCGB con reordenamiento MYC, afectación supra/infradiafragmática, masa Bulky suprarrenal bilateral, ósea, testicular y partes blandas.

▪ AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL

El tracto gastrointestinal (GI) es un componente importante del sistema inmune; **hay tantos linfocitos en el tejido linfoide intestinal como en el resto del cuerpo**. Existe tejido linfoide normal en cantidades y tipos variables a lo largo del tracto GI. Aunque el esófago y el estómago tienen un mínimo componente de tejido linfoide en la mucosa nativa, los intestinos contienen abundante tejido linfoide, predominantemente en la mucosa y la submucosa, también conocido como tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT).

Este tejido linfoide tiene un papel importante en la protección de la mucosa intestinal contra los antígenos ambientales. La estimulación antigénica o la inflamación crónica del tracto gastrointestinal pueden llegar a causar una proliferación monoclonal en sitios típicos, como el íleon distal o en sitios atípicos, como el estómago, como respuesta a la gastritis crónica por *Helicobacter pylori*. Con el tiempo, esta linfoproliferación puede conducir al desarrollo de diversas formas de linfoma GI.

El tracto gastrointestinal es la localización más frecuente de linfomas extraganglionares. Entre el 20-25% de los linfomas extraganglionares primarios se producen en el tracto GI. Sin embargo, los linfomas GI primarios representan solo el 1-4% de todos los tumores GI.

Se pueden desarrollar una gran variedad de tipos de linfomas como neoplasias intestinales primarias. Algunas entidades, como el linfoma de células T asociado a enteropatía (EATL), son exclusivas del sistema GI; muchos otros, como el linfoma difuso de células grandes B (DLBCL), el linfoma de la zona marginal y el linfoma linfocítico crónico, también se encuentran comúnmente fuera del sistema GI.



El **estómago** es el órgano más frecuentemente de afectado del tracto GI por linfoma, más comúnmente por linfoma de la zona marginal. El diagnóstico diferencial de la afectación GI por linfocitos pequeños es largo pero incluye hiperplasia folicular reactiva, gastritis H pylori, linfoma de la zona marginal, linfoma de células del manto, linfoma folicular y linfoma linfocítico de célula pequeña.

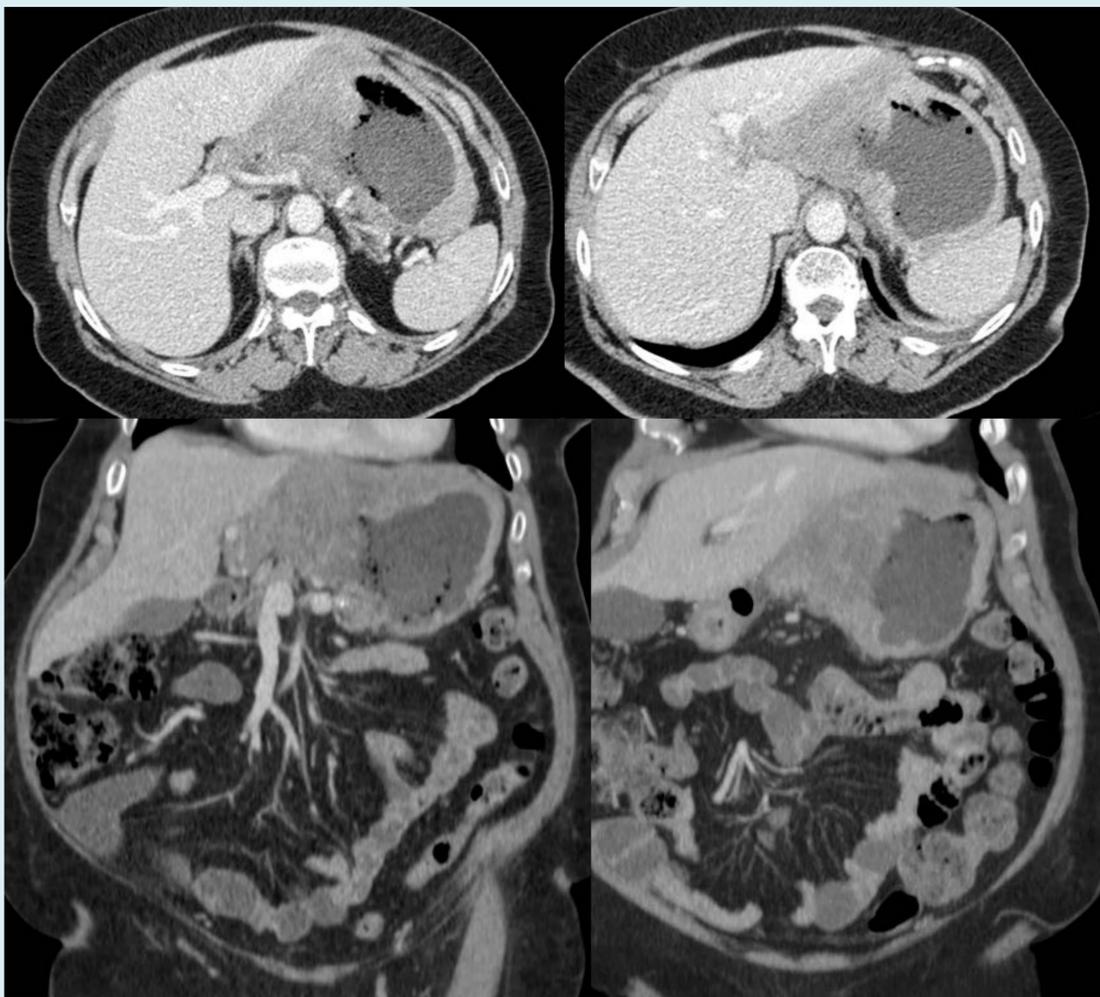
Característicamente, los linfomas GI son lesiones formadoras de masa, a menudo ulcerada

No presentan reacción desmoplásica

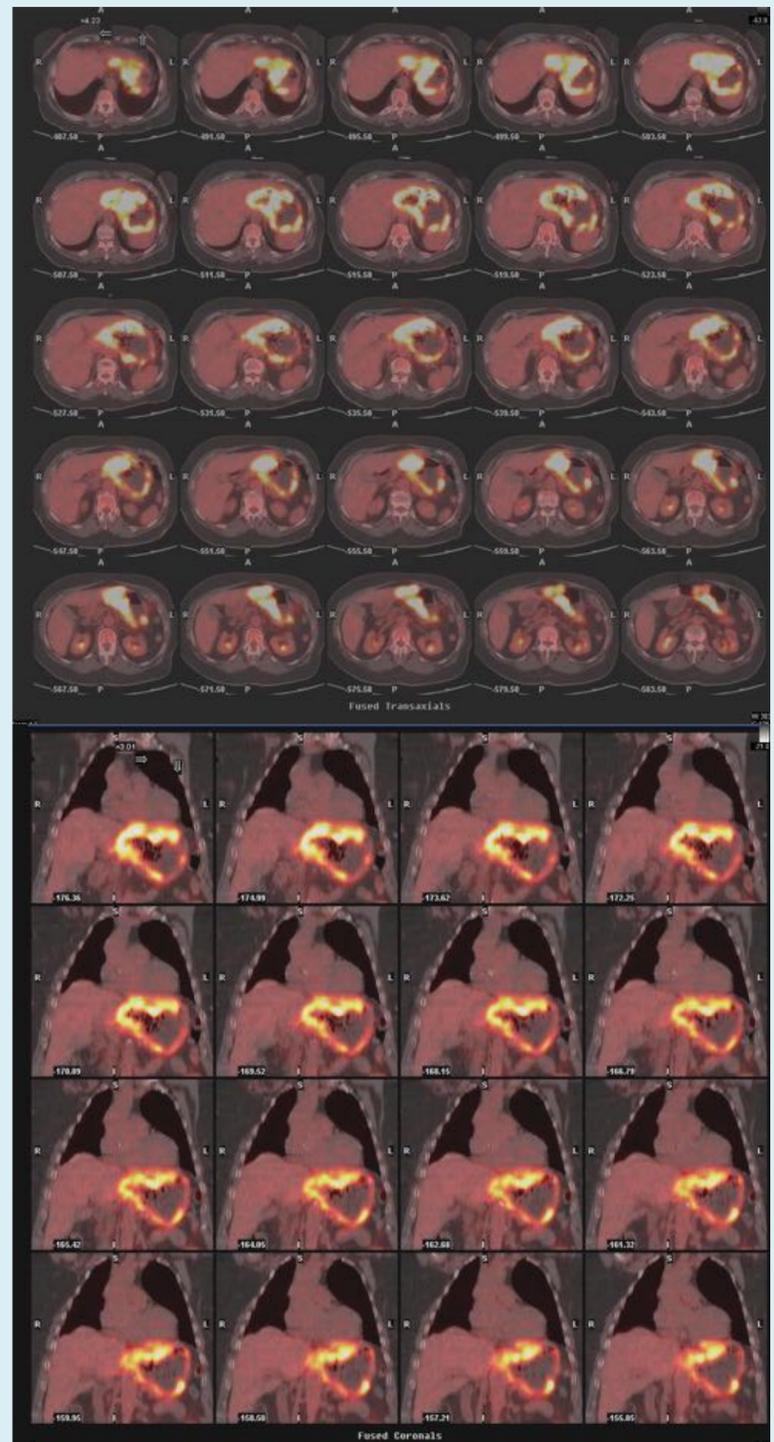
El linfoma infiltra y debilita la *muscularis mucosae*, destruyendo el plexo venoso autónomo y provocando una dilatación aneurismática.

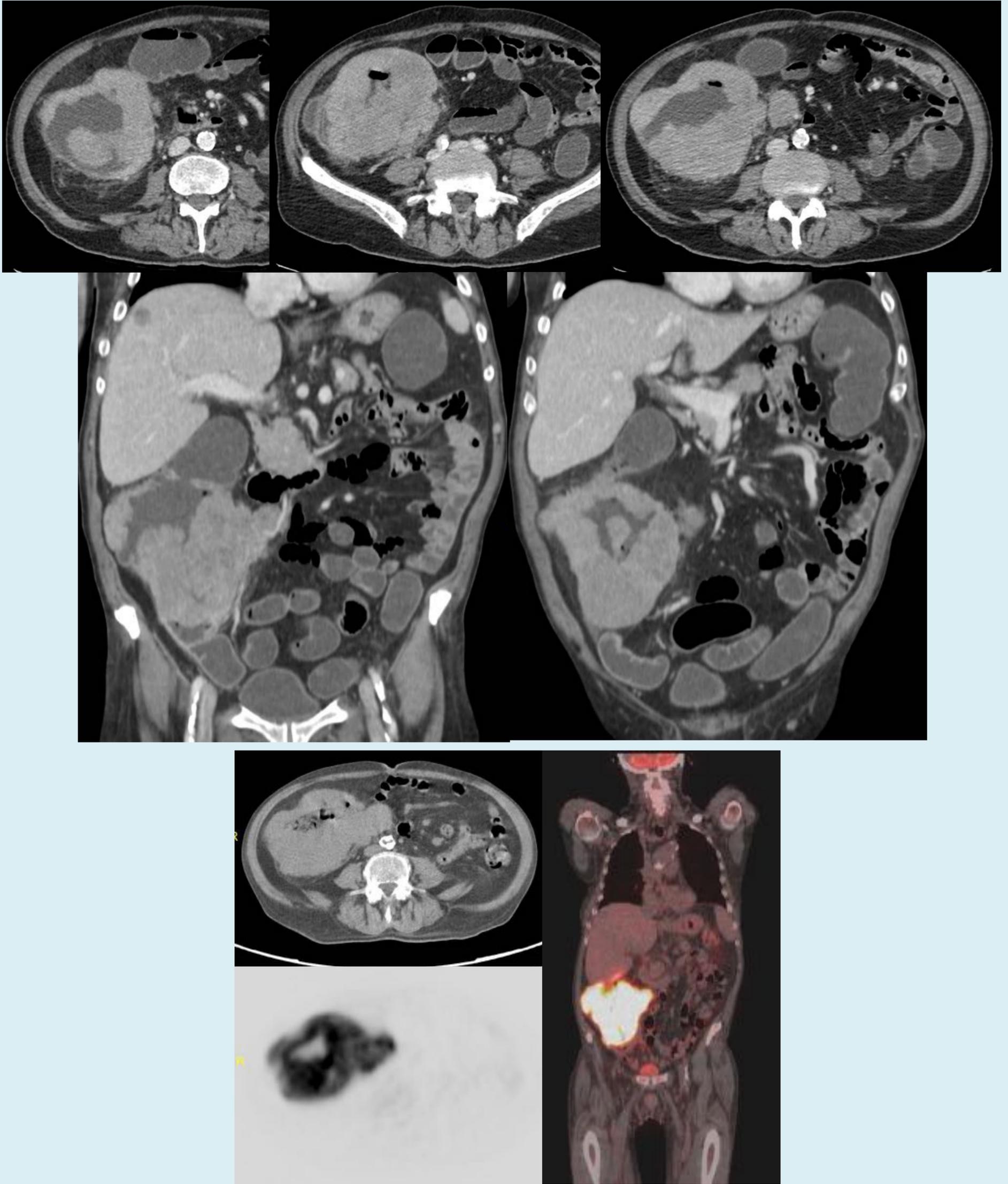
Factores de riesgo de linfoma gastrointestinal

- Infección por *H Pylori* → Linfoma de la zona marginal
- Infección por virus *Epstein Barr* (EBV) → Linfoma de Burkitt
- Enfermedad celíaca → Enteropatía asociada a linfomas de céls. T (EATL)

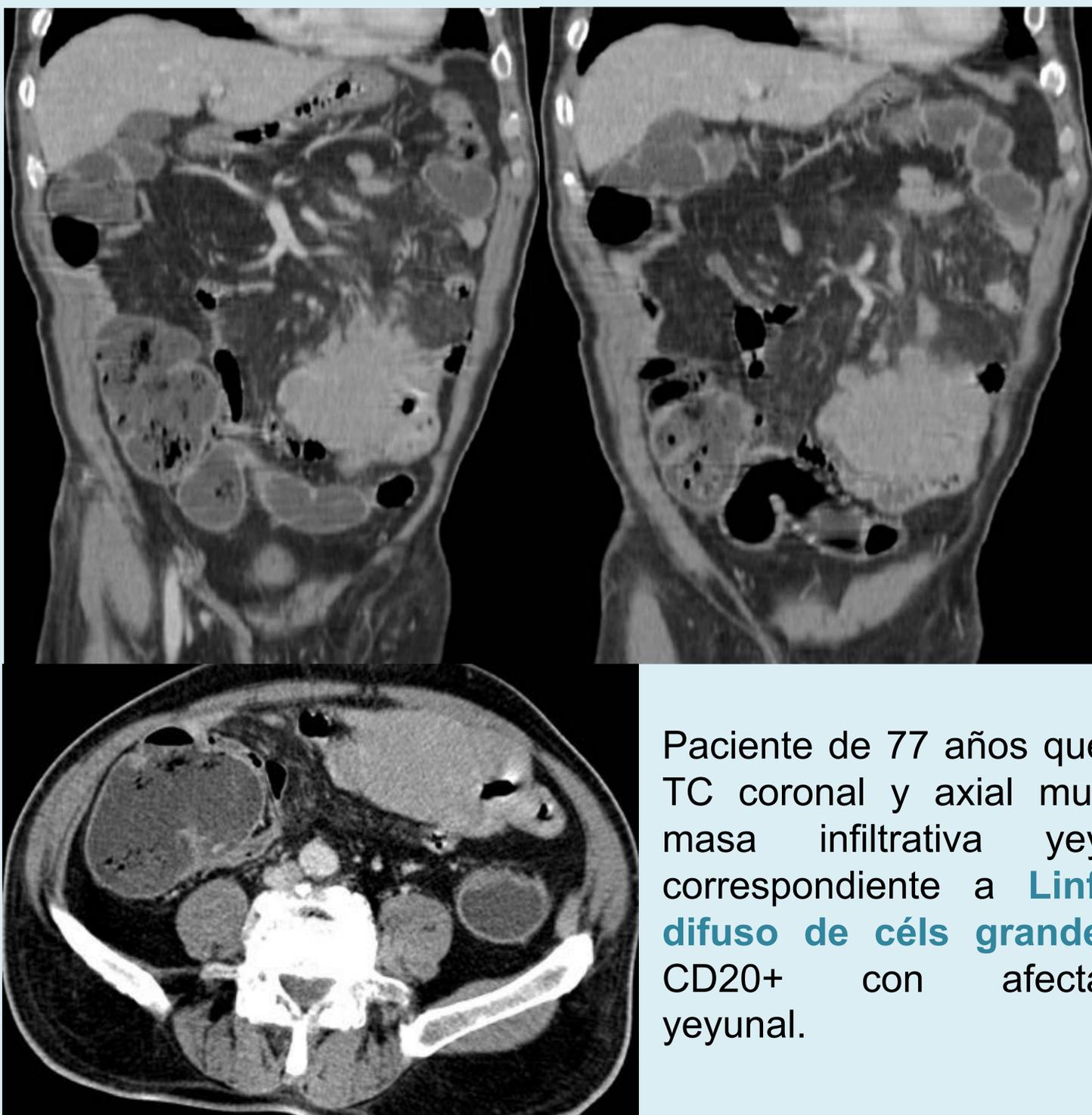


Paciente de 74 años con **LDCG-B gástrico** estadio IB IPI 2. A) TC axial y coronal que muestra el marcado engrosamiento mural gástrico. B) PET-TC 18F-FDG muestra intensa actividad hipermetabólica de la lesión mural gástrica que predomina en la curvatura menor y en la zona antropilórica, con un SUVmax de 18,8. Existen áreas de menor actividad que podrían corresponder a áreas de necrosis.





Paciente hombre de 72 años con **LDCG-B primario de colon** estadio IB-E IPI 2.
La PET-TC muestra una extensa masa intensamente hipermetabólica (SUVmax de 28)
que infiltra la pared del colon cecoascendente conformando una masa Bulky.



Paciente de 77 años que por TC coronal y axial muestra masa infiltrativa yeyunal correspondiente a **Linfoma difuso de céls grandes B CD20+** con afectación yeyunal.

Criterios de respuesta metabólica

La valoración de respuesta metabólica por PET-TC es un proceso dinámico que se utiliza en subtipos de **linfoma con avidéz por la FDG**.

Timing de la PET-TC

- Interim PET-TC → Realizar lo más lejos del último ciclo de quimioterapia, justo antes del nuevo ciclo.
- PET-TC de final del tratamiento → Idealmente a las 6-8 semanas tras la finalización de la quimioterapia (al menos 3 semanas).

El **interim PET-TC (iPET-TC)** es un marcador de quimiosensibilidad que discrimina respondedores rápidos de lentos o no respondedores.

- El pronóstico y evolución se relacionan con el número de lesiones extraganglionares.

La escala de Deauville se utiliza además para escalar y desescalar el tratamiento.

Al final del tratamiento, la actividad metabólica residual con Deauville score de 4 o 5 significa ausencia de respuesta.

Una respuesta metabólica completa, incluso en caso de persistencia de masa tumoral, se considera remisión completa.

Por otro lado, para subtipos de **linfoma con una avidéz baja o variable por la FDG**, la TC se usa para la estadificación y la evaluación de respuesta.

Consideraciones específicas:

- Un aumento de más del 50% en el producto de los diámetros perpendiculares de una masa confluyente en comparación con el producto de los diámetros perpendiculares de los ganglios individuales es indicativo de progresión de la enfermedad (PE).
- La TC presenta limitaciones en la evaluación de la carga tumoral ya que no puede discriminar entre cambios fibróticos o cicatriciales y enfermedad residual (presente en el 10-20% de pacientes con masas residuales).
- Otra limitación de la TC es la definición de lesión diana que requiere un diámetro ganglionar >15 mm. Sin embargo, debemos ser conscientes de que un ganglio linfático de menor tamaño puede estar afectado.

Criterios de **respuesta** por **PET-TC**

- S >90% y E casi del 100%
- Estudio inicial pre-tratamiento
- Evaluación de respuesta metabólica
- VPP del 65% y VPN 90%

Puede diferenciar linfoma residual activo de cambios fibróticos y/o inflamatorios post-tratamiento

Criterios de **respuesta** por **TC**

- S 88% y E 86%
- Cálculo de carga tumoral
 - Ganglios > 1.5 cm
 - Lesión extranodal > 1cm
- Área de la lesión diana (diámetro eje largo x diámetro eje corto)

- La inflamación post-radioterapia persiste entre 8-12 semanas
- SUV = medida objetiva de la actividad metabólica del tumor
- Se recomienda una interpretación visual comparando la captación con la mediastínica (*mediastinal blood pool*) y la hepática

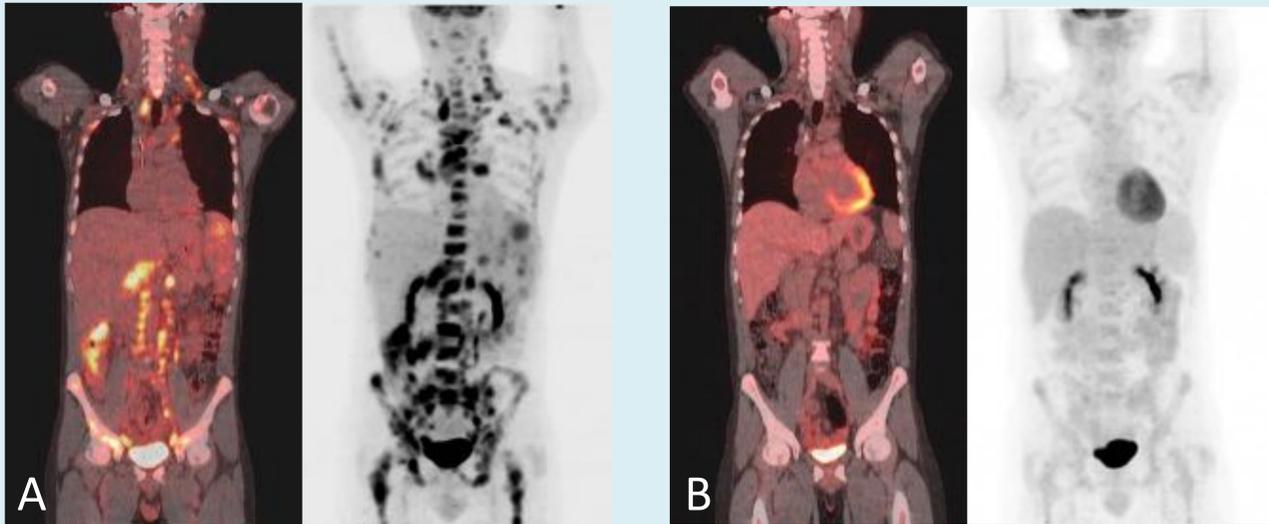
Seguimiento

En general, se recomienda que las exploraciones de seguimiento se guíen por los síntomas y signos clínicos del paciente, que generalmente proporcionan la evidencia más temprana de enfermedad recurrente.

La TC se utiliza ampliamente para el seguimiento, pero puede no ser necesaria en todos los pacientes.

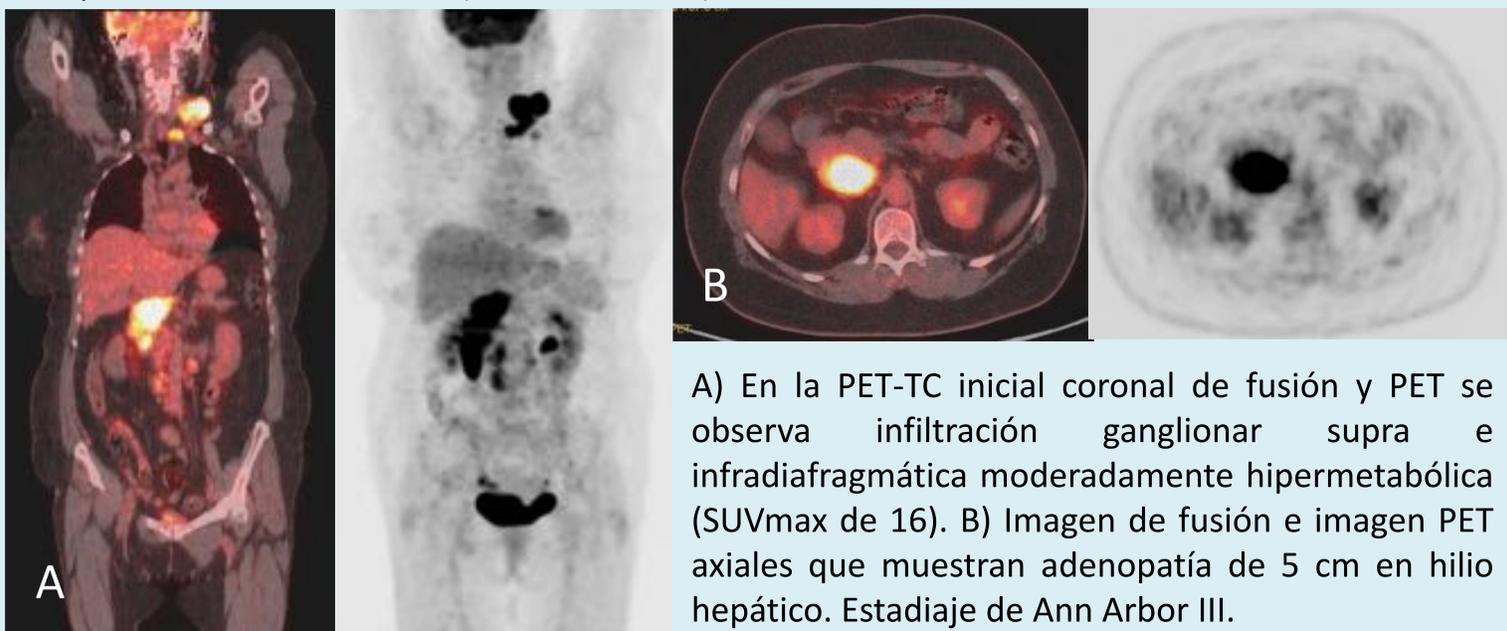
No se recomienda la PET-TC de rutina en el seguimiento tras remisión.

Paciente con linfoma de Hodgkin clásico forma esclerosis nodular estadio IVB.

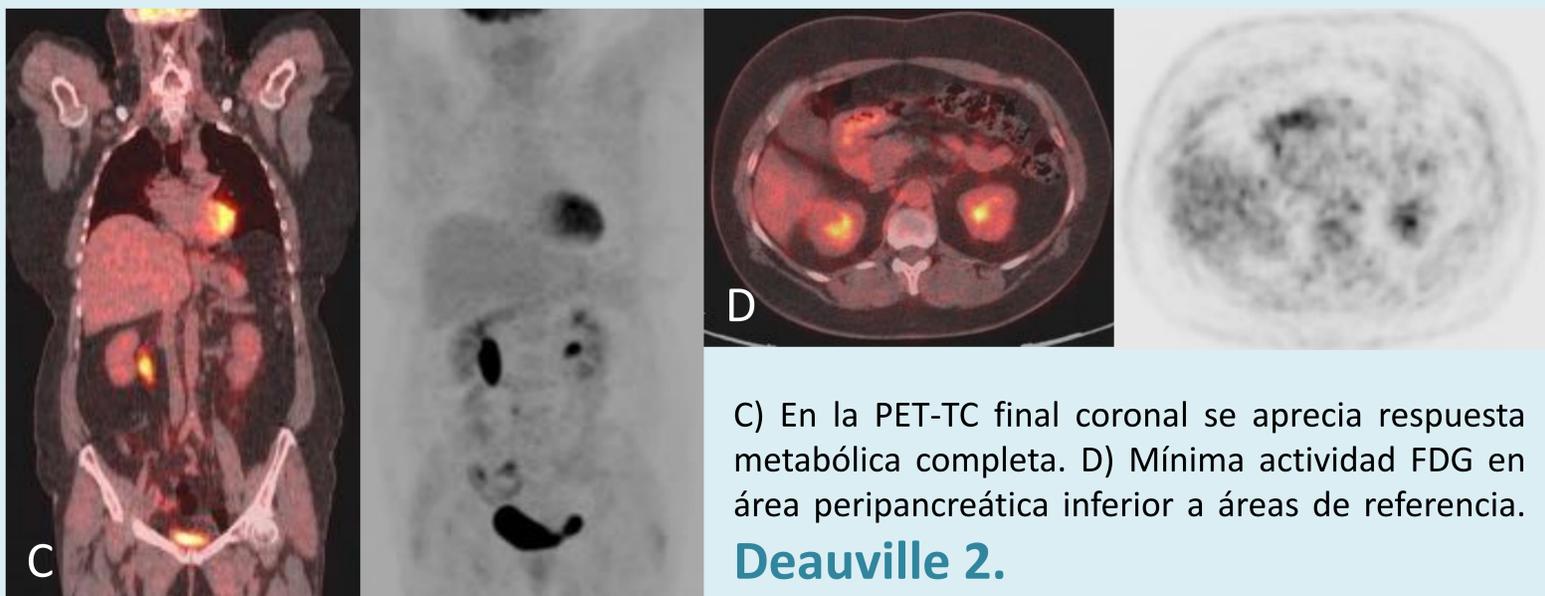


- A) En PET inicial corresponde a un Estadio IVB Ann Arbor con poliadenopatías supra e infradiafragmáticas, infiltración esplénica, ósea y probable de colon D (SUVmax de 13). Recibe tratamiento quimioterápico con esquema ABVD.
- B) La PET-TC final muestra respuesta metabólica completa. **Deauville 1.**

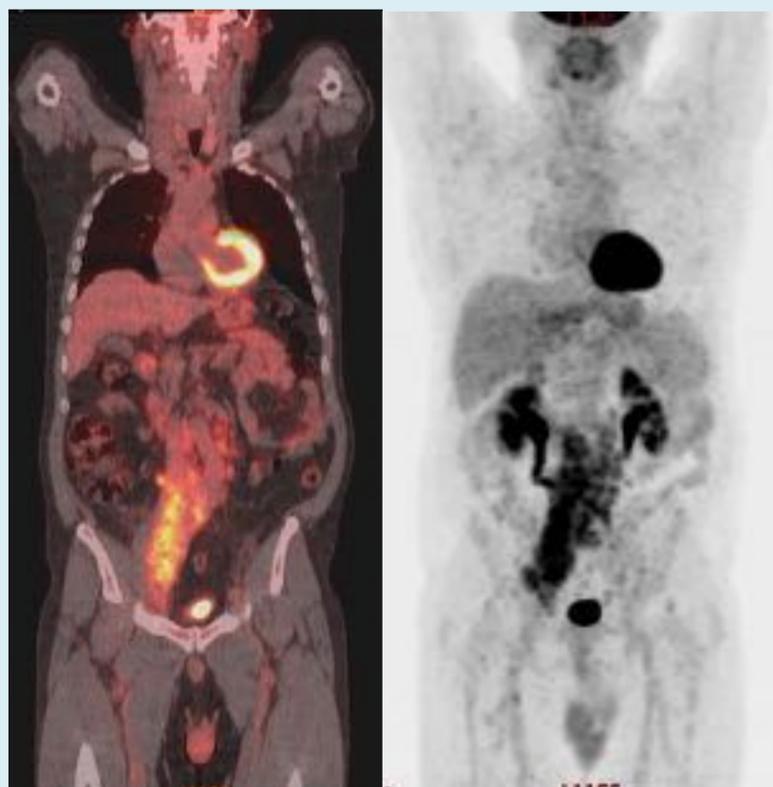
Paciente de 60 años con LDCG-B doble HIT, Estadio III-A, IPI2. Primer ciclo de RCHOP. Tras los resultados del ecocardiograma se decide pasar a esquema R-CMYOP. Se decide suspender último ciclo por disminución de la FE (cardiotoxicidad).



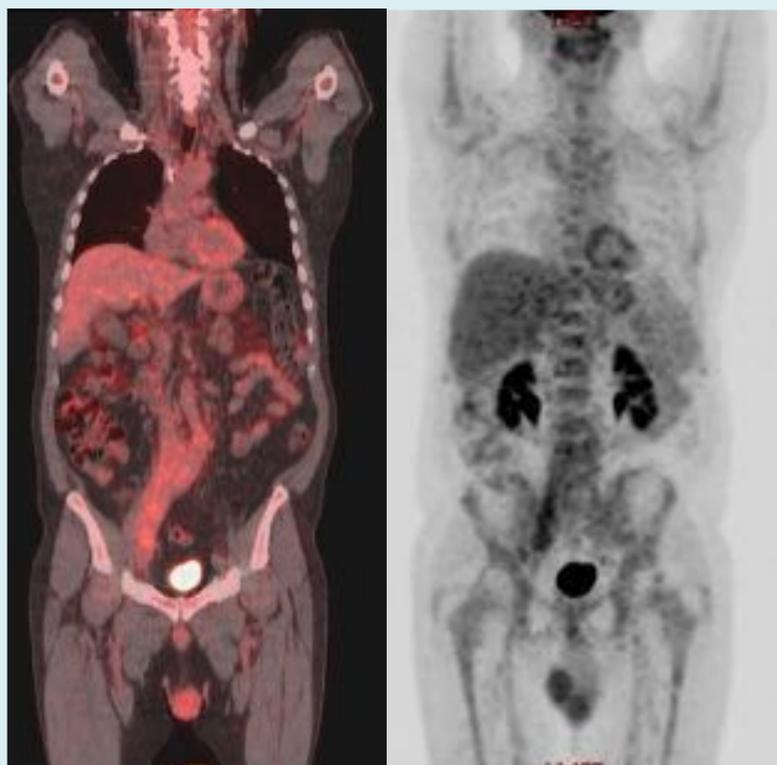
- A) En la PET-TC inicial coronal de fusión y PET se observa infiltración ganglionar supra e infradiafragmática moderadamente hipermetabólica (SUVmax de 16). B) Imagen de fusión e imagen PET axiales que muestran adenopatía de 5 cm en hilio hepático. Estadiaje de Ann Arbor III.



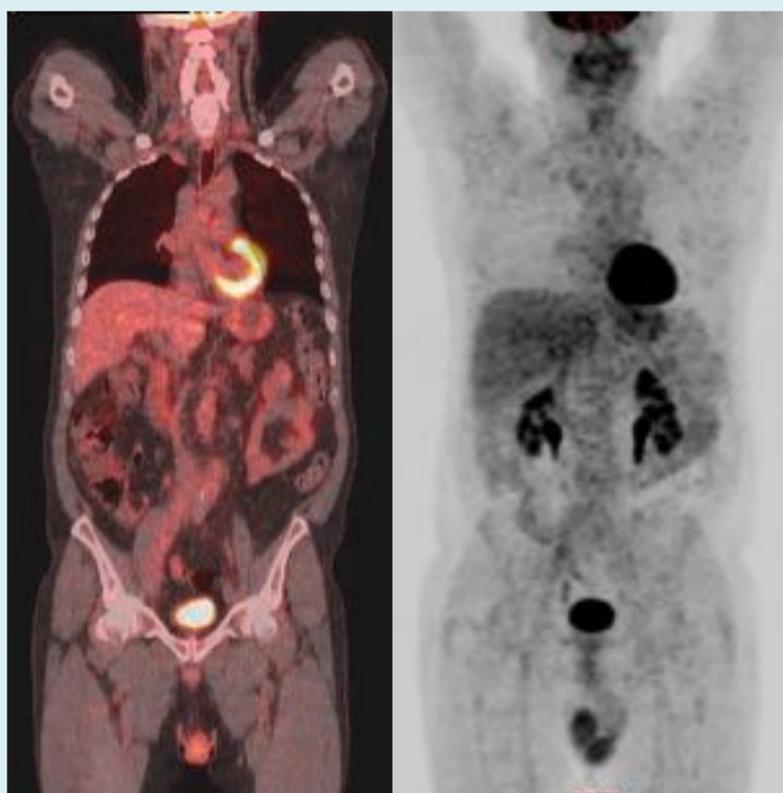
- C) En la PET-TC final coronal se aprecia respuesta metabólica completa. D) Mínima actividad FDG en área peripancreática inferior a áreas de referencia. **Deauville 2.**



Paciente de 62 años con **linfoma folicular** en en segunda recaída. La **PET-TC inicial** muestra extenso conglomerado adenopático moderadamente hipermetabólico (SUVmax de 9), con masa en sector aortoilíaco derecho que envuelve la VCI y el tercio distal del uréter derecho extendiéndose hacia hacia la cadena linfática ilíaca derecha hasta el territorio inguinal ipsilateral, con una longitud en el plano coronal de 24 cm.



La **interim PET-TC** muestra reducción del 50% en el consumo glucídico a nivel para-aórtico izquierdo y centromesentérico, indicando respuesta metabólica parcial. **Deauville 4.**

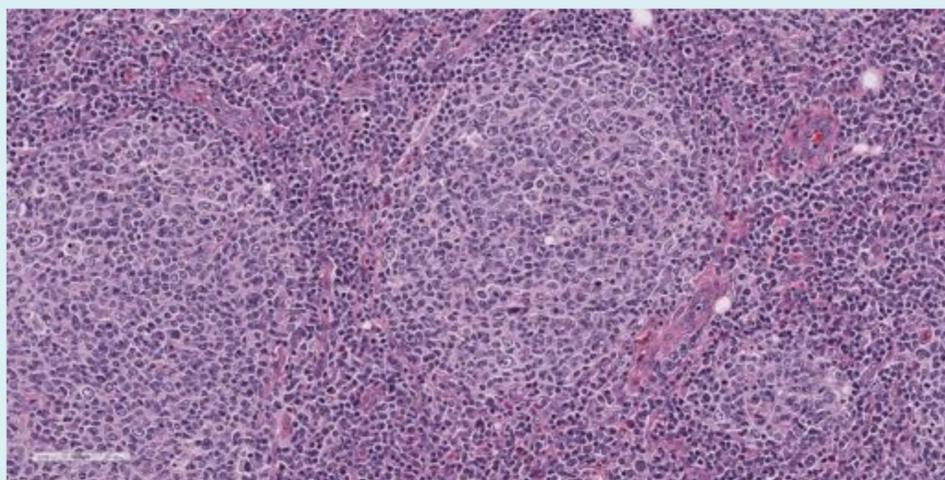
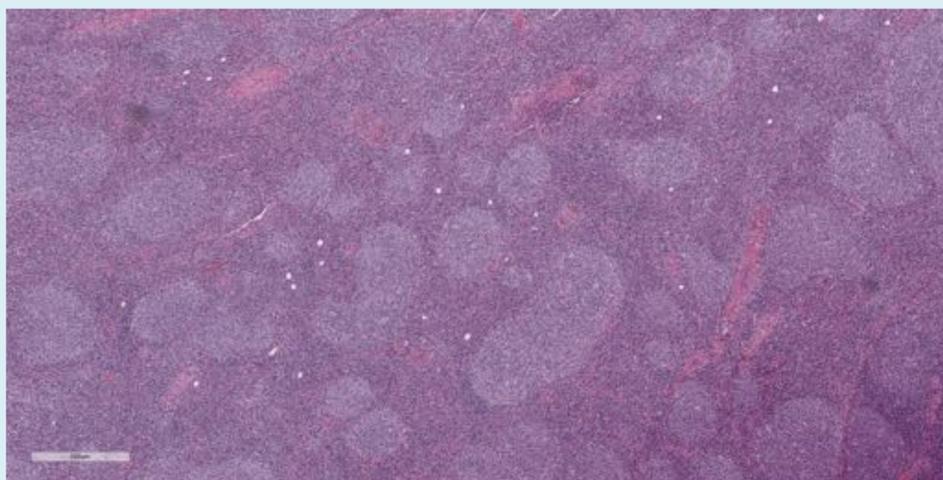


La **PET-TC final** muestra significativa reducción de tamaño y de actividad metabólica. Respuesta metabólica parcial, **Deauville 3.**

Linfoma folicular (LF)



Linfoma Folicular (LF). Paciente de 52 años con Linfoma folicular grado 3a, estadio IVB, IPI 2. La imágenes coronales de la TC muestran hepatoesplenomegalia y adenopatías axilares, subcarinales, retroperitoneales, mesentéricas, ilíacas e inguinales.



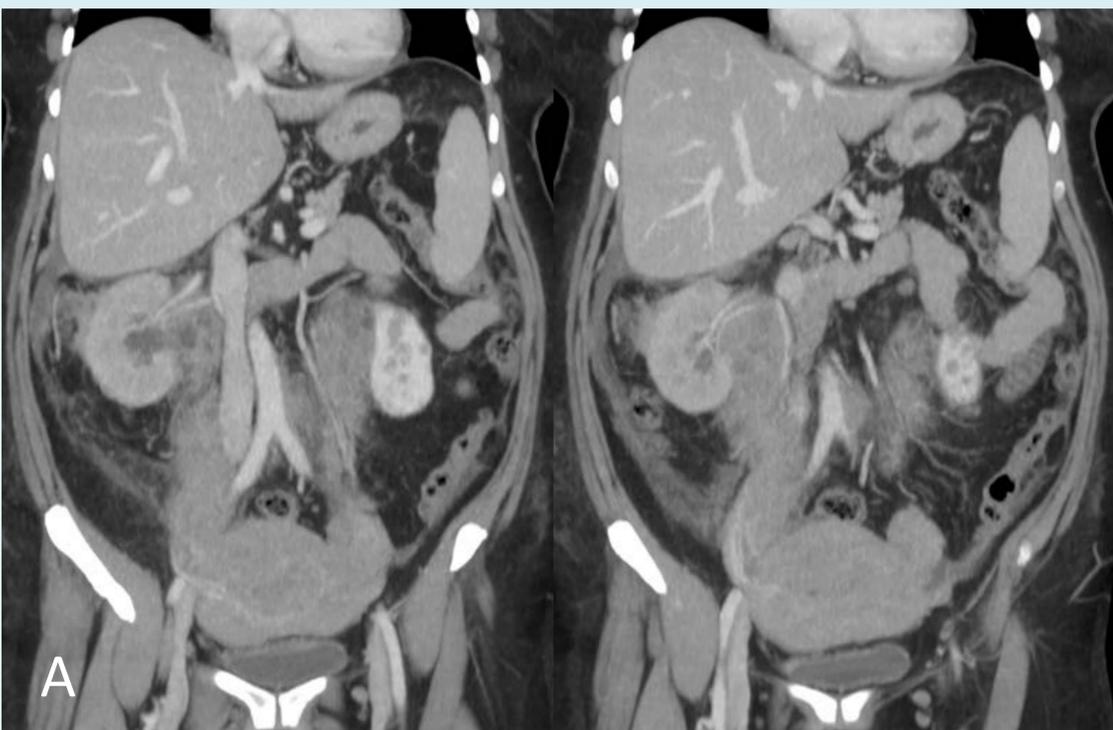
Linfoma folicular (LF). H/E 40x. Proliferación celular que crece formando nódulos. H/E 200x. A mayor aumento, estos nódulos neoplásicos están formados por centrocitos y centroblastos.

Linfoma de Burkitt (LB)

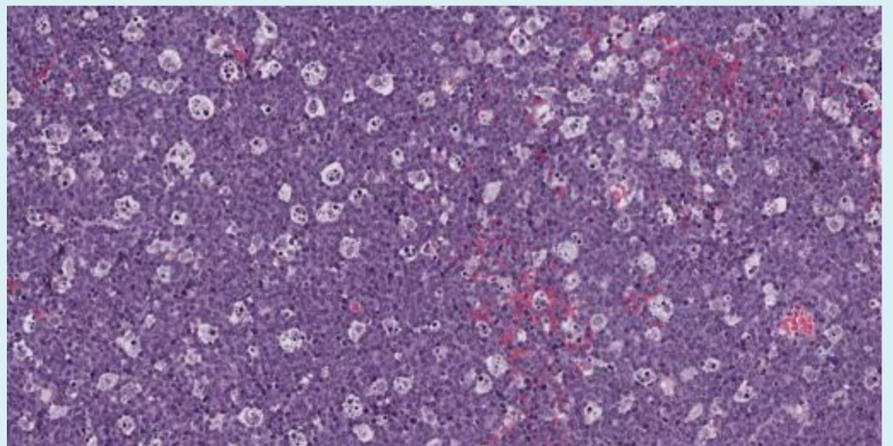
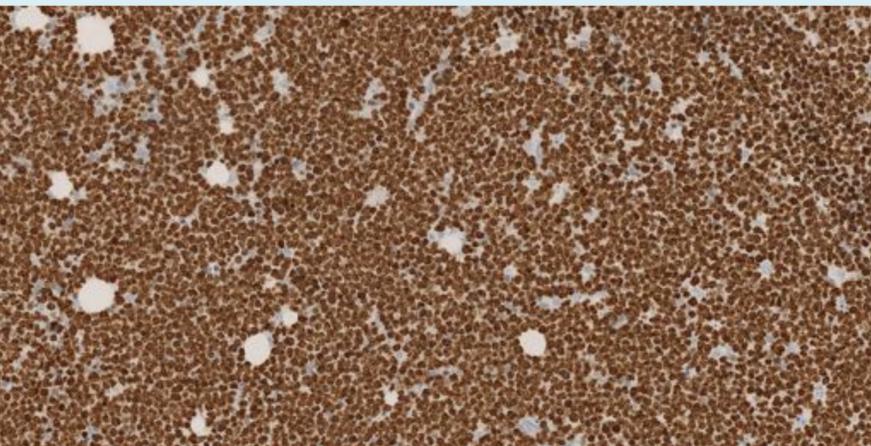
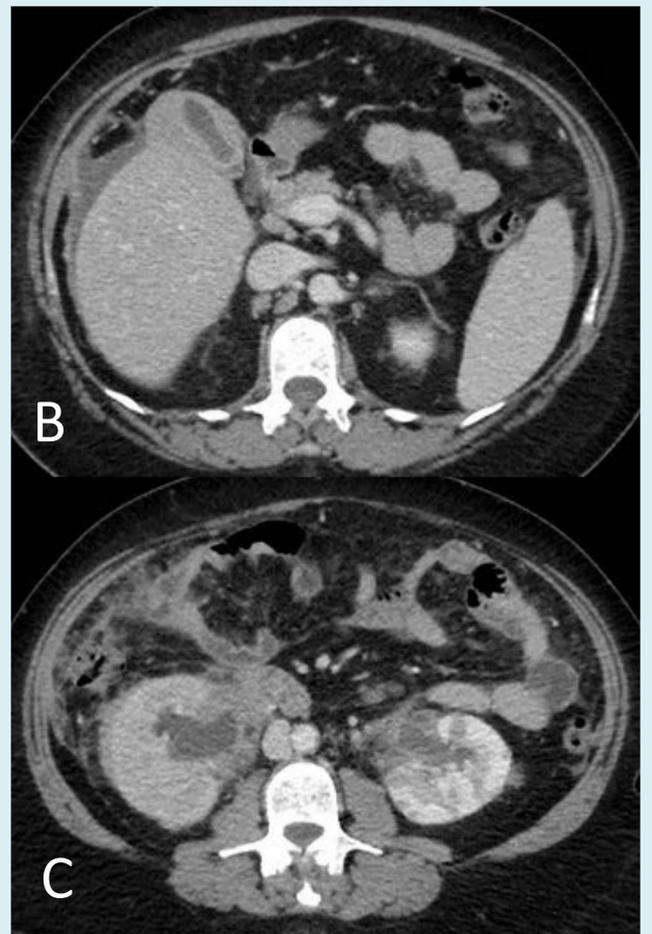
Al igual que el linfoma de la zona marginal, el LB es un linfoma de células B que a menudo es extraganglionar i afecta comúnmente el tracto GI. El LB afecta frecuentemente a niños y adultos jóvenes. Se reconocen tres variantes clínicas: endémica, esporádica e inmunodeficiencias asociadas.

- En la mayoría de los LB esporádicos, el abdomen es el sitio primario de afectación.

El LB tiene la mayor expresión de Ki-67 de cualquier linfoma, con una tasa de proliferación de casi el 100%. Este alto índice de proliferación le otorga el aspecto histológico característico de un “cielo estrellado”, que es causado por los numerosos macrófagos benignos que ingieren *debris* apoptóticos.



A) Estudio coronal TCMD MIP que muestra infiltración tumoral hiliar renal bilateral con extensión linfática retroperitoneal y pélvica asociada a masa uterina infiltrativa que afecta anejos. B) Infiltración vesicular con engrosamiento mural. C) Afectación infiltrativa hiliar renal bilateral (densidad de partes blandas hipovascular).



Linfoma de Burkitt. H/E 200x. Proliferación de células de mediano tamaño monomorfo con abundantes macrófagos fagocitando cuerpos apoptóticos (“cielo estrellado”), característico de lesiones muy proliferativas. Inción IHQ para Ki-67 200x donde se observa un índice de proliferación cercano al 100%.

Conclusiones

- Con los avances en oncología molecular, los conocimientos sobre fenotipado por inmunohistoquímica (IHQ) y citometría de flujo, los linfomas se han reclasificado para reflejar los cambios en el pronóstico y en el tratamiento.
- Existen una serie de cambios morfológicos característicos de afectación por linfoma que debemos reconocer y que están relacionados con su carácter “flexible”.
- La PET-TC con FDG es una técnica de imagen híbrida multimodal que combina imagen anatómica y funcional.
- La TC sola no puede diferenciar tejido fibrótico de tumor residual.
- La PET-TC con FDG es el método estándar de estadiaje en el linfoma con avidéz por la FDG.
- La valoración se realiza visualmente y de forma semicuantitativa mediante distintas variables.
- La actividad metabólica depende del subtipo de linfoma.
- En la valoración de respuesta se utiliza la Escala de Deauville y el interim PET-TC como herramienta para valorar respuesta precoz.
- Al final del tratamiento la PET-TC identifica eficacia vs fallo en el tratamiento.
- La escala de Deauville se utiliza además para escalar y desescalar el tratamiento.

Bibliografía

- Kapoor V. et al. An introduction to PET-CT Imaging. Radiographics 2004; 24:523-543.
- Rohren E.M. et al. Clinical applications of PET in oncology. Radiology 2004; 231:305-332.
- Love C. et al. FDG PET of infection and inflammation. Radiographics 2005; 25:1357-1368.
- Von Schulthess G.K. et al. Integrated PET/CT: Current applications and future directions. Radiology 2006; 238:405-422.
- Blake M.A. et al. Pearls and pitfalls in interpretation of abdominal and pelvic PET-CT. Radiographics 2006; 26:1335-1353.
- Sheth S. et al. Imaging of renal lymphoma: Patterns of disease with pathologic correlation. Radiographics 2006; 26:1151-1168.
- Rademaker J. et al. Hodgkin's and Non Hodgkin's Lymphomas. Radiol Clin N Am 2007; 45:69-83.
- Blodgett T.M. et al. PET/CT: Form and function. Radiology 2007; 242; 360-385.
- Anis M. et al. Imaging of Abdominal Lymphoma. Radiol Clin N Am 2008; 46:265-285.
- Matasar M.J. et al. Overview of Lymphoma diagnosis and management. Radiol Clin N Am 2008; 46:175-198.
- Lee Wai-Kit et al. Manifestations of Extranodal Lymphoma: spectrum of imaging findings. AJR 2008; 191:198-206.
- De Jong P.A. et al. CT and 18F-FDG PET for noninvasive detection of splenic involvement in patients with malignant lymphoma. AJR 2009; 192:745-753.
- Cronin C.G. et al. Clinical utility of PET-CT in Lymphoma. AJR 2010; 194:W91-W103.
- Thomas A.G. et al. Extranodal lymphoma from head to toe: Part 2, the trunk and extremities. AJR 2011; 197:357-364.
- Ganeshan D. et al. Imaging of primary and secondary lymphoma. AJR 2013; 201:W712-W719.
- Chang S.T. et al. Imaging of primary gastrointestinal lymphoma. Semin Ultrasound CT MRI 2013; 34:558-565.
- Subramaniam K. et al. Lymphoma and other lymphoproliferative disorders in inflammatory bowel disease: A review. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2013; 28:24-30.
- Barrington S.F. et al. J Clin Oncol 2014; 32:3048-3058.
- Cheson B.D. et al. J Clin Oncol 2014; 32:3059-3067.
- Tomasian A. et al. Hematologic malignancies of the liver: Spectrum of disease. Radiographics 2015; 35:71-86.
- Rohena-Quinquilla I.R. et al. Extranodal lymphoma genitourinary. Radiol Clin N Am 2016; 54:747-764.
- Manning M.A. et al. Gastrointestinal lymphoma. Radiologic-pathologic correlation. Radiol Clin N Am 2016; 54:765-784.
- Heckendorn E. et al. Pathology of extranodal lymphoma. Radiol Clin N Am 2016; 54:639-648.
- Kulkarni N.M. et al. Imaging for oncologic response assessment in lymphoma. AJR 2017; 208:18-31.