

## PET en linfomas: a quién, cuándo y para qué

M.Á. CANALES ALBENDEA<sup>1,2</sup>, J. COYA VIÑA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

<sup>2</sup> Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

<sup>3</sup> Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario La Paz. Madrid

### Introducción

La tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés *positron emission-tomography*) es una técnica de imagen no invasiva que nos proporciona información única sobre la actividad metabólica de diferentes tejidos y, en consecuencia, sobre los cambios metabólicos y moleculares asociados con la enfermedad. Esta tecnología ha existido durante más de 30 años, pero no ha sido hasta los últimos 10-15 años cuando su aplicación clínica ha sido evidente, como consecuencia fundamentalmente de las mejoras técnicas y de la disponibilidad de ciclotrones necesarios para producir emisores de positrones de vida corta<sup>1</sup>.

La PET requiere el empleo de radiofármacos dirigidos a procesos fisiológicos específicos como el metabolismo de la glucosa, el transporte de aminoácidos o la síntesis de ADN. En la práctica, un análogo de la glucosa marcado con un isótopo emisor de positrones (2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa [FDG]) es el radiofármaco más ampliamente utilizado. La cantidad de radiofármaco administrada es extremadamente pequeña ( $10^{-6}$ - $10^{-9}$ ) y, por tanto, no tiene efecto farmacológico. La FDG es transportada al interior celular y fosforilada de forma similar a la glucosa. Sin embargo, FDG-6-fosfato no es sustrato de la glucosa-6-fosfato isomerasa y no se desfosforila, por lo que queda atrapada en la célula tumoral y alcanza un estado de equilibrio a los 60 minutos aproximadamente. El isótopo emisor de positrones unido a la FDG (<sup>18</sup>F) se desintegra tras chocar con un electrón y genera 2 fotones de 511-KeV (radiación  $\gamma$ ) que salen en direcciones opuestas y son detectados por el escáner de la PET<sup>2</sup>.

A pesar de la ausencia de ensayos aleatorizados bien diseñados, a lo largo de los últimos años se han llevado a cabo multitud de estudios retrospectivos y prospectivos que demuestran las ventajas de la PET basada en la FDG (PET-FDG), de modo que dependiendo de las necesidades clínicas específicas debe integrarse de forma progresiva en el proceso diagnóstico y terapéutico de los pacientes con linfoma<sup>3</sup>. La mayoría de los datos disponibles en la actualidad provienen de estudios con equipos de PET aislada, pero a lo largo de los últimos años se han introducido los equipos híbridos PET-TC que, mediante la fusión de imágenes, aportan mayor sensibilidad y especificidad que el resto de las técnicas metabólicas y de imagen, pues permite combinar la información mo-

lecular con la anatómica y así corregir algunas de las limitaciones de la PET observadas en la actualidad.

### PET en linfomas: ¿a quién?

En condiciones patológicas, la sensibilidad de una técnica metabólica depende principalmente del grado de acumulación del radiotrazador en el tumor, independientemente de sus características estructurales. En general, la captación de FDG refleja la agresividad tumoral, de modo que la intensidad de captación estaría relacionada con el grado tumoral. Otro aspecto clave que influye en la sensibilidad de estas técnicas es el tamaño tumoral, de modo que en la actualidad, con la mayoría de los equipos PET la resolución espacial es de 5-6 mm; los tumores de tamaño superior a 1 cm son claramente identificados, mientras que la detección de lesiones entre 0,5 y 1 cm es variable y depende de las características técnicas de la PET y del metabolismo tumoral. La detección subóptima de lesiones de pequeño tamaño debido a un efecto parcial de volumen puede compensarse por un mayor contraste metabólico entre la lesión diana y el fondo (en inglés, *candle-by-night principle*). El empleo de sistemas híbridos PET-TC puede aumentar la detección de lesiones menores de 1 cm usando la parte de la TC de alta resolución<sup>3</sup>. En la Tabla 1 se resumen los factores que influyen en la sensibilidad y especificidad de la PET-FDG.

Diversos estudios han demostrado aumento de captación de FDG en la mayoría de los linfomas, sobre todo linfomas de Hodgkin y linfomas agresivos, con una correlación entre la intensidad de captación y el grado de malignidad y la actividad proliferativa. Los resultados en linfomas indolentes han sido variables, con captación positiva entre el 40% y el 98% de los casos (Tabla 2)<sup>4,5</sup>. Algunos autores han intentado diferenciar linfomas indolentes de agresivos por la intensidad de captación de la FDG<sup>6</sup>, pero, más allá de ayudar a identificar la lesión óptima de la que se debe tomar la biopsia (aquella con valor de SUV [*standardized uptake value*] más alto), no parece probable que la PET-FDG pueda reemplazar a la biopsia en la confirmación de la transformación. En este sentido, hay evidencia de que la <sup>18</sup>F-fluoro-timidina (FLT), como marcador de proliferación celular, tiene mayor capacidad que la FDG para diferenciar lesiones inflamato-

Tabla 1. Factores que influyen en la sensibilidad y especificidad de la PET-FDG en pacientes con linfoma

	Factores	Comentarios
Sensibilidad	Histología	FN: LLCP, LZM, LCTP, MALT
	Tamaño	FN: lesiones < 0,5 cm
	Fondo	FN: cerebro, tracto urinario
	Fisiología	FN: diabetes, hiperinsulinemia
Especificidad	Infecciones	FP: neumonía, tuberculosis, micosis, abscesos
	Enfermedades inflamatorias	FP: sarcoidosis, asbestosis, granulomatosis
	Procesos inflamatorios	FP: radioterapia, cirugía, biopsia
	Fisiología	FP: tracto GI, uréteres

FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; LCTP: linfoma de células T periférico; LLCP: linfoma linfocítico de células pequeñas; LZM: linfoma de la zona marginal; MALT: tejido linfoide asociado a mucosas.

Tabla 2. Diferencias en la captación de FDG entre los diferentes tipos de linfomas (datos obtenidos del análisis de pacientes y de regiones anatómicas)

Histología	Pacientes	PET positivo	Regiones anatómicas	PET positivo	SUV máx. mediana
LDCG	51/51	100%	268/276	97%	9,9 (2,4-26,6)
LB			21/21	100%	9,9 (7,4-11,1)
LF	41/42	98%	175/193	91%	4,8 (1,4-15,5)
LCM	7/7	100%	51/51	100%	5,1 (3,5-6,8)
LZM	8/12	67%			
· MALT			89/109	82%	3,1 (1,2-14,8)
· LZM esplénico			10/19	53%	2,2 (1,2-4,8)
LCTP	2/5	40%	54/55	98%	8,8 (4-15,6)
LT/NK			30/30	100%	7,5 (4-14,5)
LACG			25/25	100%	12 (4,1-14,3)
LTAI			34/34	100%	8,6 (7,3-14,9)
LH	46/47	98%	73/75	97%	6,6 (2,1-17,1)

LACG: linfoma anaplásico de células grandes; LB: linfoma de Burkitt; LCM: linfoma de células del manto; LCTP: linfoma de células T periférico; LDCG: linfoma difuso de células grandes; LF: linfoma folicular; LH: linfoma de Hodgkin; LTAI: linfoma T angioinmunoblástico; LT/NK: linfoma de células T/NK; LZM: linfoma de la zona marginal; MALT: tejido linfoide asociado a mucosas; SUV: standardized uptake value.

rias de tumorales, linfomas indolentes de agresivos y detectar la transformación histopatológica<sup>7</sup>.

### PET en linfomas: ¿cuándo?

Los linfomas más frecuentes (linfoma difuso de células grandes, linfoma folicular, linfoma del manto, linfoma de Hodgkin) muestran por tanto un aumento de captación de la FDG, con sensibilidad mayor del 80% y especificidad del 90%, por lo que la PET-FDG puede proporcionar información complementaria en tres momentos clave del proceso diagnóstico y terapéutico de los pacientes con linfoma: en el estudio inicial de extensión, en la valoración de la respuesta al final del tratamiento, sobre todo en pacientes con masas residuales, y en el seguimiento tras completar el tratamiento previsto.

Las recomendaciones de un panel de expertos sobre el momento más adecuado para la solicitud de la PET en pacientes con linfoma, principalmente en el contexto de ensayos clínicos, se resumen en la Tabla 3.

### La PET en la estadificación inicial

Desde su introducción, la TC ha sido la técnica de imagen de elección en la estadificación y monitorización de la respuesta al tratamiento. En el estudio de extensión inicial, la TC tiene sensibilidad y especificidad relativamente altas, pero su especificidad es menor en la valoración de la respuesta al tratamiento, sobre todo en pacientes con enfermedad voluminosa, donde es común la persistencia de lesiones residuales tras completar el tratamiento. Así, la TC determina el tamaño y localización de las masas, pero es incapaz

Tabla 3. Recomendaciones para la realización de la PET o PET-TC en pacientes con linfoma

Histología	Pretratamiento (estadificación)	Pronóstico (respuesta precoz)	Reestadificación	Seguimiento
Linfoma difuso de células grandes	Sí	Ensayo clínico	Sí	No
Otros linfomas agresivos	No <sup>a</sup>	Ensayo clínico	No <sup>a,b</sup>	No
Linfoma folicular	No <sup>a</sup>	Ensayo clínico	No <sup>a</sup>	No
Otros linfomas indolentes	No <sup>a</sup>	Ensayo clínico	No <sup>a,b</sup>	No
Linfoma del manto	No <sup>a</sup>	Ensayo clínico	No <sup>a</sup>	No
Linfoma de Hodgkin	Sí	Ensayo clínico	Sí	No

<sup>a</sup> En ensayos clínicos, sólo recomendado si la respuesta es el objetivo principal del estudio.

<sup>b</sup> Sólo recomendado si la PET al diagnóstico es positiva.

Tabla 4. Resultados de sensibilidad, proporción de falsos positivos y máxima sensibilidad y especificidad conjuntas (mediante curvas ROC) en la estadificación de los pacientes con linfoma (los resultados se expresan como proporción e intervalo de confianza)

	N.º estudios	Verdaderos positivos (sensibilidad)	Falsos positivos (1-especificidad)	Máxima sensibilidad y especificidad conjunta
<b>Datos basados en el análisis de pacientes</b>				
Global	14	90,9 (88-93,4)	10,3 (7,4-13,8)	87,8 (85-90,7)
Linfoma Hodgkin	6	92,6 (88,4-95,6)	13,4 (8-20,6)	89,4 (84,5-94,3)
LNH	5	89,4 (82,8-94,1)	11,4 (5,6-19,9)	85 (78,2-82)
<b>Datos basados en el análisis de lesiones</b>				
Global	7	95,6 (93,9-97)	1 (0,6-1,3)	95,6 (93,1-98,1)

LNH: linfoma no Hodgkin.

de diferenciar la presencia de tejido tumoral viable de tejido necrótico o fibrótico. En estos casos, la escintigrafía con <sup>67</sup>Ga, una técnica metabólica que se basa en la acumulación del isótopo radiactivo en la células linfomatosas viables a través de su unión al receptor de la transferrina, mejora la especificidad de la TC, ya que puede diferenciar linfoma de tejido benigno con una sensibilidad y especificidad en torno al 90% y valores predictivos positivos del 70% al 85%, y negativos del 65% al 95%<sup>2</sup>.

Diferentes estudios han demostrado la exactitud diagnóstica global de la PET-FDG en la estadificación y valoración de la respuesta en pacientes con linfoma, lo que ha sido confirmado en un metaanálisis que incluye 20 estudios con datos de 854 pacientes y 3.658 lesiones (Tabla 4)<sup>8</sup>.

La PET y la TC son concordantes en la estadificación del 80% al 90% de pacientes con linfoma difuso de células grandes, linfoma folicular y probablemente también linfoma del manto, mientras que en el linfoma de Hodgkin sólo son concordantes en el 60-80% de los casos. En los linfomas no hodgkinianos, en el 10-20% de los pacientes en los que se observa discordancia, la PET típicamente resulta en un aumento de estadio, mientras que los hallazgos discordantes en el linfoma de Hodgkin se comparten en las 2 direcciones<sup>2</sup>. La técnica híbrida PET-TC ofrece ventajas adicionales en la estadificación respecto a la TC o PET

por separado. En pacientes con linfoma de Hodgkin y linfomas no hodgkinianos agresivos, la sensibilidad de la PET-TC y la TC fue del 94% y 88%, respectivamente, mientras que la especificidad fue del 100% y 86%, respectivamente<sup>9</sup>.

Dada la capacidad de la PET-FDG para detectar afectación ósea focal o multifocal, se ha planteado la posibilidad de evitar la realización de la biopsia de cresta iliaca. Sin embargo, la sensibilidad de la técnica es subóptima en todos los tipos de linfoma, por lo que estos hallazgos, sobre todo cuando suponen cambio de tratamiento, deberían ser confirmados por biopsia. En definitiva, la PET no puede sustituir a la biopsia de médula ósea en la estadificación de los linfomas<sup>10,11</sup>.

### La PET en la valoración de la respuesta al tratamiento

La utilidad de la PET-FDG como técnica funcional para diferenciar fibrosis de tejido tumoral viable fue por primera vez comunicada por Paul *et al.* en 1987<sup>12</sup>. A partir de esa publicación diferentes estudios, a pesar de la heterogeneidad histopatológica, del pequeño número de pacientes y del corto seguimiento, han demostrado la eficacia de la PET-FDG, en comparación con la TC, en la evaluación de la respuesta al tratamiento (reestadificación)<sup>13</sup>. Estudios posteriores, en poblaciones de pacientes más homogéneas, con-

firman definitivamente que la PET es una alternativa válida para la reestadificación<sup>14,15</sup>. Todo ello, unido a dos metaanálisis recientes<sup>16,17</sup>, ha llevado a la revisión de los criterios de respuesta y la elaboración de recomendaciones para la inclusión de la PET en la valoración de la respuesta al tratamiento en pacientes con linfoma difuso de células grandes y linfoma de Hodgkin<sup>18,19</sup>. Estos estudios coinciden en señalar el moderado valor predictivo positivo en el linfoma de Hodgkin, en torno al 60%, con un elevado valor predictivo negativo. La situación en los linfomas no hodgkinianos agresivos, fundamentalmente, el linfoma difuso de células grandes, no parece diferente, si bien tanto el valor predictivo positivo (90-100%) como el valor predictivo negativo (80-84%) son más altos<sup>16,17</sup>. Ello implica que los pacientes con PET negativa pueden ser observados sin realizar ninguna prueba diagnóstica para confirmarlo, mientras que la recomendación actual en los pacientes con PET positiva es la realización de biopsia antes de cualquier cambio de actitud terapéutica<sup>1,20</sup>. En definitiva, lo que conlleva la aceptación de estas nuevas recomendaciones para la valoración de la respuesta es que el número de falsos negativos será mucho menor que los falsos positivos que se observan con los criterios habituales, lo que evitará la administración de tratamientos innecesarios a un número significativo de pacientes.

### La PET en el seguimiento postratamiento

En la actualidad, no hay ninguna evidencia que apoye el uso de la PET en el seguimiento de los pacientes con linfoma. Un estudio prospectivo en 36 pacientes con linfoma de Hodgkin demuestra que la PET diagnosticó la recaída sólo en 3 de los 36 pacientes pero con 6 falsos positivos<sup>21</sup>. Es decir, la PET no tiene ningún beneficio en pacientes asintomáticos, puesto que un resultado negativo no interfiere con la estrategia de seguimiento, pero un resultado positivo podría tratarse de un falso positivo que obligase a la realización de biopsia para confirmar el hallazgo<sup>1</sup>. En esta situación, la técnica híbrida PET-TC reduce significativamente los falsos positivos y mejora la sensibilidad respecto a la PET<sup>2</sup>.

### PET en linfomas: ¿para qué?

Los avances en los métodos de estadificación y en la monitorización de la respuesta al tratamiento pueden mejorar de forma significativa el pronóstico de los pacientes con linfoma. El estudio de extensión es fundamental en el proceso diagnóstico y terapéutico de cualquier tipo de neoplasia, pero es crítico en pacientes con linfoma. Una estadificación correcta

permite la administración de la terapia adecuada a la extensión de la enfermedad, evitando, entre otras cosas, la administración de tratamientos innecesariamente tóxicos.

De forma global, la PET modifica la estadificación en el 20-40% de los pacientes, principalmente en enfermedad extraganglionar, pero sólo en la mitad de los casos conlleva cambios en la estrategia terapéutica. Por el momento se desconoce si estos cambios en el tratamiento tienen un efecto beneficioso, pero la mejor estadificación *per se* implica conseguir mejores resultados, tanto en los estadios localizados como en los estadios avanzados (fenómeno Will Rogers)<sup>22</sup>.

Hasta un 40% de los pacientes con linfoma presentan masas residuales tras completar el tratamiento inicial, pero menos del 20% recaerán. Así, uno de los principales objetivos de la PET-FDG será ofrecer al clínico la respuesta metabólica del tumor al tratamiento, definiendo si las masas residuales se corresponden con tejido tumoral viable o bien son lesiones inactivas o fibróticas. El enfoque más aceptado consiste en la realización de la PET-FDG al finalizar la terapia; de esta forma, además de una correcta definición del metabolismo de la lesión (con las consiguientes implicaciones terapéuticas), se obtiene una información pronóstica de gran valor fuertemente relacionada con la evolución del paciente. Diversos estudios demuestran el elevado valor predictivo de la PET-FDG en la evaluación de las lesiones residuales al final del tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin y linfomas agresivos<sup>13-15</sup>, lo que se traduce en mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global en los pacientes con PET negativa al finalizar el tratamiento<sup>14,15</sup>.

En 1998 Römer *et al.* demuestran que la disminución de la intensidad de captación se produce de forma tan precoz como a los 7 días, con mayor poder discriminativo en cuanto a supervivencia cuando se analiza la intensidad de captación a los 42 días de iniciar el tratamiento (es decir, tras 2 ciclos CHOP)<sup>23</sup>. Un estudio reciente analiza el valor predictivo de la PET realizada tras el primer ciclo de quimioterapia y al finalizar el tratamiento, tratando así de identificar de forma precoz los pacientes refractarios al tratamiento administrado. Los pacientes con PET positiva tras el primer y el último ciclo presentaron menor supervivencia libre de progresión, si bien el valor predictivo negativo tras el primer ciclo fue mejor que al final del tratamiento<sup>24</sup>. De esta forma, la PET-FDG es capaz de identificar de forma precoz aquellos casos que se beneficiarían de programas más intensivos de tratamiento. Diferentes estudios han analizado el valor pronóstico de la PET después de 2 o 3 ciclos de tratamiento<sup>25-28</sup>, pero posiblemente sea el trabajo conjunto de Gallamini y Hutchings el que mejor defina la PET como herramienta pronóstica que puede predecir los resultados al trata-

miento cuando se realiza de forma precoz, independiente además de variables clínicas<sup>29</sup>.

Por tanto, en pacientes con linfoma de Hodgkin, tratados con el esquema ABVD, el impacto pronóstico de la valoración precoz de la respuesta (tras 2 ciclos de tratamiento) es lo suficientemente importante como para permitir estratificar el tratamiento en base a los resultados de la PET<sup>30</sup>. Sin embargo, se desconoce si el valor pronóstico de la PET precoz será diferente entre subtipos histológicos y/o regímenes terapéuticos. Así, en la actualidad, en el linfoma difuso de células grandes y otros linfomas agresivos, la PET precoz ha demostrado también su valor pronóstico, pero no se ha establecido todavía su relevancia clínica.

## Conclusiones

La introducción de la PET-FDG en la práctica clínica ha revolucionado el manejo de los pacientes con linfoma. La información proporcionada por esta técnica metabólica permite mejorar la estadificación, definir mejor el pronóstico y planificar el tratamiento más adecuado en función de la respuesta, principalmente en linfoma de Hodgkin y linfomas agresivos. En los linfomas de bajo grado son todavía necesarios más estudios para definir mejor su papel. La introducción de los sistemas híbridos PET-TC y de nuevos radiofármacos como la FLT permitirá resolver algunas de las limitaciones actuales de los equipos de PET y de la FDG.

## Bibliografía

- Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008; 49 (3): 480-508.
- Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007; 110 (10): 3507-16.
- Belhocine T, Spaepen K, Dusart M, Castaigne C, Muyllé K, Bourgeois P, et al. 18FDG PET in oncology: the best and the worst (Review). *Int J Oncol* 2006; 28 (5): 1249-61.
- Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003; 101 (10): 3875-6.
- Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M, Oriuchi N, Matushima T, Yokohama A, et al. The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. *Cancer* 2007; 110 (3): 652-9.
- Schoder H, Noy A, Gonen M, Weng L, Green D, Erdi YE, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23 (21): 4643-51.
- Buck AK, Bommer M, Stilgenbauer S, Juweid M, Glatting G, Schirrmeister H, et al. Molecular imaging of proliferation in malignant lymphoma. *Cancer Res* 2006; 66 (22): 11055-61.
- Isasi CR, Lu P, Blafox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005; 104 (5): 1066-74.
- Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* 2004; 232 (3): 823-9.
- Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2005; 46 (6): 958-63.
- Schaefer NG, Strobel K, Taverna C, Hany TF. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34 (1): 60-7.
- Paul R. Comparison of fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma. *J Nucl Med* 1987; 28 (3): 288-92.
- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999; 94 (2): 429-33.
- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P, Balzarini J, et al. Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol* 2001; 115 (2): 272-8.
- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe 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 (2): 414-9.
- Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006; 91 (4): 522-9.
- Terasawa T, Nishihashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med* 2008; 49 (1): 13-21.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (5): 579-86.
- Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (5): 571-8.
- Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Kurrer M, Hany TF. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy--is biopsy of FDG-avid lesions still needed? *Radiology* 2007; 244 (1): 257-62.
- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P, et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003; 14 (1): 123-30.
- Hampson FA, Shaw AS. Response assessment in lymphoma. *Clin Radiol* 2008; 63 (2): 125-35.
- Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thodtmann R, Weber W, Fuchs C, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998; 91 (12): 4464-71.
- Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy pre-

- dicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* 2006; 107 (11): 2678-87.
25. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16 (9): 1514-23.
  26. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, 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 (4): 1376-81.
  27. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107 (1): 52-9.
  28. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006; 91 (4): 475-81.
  29. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25 (24): 3746-52.
  30. Gallamini A, Hutchings M, Avigdor A, Polliack A. Early interim PET scan in Hodgkin lymphoma: where do we stand? *Leuk Lymphoma* 2008; 49 (4): 659-62.