

## **Linfoma no Hodgkin pediátrico. Reporte de caso**

### **Pediatric non-Hodgkin Lymphoma. Case report**

**Autores:** Yander Luis Izaguirre Campillo<sup>1</sup>, Lizandra Pujol Arias<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de 4<sup>to</sup> año de Medicina, alumno ayudante de Cardiología, Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, Hospital Provincial Docente Dr. Antonio Luaces Iraola. ORCID-ID: <https://orcid.org/0000-0001-7669-5951>

<sup>2</sup>Estudiante de 2<sup>do</sup> año de Medicina, alumna ayudante en ginecología y obstetricia, Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, Facultad de Ciencias Médicas Dr. José Assef Yara. ORCID-ID: <https://orcid.org/0000-0003-2652-6513>

**Tutora:** <sup>3</sup>Dra. Blanca Rosa Rodríguez Núñez

<sup>3</sup>Especialista y Jefa de Servicios en Cirugía Pediátrica, categoría docente: Profesor titular, categoría científica: Investigador auxiliar.

#### **RESUMEN**

**Introducción:** Los linfomas son un grupo de enfermedades malignas de proliferación celular en ganglios linfáticos o en tejido extraganglionar. La frecuencia de linfoma óseo primario en niños ronda entre el 3 y el 9%.

**Objetivo:** El objetivo fundamental sería describir el desarrollo de un caso de Linfoma de Hodgkin en la edad pediátrica.

**Caso:** Se presentó el caso de una paciente femenina de 8 años que acude a los consulta por presentar dolor ostiomioarticular y un cuadro febril, luego de varios análisis se llega al diagnóstico final de Linfoma no Hodgkin linfoblástico de células B con compromiso óseo multifocal. Luego del protocolo terapéutico correspondiente la paciente evolucionó sin complicaciones mayores, hasta el fin de su tratamiento quimioterápico.

**Conclusiones:** Finalmente se llegó a la conclusión de que el linfoma no Hodgkin es un tumor extraordinariamente infrecuente, aun mas en niños, sin embargo, en la mayoría

de estos casos, a pesar de presentar un tratamiento bastante prolongado consiguen su resolución sin mayores complicaciones, siempre y cuando sean detectados a tiempo.

**Palabras clave:** Linfoma no Hodgkin; Ganglios linfáticos; Células B.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Lymphomas are a group of malignant diseases of cell proliferation in lymph nodes or extranodal tissue. The frequency of primary bone lymphoma in children is between 3 and 9%.

**Objective:** The main objective would be to describe a case of Non-Hodgkin Lymphoma in the pediatric age.

**Case:** The case of an 8-year-old female patient who came to the consultation due to ostiomyoarticular pain and a febrile picture was presented. After several tests, the final diagnosis of B-cell lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma with multifocal bone involvement was reached. After the corresponding therapeutic protocol, the patient evolved without major complications, until the end of her chemotherapy treatment.

**Conclusions:** Finally, it was concluded that non-Hodgkin's lymphoma is an extraordinarily rare tumor, even more so in children. However, in most of these cases, despite presenting a fairly prolonged treatment, they achieve resolution without major complications, as long as when they are detected in time.

**Key words:** Non-Hodgkin Lymphomas; Lymph nodes; B cells.

## **INTRODUCCIÓN**

Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades malignas, caracterizadas por la proliferación neoplásica de células linfoides (linfocitos B, T y NK), situadas en los ganglios linfáticos o en tejido linfoide extraganglionar, con variadas formas de presentación, curso clínico y respuesta al tratamiento. Los linfomas fueron individualizados por Rappaport en 1966 en dos grandes grupos: Linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. Su incidencia en la población general es de 8-10 casos por 100000 habitantes al año. La enfermedad de Hodgkin (EH) constituye el 1 % de las

enfermedades malignas, mientras que los linfomas no Hodgkin (LNH) alrededor del 3%. Ambos predominan en el sexo masculino en la proporción de 1,5:1<sup>(1)</sup>.

El linfoma óseo primario fue descrito por primera vez en 1928 por Oberling. Se trata de un tumor infrecuente, más aún en edad infantil, con mayor incidencia en la adolescencia temprana y leve predilección por el sexo masculino. Representa el 3% de todos los tumores óseos primarios, menos del 2% de todos los linfomas en adultos, entre el 3-9% de los linfomas no Hodgkin en los niños y entre el 3-5% de todos los linfomas no Hodgkin extraganglionares<sup>(2, 3)</sup>.

Los linfomas de forma general se presentan habitualmente como tumores sólidos de los ganglios linfáticos, (adenomegalias) que invaden por diversas vías otros territorios y órganos. Por su forma de presentación se dividen en linfomas nodales, de los cuales el 40 % son enfermedad de Hodgkin y el 60 % linfomas no Hodgkin. Los linfomas extranodales, representan entre el 10-40 % de todos los casos reportados con linfomas no Hodgkin, según diferentes series<sup>(1, 2)</sup>.

Los linfomas han sido descritos en todas las razas y grupos étnicos y no se ha encontrado un agente etiológico en la mayoría de los casos. Se ha observado la ocurrencia de enfermedad de Hodgkin en varios miembros de una misma familia, y algunos linfomas no Hodgkin tienen una distribución geográfica o poblacional peculiar, probablemente relacionado con algún factor genético o del medio ambiente como la exposición a radiaciones ionizantes o ciertos productos químicos como pesticidas, plaguicidas, benceno, e incluso la quimioterapia antineoplásica<sup>(1, 2)</sup>.

En la actualidad, se admite con evidencia creciente que el virus de Epstein-Baar (EBV), interviene en el origen de más del 50 % de los casos de enfermedad de Hodgkin y del linfoma Burkitt africano, así como se ha demostrado una estrecha asociación entre la leucemia/linfoma de células T del adulto y el virus HTLV-1 y HTLV2, algunas variedades de linfomas no Hodgkin con el virus de la hepatitis C y el herpes virus humano tipo 6 y 8. La infección por determinadas bacterias como el *Helicobacter pylori* y el *Campylobacter jejuni* en la aparición de linfomas primarios del tracto gastrointestinal<sup>(1, 3)</sup>

Por otra parte se ha observado un incremento en la incidencia de algunas variedades de linfomas no Hodgkin en inmunodeficiencias congénitas y adquiridas como el VIH/sida, el uso continuado de agentes inmunosupresores que sigue a los trasplantes

de órganos, además de pacientes que sufren de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR), psoriasis, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren, entre otras, con elevado riesgo para desarrollar linfomas sobre todo extraganglionares. Sin embargo, la mayoría de las causas de linfoma no se conocen actualmente, si bien se sabe que la inmunosupresión juega un papel fundamental en su desarrollo <sup>(1, 4)</sup>.

Los linfomas pediátricos son la tercera neoplasia maligna más común de la infancia y la adolescencia en los países desarrollados y la segunda más común en los países en desarrollo, después de la leucemia <sup>(4-6)</sup>. En Cuba ocuparon el séptimo lugar en mortalidad, durante los años 2016 y 2017 <sup>(7)</sup>.

Debido a la importancia del conocimiento de ese padecimiento, la escasa literatura con la que se cuenta para su estudio y la infrecuencia con que se presentan, es necesario el análisis exhaustivo del presente caso, permitiendo la apertura de una línea de investigación que contribuya al aporte científico cubano y mundial. A continuación se presenta el caso de una paciente de 8 años de edad a la cual inicialmente se le diagnostica una aparente enfermedad infecciosa diseminada o una presunta diseminación metastásica, llegando finalmente al diagnóstico de esta enfermedad. El objetivo fundamental sería describir el desarrollo de un caso de Linfoma de Hodgkin en la edad pediátrica.

## **PRESENTACIÓN DEL CASO**

En este caso estamos en presencia de un infante de 8 años de edad cuyo motivo de ingreso resulta ser "Dolor". Paciente femenina de 8 años de edad, coloración de la piel blanca, escolarizada, cursando grados de enseñanza primaria, de procedencia rural, hija de madre diabética desde hace aproximadamente 14 años y padre hipertenso desde hace 22 años. Por otra parte, no presenta antecedentes prenatales, perinatales o postnatales de relevancia, los acompañantes no refieren alergias o hábitos tóxicos presentados por la niña.

Acude a consulta en el Hospital Provincial de Ciego de Ávila Antonio Luaces Iraola por referir dolor de 14 días de evolución, aparición espontánea en la zona coxofemoral del lado izquierdo, con intensidad variada y progresiva en el tiempo, carácter latente e

irradiación mínima fuera de la zona referida. Por otra parte la paciente refiere presentar otros síntomas asociados como fiebre obnubilada en con una temperatura aproximada de 39°C, tratada con dipirona sin aparente mejoría. Al examen físico se constata marcha patológica, adenopatías más acentuadas hacia la región inguinal, así como hepatoesplenomegalia ligera.

Ante este caso se decide realizar una analítica complementaria, arrojando los resultados que se exponen a continuación. Hemograma con diferencial no patológico, Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) 70 mm/h, valor referencial (VR: 0-15 mm/h). Función renal, hepática e ionograma no patológicas, ácido úrico igual a 1, 9 mg/dl (VR: 3, 5-7 mg/dl), LDH en 363 U/l (VR: 333U/l), ferritina en 221 ng/dl (VR 7-142 ng/dl). En cuanto a inmunoanalítica se refieren los siguientes resultados: Inmunología: proteína C reactiva (PCR): 4,5 mg/dl (VR <1), C3:263mg/dl (VR 80-120) C4:55.8mg/dl (VR 10-40).

En la resonancia magnética (RM) se logra percibir imágenes hipointensas en los trócanteres, cabezas femorales, y cuerpos vertebrales de la región lumbosacra. En la secuencia T4 (torácica 4) imágenes hipointensas centrales e hiperintensas hacia la región periférica. Se conservan sin alteraciones aparentes la médula espinal y canal vertebral. Con los datos anteriormente expuestos se sugiere el diagnóstico de una enfermedad infecciosa diseminada o múltiples lesiones metastásicas, presuntamente sacroileítis. Ante el diagnóstico anterior se comienza el tratamiento farmacológico con oxacilina (200mg/kg/24 horas), presentando evolución favorable logrando una mejoría marcada de la fiebre en aproximadamente 48 horas luego de iniciado el tratamiento.

Al cuarto día se decide realizar reajustes de antibióticos, aplicando esta vez clindamicina endovenosa (EV) de forma ambulatoria durante 4 semanas, logrando una estabilidad y evolución favorable. Luego de 24 horas de alta hospitalaria reingresa con un cuadro febril, presentando además, síntomas asociados como: astenia, anorexia, malestar general, palidez cutaneomucosa, y dolor sacroilíaco con las mismas características inicialmente referidas, de curso mantenido en el tiempo.

Por todo lo anteriormente planteado se decide la valoración por parte de especialistas en Oncología Pediátrica (OP), por lo que se traslada el caso al Hospital Oncológico-Universitario "Dr. Celestino Hernández Robau" en la provincia de Santa Clara,

solicitando para este caso una nueva analítica complementaria. Se inicia con valoración con hemocultivo, dando resultados aparentemente normales, los estudios del Líquido céfalo-raquídeo (LCR) dan negativos a resultados de malignidad. Serie ósea, radiografía convencional o simple (Rx) de huesos largos, cráneo, tórax y pelvis, con resultados no patológicos. Se solicita entonces Tomografía Axial Computarizada (TAC) de tórax y abdomen, resultando también de forma normal. Resonancia Magnética (RM) la cuál vuelve a arrojar los resultados anteriormente descritos. Mielograma normal.

Se decide entonces la realización de una biopsia de médula ósea en la cual se detectan blastos leucémicos. Debido a la discrepancia entre el mielograma y los resultados de la biopsia se decide repetir el procedimiento, dando como resultado final una médula ósea con una celularidad del 70% con precursores normales de todas las líneas celulares. Por otro lado se aprecia un, un infiltrado de células pequeñas e intermedias con cromatina fina en el 20% de la celularidad de de la médula ósea extraída de cresta ilíaca derecha. Se solicita entonces inmunohistoquímica arrojando un infiltrado neoplásico positivo para CD45, CD20 Y CD10, débilmente positivo para CD79a y muy focalmente para TdT; por el contrario los resultados son negativos para CD117, MPO, CD56, miogenina y CD3.

Una vez analizados los datos clínicos, de conjunto con los hallazgos analíticos se decide el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin Linfoblástico de células B con compromiso óseo multifocal (Estadío III según la clasificación Murphy). Para dicho diagnóstico se inicia tratamiento inductivo según protocolo Berlin-Frankfurt-Munster 96 (BFM 96) ya que en estos casos la terapéutica a seguir sería tratarlos como una Leucemia Linfocítica aguda de células T.

La paciente evoluciona de forma estable, con mejoría marcada a partir del séptimo día de tratamiento con antibioticoterapia EV, sin presentar nuevos picos febriles. La paciente es dada de alta por la parte de infectología, con antibióticos orales como conducta a seguir (CAS) hasta completar los 21 días, además de recibir tratamiento quimioterápico.

Se decide reevaluación tras el fin del tratamiento quimioterápico destacándose algunos efectos secundarios en la menor como caída del cabello, pérdida del apetito, sí como algunos episodios de náuseas, vómitos y diarreas, todo esto, producto a la

administración del fármaco, fue necesaria también la intervención psicoterapéutica aproximadamente a los 6 meses de tratamiento, según los acompañantes.

Respecto a la analítica se constata un aspirado bilateral de médula ósea sin residuos de la enfermedad, en cresta ilíaca derecha se detecta un pequeño agregado de células mononucleares, confirmado con inmunohistoquímica, en la cual se obtiene como resultados linfocitos T, CD3 positivos por lo que se descartó linfoblastos B. Por otra parte en la resonancia se constatan resultados alentadores al destacar una resolución completa de las lesiones en columna y región sacroilíaca izquierda por lo que se decide su alta médica tras 12 meses de tratamiento, con consultas de seguimiento. Actualmente la paciente continúa en seguimiento clínico con evolución estable sin recaídas en los últimos 24 meses.

## **DISCUSIÓN**

Una vez adentrado en el tema se puede decir del Linfoma de Hodgkin presenta un cuadro clínico de manifestaciones variables e inespecíficas siendo el dolor óseo que no mejora con el descanso el síntoma clínico más frecuente, forma en que debutó la paciente presentada en el caso anterior. Otros signos y síntomas que pueden presentarse en el momento del diagnóstico son: masa palpable en el 50% de los casos, sudoración, fracturas patológicas, compresión medular y síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna<sup>(2, 4)</sup>).

La poca especificidad de los síntomas puede conllevar un retraso significativo en el diagnóstico, con una media de 6,2 meses desde el inicio de los síntomas. En el caso anteriormente expuesto el diagnóstico tuvo lugar a las 6,4 semanas. La afectación puede ser uni o multifocal con predilección por el esqueleto axial. Los huesos afectados con más frecuencia son fémur, tibia, pelvis y columna vertebral. En una serie de 15 casos pediátricos de linfoma óseo primario, se evidenció compromiso unifocal en 8 pacientes y multifocal en 7, comprometiendo principalmente la pelvis (11 pacientes), el fémur (9 pacientes) y la columna vertebral (8 pacientes). La media de huesos afectados por paciente fue de 3,1<sup>(8-10)</sup>.

Anatomopatológicamente, la gran mayoría de los casos son linfomas difusos de célula grande B, de forma infrecuente puede presentarse como linfomas indolentes y subtipos muy agresivos como el linfoma de Burkitt y el linfoma linfoblástico. La

inmunohistoquímica es de gran apoyo diagnóstico, incluyendo un amplio panel de marcadores que deben ser examinados cuidadosamente. Otro método para apoyar el diagnóstico es realizar estudios de citogenética convencional, que pueden identificar translocaciones específicas de los diferentes tumores<sup>(8)</sup>.

Maitra y Col. estudiaron 9 casos, revisaron la literatura de 105 pacientes con diagnóstico de linfoma linfoblástico de precursores B y encontraron localización ósea sólo en 20 de los mismos (19%). El diagnóstico del linfoma óseo primario requiere un alto grado de sospecha clínica. La evaluación de un paciente en el que se sospeche esta patología debe incluir una historia clínica completa y una exploración física minuciosa, haciendo hincapié en la identificación de todas las localizaciones afectas y la presencia de síntomas constitucionales<sup>(8,9)</sup>.

Las pruebas complementarias pueden revelar anemia, trombocitosis, hipercalcemia, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y velocidad de sedimentación, apareciendo estas dos últimas alteraciones en los exámenes iniciales del caso anterior. Las pruebas de imagen deben incluir radiografías simples, tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN). Las radiografías simples muestran lesiones óseas mal definidas de predominio metafisiario, con patrón lítico, que se expanden y comprometen la cortical. Pueden aparecer calcificaciones e ir acompañadas de reacción perióstica de tipo esclerótico<sup>(9)</sup>.

La TAC permite definir mejor la lesión de forma global, así como establece el compromiso cortical, medular, vascular y nervioso. La RMN caracteriza adecuadamente las lesiones con imágenes hipointensas en T1 e hiperintensas en T2. Otras pruebas de imagen de utilidad en el estudio de extensión de la enfermedad son la gammagrafía ósea y la tomografía por emisión de positrones (PET) con Fluorodeoxiglucosa (FDG), siendo ésta una modalidad cada vez más utilizada para la estadificación y evaluación de la respuesta terapéutica de los linfomas primarios<sup>(10)</sup>.

Los pacientes afectados de linfoma óseo primario deben ser estadificados de la misma forma que los linfomas no Hodgkin. El sistema de estadiaje más usado en esta patología en la infancia es la clasificación de Murphy modificada para niños, la cual se basa en la clasificación de Ann Arbor y es aplicable tanto a los linfomas linfoblástico como a los de tipo Burkitt<sup>(1,4-6)</sup>.



Según los estudios de Murphy para la clasificación de este tipo de linfomas se tienen en cuenta 4 estadíos, los cuales se enumeran de la siguiente forma. El estadío I plantea que la enfermedad se encuentra unilateral, localizada no diseminada, afección ósea única. El estadío II por su parte plantea que se está en presencia de una enfermedad levemente diseminada, afección ósea única con compromiso de los ganglios linfáticos regionales. El estadío III plantea la presencia de afecciones óseas múltiples sin compromiso de médula ósea ni ganglios linfáticos. Para el estadío IV el/la especialista se encontrará ante una enfermedad con infiltración en médula ósea <sup>(1,4-6)</sup>.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el sarcoma de Ewing, linfomas con afectación ósea, histiocitosis de células de Langerhans, neuroepiteliomas, neuroblastomas, sarcomas de tejidos blandos y osteomielitis. En todos estos tumores, la presentación clínica y radiológica puede ser indistinguible, teniendo un papel determinante la inmunohistoquímica <sup>(10, 11)</sup>.

El linfoma no Hodgkin óseo primario es una enfermedad sistémica, por lo que el tratamiento local no es suficiente aunque se trate de una enfermedad localizada. La utilización de regímenes de poliquimioterapia en estos pacientes ha mejorado sustancialmente el pronóstico. Varias series han demostrado una excelente supervivencia en los pacientes tratados con poliquimioterapia sola o quimioterapia combinada con radioterapia local <sup>(10, 11)</sup>.

A pesar de no contar con un protocolo de manejo específico, debido a la agresividad del Linfoma no Hodgkin Linfoblástico de células B es manejado como una leucemia linfoide aguda de alto riesgo o de células T, según la literatura y la recomendación de expertos, se utiliza el protocolo alemán BFM 96 en el cual se incluye radioterapia holoencefálica profiláctica la cual fue recibida por la paciente reportada<sup>(11)</sup>.

Para evaluar la respuesta al tratamiento ha de tenerse cuenta la limitación de las técnicas convencionales a la hora de diferenciar entre cicatriz/tejido necrótico y tumor activo residual postratamiento. La utilización de la PET solventa este problema, pues la ausencia de captación de FDG en una lesión residual es indicativa de no actividad metabólica tumoral. Se han descrito altas tasas de curación, incluso en casos diseminados, lo cual depende en gran medida del tratamiento seleccionado. Varios

estudios han descrito tasas de supervivencia libre de enfermedad del 40-100%, 75-100% en enfermedad localizada y 25-71% en enfermedad avanzada<sup>(9-11)</sup>.

## **CONCLUSIONES**

Con la realización de este trabajo se llega a conclusiones de extraordinario relevancia para la comunidad científica cubana y mundial. Se puede decir entonces que el Linfoma No Hodgkin es un tipo de afectación extremadamente rara caracterizada por la proliferación de células malignas en los ganglios linfáticos o en tejido extraganglionar. Se puede plantear además que la afección ósea primaria es inusual, pues este tipo de tumor constituye apenas el 3% de todos los tumores óseos. Se concluye además que esta afección no frecuenta las edades pediátricas ya que se desarrolla mayormente a partir de los 30 años, solo del 3 al 9% de los niños adquieren esta enfermedad. Por otra parte a pesar de que el tratamiento es prolongado se logra conseguir la mejoría total del paciente en la mayoría de casos, siempre y cuando esta afección sea diagnosticada a tiempo, respondiendo así el problema científico de esta investigación.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. María NCH, Noel MG. Linfomas. En: Tania SF, José QP, Judith MR, Yudexy PP, editores. Roca Goderich. Temas de Medicina Interna. 5<sup>ta</sup> edición. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017. 421-433.
2. Fox J, López J, Suárez A, Terselich G, Vizcaíno M, et al. Presentación inusual de un linfoma que simulaba un sarcoma de ewing: diagnóstico diferencial clínico, radiológico y patológico. Rev ColCancerol. 2016; 7(1): 46-55.
3. Glotzbecker MP, Kersun LS, Choi JK et al. Primary non- Hodgkin's lymphoma of bone in children. J Bone Joint SurgAm. 2016.88: 583-594.
4. Sato TS, Ferguson PJ, Khanna G. Primary multifocal osseous lymphoma in a child. PediatrRadiol. 2018; 38(12): 1338-41.
5. Ries LA, Smith MA, Gurney J, Linet M, Tamra T, Young J, et al. Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales. En: Incidencia y supervivencia del cáncer entre niños y adolescentes: Programa SEER de los Estados Unidos 1975-1995. Bethesda: Programa del Instituto Nacional del Cáncer, SEER; 1999. p. 35-50. Disponible en:

[https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Lymphomas+and+reticuloendothelial+neoplasms+Cancer+incidence+and+survival+among+children+and+adolescents:+Unites+States+SEER+Program+1975-1995&author=Ries+LA&author=Smith+MA&author=Gurney+J&author=Linnet+M&author=Tamra+T&author=Young+J&publication\\_year=1999&pages=35-50](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Lymphomas+and+reticuloendothelial+neoplasms+Cancer+incidence+and+survival+among+children+and+adolescents:+Unites+States+SEER+Program+1975-1995&author=Ries+LA&author=Smith+MA&author=Gurney+J&author=Linnet+M&author=Tamra+T&author=Young+J&publication_year=1999&pages=35-50)

6. Camargo B, Felipe CF, Noronha CP, Ferreira JM, Oliveira JF, Santos MO, et al. Cáncer infantil y adolescente en Brasil: datos de registros poblacionales y de mortalidad. Río de Janeiro: Ministerio de Salud; 2008.
7. MINSAP. Anuario estadístico de salud. 2017. La Habana, 2018. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne>.
8. Sato TS, Ferguson PJ, Khanna G. Primary multifocal osseous lymphoma in a child. *PediatrRadiol*. 2018; 38(12): 1338-41.
9. Vaughan JJ, Winter RB, Lonstein JE, Johnson JR, Dunnington JE. Non-Hodgkin lymphoma of the spine: a report of three cases with a minimum ten-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 2019; 80(1): 104-10
10. Link MP, Weinstein HJ. Malignant non Hodgkin lymphomas in children. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practices of Pediatric Oncology*. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 2016. p. 722-747.
11. Shankar A, Fiumara F, Pinkerton R. Role of FDG PET in the management of childhood lymphomas – case proven or is the jury still out?. *Eur J Cancer*. 2018; 44(5): 663-73.