

# Utilidad de la PET-FDG en la valoración de la respuesta del linfoma

Revisión sistemática de los resultados tras quimioterapia e inmunoterapia

Utility of PET-FDG in assessing lymphoma. Systematic review of results after chemo and immunotherapy. *Executive summary.*

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2007

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

AETSA 2006/16



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO





# Utilidad de la PET-FDG en la valoración de la respuesta del linfoma

Revisión sistemática de los  
resultados tras quimioterapia e  
inmunoterapia

Utility of PET-FDG in assessing  
lymphoma. Systematic review of  
results after chemo and  
immunotherapy. *Executive  
summary.*

Ramos Font, Carlos

Utilidad de la PET-FDG en la valoración de la respuesta del linfoma. Revisión sistemática de los resultados tras quimioterapia e inmunoterapia = Utility of PET-FDG in assessing lymphoma. Systematic review of results after chemo and immunotherapy / Carlos Ramos Font, Angel Custodio Rebollo Aguirre y Román Villegas Portero Calderón [ Traducido por: Leda O].—Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.

90 p.; 24 cm.

1. Linfoma 2. Tomografía por Emisión de Positrón . I. Rebollo Aguirre, AC II. Villegas Portero, Román III Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV. España. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Autores: **Carlos Ramos Font**<sup>1</sup>, **Angel Custodio Rebollo Aguirre**<sup>1</sup> y **Román Villegas Portero**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Virgen de la Nieves (Granada), <sup>2</sup>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Dirección técnica: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio Renta Sevilla, 2ª planta

41020 Sevilla

España – Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

© de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978-84-96990-07-4

NIPO: 354-07-048-0

Depósito Legal: SE-722-08

Imprime: Tecnographic, S.L.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

<http://publicaciones.administración.es>

<http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa>

# Utilidad de la PET-FDG en la valoración de la respuesta del linfoma

Revisión sistemática de los resultados tras quimioterapia e inmunoterapia

Utility of PET-FDG in assessing lymphoma. Systematic review of results after chemo and immunotherapy. *Executive summary.*



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Plan de Calidad  
del Sistema Nacional  
de Salud



Ministerio de Sanidad y Consumo

AIE Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias





## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.





# Índice

Índice de Tablas y Figuras	11
Resumen ejecutivo	13
Executive summary	15
Introducción	17
Definición del problema de salud	17
Descripción de la tecnología propuesta	17
Material y Métodos	23
Fuentes de información y estrategias de búsqueda	23
Selección de estudios	24
Análisis de los artículos y evaluación de la calidad	25
Resultados	27
Identificación y selección de los artículos	27
Evaluación de la calidad metodológica	30
Descripción de los estudios	30
Análisis de los resultados	43
Discusión	49
Conclusiones	59
Referencias	61
Anexos	65
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	65
Anexo 2. Cuestionario QUADAS	67
Anexo 3. Artículos Excluidos	69



# Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1.	Criterios de inclusión y cribado de los estudios	24
Tabla 2.	Criterios de exclusión	24
Tabla 3.	Grupos de exclusión	27
Tabla 4.	Artículos no incluidos en la primera selección	28
Figura 1.	Esquema de la selección de estudios	29
Tabla 5.	Evaluación de la calidad metodológica.	33
Tabla 6.	Diseño y objetivos de los estudios incluidos	34
Tabla 7.	Definición de la variable de medida de resultado	36
Tabla 8.	Características de los pacientes de los estudios incluidos	37
Tabla 9.	Tratamientos previos y momento de realización de la prueba diagnóstica	38
Tabla 10.	Criterios de análisis cualitativo de los resultados del PET-FDG en los estudios incluidos	40
Tabla 11.	Criterios de análisis semicuantitativo de los resultados del PET-FDG en los estudios incluidos	42
Tabla 12.	Resultados de exactitud diagnóstica	44
Tabla 13.	Resultados de supervivencia	45
Tabla 14.	Resultados de los análisis semicuantitativos SUV	47



# Resumen ejecutivo

## **Introducción:**

Los linfomas son un grupo heterogéneo de tumores del sistema inmune que aparecen en ganglios linfáticos y/o tejidos linfáticos del parénquima de los órganos. Se clasifican en dos grupos: linfomas Hodgkin (LH) y linfomas no-Hodgkin (LNH), que presentan ciertas diferencias clínicas y terapéuticas. La PET es una técnica de diagnóstico por imagen dentro del campo de la medicina nuclear. Se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de radiofármacos de vida media ultracorta, que tras su administración a los pacientes se incorporan a las células tumorales, lo que posibilita su detección externa. Los cambios en la fisiología tumoral se presentan de forma más precoz que los cambios anatómicos, por lo que la PET permite detectar las alteraciones bioquímicas y fisiológicas ocasionadas por procesos tumorales cuando aún no se evidencian con otras técnicas de diagnóstico por imagen. El diferente metabolismo existente entre el tejido normal y el maligno es lo que lleva al gran contraste en la captación del radiofármaco que se observa en estas imágenes.

## **Objetivo:**

Evaluar el rendimiento de la tomografía de positrones (PET o PET-TAC) de cuerpo entero con <sup>18</sup>F- fluorodesoxiglucosa, como prueba diagnóstica, en la valoración de la respuesta a la quimioterapia y la inmunoterapia en los linfomas, en términos de validez y utilidad.

## **Metodología:**

Se realizó una revisión sistemática (entre 1999 y agosto de 2006), utilizando las bases de datos de MEDLINE, EMBASE y CancerGov, y adaptando en cada caso la estrategia de búsqueda. Del mismo modo, se realizó una búsqueda centrada en revisiones en las bases de datos de la Cochrane Library, de otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHSEED (National Health Service-Economic Evaluation Database), HTA (Health Technology Assessment Database), la ClinicalTrials.gov del National Institute of Health, la NCI (National Cancer Institute)-Database y las bases de datos del CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas): IME (Índice Médico Español). Se completó la búsqueda mediante una revisión manual a partir de las listas de referencia de los artículos encontrados. Dos investigadores realizaron un primer cribado de las referencias obtenidas en la búsqueda a partir del título y contenido de los resúmenes, para evaluar si se ajustaban a los criterios de inclusión.

La calidad metodológica de los artículos seleccionados para su lectura completa fue evaluada usando para ello el cuestionario QUADAS, del Center of Review and Dissemination (CRD), adaptado al castellano.

### **Resultados:**

Entre la bibliografía seleccionada dos de los artículos eran revisiones sistemáticas de la literatura/meta-análisis. La más reciente, publicada por Zijlstra et al (25 en abril de 2006), tenía por objetivo principal el mismo que nos planteamos al inicio del presente estudio. El periodo temporal de búsqueda definido en esta revisión sistemática fue 1999-2004, por lo que tras su lectura exhaustiva y evaluada la calidad científica y metodológica de la misma se decidió realizar una actualización de esta revisión, estableciendo el límite temporal de búsqueda en 2004, y manteniendo el criterio de prospectividad en los estudios que se evaluaran. El total de artículos seleccionados tras este proceso de cribado fue de 10 artículos.

Siete de los estudios evaluaron la PET-FDG en LH, dos incluyeron tanto pacientes LH como LNH agresivos y sólo un estudio analizó la utilidad de la PET en los LNH agresivos de modo aislado. La población incluida en los estudios ascendió a un total de 574 pacientes, que correspondieron el 76,5% a LH, y el 23,5% a LNH. El 85,2% de los LNH eran del tipo B difuso de células grandes.

Sólo un estudio de LNH incluyó población que hubiera sido tratada con inmunoterapia en combinación con la quimioterapia. No se ha localizado ningún estudio en el que se evaluara la utilidad de la PET-FDG en pacientes tratados con radioinmunoterapia.

Existió una gran heterogeneidad en los protocolos de preparación del paciente y obtención e interpretación de los estudios PET-FDG.

La variable de medida de resultado (“endpoint”) reflejada en todos los estudios fue el tiempo sin enfermedad de los pacientes, en términos de periodo libre de enfermedad o de supervivencia global a un tiempo determinado, aunque existieron grandes diferencias en su definición.

En pacientes con LH, el valor predictivo negativo de la PET-FDG después de 2-3 ciclos de quimioterapia, osciló entre 93,4% (IC 95%, 92,6-94,3) y 100% (IC 95%, 99,3-100%); y al finalizar el tratamiento el valor predictivo negativo de la PET-FDG, osciló entre 94,3% (IC 95%, 92,8-95,7) y 100% (IC 95%, 97,1-100).

En el grupo de estudios con resultado PET-FDG negativo, tanto durante la quimioterapia como al final del tratamiento, el porcentaje de pacientes libres de enfermedad durante el periodo de seguimiento fue mayor que en el grupo con resultado PET-FDG positivo.

En pacientes con LH, la PET-FDG fue superior a la TAC en la valoración de las masas residuales post-tratamiento.

# Executive summary

## **Introduction:**

Lymphomas are a range of tumours in the immune system that appear in lymphatic ganglia and/or lymphatic tissues of the parenchyma of the organs. They can be grouped together into: Hodgkin lymphomas (HL) and non-Hodgkin lymphomas (NHL) which contain certain clinical and therapeutic differences.

Positron Emission Tomography (PET) is a diagnostic imaging technique in the nuclear medicine field. It is based on taking tomographic images from short-lived radiopharmaceuticals' three-dimensional distribution. After radiopharmaceuticals are administered to patients, the former are introduced into t-cells making possible its external detection. Changes in tumoural physiology show up earlier than anatomical changes, so that PET detects biochemical and physiological alterations produced by tumoural processes even when they are not detected with other diagnosis imaging techniques. The difference related to metabolism between normal and malignant tissue is what leads to great contrast in the radiopharmaceutical being observed in these images.

## **Objective:**

To assess the performance of whole-body positron emission tomography (PER or PET-CT scan) with 18F-fluorodeoxyglucose as diagnostic test in evaluating the response in lymphomas to chemo- and immunotherapy in terms of validity and utility.

## **Methodology:**

A systematic review of original studies was conducted (between 1999 and August 2006) by using the databases of MEDLINE, EMBASE and CancerGov, as well as by adapting the search strategy to each case. In this sense, another search was run focused on reviews on databases of Cochrane Library, of other Agencies for Health Technology Assessment, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHSEED (National Health Service-Economic Evaluation Database), HTA (Health Technology Assessment Database), ClinicalTrials.gov of National Institute of Health, NCI (National Cancer Institute)-Database and the databases of CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas<sup>A</sup>): IME (Índice Médico Español)<sup>B</sup>. The search was completed with a handy search from the

---

<sup>A</sup> Supreme Council of Scientific Researches.

<sup>B</sup> Spanish Medical Index.

reference lists in the papers found. Two researchers conducted a first screening that consisted in selecting the references from the search according to title and abstract in order to assess whether they met the inclusion criteria.

The methodological quality of the papers selected to be wholly read was assessed by using QUADAS checklist, from the Centre of Review and Dissemination (CRD), which was adapted to Spanish.

### **Results:**

Two of the papers from among the bibliography that had been selected were systematic reviews of literature/meta-analysis. The most recent review, published by Zijlstra et al (April 25th 2006), had the same main objective than us at the beginning of the present study. The search time established for this systematic review was 1999-2004. Thus, after reading it thoroughly and once its scientific and methodological quality had been assessed, it was decided to update this review by establishing 2004 as time limit for the search and keeping the prospectivity criterion in the studies to be assessed. The total amount of papers that were selected after the screening process was 10.

Seven of the studies assessed PET-FDG in HL. Two of them included as HL as aggressive NHL patients and only one study analysed the utility of PET in aggressive NHL alone. The population that enrolled in the studies increased up to 574 patients who corresponded to 76.5 % of HL, and 23.5% of NHL. 85.2% of NHL were diffuse large B-cell.

Only one study on NHL included population that had been treated with immunotherapy in combination with chemotherapy. No study was found that assessed PET-FDG's usefulness in patients undergoing radio-immunotherapy.

There was a great diversity in patient training protocols and PET-FDG studies' retrieval and interpretation.

The endpoint variable in all the studies was the time spent by patients without the disease, i.e. disease-free period or overall survival in a limited time, although there are great differences related to its definition

In HL patients, the negative predictive value of PET-FDG after 2-3 chemotherapy cycles ranged from 93.4% (CI 95%, 92.6-94.3) to 100% (CI 95%, 99.3-100%);

The percentage of disease-free patients during the follow-up period was higher in the group of studies with negative PET-FDG than in the positive PET-FDG group as during chemotherapy as at the end of the treatment.

In HL patients, PET-FDG outweighed CT scan in assessing post-treatment residual masses.



# Introducción

## Definición del problema de salud

Los linfomas son un grupo heterogéneo de tumores del sistema inmune que aparecen en ganglios linfáticos y/o tejidos linfáticos del parénquima de los órganos. Se clasifican en dos grupos: linfomas Hodgkin (LH) y linfomas no-Hodgkin (LNH), que presentan ciertas diferencias clínicas y terapéuticas.

Los LH son un grupo de neoplasias de buen pronóstico, en general, cuyo desarrollo se relacionan a una susceptibilidad genética unida a la infección por virus de Epstein-Barr. Se describe una incidencia bimodal con dos picos en la tercera y quinta década de la vida. La incidencia anual estimada en nuestro país se sitúa en 4,2 por 100.00 habitantes en varones y 2,3 en mujeres. La tasa de mortalidad registrada en España en el año 2000 era de 0,8 y 0,6 por 100.000 en hombres y en mujeres, respectivamente, con una tendencia claramente descendente en los últimos años, y una supervivencia estimada a los 5 años de 73% en hombres y 76% en mujeres, similar a la observada en los países de nuestro entorno geográfico<sup>1</sup>.

Los LNH son también un conjunto heterogéneo de neoplasias procedentes del sistema linfoide. En 2000 se registraron tasas de mortalidad por LNH de 5,5 y 3,6 casos por 100.000 en hombres y mujeres respectivamente. España ocupa el 5º lugar en hombres y el 6º en mujeres en incidencia entre los países europeos. El aumento observado en la mortalidad por LNH en nuestro país es paralelo al registrado en la incidencia<sup>1</sup>. El incremento es mucho más marcado por encima de los 50 años, puesto que los avances terapéuticos han sido particularmente eficaces en los grupos de edad más jóvenes. Los cambios en el diagnóstico y en la certificación han podido contribuir al aumento de la frecuencia de este tumor; sin embargo, todo apunta a que existe además un incremento real de la incidencia, y el mayor número de enfermos inmunodeprimidos no parece ser suficiente para justificarlo. Entre los factores de riesgo figuran los plaguicidas y la radiación ultravioleta, pero la etiología de los LNH sigue siendo desconocida<sup>1</sup>.

## Descripción de la tecnología propuesta

### Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

La PET es una técnica de diagnóstico por imagen dentro del campo de la medicina nuclear. Se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la

distribución tridimensional de radiofármacos de vida media ultracorta, que tras su administración a los pacientes se incorporan a las células tumorales, lo que posibilita su detección externa. Los cambios en la fisiología tumoral se presentan de forma más precoz que los cambios anatómicos, por lo que la PET permite detectar las alteraciones bioquímicas y fisiológicas ocasionadas por procesos tumorales cuando aún no se evidencian con otras técnicas de diagnóstico por imagen. El diferente metabolismo existente entre el tejido normal y el maligno es lo que lleva al gran contraste en la captación del radiofármaco que se observa en estas imágenes.

Los radionúclidos emisores de positrones, como el flúor-18 (18F), el carbono-11 (11C), el oxígeno-15 (15O) y el nitrógeno-13 (13N) tienen un período de semidesintegración ultracorto, generalmente del orden de minutos, y al igual que sus análogos naturales son elementos muy frecuentes en las moléculas orgánicas por lo que pueden sustituirlos o ser fácilmente intercambiados sin que se modifique el comportamiento metabólico de las mismas.

El tomógrafo PET registra la radiación procedente de la reacción de aniquilación que se produce dentro del paciente, entre los positrones y los electrones de la materia. En cada aniquilación se generan dos fotones gamma de alta energía (511 KeV), de la misma dirección pero de sentidos opuestos, que interactúan con los cristales detectores del tomógrafo PET, generando la imagen por coincidencia de la distribución corporal del radiofármaco administrado al paciente. El tomógrafo PET consta de múltiples detectores de centelleo pareados, dispuestos en anillo alrededor del paciente, que actúan en coincidencia detectando ambos fotones. Para que una coincidencia sea considerada como válida los dos fotones deben alcanzar los respectivos detectores en un intervalo de tiempo establecido del orden de nanosegundos (ventana de coincidencia), y su energía debe superar un umbral mínimo que asegure que no han sufrido dispersiones de importancia en el trayecto (fenómeno de “scatter”)<sup>2,3</sup>.

Antes de analizar las imágenes es preciso realizar la corrección de atenuación de los fotones emitidos dentro del paciente. En general, se utiliza una fuente rotatoria, de germanio-68 (68Ge) o de cesio-137 (137Cs), con la que se obtiene una imagen de la transmisión del sujeto a estudiar. Para la reconstrucción de las imágenes PET, generalmente se utilizan métodos iterativos. Tras procesar la información recogida en el tomógrafo PET se obtienen imágenes tridimensionales o volumétricas y/o tomográficas o seccionales paralelas a los principales planos del cuerpo: sagital, coronal y transversal. La mayoría de los tomógrafos PET permiten adquirir y reconstruir estudios tanto en modo 2D como 3D.

La interpretación de las imágenes PET puede hacerse de forma cualitativa o visual y semicuantitativa, utilizando índices de captación como el

SUV (“Standardized Uptake Value” o valor de captación estándar), que se define como el cociente entre la captación de FDG en la lesión y la captación media en el resto del organismo. El cálculo del SUV está influenciado por multitud de factores (dosis inyectada, peso del paciente, distribución de la FDG en el organismo, momento de adquisición del estudio, niveles de glucosa endógenos, tamaño de la lesión, tamaño y localización de la región de interés sobre la lesión). El SUV permite complementar la información diagnóstica y facilita la comparación de los estudios evolutivos, este parámetro es útil para evaluar la respuesta terapéutica en un paciente individual y puede ayudar a la diferenciación entre lesiones benignas y malignas (valor de corte 2,5-3,0)<sup>2,3</sup>.

## Tomografía por Emisión de Positrones – Tomografía Axial Computerizada (PET-TAC)

La tecnología PET-TAC consta de un tomógrafo híbrido que combina dos técnicas diferentes de imagen, PET y TAC, en un único dispositivo que aporta información anatómica y funcional simultáneamente. Además, en un tomógrafo PET-TAC los datos de la TAC se emplean para corregir la atenuación fotónica la dispersión de la radiación y los errores por volumen parcial de la imagen PET.

La PET proporciona imágenes funcionales y permite estudiar de forma cualitativa e incluso medir y cuantificar diversos procesos bioquímicos en función del radiofármaco utilizado. Pero aunque la PET tiene una gran resolución de contraste, su resolución espacial es baja. Por el contrario, la TAC constituye una técnica de imagen estructural con una alta resolución espacial. Que permite un reconocimiento anatómico casi exacto y que cuando se administra contraste intravascular ofrece información sobre el flujo vascular y sobre la permeabilidad tisular. Sin embargo, las imágenes TAC presentan serias limitaciones en determinadas circunstancias, como en la diferenciación entre tejido tumoral o fibrótico consecuencia de tratamientos recibidos previamente, o en la caracterización de adenopatías tumorales que no hayan sufrido cambios de tamaño, o en la valoración de metástasis hepáticas isodensas<sup>4,5</sup>.

El combinar ambas técnicas en un sistema integrado de PET y TAC, que registra de forma simultánea ambos tipos de imágenes anatómicas y funcionales, permite suplir las carencias de una con los beneficios de la otra. En general, en la valoración de patología neoplásica, la PET permite discriminar entre tejido tumoral maligno y tejido sano, mientras que la TAC aporta la información necesaria para localizar y definir anatómicamente los tejidos tumorales<sup>4,5</sup>.

## 2-[18F]-fluor-2-desoxi-D-glucosa (FDG)

El radiofármaco PET más utilizado con fines clínicos es la FDG, un análogo de la glucosa, en la que se ha sustituido el grupo hidroxilo del carbono 2 por un átomo de 18F. Su utilización clínica se debe a su aplicabilidad para el estudio de un gran número de tumores y a su disponibilidad, ya que su estabilidad *in vitro* y el período de semidesintegración del 18F (110 minutos) permiten su transporte desde los centros con ciclotrón en donde se produce, a otros centros con tomógrafo PET<sup>6,7</sup>.

Tras su administración por vía intravenosa, la FDG se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa no marcada: los transportadores sodio-glucosa a través de un gradiente de concentración y los transportadores específicos de membrana (GLUT, “glucose transporter”), que permiten el paso de glucosa mediante transferencia pasiva y difusión facilitada. En el interior de la célula, mediante la acción de la hexoquinasa, la FDG se fosforila a FDG-6-fosfato, que a diferencia de su análogo no marcado, no puede ser metabolizada por las vías de la glicólisis o de la síntesis de glucógeno. Además, la enzima que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa, la glucosa-6-fosfatasa, se encuentra en muy baja concentración en la mayoría de los tejidos, en especial en los neoplásicos. Por estas razones, se puede afirmar que la FDG sufre un atrapamiento metabólico en la célula y éste es el fundamento que posibilita su detección.

Por otra parte, las células tumorales presentan, respecto a las células normales: una elevada tasa de glicólisis, un mayor número de transportadores de membrana para la glucosa secundario a una activación de los genes que los codifican, y una hiperactividad de enzimas como la hexoquinasa, la piruvato deshidrogenasa y la fosfofructoquinasa. Todos estos factores condicionan la gran capacidad para la detección de las células tumorales con FDG<sup>6,7</sup>.

La captación de FDG pone en evidencia la viabilidad tumoral y presenta una relación directa con el grado de malignidad y proliferación tumoral. No obstante, existe una diversidad de factores y circunstancias que modifican la captación de FDG y que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar las imágenes del estudio (origen histológico, grado de diferenciación, masa de células viables, forma de crecimiento, grado de hipoxia, tejido de granulación peritumoral)<sup>6,7</sup>.

La captación de FDG no es específica de los tejidos tumorales, pues los tejidos normales y otros tejidos patológicos no tumorales (procesos inflamatorios e infecciosos) pueden captar la FDG. También puede haber lesiones tumorales que no capten FDG. Dentro de las causas de no visuali-

zación de las lesiones malignas se han descrito la existencia de niveles elevados de glucosa endógena que compite con la FDG en su incorporación celular, el pequeño tamaño, la composición, las características celulares del tumor y la localización.

Los linfomas bien diferenciados y de bajo grado presentan una menor captación de FDG y ofrecen menor contraste con PET. Ésta característica aporta, sin embargo, una información de tipo pronóstico muy interesante, ya que afecta a la globalidad del tumor y sus metástasis.

## Metodología básica en los estudios con FDG

La preparación del paciente requiere ayunas de al menos 4-6 horas. En este período beberán agua y podrán tomar su medicación habitual. Se les recomendará evitar ejercicios físicos previos a la exploración. En caso de pacientes diabéticos, deberán tomar las medidas necesarias para encontrarse en situación de normoglucemia<sup>8-11</sup>.

En las pacientes en edad fértil debe descartarse la posibilidad de embarazo. A las mujeres en período de lactancia se les recomendará la interrupción de ésta durante las 24 horas siguientes a la administración de la FDG.

Unos 15 minutos antes de la inyección del radiofármaco se administrará un miorrelajante para disminuir la captación muscular fisiológica. Con glucemias elevadas (>160-180 mg/dL) se recomienda tomar medidas para normalizar sus niveles. El paciente estará tumbado en una camilla en una habitación confortable y en penumbra alrededor de una hora. Beberá al menos un litro de agua para una adecuada hidratación y eliminación de la FDG. Antes de la exploración deberá vaciar la vejiga urinaria. En caso de tumores pélvicos, puede ser conveniente el sondaje vesical y administración de un diurético para disminuir la visualización renal y ureteral<sup>8-11</sup>.

La dosis a administrar de FDG varía entre 2 y 10 MBq/Kg, dependiendo del tipo de instrumentación empleada para la tomografía. Se recomienda canalizar una vena periférica y realizar lavado con suero fisiológico antes y después de la inyección de FDG para asegurar la correcta administración. No se han descrito fenómenos de intolerancia ni reacciones anafilácticas a la FDG<sup>8-11</sup>.

La adquisición del estudio PET suele hacerse 45-60 minutos después de la inyección de la FDG. En ese momento se ha alcanzado la fase de meseta en la captación de FDG en casi todos los tumores y la relación tumor/tejido sano es lo suficientemente alta para la detección con la PET. El campo de adquisición de las imágenes deberá incluir todas las regiones sospechosas y de más probabilidad de diseminación tumoral. A modo de

orientación se recomienda realizar una exploración de cuerpo completo incluyendo desde conducto auditivo externo a tercio superior de fémur<sup>8-11</sup>.

## Valoración de la respuesta al tratamiento

Habitualmente, la valoración de la respuesta a la quimioterapia y la radioterapia se realiza con técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM), basándose en criterios morfológicos de aumento o disminución de tamaño de la masa tumoral y en la aparición de nuevas lesiones. Entre las limitaciones que presentan estas técnicas están que las modificaciones en el tamaño de las lesiones requieren de cierto tiempo para producirse y la dificultad para diferenciar entre fibrosis, necrosis o tejido tumoral persistente<sup>12,13</sup>.

Este problema puede solventarse con técnicas de imagen funcionales, como la PET, ya que la respuesta metabólica del tumor es más precoz que la aparición de los cambios morfológicos. La PET-FDG permite valorar la respuesta en estadios precoces del tratamiento, indicando al clínico si debe continuar con la misma pauta terapéutica o sustituirla por otra más eficaz, evitando la administración de tratamientos innecesarios en pacientes con masas residuales o no respondedores, acelerando la instauración de terapias de rescate en los casos con persistencia de actividad tumoral, y disminuyendo la aparición de efectos indeseables derivados de terapias costosas y potencialmente inútiles que no contribuyen a frenar la progresión de la enfermedad. Así, la PET-FDG puede utilizarse tanto de forma precoz en la valoración de la respuesta durante el tratamiento, como de forma tardía al finalizar la terapia<sup>13-18</sup>.

Actualmente, la terapia de los pacientes oncológicos tiende a ser cada vez mas individualizada, de modo que se ajuste el tratamiento a su situación clínica, evitando terapias innecesarias y la aparición de efectos secundarios derivados del tratamiento<sup>19,20</sup>.

El objetivo del presente informe fue evaluar el rendimiento de la tomografía de positrones (PET o PET-TAC) de cuerpo entero con 18F-fluorodesoxiglucosa, como prueba diagnóstica, en la valoración de la respuesta a la quimioterapia y la inmunoterapia en los linfomas, en términos de:

- Validez diagnóstica.
- Utilidad clínica (predicción de la respuesta al tratamiento).

# Material y Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura.

## Fuentes de información y estrategias de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó con un límite temporal de recuperación establecido entre 1999 y agosto de 2006. Esta fecha se decidió por consenso, estableciendo que en la evaluación de la tecnología PET, un periodo de 6 años aseguraba cambios substanciales en la tecnología. De modo que se excluyeron de la búsqueda todos los estudios anteriores a 1999 y se incluyeron todos los estudios publicados hasta la fecha de la búsqueda. No se establecieron restricciones idiomáticas en el desarrollo de la búsqueda de artículos.

La búsqueda se realizó siguiendo el Protocolo COSI (Core Standard Ideal) de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, previamente publicado<sup>21</sup>. Se utilizaron las bases de datos de MEDLINE, EMBASE y CancerGov, adaptando en cada caso la estrategia de búsqueda que más conviniera para la obtención de los estudios primarios que cumpliesen los criterios de inclusión y exclusión.

La selección de palabras clave se estableció mediante el uso del lenguaje controlado (tesauros) específico de cada base de datos y lenguaje libre, combinando los términos elegidos con los operadores booleanos y de truncamiento adecuados. Las diferentes estrategias de búsqueda se detallan en el anexo 1. Del mismo modo, se realizó una búsqueda centrada en revisiones en las bases de datos de la Cochrane Library, de otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHSEED (National Health Service-Economic Evaluation Database), HTA (Health Technology Assessment Database), la ClinicalTrials.gov del National Institute of Health, la NCI (National Cancer Institute)-Database y las bases de datos del CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas): IME (Índice Médico Español). Se completó la búsqueda mediante una revisión manual a partir de las listas de referencia de los artículos encontrados y de las tablas de contenidos de las principales revistas relacionadas con el tema evaluado .

Para la gestión bibliográfica de todas las referencias obtenidas se utilizó el programa Reference Manager v. 10.

## Selección de estudios

Los artículos fueron seleccionados para su evaluación en esta revisión sistemática, según los criterios de inclusión y exclusión que se reflejan en las tablas 1 y 2. En una primera fase se revisaron los títulos y resúmenes; los que fueron seleccionados se recuperaron a texto completo, y se les aplicaron los criterios de inclusión y exclusión.

**Tabla 1. Criterios de inclusión y cribado de los estudios**

- Artículos que evalúen la respuesta al tratamiento del linfoma maligno mediante PET o PET-TAC, sin limitación del idioma.
- Puede tratarse de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, meta-análisis, informes de agencias, o cohortes prospectivas.
- Pacientes con linfoma Hodgkin o no Hodgkin probado, con un mínimo número de 10.
- Estudios cuya tecnología de uso sea un tomógrafo PET dedicado o equipos híbridos PET-TAC, usando FDG como radiofármaco, tras quimioterapia (al inicio, en mitad y/o final tratamiento), o inmuno/radioinmunoterapia o radioterapia o previo trasplante autólogo de médula ósea.
- Cuya prueba de referencia sea la disponibilidad de muestra anatomopatológica confirmatoria, exista un seguimiento clínico evolutivo mínimo de 1 año o presenten estudios con otras técnicas de imagen (RM, TAC, otros radiotrazadores).
- Estudios que contengan resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo o negativo, eficacia, efectividad clínica, o datos del manejo del paciente.

**Tabla 2. Criterios de exclusión**

- Artículos cuyo tema principal no esté relacionado con el que se pretende evaluar (Otras patologías, otras técnicas de imagen).
- Artículos que traten de revisiones narrativas, comentarios, editoriales, opinión, resúmenes de congresos, casos clínicos, imágenes de interés o se trate de artículos duplicados (ampliación de series) en cuyo caso se evaluará el más reciente.
- Experimentación en no humanos, o linfoma cerebral o linfoma en el contexto de paciente VIH.
- Cuando la PET se analice con radiofármacos distintos de FDG como única prueba o utilicen radiofármacos no emisores de positrones como único método de evaluación, o se trate de tecnología de gammacámaras de coincidencia o anillos parciales. O no exista comparación con otras técnicas de imagen, ni seguimiento, ni prueba oro de referencia.



## Análisis de los artículos y evaluación de la calidad

La calidad metodológica de los artículos seleccionados para su lectura completa fue evaluada usando para ello el cuestionario QUADAS, del Center of Review and Dissemination (CRD),<sup>22,23</sup> adaptado al castellano, que se muestra en el anexo 2. Al considerar en este análisis como prueba de referencia un seguimiento clínico evolutivo mínimo de 1 año, la pregunta 4 del cuestionario no puede ser contestada, por lo que se desestimó su aplicabilidad. En la pregunta 12 se interpretó que la información disponible era como máximo la disponible en las condiciones clínicas habituales, es decir, no se tenía mayor información que la necesaria para realizar la prueba.

Para la extracción de los datos de los estudios seleccionados para su lectura a texto completo, se utilizó un formulario específico de recogida basado en los informes del CRD, de modo que se facilitara la obtención de los datos de calidad metodológica y científica y de validez diagnóstica de la tecnología en evaluación.

Se recogieron datos de información general sobre el artículo (autor, revista y año de publicación), tipo de estudio, objetivo principal del estudio, prueba de referencia (“gold standard”), resultados, características de los pacientes, tipo de linfoma y subtipo histológico, equipos diagnósticos empleados y sus características, así como los protocolos de procedimiento, resultados cualitativos y cuantitativos de la PET-FDG. Los estudios que incluían medidas de resultados de los principales parámetros diagnósticos (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, etc.) se corroboraron y extrajeron, y si no se calcularon a partir de los datos primarios reflejados en el texto, cuando fue posible. Para la obtención de los valores de validez diagnóstica de los diferentes estudios se utilizó el “software” informático adecuado a cada caso (Epidat 3.1, y SPSS 13.0). Los datos extraídos se tabularon en el software Meta-DiSc 1.3 y se realizaron pruebas de heterogeneidad para comprobar la posibilidad de agregar los resultados con un metaanálisis.



# Resultados

## Identificación y selección de los artículos

El número de artículos primarios localizados ascendió inicialmente a 407 publicaciones, que tras la eliminación de todas las referencias duplicadas, quedó reducido a un total de 312 artículos.

Dos investigadores (CRF y ACRA) realizaron un primer cribado de las referencias obtenidas en la búsqueda a partir del título y contenido de los resúmenes, para evaluar si se ajustaban a los criterios de inclusión anteriormente citados. Los motivos de exclusión de los artículos no seleccionados para su lectura completa se agruparon según 5 grupos temáticos reflejados en la Tabla 3. Los artículos eliminados y su motivo quedan explicitados en la Tabla 4 y las referencias bibliográficas de los mismos se encuentran en el anexo 3.

**Tabla 3. Grupos de exclusión**

Objetivo/ tema del artículo
Tipo de artículo
Población de pacientes
Tipo de intervención
Comparación <sup>C</sup>

---

<sup>C</sup> No hubo exclusiones de artículos debidas a este ítem

**Tabla 4. Artículos no incluidos en la primera selección**

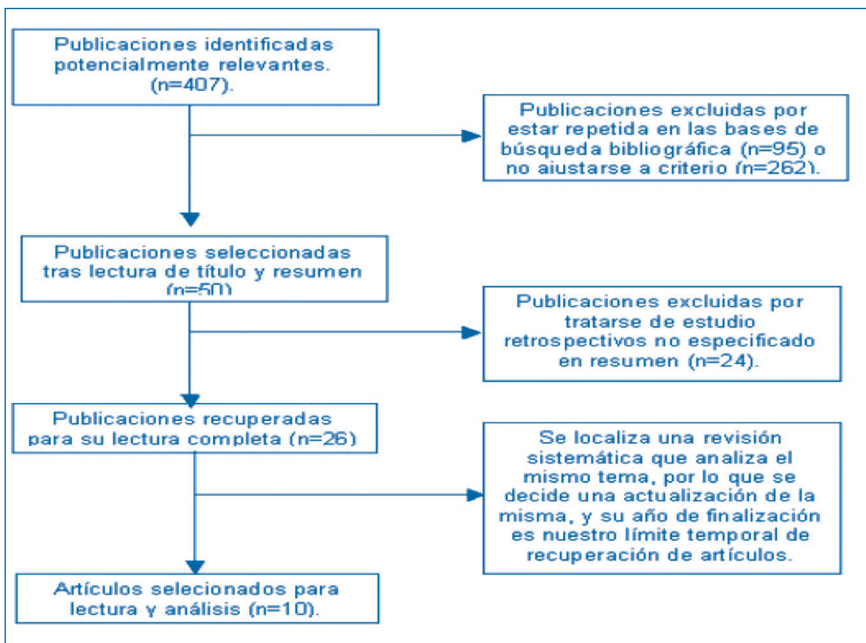
Motivo de exclusión	Artículos no incluidos
Objetivo/ tema del artículo	<p>Advani,<sup>1</sup> Alinari,<sup>3</sup> Ambrosini,<sup>4</sup> Ansell,<sup>6</sup> Ansell,<sup>7</sup> Avivi,<sup>10</sup> Avril,<sup>11</sup> Bar-Shalom,<sup>17</sup> Basu,<sup>19</sup> Baz,<sup>20</sup> Beal,<sup>21</sup> Becherer,<sup>22</sup> Behbehani,<sup>24</sup> Behringer,<sup>25</sup> Belhocine,<sup>26</sup> Belhocine,<sup>27</sup> Bibb,<sup>28</sup> Bley,<sup>29</sup> Bourguet,<sup>35</sup> Bower,<sup>36</sup> Braiteh,<sup>37</sup> Brechot,<sup>38</sup> Buchmann,<sup>41</sup> Buchmann,<sup>42</sup> Carde,<sup>43</sup> Carreras-Delgado,<sup>44</sup> Chaar,<sup>45</sup> Chiusolo,<sup>47</sup> Czernin,<sup>53</sup> Dailey,<sup>54</sup> Dann,<sup>55</sup> Dawson,<sup>56</sup> Delbeke,<sup>59</sup> Delbeke,<sup>60</sup> Diehl,<sup>61</sup> Diehl,<sup>62</sup> Doghmi,<sup>65</sup> Donaldson,<sup>66</sup> Eary,<sup>67</sup> Edelstein,<sup>68</sup> Ekstrand,<sup>69</sup> Eloubeidi,<sup>70</sup> Even-Sapir,<sup>71</sup> Fagot,<sup>72</sup> Fanti,<sup>73</sup> Ferme,<sup>74</sup> Fields,<sup>75</sup> Foo,<sup>79</sup> Franzius,<sup>81</sup> Freeman,<sup>82</sup> Friedberg,<sup>83</sup> Friedberg,<sup>84</sup> Giannopoulou,<sup>85</sup> Giannopoulou,<sup>86</sup> Gill,<sup>87</sup> Girard,<sup>88</sup> Gisselbrecht,<sup>89</sup> Golder,<sup>90</sup> Grubstein,<sup>91</sup> Haq,<sup>95</sup> Hoffmann,<sup>99</sup> Hoffmann,<sup>100</sup> Hoppe,<sup>101</sup> Horwitz,<sup>102</sup> Hocino,<sup>103</sup> Hoskin,<sup>104</sup> Hudson,<sup>105</sup> Hudson,<sup>106</sup> Hutchings,<sup>108</sup> Hutchings,<sup>109</sup> Ijichi,<sup>111</sup> Ikeda,<sup>112</sup> Ito,<sup>115</sup> Iwahashi,<sup>117</sup> Iyer,<sup>118</sup> Jaccard,<sup>119</sup> Jacobs,<sup>120</sup> Janicek,<sup>121</sup> Jeong,<sup>122</sup> Jerusalem,<sup>127</sup> Joyce,<sup>131</sup> Kaplan,<sup>133</sup> Kawai,<sup>136</sup> Kawai,<sup>137</sup> Kawamura,<sup>138</sup> Kawano,<sup>139</sup> Kazama,<sup>140</sup> Kelloff,<sup>142</sup> Kentos,<sup>143</sup> Kim,<sup>145</sup> Klem,<sup>146</sup> Koga,<sup>147</sup> Korholz,<sup>150</sup> Krasin,<sup>157</sup> Krug,<sup>158</sup> Kuger,<sup>159</sup> Kumar,<sup>163</sup> Kuo,<sup>164</sup> Kuruvilla,<sup>166</sup> Kyoung,<sup>168</sup> Lawrentschuk,<sup>171</sup> Lehtio,<sup>172</sup> Levine,<sup>173</sup> Lim,<sup>174</sup> Lim,<sup>175</sup> Losik,<sup>176</sup> Lumbroso,<sup>178</sup> Macapinlac,<sup>179</sup> Maghami,<sup>180</sup> Maher,<sup>181</sup> Masada,<sup>184</sup> Masada,<sup>185</sup> Miceli,<sup>188</sup> Mikosch,<sup>193</sup> Moog,<sup>197</sup>, Morgensztern,<sup>198</sup> Motl,<sup>199</sup> Mounasamy,<sup>200</sup> Munker,<sup>201</sup> Naumann,<sup>203</sup> Noronha,<sup>205</sup> O'Doherty,<sup>206</sup> O'Doherty,<sup>207</sup> O'Doherty,<sup>208</sup> Old,<sup>209</sup> Palmado,<sup>211</sup> Phongkitkarun,<sup>214</sup> Pinkerton,<sup>216</sup> Poonawalla,<sup>217</sup> Price,<sup>218</sup> Quayle,<sup>219</sup> Raanani,<sup>220</sup> Reske,<sup>225</sup> Rosenbaum,<sup>229</sup> Rosso,<sup>230</sup> Sanchez-Salmon,<sup>232</sup> Sandherr,<sup>233</sup> Schaefer,<sup>235</sup> Schiepers,<sup>236</sup> Schilder,<sup>237</sup> Schneider,<sup>238</sup> Schoder,<sup>239</sup> Schwaiger, Shahar,<sup>242</sup>, Sharkey,<sup>244</sup> Shih,<sup>246</sup> Smith,<sup>249</sup> Smolewski,<sup>250</sup> Solary,<sup>251</sup> Solomon,<sup>252</sup> Spaepen,<sup>258</sup> Spence,<sup>260</sup> Srinivasan,<sup>261</sup> Staak,<sup>262</sup> Straus,<sup>263</sup> Takami,<sup>265</sup> Talbot,<sup>266</sup> Toubai,<sup>269</sup> van der Hiel,<sup>271</sup> Virgolini,<sup>273</sup> Von Nida,<sup>275</sup> Wannesson,<sup>276</sup> Weber,<sup>277</sup> Weber,<sup>278</sup> Weihrauch,<sup>280</sup> Weihrauch,<sup>282</sup> Weiner,<sup>283</sup> Windorbska,<sup>285</sup> Wooldridge,<sup>287</sup> Wright,<sup>288</sup> Yahalom,<sup>289</sup> Yamamoto,<sup>290</sup> Yokohama,<sup>293</sup> Ypma,<sup>294</sup> Yun,<sup>295</sup> Yung,<sup>296</sup></p>
Tipo de artículo	<p>Aigner,<sup>2</sup> Apte,<sup>8</sup> Asakura,<sup>9</sup> Balzarotti,<sup>12</sup> Bang,<sup>13</sup> Bangertner,<sup>14</sup> Bangertner,<sup>15</sup> Bangertner,<sup>16</sup> Basso,<sup>18</sup> Becherer,<sup>23</sup> Blum,<sup>30</sup> Bomanji,<sup>31</sup> Bordessoule,<sup>32</sup> Bordessoule,<sup>33</sup> Bordessoule,<sup>34</sup> Brink,<sup>39</sup> Bucerius,<sup>40</sup> Chander,<sup>46</sup> Cohade,<sup>48</sup> Corazzelli,<sup>49</sup> Cremerius,<sup>50</sup> Cremerius,<sup>51</sup> Cremerius,<sup>52</sup> de Renzo,<sup>57</sup> de Wit,<sup>58</sup> Dittmann,<sup>63</sup> Divgi,<sup>64</sup> Filmont,<sup>76</sup> Filmont,<sup>77</sup> Filmont,<sup>78</sup> Ford,<sup>80</sup> Guay,<sup>92</sup> Guermazi,<sup>93</sup> Gundlapalli,<sup>94</sup> Hart,<sup>96</sup> Hernandez-Pampaloni,<sup>97</sup> Hicks,<sup>98</sup> Hueltenschmidt,<sup>107</sup> Israel,<sup>114</sup> Itti,<sup>116</sup> Jerusalem,<sup>123</sup> Jerusalem,<sup>124</sup> Jerusalem,<sup>125</sup> Jerusalem,<sup>126</sup> Jerusalem,<sup>128</sup> Johnston,<sup>129</sup> Joyce,<sup>130</sup> Juweid,<sup>132</sup> Karam,<sup>134</sup> Kasamon,<sup>135</sup> Kazama,<sup>141</sup> Keresztes,<sup>143</sup> Komoto,<sup>148</sup> Korholz,<sup>149</sup> Kostakoglu,<sup>151</sup> Kostakoglu,<sup>152</sup> Kostakoglu,<sup>155</sup> Kostakoglu,<sup>156</sup> Kumar,<sup>160</sup> Kumar,<sup>161</sup> Kumar,<sup>162</sup> Kuppers,<sup>165</sup> Kuwert,<sup>167</sup> Lang,<sup>169</sup> Lowe,<sup>177</sup> Maisey,<sup>182</sup> Marchesi,<sup>183</sup> Matthies,<sup>186</sup> Meignan,<sup>187</sup> Mikhaeel,<sup>189</sup> Mikhaeel,<sup>190</sup> Mikhaeel,<sup>191</sup> Mikhaeel,<sup>192</sup> Mikosch,<sup>194</sup> Mocikova,<sup>196</sup> Naumann,<sup>202</sup> Naumann,<sup>204</sup> Pagliai,<sup>210</sup> Park,<sup>212</sup> Park,<sup>213</sup> Rahmouni,<sup>221</sup> Rankin,<sup>222</sup> Reinhardt,<sup>223</sup> Reske,<sup>224</sup> Rhodes,<sup>226</sup> Rigacci,<sup>227</sup> Rodriguez-Vigil,<sup>228</sup> Ruiz-Hernandez,<sup>231</sup> Schot,<sup>240</sup> Shapiro,<sup>243</sup> Shih,<sup>245</sup> Slaby,<sup>247</sup> Slaby,<sup>248</sup> Spaepen,<sup>253</sup> Spaepen,<sup>254</sup> Spaepen,<sup>255</sup> Spaepen,<sup>256</sup> Spaepen,<sup>257</sup> Spaepen,<sup>259</sup> Svoboda,<sup>264</sup> Torizuka,<sup>267</sup> Toubai,<sup>268</sup> van Der Bossche,<sup>270</sup> van Spronsen,<sup>272</sup> Visvikis,<sup>274</sup> Weidmann,<sup>279</sup> Weihrauch,<sup>281</sup> Wickmann,<sup>284</sup> Whorer,<sup>286</sup> Zijlstra,<sup>297</sup> Zijlstra,<sup>298</sup> Zinzani,<sup>299</sup> Zinzani,<sup>300</sup> Zinzani,<sup>301</sup> Zinzani,<sup>302</sup></p>
Población de pacientes	Amthauer, <sup>5</sup> Sasaki. <sup>234</sup>
Tipo de intervención	Hwang, <sup>110</sup> Kostakoglu, <sup>153</sup> Kostakoglu, <sup>154</sup> Pichler, <sup>215</sup> Yamane, <sup>291</sup> Yamane. <sup>292</sup>

Del total de resúmenes obtenidos se seleccionaron 50 artículos a lectura completa. Tras su lectura inicial se encontró que 24 de ellos eran estudios retrospectivos (no reflejado en el resumen) y uno de ellos eran los resultados preliminares de un estudio multicéntrico. Por lo que se eliminaron de igual modo para su análisis quedando 26 artículos para su valoración.

Entre la bibliografía seleccionada dos de los artículos eran revisiones sistemáticas de la literatura/meta-análisis <sup>24,25</sup>. La más reciente, publicada por Zijlstra et al (25 en abril de 2006), tenía por objetivo principal el mismo que nos planteamos al inicio del presente estudio. El periodo temporal de búsqueda definido en esta revisión sistemática fue 1999-2004, por lo que tras su lectura exhaustiva y evaluada la calidad científica y metodológica de la misma se decidió realizar una actualización de esta revisión, estableciendo el límite temporal de búsqueda en 2004, y manteniendo el criterio de prospectividad en los estudios que se evaluarán.

El total de artículos seleccionados tras este proceso de cribado fue de 10 artículos <sup>26-35</sup>. Se excluyeron para el análisis de los datos las dos revisiones mencionadas <sup>24,25</sup>. El esquema general del estudio se muestra en la figura 1.

**Figura 1. Esquema de la selección de estudios**



## Evaluación de la calidad metodológica

Dos investigadores (CRF, ACRA) evaluaron la calidad metodológica de los estudios de forma independiente usando para ello el cuestionario QUADAS, las discrepancias observadas se solventaron por consenso, tras considerar una nueva lectura a texto completo. En la tabla 5 se muestran los resultados de la evaluación de la calidad. Sobre un máximo de 14 puntos (que no alcanzó ningún estudio) el rango estuvo entre 11 puntos (2 artículos) y 7 artículos (3 artículos). Esto significa que los estudios fueron de moderada calidad. Los principales problemas estuvieron en la selección de pacientes, no considerando todo el espectro posible, en el estándar de referencia y en la inclusión de resultados inciertos.

## Descripción de los estudios

Puesto que era uno de los criterios de inclusión explicitados, todos los artículos analizados son prospectivos y en siete se realizó el reclutamiento de los pacientes de forma consecutiva en los servicios de Hematología de los diferentes hospitales<sup>26,27,29-32,35</sup>. Ocho de los estudios son europeos<sup>27-33,35</sup>, uno estadounidense<sup>26</sup> y otro japonés<sup>34</sup>. El rango temporal de desarrollo de los estudios oscila entre 1993 y 2004, aunque hay tres artículos que no lo especifican<sup>26,27,34</sup>. Tres de estos estudios son multicéntricos, y todos se llevaron a cabo en el continente europeo<sup>27,28,30</sup>. El objetivo principal descrito en nueve de los artículos fue estudiar el valor pronóstico de la PET-FDG en la valoración de la respuesta al tratamiento (en 7 de forma precoz durante la quimioterapia<sup>26-30,34,35</sup> y en 3 al final del tratamiento<sup>26,31,32</sup>) y en un artículo fue determinar el tiempo óptimo para la realización de la PET-FDG antes del trasplante autólogo de médula ósea (TAMO)<sup>33</sup> (Tabla 6).

La variable de medida de resultado reflejada en todos los estudios fue el tiempo sin enfermedad de los pacientes, definidos bien en términos de periodo libre de enfermedad o de supervivencia global a un tiempo determinado (Tabla 7).

Siete de los estudios evaluaban la PET-FDG en LH (uno en pacientes con masas mediastínicas residuales<sup>31</sup>, dos en LH avanzado<sup>27,35</sup> y el resto en un más amplio espectro de pacientes<sup>26,29,30,32</sup>), dos incluyeron tanto pacientes LH como pacientes LNH agresivos<sup>33,34</sup> y tan sólo un estudio analizó la utilidad de la PET en los LNH agresivos de modo aislado<sup>28</sup>. La población estudiada ascendió a un total de 574 pacientes, que correspondieron a 439 con LH (76,5%), y 135 LNH (23,5%). El 85,2% de los LNH eran del tipo B difuso de células grandes. El número de pacientes por estudio osciló entre 20 y 108, y la edad de los pacientes entre 14 y 79 años. La edad media

de los pacientes estudiados, en los 8 estudios que lo mostraban, fue de 41,2 años<sup>26-30,33-35</sup>. La relación hombre/mujer fue de 1,8 (299/165); esta información no estaba disponible en un estudio<sup>34</sup>. En la Tabla 8 están recogidos de modo resumido los datos de las características poblacionales, anatomopatológicas y clínicas reflejadas en los diferentes estudios.

Dentro de las estrategias terapéuticas recibidas por los pacientes todos recibieron quimioterapia, aunque diferentes esquemas, con la excepción de dos subgrupos de estudios con población exclusiva de LH, que sólo recibieron radioterapia<sup>26,30</sup>. Existió cierta homogeneidad en el tratamiento administrado a pacientes con LH, en lo que a fármacos utilizados y pautas establecidas se refiere. El esquema de quimioterapia más frecuentemente utilizado fue adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina (ABVD). De igual modo, todos los grupos de LH incluyeron radioterapia, en un mayor o menor número de pacientes<sup>26,27,29-35</sup>. Esta homogeneidad se perdía en los pacientes con LNH<sup>28,33,34</sup>. Es significativo que tan sólo un estudio de pacientes LNH incluyera población que había sido tratada con inmunoterapia en combinación con la quimioterapia<sup>28</sup>. Es también llamativo que no hayamos localizado ningún estudio en el que se evaluara la utilidad de la PET-FDG en pacientes tratados con radioinmunoterapia (Tabla 9).

En cuanto al equipamiento utilizado, ocho de los diez estudios usaron tomógrafos PET<sup>26,28,29,31-35</sup> y tan sólo dos estudios multicéntricos utilizan equipos híbridos PET-TAC en parte de la población incluida<sup>27,30</sup>.

Todos los artículos mencionaron la marca del equipamiento utilizado para realizar los estudios PET o PET-TAC, pero sólo tres aportaron información de las características intrínsecas de resolución espacial de los mismos. En lo que respecta a los protocolos de realización de los estudios, tan sólo uno de los diez no aportó información de la dosis administrada de radiofármaco, ni del tiempo de reposo tras la inyección<sup>31</sup>. En el resto de los estudios la dosis administrada fue fija entre 259-500 MBq<sup>26,27,29,30,32,34</sup> o se ajustó al peso del paciente (entre 2 y 6 MBq/Kg)<sup>27,28,33,35</sup>. Los tiempos de reposo de los pacientes antes de realizar el estudio de imagen oscilaron entre los 45 y 90 minutos (predominando la cifra de 60 minutos, en 5 de los estudios<sup>27-29,32,34</sup>). Sólo tres estudios establecieron la hiperglucemia como factor de exclusión para realizar la prueba y la limitaron a 150 mg/dl<sup>32</sup>, 160 mg/dl<sup>29</sup> y 7 mMol/L<sup>28</sup> respectivamente. En lo que respecta a la adquisición de imágenes, todos utilizaron corrección de atenuación, pero tan sólo 5 especificaron el tiempo de adquisición (entre 4 y 7 minutos por "bed")<sup>26,28,32,33,35</sup>.

Sólo dos de los diez artículos hicieron un único estudio PET-FDG, que se realizó al final del tratamiento en pacientes con LH y masas residuales mediastínicas<sup>31</sup> y/o abdominales<sup>32</sup>. El resto de los estudios realizaron entre 3-4 exploraciones PET-FDG, incluyendo una pre-tratamiento y otra al fina-

lizar el mismo. El resto se realizaron durante la terapia, donde sólo un artículo analizó el valor de la PET-FDG tras el primer ciclo<sup>34</sup>, 7 tras el segundo ciclo<sup>27-30,33-35</sup>, 3 tras el tercer ciclo<sup>26,29,33</sup> y 2 tras un cuarto ciclo de quimioterapia<sup>30,35</sup>.

Cuatro de los ocho estudios que realizaron PET-FDG durante el tratamiento especificaron el tiempo de espera entre el ciclo previo y la realización de la exploración, con un valor medio entre 11,6 y 14 días<sup>27-30</sup>. Tan sólo dos de los diez estudios no aportaron información acerca del tiempo transcurrido entre el final de tratamiento y el último PET-FDG de control<sup>33,34</sup>, en el resto el intervalo variaba entre 2 semanas y más de 50 días<sup>26-30,32,35</sup> (Tabla 9).

Los criterios de interpretación de los estudios se especificaron en 8 de los 10 estudios, que hicieron análisis visual en todos los casos<sup>26-29,32-35</sup> (Tabla 10), y tan sólo en 4 se planteaban la realización de análisis semi-cuantitativo, utilizando para ello el valor del SUV<sup>27,30,33,34</sup> (Tabla 11).



<b>Tabla 5. Evaluación de la calidad metodológica.</b>																		
Artículo	Ítem														Concordancia		Puntuación	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	(%)	S - V - D	Total	
Friedberg 2004	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	-	+	69,2	7 - 2 - 2	11	
Gallamini 2006	-	-	+	+	0	+	+	+	+	-	0	+	-	+	53,8	5 - 0 - 2	7	
Haloun 2005	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	-	92,3	6 - 1 - 3	10	
Hutchings 2005	+	-	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	+	+	61,5	5 - 1 - 2	8	
Hutchings 2006	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	61,5	8 - 1 - 2	11	
Panizo 2004	-	-	+	+	+	+	+	+	-	0	0	+	-	+	69,2	6 - 0 - 1	7	
Rigacci 2005	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	-	+	84,6	7 - 1 - 2	10	
Schot 2006	-	-	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	69,2	5 - 0 - 3	8	
Torizuka 2004	-	-	+	+	+	+	+	+	0	0	0	+	-	+	69,2	6 - 0 - 1	7	
Zinzani 2006	-	-	+	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+	92,3	6 - 0 - 2	8	

+: Si; -: No; 0: incierto; S: Puntuación obtenida en los ítems que valoran principalmente la probabilidad de sesgo (3, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 14); V: Puntuación obtenida en los ítems que valoran principalmente la variabilidad (1, 2); D: Puntuación obtenida en los ítems que valoran principalmente la descripción (8, 9, 13).

**Tabla 6. Diseño y objetivos de los estudios incluidos**

Autor	Tipo de estudio	Objetivo	Variable de medida de resultado
Friedberg 2004	Prospectivo. Reclutamiento consecutivo. USA.	Comparar la PET-FDG y la gammagrafía con galio en la estadificación de pacientes con linfoma de Hodgkin, en mitad del tratamiento y al final de la quimioterapia. Supervivencia libre de progresión.	Supervivencia libre de progresión.
Gallamini 2006	Prospectivo; I-2002/... Reclutamiento consecutivo. Estudio multicéntrico. Italia.	Analizar el valor predictivo de una evaluación precoz de la respuesta al tratamiento mediante PET-FDG tras dos ciclos de quimioterapia convencional a dosis estándar en pacientes con enfermedad de Hodgkin avanzada.	Supervivencia libre de progresión. Supervivencia libre de fallo.
Haïoun 2005	Prospectivo; I-2000/I-2004. Estudio multicéntrico. Francia.	Determinar el valor pronóstico precoz de la PET-FDG en mitad de la inducción terapéutica en pacientes con linfoma agresivo no tratado previamente.	Supervivencia global. Supervivencia libre de evento.
Hutchings 2005	Prospectivo; V-1993/I-2004. Reclutamiento consecutivo. Inglaterra.	Establecer el valor pronóstico de la PET-FDG tras dos o tres ciclos de quimioterapia en linfoma de Hodgkin.	Supervivencia global. Supervivencia libre de progresión.
Hutchings 2006	Prospectivo; XI-2001/VI-2004. Reclutamiento consecutivo. Estudio multicéntrico. Dinamarca.	Evaluar el valor pronóstico de la PET-FDG tras dos o tres ciclos de quimioterapia en enfermedad de Hodgkin.	Supervivencia global. Supervivencia libre de progresión
Panizo 2004	Prospectivo; III-1997/XII-2002. Reclutamiento consecutivo. España.	Estudiar los hallazgos de la PET y la TAC en pacientes con enfermedad de Hodgkin y masa residual en la evaluación al final del tratamiento.	Supervivencia libre de enfermedad.
Rigacci 2005	Prospectivo; IV-2000/VI-2002. Reclutamiento consecutivo. Italia.	Determinar el valor de la PET-FDG en la evaluación postratamiento en pacientes con de la enfermedad de Hodgkin y masa residual, para diferenciar riesgo de recidiva de aquellos con buen pronóstico.	Supervivencia libre de evento.

**Tabla 6. Diseño y objetivos de los estudios incluidos (continuación)**

<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Variable de medida de resultado</b>
Schof 2006	Prospectivo: 2001/2003. Holanda.	Investigar el momento óptimo de realización de una PET-FDG pre-trasplante (trasplante autólogo de células madre de médula ósea).	Supervivencia libre de progresión.
Torzuka 2004	Prospectivo. Japón.	Analizar el valor predictivo para la evolución clínica de una PET-FDG realizada precoz durante el tratamiento quimioterápico en pacientes con linfomas no Hodgkin agresivos o linfoma Hodgkin.	Supervivencia libre de progresión.
Zinzani 2006	Prospectivo: VI-2003/IX-2004. Reclutamiento consecutivo. Italia.	Establecer el valor pronóstico de la PET-FDG precoz tras dos o tres ciclos de quimioterapia en pacientes con linfoma Hodgkin.	Supervivencia libre de enfermedad.

<b>Tabla 7. Definición de la variable de medida de resultado</b>	
Friedberg 2004	PFS se define como el tiempo desde el primer PET hasta el momento progresión de la enfermedad, muerte en remisión, o última fecha de supervivencia conocida en remisión.
Gallamini 2005	PFS y FFS se calculan desde la fecha del diagnóstico de enfermedad. Se considera fallo la remisión parcial, progresión durante el tratamiento, recidiva precoz o tardía, interrupción del tratamiento por toxicidad o muerte por toxicidad.
Haouin 2005	DFS se define como el intervalo de tiempo desde su ingreso en el estudio hasta la progresión de la enfermedad, recidiva, muerte, último día de seguimiento o cese en el estudio. OS se calcula desde su ingreso en el estudio hasta la muerte del paciente por cualquier causa.
Hutchings2005	PFS se define como el tiempo desde el diagnóstico hasta la primera evidencia de progresión/recidiva de la enfermedad o muerte debida a la enfermedad. OS se define como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.
Hutchings 2006	PFS se define como el tiempo desde el diagnóstico hasta la primera evidencia de progresión/recidiva de la enfermedad o muerte debida a la enfermedad. OS se define como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.
Panizo 2004	DFS: No definido.
Rigacci 2005	DFS se calcula desde el día de realización de la PET hasta la aparición de enfermedad o último día de seguimiento.
Schot 2006	El tiempo de progresión se calcula desde el día de realización del segundo PET pretraspante hasta la progresión de la enfermedad. Los eventos utilizados para el cálculo de la PFS fue la progresión de la enfermedad o la muerte debida a linfoma.
Torizuka 2004	PFS se considera el intervalo libre de enfermedad desde el inicio de la quimioterapia.
Zinzani 2006	DFS: No definido.
	DFS: supervivencia libre de enfermedad. EFS: supervivencia libre de evento. FFS: supervivencia libre de fallo. OS: supervivencia global. PFS: supervivencia libre de progresión.

**Tabla 8. Características de los pacientes de los estudios incluidos**

Autor	Pacientes	Hombre/ mujer	Edad (rango)	Subtipo histológico						Estadio				Síntomas (si/no)	Enfermedad extraganglionar (si/no)	Enfermedad "bulky" (si/no)						
				EN		CM		NPL		LHC	LBD	CG	OL				LN	H	I	II	III	IV
Friedberg 2004	LH:36	23/13	30 (18-60)	20	6	3	7	-	-	-	-	-	3	23	6	4	-	7/29	22/14			
Gallamini 2006	LH:108	51/57	32.6 (14-79)	88	13	4	3	-	-	-	-	-	0	58	28	22	51/57	30/78	41/67			
Hajoun 2005	LNH:90	56/34	53 (17-78)	-	-	-	-	85	5	-	-	-	8	-	-	82	-	54/36	23/67			
Hutchings 2005	LH:85	43/42	38.2 (15-73)	43	20	12	10	-	-	-	-	-	13	44	16	12	26/39	20/65	-			
Hutchings 2006	LH:99	61/38	40.5 (18-79)	1	20	10	8	-	-	-	-	-	22	42	27	8	52/47	18/81	31/68			
Panizo 2004	LH:29	9/20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	20	6	3	18/11	-	22/7			
Rigacci 2005	LH:28	14/14	-	22	5	0	1	-	-	-	-	-	0	21	5	2	11/17	-	-			
Schot 2006	LH:11 LNH:28	23/16	49 (19-68)	-	-	-	-	20	8	-	-	-	16	-	23	-	-	-	-			
Torzuka 2004	LH:3 LNH:17	-	55 (29-72)	-	-	-	-	10	7	-	-	-	0	5	5	10	-	-	-			
Zinzani 2006	LH:40	19/21	32 (14-48)	30	1	1	8	-	-	-	-	-	0	21	15	4	24/16	8/32	16/24			

LH: linfoma Hodgkin, LNH: linfoma no Hodgkin, LHC: linfoma Hodgkin clásico, CM: celularidad mixta, NPL: nodular predominio linfocítico, EN: esclerosis nodular, NE: no especificado, LBD: linfoma B difuso de células grandes, OLNH: otros linfomas no Hodgkin.

**Tabla 9. Tratamientos previos y momento de realización de la prueba diagnóstica**

<b>Autor</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Quimioterapia</b>	<b>PET o PET/TAC</b>	<b>Tiempo estudio PET o PET/TAC</b>	<b>Intervalo estudio PET- Fin tratamiento</b>
Friedberg 2004	LH:36	QT: 10 QT+RT: 22 RT: 4	ABVD: 10 ABVD+RT: 21 MOPP/ABVD+RT: 1	PET: 36	Antes QT: 36 Tras 3 ciclos QT: 22 Final QT: 32	Final QT: < 1 mes.
Gallamini 2006	LH:108	QT: 51 QT+RT: 57	ABVD: 104 COPP/EBV/CAD: 4	PET: 64 PET/TAC: 44	Antes QT: 108 Tras 2 ciclos QT: 108 Final QT: 108	Tras 2 ciclos QT: media 11.6 días (5-32). Final QT: > 50 día.
Hatoun 2005	LNH:90	QT: 53 QT+Rituximab: 37	CHOP: 3 CHOP+Rituximab: 24 ACVBP/ACE: 50 ACVBP+Rituximab: 13	PET: 90	Antes QT: 90 Tras 2 ciclos QT: 90 Final QT: 80	Tras 2 ciclos QT: media 14 días. Final QT: media 18 días.
Hutchings 2005	LH:85	QT: 40 QT+RT: 45	ABVD: 79 MOPP o MOPP /ABV: 3 Otro: 3	PET: 85	Antes QT: 85 Tras 2 ciclos QT: 55 Tras 3 ciclos QT: 30 Final QT: 42	2ª semana del intervalo entre ciclos QT o lo más lejano posible antes de la administración del siguiente ciclo.
Hutchings 2006	LH:99	QT/QT+RT: 94 RT: 5	ABVD: 85 ABV/MOPP: 3 ABVD/COPP: 2 BEACOPP esc.: 2 PVAG: 2	PET: 27 PET/TAC: 50	Antes QT: 99 Tras 2 ciclos QT: 77 Tras 4 ciclos QT: 64 Final QT: 39	Tras 2-4 ciclos QT: Última semana antes del siguiente ciclo. Final QT: ~2 semanas.
Panizo 2004	LH:29	QT: 7 QT+RT: 22	-	PET: 29	Final tratamiento: 29	Final tratamiento: 1 mes.
Rigacci 2005	LH:28	QT: 9 QT+RT: 19	ABVD: 9 ABVD+RT: 19	PET: 28	Final tratamiento: 28	Final QT: media 4 meses (2-8). Tras QT: > 3 semana. Tras RT: > 3 meses.

**Tabla 9. Tratamientos previos y momento de realización de la prueba diagnóstica (Continuación)**

Autor	Pacientes	Tratamiento	Quimioterapia	PET o PET/TAC	Tiempo estudio PET o PET/TAC	Intervalo estudio PET- Fin tratamiento
Schot 2006	LH:11 LNH:28	QT/QT+RT: 39	DHAP-VIM: 39 +BEAM: 32	PET: 39	Antes QT: 37 Tras 2 ciclos QT: 39 Tras 3 ciclos QT pre-TAMO: 22	-
Torizuka 2004	LH:3 LNH:17	QT: 20	CHOPP: 12 COPP/ABV: 3 Otros: 5	PET: 20	Antes QT: 20 Tras 1 ciclos QT: 6 Tras 2 ciclos QT: 14	-
Zinzani 2006	LH:40	QT: 40	ABVD: 40	PET: 40	Antes QT: 40 Tras 2 ciclos QT: 40 tras 4 ciclos QT: 40 Final QT: 40	Final QT: ~1 mes.

LH: linfoma Hodgkin. LNH: linfoma no Hodgkin. TAMO: trasplante autólogo médula ósea. QT: quimioterapia. RT: radioterapia. ABV: adriamicina, bleomicina, vinblastina. ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina, decarbazina. ACE: adriamicina, ciclofosfamida, etopósido. ACVBP: adriamicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina, prednisona. BEACOPP: bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbina, prednisona. BEAM: carmustina, etopósido, citarabina, meflalan. CAD: ciclofosfamida, adriamicina, decarbazina. CHOP: ciclofosfamida, hidroxidaunomicina, vincristina, prednisona. COPP: ciclofosfamida, vincristina, procarbina, prednisona. DHAP: dexametasona, citarabina, cisplatino. EBV: etopósido, bleomicina, vinblastina. MOPP: mecloretamina, vincristina, procarbina, prednisona. PVAG: prednisona, vinblastina, adriamicina, gemcitabina. VIM: etopósido, ifosfamida, metotrexate.

**Tabla 10. Criterios de análisis cualitativo de los resultados del PET-FDG en los estudios incluidos**

Friedberg 2004	<p>La PET se considera positiva si se observan captaciones focales de mayor intensidad que la observada en pool vascular mediastínico.</p> <p>Gallamini 2006</p> <p>Se considera un estudio positivo para lesiones linfomatosas cuando exista una concentración focal de FDG fuera de las áreas de captación fisiológica, con un valor relativo aumentado respecto a la actividad de fondo. Un estudio negativo se define como la ausencia de captación patológica de FDG en cualquier localización, incluidos aquellos sitios en los que existía captación patológica previamente. La enfermedad se evalúa antes y después, sitio a sitio, en donde existiera afectación ganglionar o tisular.</p>
Haboun 2005	<p>Toda captación focal anómala de FDG se cataloga en cuanto a su extensión e intensidad con una escala de 3 puntos (1=baja, 2=moderada, 3=alta) en cada región ganglionar, órgano o hueso afecto. Luego cada estudio postquimioterapia se define como negativo o positivo. Un estudio negativo se define como ausencia de captación residual normal o un único lugar de captación (de puntuación 1 en extensión e intensidad) en el que todas las otras captaciones hipermetabólicas previas existentes hayan desaparecido. (Mikhaeel et al. Leuk Lymphoma 2000; 39:543-553) Un estudio positivo se define como la presencia de al menos un sitio de actividad residual (puntuación de extensión 1) asociada a una puntuación de intensidad de 2, o por la presencia de dos o más lugares de actividad residual independientemente de su puntuación de extensión e intensidad.</p>
Hutchings 2005	<p>Los PET se clasifican como negativo, actividad mínima residual o positivo (Mikhaeel et al. Leuk Lymphoma 2000; 39:543-553). Negativo se define como no evidencia de enfermedad. Actividad mínima residual se define como un leve grado de captación de FDG (por encima de la actividad de fondo) focal en un área que previamente estaba afectada de enfermedad, y descrita por el médico nuclear como no sugerente de malignidad. Un estudio positivo es aquel que presenta un aumento de captación sospechoso de enfermedad maligna, sin que exista una justificación para ser considerado como benigna.</p>
Hutchings 2006	No definido.
Panizo 2004.	No definido.
Rigacci 2005	Cualquier foco o hiperactividad fuera de las áreas fisiológicas de captación, comparado con mediastino o higado, será considerado tumor positivo. Del mismo modo, un caso sospechoso se considerará igualmente positivo.
Schot 2006	<p>Un análisis visual se usa para describir las captaciones patológicas (1=normal/benigna, 2=probablemente benigna, 3=intermedia, 4=probablemente maligna, 5=maligna). Los estudios de seguimiento se analizan visualmente y comparan con el estudio previo. La remisión completa por PET se define como la completa desaparición de todas las lesiones con captación anómala (sólo 1 o 2 de puntuación). La remisión parcial se define por una actividad mínima residual en la PET con una clara reducción del número/intensidad de las lesiones patológicas comparado con los estudios previos (puntuación 3-5). La ausencia de respuesta se considera la ausencia de cambios perceptibles o la progresión del volumen o intensidad de las lesiones de cualquier lesión patológica (puntuación 4 o 5).</p>



**Tabla 10. Criterios de análisis cualitativo de los resultados del PET-FDG en los estudios incluidos (Continuación)**

Torizuka 2004	Cualquier foco de captación de FDG que esté por encima de la actividad de fondo y no se localice en áreas activamente aumentada se considera como positivo. Un estudio negativo se define por la ausencia de actividad patológica de FDG en cualquier localización incluyendo los sitios previamente afectados. Antes y después del tratamiento se analiza sitio a sitio la presencia o ausencia de enfermedad en los ganglios linfáticos u órganos afectados.
Zinzani 2006	Las captaciones focales se interpretan como positivas para linfoma salvo que se localicen en áreas conocidas de acumulación (riñones, vejiga, tracto gastrointestinal, hueso, captaciones focales simétricas articulares como los hombros). La reestadificación con PET se clasifica en negativa, actividad mínima residual y positiva (Mikhaeel et al. Leuk Lymphoma 2000; 39:543-553). La negatividad se define como no evidencia de enfermedad. La actividad mínima residual se define como un bajo grado de captación de FDG, justo por encima de la actividad de fondo, en un foco dentro de un área con enfermedad previa conocida. Un estudio positivo se define como un aumento de actividad sospechoso de malignidad.

**Tabla 11. Criterios de análisis semicuantitativo de los resultados del PET-FDG en los estudios incluidos**

Friedberg 2004	No calcula SUV.
Gallamini 2006	Usa el SUV para el análisis de la captación regional de FDG. Se define una pequeña área de interés (ROI) de aproximadamente un 1 cm de diámetro, en el corte que muestre una mayor concentración de actividad tumoral, sitio a sitio. El $SUV_{max}$ representa la máxima densidad de cuentas registrada para cada ROI, normalizada por la dosis inyectada y el peso del paciente. En la PET basal el $SUV_{max}$ se mide en la lesión de mayor captación de FDG de todas las lesiones visualizadas. En la PET tras 2 ciclos de quimioterapia, caso de persistir captaciones patológicas de FDG en una o más lesiones el $SUV_{max}$ se calcula en la lesión de mayor captación de FDG y su valor se correlaciona con el $SUV_{max}$ de la misma en el estudio basal. Ante la ausencia de captaciones, de modo que sean indistinguibles del tejido normal circundante, no se realiza medición y el paciente se considera en respuesta metabólica completa.
Haioun 2005	No calcula SUV.
Hutchings 2005	No calcula SUV.
Hutchings 2006	El SUV se calcula en los 50 pacientes de escáner PET/TAC. Las ROIs se dibujan señalando cada región ganglionar linfática (clasificación Costwolds) y en cada órgano (pulmón, bazo, e hígado) en los cortes axiales y coronales. Las ROIs se normalizan según la dosis inyectada y el peso del paciente, y se recoge valor máximo de voxel de cada región u órgano. Los valores máximos se usan para minimizar el efecto volumen parcial y para resaltar la reproducibilidad de las medidas. El $SUV_{max}$ medido en el PET durante el tratamiento, en cualquier órgano o región en el que el estudio basal mostrara captación aumentada, se usa para una estratificación pronóstica.
Panizo 2004	No calcula SUV.
Rigacci 2005	No calcula SUV.
Schot 2006	El tamaño y el SUV de las tres lesiones más captantes se determinan en cada estudio usando un volumen de interés (VOI) del 70% del valor máximo del píxel (J Nuits, UC Lovaina, Bélgica). El análisis se hace con el valor medio y máximo del SUV de la lesión con la captación más intensa y una media ponderada del SUV de las tres lesiones anteriormente mencionadas en cada estudio. Todo valor del SUV se corrige por el peso corporal, el área de superficie corporal y la glucemia en el momento de inyección. El SUV se establece en 1.0, antes de la corrección en los casos de ausencia de lesiones patológicas.
Torizuka 2004	En el estudio basal se mide el SUV en la lesión de mayor intensidad de captación de FDG de todas las positivas. Se define una ROI cuadrada de 1x1 cm de en corte de mayor concentración de actividad y en los planos adyacentes. El SUV representa el porcentaje de concentración de radiactividad de cada set de tres ROIs normalizadas por dosis administrada y peso del paciente. En el PET tras 1-2 ciclos de quimioterapia el SUV se mide en la misma lesión del estudio basal. Si no hay lesión medible en el segundo estudio, las lesiones se dibujan cuidadosamente en las mismas regiones del estudio basal. Para evaluar el efecto precoz de la quimioterapia, se calcula el porcentaje de reducción en el SUV respecto al estudio basal.
Zinzani 2006	No calcula SUV.
ROI: región de interés. SUV: valor de captación estándar.	

## Análisis de los resultados

En la Tabla 12 se presentan los resultados de validez diagnóstica de los artículos incluidos en la revisión. En pacientes con LH, el valor predictivo positivo de la PET-FDG después de 2-3 ciclos de quimioterapia, osciló entre 23,0% (IC 95%, 19,1-27,0) y 100% (IC 95%, 93,7-100); y el valor predictivo negativo entre 93,4% (IC 95%, 92,6-94,3) y 100% (IC 95%, 99,3-100%). En pacientes con LNH, el valor predictivo positivo de la PET-FDG después de 1-2 ciclos de quimioterapia, varió entre 44,4% (IC 95%, 42,9-45,9) y 85,7% (IC 95%, 82,0-89,4); y el valor predictivo negativo entre 33,3% (IC 95%, 16,3-50,3) y 90,7% (IC 95%, 89,8-91,7).

En pacientes con LH, el valor predictivo positivo de la PET-FDG al finalizar el tratamiento, osciló entre 50% (IC 95%, 43,5-56,5) y 100% (IC 95%, 97,5-100); y el valor predictivo negativo entre 94,3% (IC 95%, 92,8-95,7) y 100% (IC 95%, 97,1-100). En pacientes con LNH el valor predictivo positivo de la PET-FDG al finalizar la quimioterapia fue 70,0% (IC 95%, 67,4-72,6); y el valor predictivo negativo 86,7% (IC 95%, 85,8-87,5).

En la valoración pre-TAMO, el valor predictivo positivo de la PET-FDG después del segundo y tercer ciclo de la terapia de inducción fue 72,7% (IC 95%, 70,3-75,1) y 82,3% (IC 95%, 79,3-85,4); y el valor predictivo negativo 70,6% (IC 95%, 67,5-76,7) y 60,0% (49,7-70,3), respectivamente.

En los diez artículos incluidos en la revisión, el tiempo medio de seguimiento de los pacientes varió entre 11,9 y 45 meses. En el grupo de estudios con resultado PET-FDG negativo, tanto durante la quimioterapia como al final del tratamiento, el porcentaje de pacientes libres de enfermedad durante el periodo de seguimiento fue mayor que en el grupo con resultado PET-FDG positivo (Tabla 13).

En sólo cuatro de los artículos se realizó un análisis semicuantitativo de los estudios PET-FDG utilizando el SUV<sup>27,30,33,34</sup> definido como un valor de corte en el estudio tras 2 ciclos de quimioterapia (SUV<sub>Máx</sub> 4 g/mL)<sup>27</sup>, o como el porcentaje de disminución del valor del SUV entre el estudio basal y el postquimioterapia (disminución del SUV 60%)<sup>34</sup> (Tabla 14).

Se realizaron varias pruebas para comprobar si era viable realizar un metanálisis. Se usó la prueba de efecto umbral y la prueba de Chi-cuadrado para valorar heterogeneidad, y se aplicaron en varios análisis (excluyendo algunos estudios). En todos los análisis se encontró significación estadística, por lo que se analizaron desde un punto de vista clínico. Finalmente se decidió no utilizar ninguna medida de resultados agregada.

**Tabla 12. Resultados de exactitud diagnóstica**

Autor	PET-FDG	Prevalencia de recidiva	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
Friedberg 2004	Tras 3 ciclos QT	22.7%	80.0% (69.8-90.2)	94.1% (91.1-97.1)	80.0% (69.8-90.2)	94.1% (91.1-97.3)
	Fin del tratamiento	15.6%	80.0% (69.8-90.2)	85.2% (83.2-87.1)	50.0% (43.5-56.4)	95.8% (93.7-97.9)
Gallamini 2006	Tras 2 ciclos QT	19.4%	85.7% (83.2-88.2)	97.7% (97.1-98.3)	90.0% (87.4-92.6)	96.6% (96.0-97.2)
	Fin del tratamiento	19.4%	95.2% (92.8-97.7)	100% (99.4-100)	100% (97.5-100)	98.8% (98.3-99.4)
Haloun 2005	Tras 2 ciclos QT	24.4%	76.2% (70.3-75.1)	71.0% (69.8-71.4)	44.4% (42.9-45.9)	90.7% (89.8-91.7)
	Fin del tratamiento	27.5%	63.6% (61.2-66.0)	89.6% (88.7-90.5)	70.0% (67.4-72.6)	86.7% (85.8-87.5)
Hutchings 2005	Tras 2-3 ciclos QT	3.5%	100% (83.3-100)	87.8% (87.1-88.4)	23.0% (19.1-27.0)	100% (99.3-100)
	Fin del tratamiento	14.3%	66.7% (58.1-75.2)	91.7% (90.2-93.1)	57.1% (49.8-64.5)	94.3% (92.8-95.7)
Hutchings 2006	Tras 2 ciclos QT	11.7%	55.5% (49.8-61.3)	83.8% (83.0-84.6)	31.2% (28.0-34.5)	93.4% (92.6-94.3)
	Tras 4 ciclos QT	12.5%	62.5% (56.0-68.9)	85.7% (84.8-86.6)	38.4% (34.4-42.5)	94.1% (93.1-95.1)
	Fin del tratamiento	12.8%	80.0% (69.8-90.2)	91.2% (89.6-92.7)	57.1% (49.8-64.5)	96.9% (95.3-98.5)
Panizo 2004	Fin del tratamiento	31.0%	100% (94.4-100)	85.0% (82.4-87.6)	75.0% (70.7-79.3)	100% (97.1-100)
Rigacci 2005	Fin del tratamiento	14.3%	100% (87.5-100)	83.3% (81.1-85.5)	50.0% (43.5-56.5)	100% (97.5-100)
Schot 2006	Tras QT	53.8%	76.2% (73.7-78.7)	66.7% (63.7-69.6)	72.7% (70.3-75.1)	70.6% (67.5-76.7)
	Antes TAMO	72.7%	87.5% (84.3-90.7)	50.0% (41.4-58.6)	82.3% (79.3-85.4)	60.0% (49.7-70.3)
Torzuka 2004	Tras 1-2 ciclos QT	80.0%	87.5% (84.3-90.7)	50.0% (37.2-62.8)	87.5% (84.3-90.7)	50.0% (37.2-62.8)
Zinzani 2006	Tras 2 ciclos QT	22.5%	88.9% (83.2-94.6)	100% (98.4-100)	100% (93.7-100)	96.9% (95.3-98.5)

IC: intervalo de confianza. QT: quimioterapia. TAMO: trasplante autólogo médula ósea. VPN: valor predictivo negativo. VPP: valor predictivo positivo.

<b>Tabla 13. Resultados de supervivencia</b>							
<b>Autor</b>	<b>Estudio PET</b>	<b>Intervalo fin del tratamiento- estudio PET</b>	<b>VMR</b>	<b>%FS [en años] para pacientes según el resultado del estudio PET</b>		<b>Seguimiento medio (rango)</b>	<b>Valor P</b>
				Negativo	Positivo		
Friedberg 2004	Fin del tratamiento	<1 mes	PFS	~92 [2]	~47 [2]	24 meses (10-32)	=0.003
Gallamini 2006	Tras 2 ciclos QT	Media 11.6 días (5-32)	PFS	96% [2]	13% [2]	11.9 meses (0-38.2)	<0.01
			FFS	96% [2]	6% [2]	-	<0.01
			EFS	82% [2]	43% [2]		
				(IC 95%, 70-93)	(IC 95%, 26-59)		
Haoun 2005	Tras 2 ciclos QT	Media 14 días	OS	90% [2]	61% [2]	24 meses	<0.001
				(IC 95%, 81-98)	(IC 95%, 44-79)		<0.006
				96.8% [2]	46.2% [2]		
				(IC 95%, 92.5-100)	(IC 95%, 19.0-73.3)	40.2 meses (6-125)	<0.0001
Hutchings 2005	Tras 2-3 ciclos QT	2ª semana del intervalo entre ciclos QT o lo más lejano posible antes de la administración del siguiente ciclo.	PFS	91.5% [5]	38.5% [5]		
				(IC 95%, 83.0-99.9)	(IC 95%, 12.0-64.9)		
				96% [2]	0% [2]		<0.001
Hutchings 2006	Tras 2 ciclos QT	Última semana antes del siguiente ciclo.	PFS	96% [2]	19% [2]	20.8 meses (2.0-40.8)	<0.001
	Tras 4 ciclos QT	Última semana antes del siguiente ciclo.					
	Fin del tratamiento	~2 semanas		96% [2]	0% [2]		<0.001
Panizo 2004	Fin del tratamiento	1 mes	DFS	100% [1]	20±5% [1]	28 meses (3-66)	=0.0001

**Tabla 13. Resultados de supervivencia. (Continuación)**

Autor	Estudio PET	Intervalo fin del tratamiento- estudio PET	VMR	%FS [en años] para pacientes según el resultado del estudio PET		Seguimiento medio (rango)	Valor P
				Negativo	Positivo		
Rigacci 2005	Fin del tratamiento	Media 4 meses (2-8)	EFS	100%	54%	45 meses	-
Schot 2006	Tras QT	-	PFS	71% [2] (IC 95%, 59-81)	27% [2] (IC 95%, 18-36)	22 meses (6-55)	=0.001
	Antes TAMO	-		60% [2] (IC 95%, 38-82)	18% [2] (IC 95%, 8-26)	=0.05	
Torizuka 2004	Tras 1-2 ciclos QT	-	PFS	8-20 meses (R)	8-34 meses (R) 0 meses (No R)	24 meses (8-34)	-
Zinzani 2006	Tras 2 ciclos QT	-	DFS	100% [1]	0% [1]	18 (12-27)	<0.000001

DFS: supervivencia libre de enfermedad. EFS: supervivencia libre de evento. FFS: supervivencia libre de fallo. OS: supervivencia global. PFS: supervivencia libre de progresión.

<b>Tabla 14. Resultados de los análisis semicuantitativos SUV</b>			
<b>Autor</b>	<b>PET</b>	<b>Análisis semicuantitativo SUV</b>	<b>Valor P</b>
Gallamini 2006	Tras 2 ciclos QT	Porcentaje medio de disminución de SUV <sub>Máx</sub> . PET+: remisión completa 80% vs progresión 39%. PET-: 100%.	>0.05
Hutchings 2006	Tras 2 ciclos QT	Valor de corte: SUV <sub>Máx</sub> 4 g/mL. Progresión: 5.90 (3.0-26.8) vs no progresión 2.95 (1.5-4.7).	<0.001
Schof 2006	Basal Tras QT Antes TAMO	Recidiva 3.6-17.8 vs no recidiva 2.8-19.7. Recidiva 1.24 (0.87-1.61) vs no recidiva 0.32 (0.20-0.43). Recidiva 4.04 (2.48-5.60) vs no recidiva 0.59 (0.27-0.90).	n.s. =0.028 =0.20
Tortzuka 2004	Basal Tras 1-2 ciclos QT	Respondedores 11.3 ± 4.2 vs no respondedores 7.1 ± 4.2. Respondedores 1.9 ± 0.8 vs no respondedores 4.3 ± 1.9.	=0.042 =0.001
		Valor de corte: disminución SUV 60%. Respondedores 81.2 ± 9.5 vs no respondedores 35.0 ± 20.2.	<0.001
n.s.: no significativo. QT: quimioterapia. SUV: valor de captación estándar. TAMO: trasplante autólogo médula ósea.			





# Discusión

La principal limitación de una revisión sistemática suele ser la posibilidad de sesgo de publicación/detección. En este sentido, el procedimiento para la realización de la búsqueda bibliográfica, utilizando un protocolo situado en el contexto de la evaluación de las tecnologías sanitarias, el Protocolo COSI<sup>21</sup>, minimiza la probabilidad de sesgo y hace a esta búsqueda reproducible. Respecto al enfoque y amplitud del presente estudio, la revisión sistemática de Zijlstra et al<sup>25</sup> tenía el mismo objetivo principal que se planteó al inicio. Tras la lectura y confirmación de su calidad metodológica, se decidió realizar una actualización de la misma, estableciendo el límite temporal de búsqueda en 2004. Los criterios utilizados para la selección de los estudios son similares, con la diferencia que Zijlstra et al<sup>25</sup> evaluaron estudios prospectivos y retrospectivos, y en nuestra revisión sólo se incluyeron estudios con diseño prospectivo. La existencia de revisiones sistemáticas y de gran cantidad de estudios prospectivos justifica esta decisión. La búsqueda se hizo sin limitaciones por idioma, y se encontró que los diez artículos incluidos en la revisión estaban escritos en inglés. No se incluyeron revisiones narrativas, comentarios, editoriales, casos clínicos, imágenes de interés, y resúmenes de congresos, que no proporcionan suficiente información para poder valorar su calidad.

Otros aspectos a considerar son los estudios incluidos. En siete de los estudios la selección de los pacientes se realizó de forma consecutiva en los servicios de Hematología de los diferentes hospitales, lo que mejora en cierta forma aspectos metodológicos señalados en la revisión de Zijlstra et al<sup>25</sup>. No se incluyeron artículos en los que existiera superposición o duplicación de la población de estudio o de los autores, en estos casos se evaluó la publicación más reciente. Este puede ser un problema frecuente al revisar la literatura<sup>25</sup>. El artículo de Itti et al. (Anexo 3, 116), presentaba los resultados preliminares del estudio de Haioun et al<sup>28</sup> incluido en la presente revisión.

En los criterios de inclusión, consideramos prueba de referencia la disponibilidad de muestra anatomopatológica confirmatoria, que existiera un seguimiento clínico evolutivo mínimo de 1 año o presentaran estudios con otras técnicas de imagen. Es fundamental que la prueba de referencia sea fiable, se utilice en la totalidad de la población y su interpretación sea independiente y ciega a la de la prueba a estudio. En patologías generalizadas como los linfomas puede ser imposible obtener muestras anatomopatológicas de todas las lesiones existentes y las técnicas de imagen convencionales infraestiman la extensión de la enfermedad. Además, sobre todo después del tratamiento y por errores de muestreo, las biopsias pueden no

ser representativas. De acuerdo con Zijlstra et al<sup>25</sup>, consideramos que un seguimiento clínico-radiológico de 12 meses después de finalizar el tratamiento, era el periodo mínimo aceptable en pacientes con linfoma que no tuvieran confirmación anatomopatológica de las lesiones.

En cuatro artículos, los criterios de interpretación del análisis visual recogían resultados intermedios, definidos como captación residual mínima (MRD, minimal residual uptake). En estos casos, los resultados intermedios se agruparon con los PET-FDG negativos para el cálculo de los parámetros de validez diagnóstica.

Existió una gran diversidad en la variable de medida de resultado (endpoint) utilizada en cada artículo incluido en la revisión y en su definición. Recientemente, el International Harmonization Project in Lymphoma (IHPL) ha publicado unas recomendaciones sobre la definición y utilización de variables de medida de resultado, y los criterios de respuesta en los estudios de linfomas<sup>36</sup>.

Una de las posibles limitaciones para la utilización de la PET-FDG en la valoración de respuesta terapéutica es la heterogeneidad de los protocolos de preparación del paciente y obtención e interpretación de los estudios, que podría condicionar la eficacia de la técnica, y la comparación y extrapolación de los resultados. Recientemente, han aparecido iniciativas que pretenden consensuar las condiciones de realización e interpretación de los estudios PET-FDG en la valoración de la respuesta terapéutica tanto en la práctica clínica como en ensayos clínicos, destacando las recomendaciones del National Cancer Institute (NCI)<sup>37</sup> y del Imaging Subcommittee of IHPL (ISIHPL)<sup>38</sup>. En parte, estas recomendaciones coinciden con las realizadas por diferentes Sociedades Científicas de Medicina Nuclear (SEMN, EANM, SNM)<sup>8-11</sup>.

La preparación del paciente requiere ayunas de al menos 4 horas antes de la inyección de FDG<sup>37,38</sup>. La dosis de FDG debe ser de 5,18-7,7 MBq/Kg de peso, con un rango entre 370-740 MBq<sup>37</sup>, o de 3,5-8 MBq/Kg de peso, con una dosis mínima de 185 MBq en adultos y 18,5 MBq en niños<sup>38</sup>. Antes de la inyección debe realizarse un control de glucemia con valores de referencia de <120 mg/dL en no diabéticos y 150-200 mg/dL en diabéticos. No debe realizarse el estudio si la glucemia es >200 mg/dL (11 mMol/L)<sup>37,38</sup>. El tiempo de reposo recomendado para los pacientes antes de la exploración es de 60±10 minutos<sup>37,38</sup>. En la revisión la mayoría de los estudios utilizaron una dosis fija de FDG entre 259 y 500 MBq, o se ajustó la dosis entre 2 y 6 MBq por Kg de peso, y sólo en tres estudios se recogió la hiperglucemia como factor de exclusión para la realización de la prueba con niveles de 150 mg/dL<sup>32</sup>, 160 mg/dL<sup>27</sup> y 7 mMol/L<sup>28</sup>. También en la mayoría de estudios, los tiempos de reposo estaban dentro del rango reco-

mendado, aunque en tres eran algo superiores (45-90 minutos<sup>31</sup>, 90 minutos<sup>33</sup>, 70-90 minutos<sup>35</sup>).

No existe un protocolo único para la adquisición del estudio PET. La adquisición puede hacerse tanto en modo 2D como 3D, se debe incluir en el campo de exploración desde la base del cráneo hasta la mitad del muslo, y es aconsejable realizar corrección de atenuación<sup>37,38</sup>. En los estudios PET-FDG en valoración de la respuesta a la quimioterapia deben emplearse tomógrafos PET dedicados<sup>37</sup>, y siempre que sea posible deben realizarse los estudios del mismo modo: centro, equipo, dosis de FDG, tiempo de exploración, y parámetros de adquisición y reconstrucción<sup>38</sup>. En los criterios de selección de la revisión se excluyeron los estudios realizados con gammacámaras de coincidencia o anillos parciales. En todos los estudios se utilizaron tomógrafos PET dedicados, y además en dos estudios multicéntricos se emplean equipos híbridos PET-TAC en parte de la población estudiada<sup>27,30</sup>, aunque no se comparaban los resultados de PET y PET-TAC. Son necesarios estudios que comparen la utilización de PET y TAC o PET/TAC, con o sin administración de contraste intravenoso, en la valoración de la respuesta a la quimioterapia<sup>38</sup>.

En los estudios para la valoración de la respuesta terapéutica es aconsejable la realización de una PET pretratamiento en los linfomas que habitualmente presentan captación de FDG (linfoma Hodgkin, linfoma B difuso de células grandes, linfoma folicular, linfoma de células del manto), y es obligatorio en otros tipos histológicos con captación más irregular. En todos los casos, un estudio basal facilita la interpretación del estudio post-tratamiento<sup>38</sup>. El estudio pretratamiento debe hacerse en las dos semanas anteriores al comienzo de la terapia<sup>37</sup>. En la revisión no se hizo un estudio PET-FDG pretratamiento, en dos estudios en pacientes con LH y masas residuales post-tratamiento<sup>31,32</sup>.

En estudios para la valoración de la respuesta terapéutica el NCI recomienda la realización de la PET-FDG al menos 2 semanas después de finalizar la quimioterapia<sup>37</sup>. Para el ISIHPL el estudio PET debe realizarse al menos 3 semanas después de completar el tratamiento, y preferiblemente a las 6-8 semanas tras quimioterapia o quimioinmunoterapia, y 8-12 semanas tras radioterapia o quimioradioterapia<sup>38</sup>. En los estudios de valoración de la respuesta durante la quimioterapia la PET debe realizarse lo más cerca posible del siguiente ciclo (en los cuatro días anteriores)<sup>38</sup>. En la revisión, el tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento y el estudio PET-FDG varió entre 14 y 50 días, y en los estudios durante la quimioterapia entre 11 y 14 días. Es aconsejable respetar estos plazos para evitar interpretaciones erróneas de los estudios PET-FDG, con resultados falsamente positivos o negativos.

En la práctica clínica el análisis visual se considera adecuado para determinar si un estudio PET-FDG es positivo o negativo, y los análisis cuantitativos o semicuantitativos no son necesarios. En el análisis visual se considera un estudio positivo o anormal, cuando existe cualquier captación de FDG focal o difusa de mayor intensidad que la actividad de fondo, que no puede justificarse por causas anatómicas o fisiológicas<sup>38</sup>. En general, la mayoría de las diferencias entre las definiciones utilizadas son de carácter semántico<sup>25</sup>. No obstante, hay que tener precaución en la interpretación de captaciones en masas residuales, nódulos pulmonares, lesiones hepáticas y esplénicas, y médula ósea<sup>38</sup>. En todos los artículos de la revisión se realizó análisis visual de los estudios PET-FDG, en ocho se especificaban los criterios utilizados, y sólo en cuatro se recogieron interpretaciones intermedias. En seis estudios se utilizó la comparación con el estudio pretratamiento para la interpretación de la respuesta terapéutica. Aunque el análisis visual puede tener una variabilidad interobservador en ninguno de los estudios se analizó la reproductibilidad y concordancia en la interpretación. En la revisión de Zijlstra et al<sup>25</sup>, sólo la realizaron en uno de los 15 artículos seleccionados.

Son muy limitados los datos existentes sobre la utilización del análisis cuantitativo o semicuantitativo en la interpretación de los estudios PET-FDG en la valoración de la respuesta terapéutica. El SUV puede interpretarse como un valor de corte absoluto o como el porcentaje de disminución respecto al estudio pretratamiento<sup>38</sup>. En ensayos clínicos sí es necesario realizar análisis cuantitativo (Patlak), o semicuantitativo (SUV normalizado por peso corporal magro y área de superficie corporal)<sup>37</sup>. En sólo cuatro artículos de la revisión se realizó un análisis semicuantitativo de los estudios PET-FDG para predecir la respuesta durante la quimioterapia.

## Indicaciones clínicas de la PET-FDG

En el meta-análisis de Zijlstra et al<sup>25</sup> la sensibilidad y la especificidad de la PET-FDG para la detección de enfermedad residual tras la quimioterapia de primera línea fue de 84% (IC 95%, 71-92) y 90% (IC 95%, 84-94), respectivamente, en LH; y de 72% (IC 95%, 61-82) y 100% (IC 95%, 97-100), respectivamente, en LNH. Aunque en ninguno de los artículos incluidos se evaluaba el impacto de los resultados de la PET-FDG en el manejo y evolución clínica de los pacientes. Recientemente, Kirby y Mikhael<sup>39,40</sup> han publicado unas guías prácticas sobre el papel de la PET-FDG en el

manejo de los pacientes con linfomas, basadas en una extensa revisión sistemática de la literatura.

## Valoración de la respuesta a la quimioterapia al finalizar el tratamiento

El principal objetivo de la quimioterapia de primera línea es conseguir la remisión completa de la enfermedad que se asocia a una mayor supervivencia libre de enfermedad que la remisión parcial<sup>13,16-18</sup>. En tres de los artículos evaluados el objetivo principal fue la valoración de la respuesta a la quimioterapia al finalizar el tratamiento en LH<sup>26,31,32</sup>.

Friedberg et al<sup>26</sup> comparaba la PET-FDG y la gammagrafía con <sup>67</sup>Ga-SPECT (“single photon emission computed tomography” o tomografía de emisión de fotón único) al finalizar la quimioterapia en 32 pacientes con LH diagnosticados de novo. De los 8 pacientes con PET positivo 4 presentaron recaída, y de los 3 estudios <sup>67</sup>Ga positivo 2 recayeron. La sensibilidad de <sup>67</sup>Ga-SPECT y PET es de 40% y 80%, la especificidad de 96% y 85%, el valor predictivo positivo de 65% y 50%, y el valor predictivo negativo de 90% y 96%, respectivamente.

Sin embargo, puede ser difícil definir el grado de respuesta en los pacientes con masas residuales post-tratamiento. En estos casos, las técnicas de imagen morfológicas presentan limitaciones para diferenciar entre fibrosis, necrosis o persistencia de tejido tumoral. La PET-FDG permite valorar la respuesta metabólica y detectar la presencia de tejido tumoral viable. En pacientes con captación de FDG en el estudio post-tratamiento, puede ser apropiado instaurar terapias de rescate antes que se produzca una recaída clínica. No obstante, un estudio PET-FDG negativo no excluye la presencia de enfermedad residual microscópica, que condicione una recaída<sup>13,16-18</sup>.

Panizo et al<sup>31</sup> evaluaron la PET-FDG en 29 pacientes con LH que en la TAC, un mes después de finalizar el tratamiento, presentaban una masa mediastínica residual de al menos 2 cm. En un tiempo de seguimiento medio de 28 meses, ninguno de los 17 pacientes con un resultado PET negativo presentó recaída. En 9 de los 12 pacientes con resultado PET positivo se produjo recaída o progresión de la enfermedad en el año siguiente a la realización de la exploración.

Rigacci et al<sup>32</sup> compararon la utilidad de la PET-FDG y la TAC post-tratamiento en 28 pacientes con LH para la diferenciación de enfermedad residual o riesgo de recaída de aquellos con buen pronóstico. De los 15 pacientes con TAC positivo, 11 tenían un PET negativo y no presentaron

recaída, y 4 PET positivo con una sola recaída. De los 13 pacientes con TAC negativo, 9 eran PET negativo y no tuvieron recaídas, y 4 PET positivo con 3 recaídas. En la valoración final después de un período de seguimiento medio de 45 meses, la sensibilidad de TAC y PET fue de 25% y 100%, la especificidad de 42% y 83%, el valor predictivo positivo 7% y 50%, el valor predictivo negativo 77% y 100%, y la precisión diagnóstica de 39% y 86%, respectivamente.

Por lo tanto, en los pacientes con LH, un estudio PET negativo al finalizar la quimioterapia indica un buen pronóstico, y un resultado PET positivo sugiere un mayor riesgo de recaída y la necesidad de un seguimiento más estricto de estos pacientes. La PET-FDG es superior a la TAC y a la gammagrafía con  $^{67}\text{Ga}$  en la valoración de la respuesta a la quimioterapia en pacientes con LH.

La PET-FDG debe utilizarse junto a las técnicas de imagen convencionales en la valoración post-tratamiento de los pacientes con LH y LBDCG, especialmente en aquellos con masas residuales<sup>36,40</sup>.

## Valoración de la respuesta a la quimioterapia durante el tratamiento

Los pacientes que no responden inicialmente a la quimioterapia son candidatos para quimioterapia de rescate o TAMO. La identificación precoz durante la quimioterapia de pacientes no respondedores disminuye la toxicidad asociada al tratamiento y la masa tumoral antes de comenzar la terapia de rescate, lo que potencialmente mejora el pronóstico y la evolución clínica. En siete de los estudios evaluados el objetivo principal es la valoración de la respuesta a la quimioterapia de forma precoz durante el tratamiento, cinco en pacientes con LH<sup>26,27,29,30,35</sup> y dos en LNH<sup>28,34</sup>.

### Linfoma Hodgkin

En el artículo de Friedberg et al<sup>26</sup> de los 5 pacientes con PET positivo a mitad del tratamiento 4 recayeron, y de los 3 estudios  $^{67}\text{Ga}$  positivo 1 presentó recaída. La sensibilidad de  $^{67}\text{Ga}$ -SPECT y PET es de 40% y 80%, la especificidad de 94% y 94%, el valor predictivo positivo de 66% y 80%, y el valor predictivo negativo de 84% y 94%, respectivamente.

Gallamini et al<sup>27</sup> exploraron el papel pronóstico de la PET-FDG, en 108 pacientes con LH en estadios avanzados diagnosticados de novo, después de dos ciclos de quimioterapia convencional. De ellos, en 88 pacientes obtuvieron remisión completa y en 20 tuvieron progresión o recaída de la enferme-

dad. La PET-FDG fue positiva en 20 pacientes: 17 con progresión durante el tratamiento, 1 recaída y 2 remisiones completas. Por el contrario, 85 de los 88 pacientes con PET negativo permanecieron en remisión completa y sólo 3 presentaron progresión o recaída de la enfermedad. Así, la PET-FDG después de dos ciclos de quimioterapia fue capaz de predecir el resultado del tratamiento en el 95% de los pacientes.

Hutchings et al<sup>29</sup> estudiaron en 85 pacientes con LH, la utilidad de la PET-FDG después de dos o tres ciclos de quimioterapia, para determinar precozmente la respuesta al tratamiento y el resultado a largo plazo. En 63 pacientes el resultado de la PET-FDG fue negativo, en 13 casos positivo y 9 tenían una mínima captación residual. De ellos, 3 pacientes con PET negativo y 1 con mínima captación residual presentaron recaídas. En el grupo PET positivo, 9 pacientes presentaron progresión de la enfermedad y 2 fallecieron. El análisis de supervivencia mostró una asociación altamente significativa entre el resultado de la PET-FDG, la PFS ( $p < 0.0001$ ) y la OS ( $p < 0.03$ ). Todos los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad y PET-FDG positivo recayeron en menos de 2 años. La PET-FDG en combinación con el estadio de la enfermedad, podría identificar a los pacientes con alto riesgo de recaídas que erían candidatos potenciales a tratamientos más intensivos.

En un estudio multicéntrico, Hutchings et al<sup>30</sup> estudiaron el valor pronóstico de la PET-FDG después de dos ciclos de quimioterapia en 77 pacientes con LH. En 61 pacientes el resultado de la PET-FDG fue negativo y en 16 casos positivo. De los 16 pacientes con PET positivo, 11 presentaron progresión de la enfermedad y 2 fallecieron. Sólo 3 pacientes con PET negativo progresaron y ninguno falleció. El análisis de supervivencia mostró una asociación altamente significativa entre el resultado de la PET-FDG, la PFS ( $p < 0.001$ ) y la OS ( $p < 0.01$ ). En el análisis semicuantitativo un valor de corte del SUV<sub>Máx</sub> de 4 g/mL permitió diferenciar entre progresión y no progresión de la enfermedad. La PET-FDG fue superior a la TAC en la predicción de la PFS. Un PET-FDG positivo después de dos ciclos de quimioterapia fue altamente predictivo de progresión en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad o afectación extraganglionar. La PET-FDG en combinación con otros factores pronósticos, pudieron identificar a los pacientes con alto riesgo de recaídas que serían candidatos potenciales a tratamientos más intensivos.

También, Zinzani et al<sup>35</sup> estudiaron el papel de la PET-FDG en 40 pacientes con LH en estadios avanzados diagnosticados de novo, después de dos ciclos de quimioterapia. Tras dos ciclos de quimioterapia la PET fue negativa en 28 pacientes, positiva en 8, y 4 tenían mínima captación residual. De los 8 casos con PET positivo, 7 presentaron enfermedad refractaria al tratamiento y 1 presentó una recaída a los 3 meses. En los 4 pacientes

con mínima captación residual, la PET se negativizó después de 6 ciclos de quimioterapia, 3 con repuesta completa y 1 recaída a los 5 meses. Todos los pacientes con PET negativo permanecieron en remisión completa después del tratamiento.

## Linfoma no-Hodgkin

Haioun et al<sup>28</sup> determinaron el valor pronóstico precoz de la PET-FDG a mitad del tratamiento de inducción en 90 pacientes con LNH agresivos previamente no tratados, 53 de ellos de alto riesgo. El resultado de la PET fue negativo en 54 casos y positivo en 36, con valor predictivo tanto en pacientes de alto como de bajo riesgo, lo que indicaba una independencia pronóstica del IPI (“International Prognostic Index”).

Torizuka et al<sup>34</sup> estudiaron la utilidad de la PET-FDG después de uno o dos ciclos de quimioterapia en la valoración de la respuesta al tratamiento en 17 pacientes con LNH agresivos. Los 3 pacientes con resultado PET negativo permanecieron en remisión completa al final del tratamiento. De los 14 casos con PET positivo, 4 alcanzaron la remisión completa y 10 no respondieron al tratamiento. Una disminución del SUV del 60% permitió diferenciar la respuesta o no a la quimioterapia. La PET-FDG podría proporcionar información pronóstica clínica y permitiría la diferenciación entre pacientes respondedores y no respondedores a la quimioterapia.

En aquellos pacientes con linfomas que tienen un estudio PET-FDG positivo pretratamiento, debe realizarse un PET durante la quimioterapia para valorar la respuesta y establecer su pronóstico<sup>40</sup>, aunque no está demostrado que un cambio en el tratamiento derivado de su resultado mejore su evolución clínica<sup>36</sup>.

## Valoración pre-TAMO

La quimioterapia a altas dosis combinada con el TAMO es efectiva en pacientes que presentan recaída del linfoma después de la quimioterapia convencional, pero que continúan siendo sensibles a la quimioterapia. La PET-FDG realizada después de la terapia de rescate y antes de la combinación de quimioterapia a altas dosis y TAMO puede predecir el resultado. Así, mientras que los pacientes con un estudio PET negativo es poco probable que tenga una recaída, la persistencia de captación de FDG antes del TAMO se asocia a progresión después del trasplante<sup>16,17</sup>.

Sólo uno de los artículos incluidos valoró la PET-FDG pre-TAMO. Schot et al<sup>33</sup> analizaban en 39 pacientes (28 LNH agresivo, 11 LH) el tiem-



po óptimo para la realización de la PET pre-TAMO. Para ello, realizaron estudios seriados antes del tratamiento, después del segundo ciclo de la terapia de inducción, y después del tercer ciclo antes del TAMO. Aquellos pacientes que presentaban una respuesta completa después del segundo y tercer ciclo de la quimioterapia tenían una PFS a los 2 años de 71% y 58%, respectivamente, mientras que los que no respondieron tuvieron recaídas precoces después del TAMO. Así, dos estudios PET-FDG seriados predicen mejor el resultado después del TAMO que un solo estudio durante la quimioterapia.

## PET durante o después de la inmunoterapia o radioinmunoterapia

La inmunoterapia se basa en la utilización de anticuerpos monoclonales (AcMo) contra antígenos de superficie específicos de las células tumorales. El rituximab (MabThera/Rituxan®), es un AcMo IgG1 kappa quimérico que se une a la fosfoproteína transmembrana CD20. Actualmente, el tratamiento combinado de inmunoterapia con poliquimioterapia se ha convertido en el referente terapéutico, tanto en primera línea como en las fases de recaída, en prácticamente todos los subtipos de linfomas que expresan el antígeno CD20 en la superficie celular<sup>16,17</sup>.

En nuestra revisión, sólo un estudio de pacientes con LNH incluyó población que había sido tratada con inmunoterapia en combinación con la quimioterapia, y no se comparan los resultados en los pacientes del grupo de quimioterapia con los del grupo quimioterapia-rituximab<sup>27</sup>.

La inmunoterapia ha derivado en una nueva alternativa terapéutica, la radioinmunoterapia (RIT), que consiste en el marcaje de los anticuerpos monoclonales (AcMo) con isótopos radiactivos. El <sup>90</sup>Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) es un AcMo recombinante murino tipo IgG1 kappa específico para el antígeno CD20 de las células B marcado con Itrio-90 (emisor  $\beta$  puro, alta energía 2,3 MeV, penetración media 5,3 mm). En la actualidad, su utilización sólo está indicada en el tratamiento de pacientes adultos con LNH folicular de células B, CD20+, en recaída o refractario al tratamiento con rituximab<sup>16,17</sup>.

No se localizó ningún estudio en el que se evaluara la utilidad de la PET-FDG en pacientes tratados con RIT.



# Conclusiones

- Se localizaron 10 artículos que cumplieron los criterios de inclusión en esta revisión.
- Siete de los estudios evaluaron la PET-FDG en LH, dos incluyeron tanto pacientes LH como LNH agresivos y sólo un estudio analizó la utilidad de la PET en los LNH agresivos de modo aislado.
- La población incluida en los estudios ascendió a un total de 574 pacientes, que correspondieron el 76,5% a LH, y el 23,5% a LNH. El 85,2% de los LNH eran del tipo B difuso de células grandes.
- La pauta de quimioterapia más frecuentemente utilizada fue adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina (ABVD). Dos subgrupos de pacientes LH sólo recibieron radioterapia. No se apreció homogeneidad en el tratamiento de los pacientes con LNH.
- Sólo un estudio de LNH incluyó población que hubiera sido tratada con inmunoterapia en combinación con la quimioterapia. No se ha localizado ningún estudio en el que se evaluara la utilidad de la PET-FDG en pacientes tratados con radioinmunoterapia.
- Existió una gran heterogeneidad en los protocolos de preparación del paciente y obtención e interpretación de los estudios PET-FDG.
- La variable de medida de resultado (“endpoint”) reflejada en todos los estudios fue el tiempo sin enfermedad de los pacientes, en términos de periodo libre de enfermedad o de supervivencia global a un tiempo determinado, aunque existieron grandes diferencias en su definición.
- En pacientes con LH, el valor predictivo negativo de la PET-FDG después de 2-3 ciclos de quimioterapia, osciló entre 93,4% (IC 95%, 92,6-94,3) y 100% (IC 95%, 99,3-100%); y al finalizar el tratamiento el valor predictivo negativo de la PET-FDG, osciló entre 94,3% (IC 95%, 92,8-95,7) y 100% (IC 95%, 97,1-100).
- En el grupo de estudios con resultado PET-FDG negativo, tanto durante la quimioterapia como al final del tratamiento, el porcentaje de pacientes libres de enfermedad durante el periodo de seguimiento fue mayor que en el grupo con resultado PET-FDG positivo.
- En pacientes con LH, la PET-FDG fue superior a la TAC en la valoración de las masas residuales post-tratamiento.



# Referencias

1. Centro Nacional de Epidemiología. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005.
2. Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. Uso tutelado de la tomografía por emisión de positrones (PET) con  $^{18}\text{F}$ FDG. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Sanidad y Consumo. Noviembre 2005.
3. Ruíz Guijarro JA, Melgarejo Icaza M, Ossola Lentati G, Martín Jorge R, Ordovás Oromendía A, Kostvintseva O. Tomógrafos PET. *Rev Esp Med Nucl* 2001; 20:561-574.
4. Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Sanidad y Consumo. Junio 2004.
5. Martí-Climent JM, García Velloso MJ, Serra P, Boán JF, Richter JA. Tomografía por emisión de positrones con un equipo PET/TAC. *Rev Esp Med Nucl* 2005; 24:60-79.
6. Gámez Cenzano C, Cabrera Villegas A, Sopena Monforte R, García Velloso MJ. La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (Parte I). *Rev Esp Med Nucl* 2002; 21:41-60.
7. Lomeña F, Gámez C, Cabrera A, Maldonado A, Jiménez A. PET en oncología. *Rev Esp Med Nucl* 2000; 19:510-524.
8. Grupo PET de la SEMN. Procedimientos de la Sociedad Española de Medicina Nuclear: Tomografía de positrones (PET) de cuerpo entero con fluordesoxiglucosa- $^{18}\text{F}$ . *Rev Esp Med Nucl* 2002; 21:128-130.
9. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF et al. European Association of Nuclear Medicine FDG-PET procedure guidelines for tumor imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:BP115-BP124.
10. Schelbert HR, Hoh K, Royal HD, Brown M, Dahlbom MN, Dehdashti F et al. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for tumor imaging using fluorine-18-FDG. *J Nucl Med* 1998; 39:1302-1305.
11. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA et al. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for tumor imaging with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47:885-895.
12. Gwyther SJ. Current standards for response evaluation by imaging techniques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:S11-S15.

13. Weber WA. PET for response assessment in oncology: radiotherapy and chemotherapy. *Br J Radiol* 2005; Suppl 28:42-49.
14. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006; 354:496-507.
15. Mikhaeel NG. Use of FDG-PET to monitor response to chemotherapy and radiotherapy in patients with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(Suppl 1):S22-S26.
16. Kazama T, Faria SC, Varavithya V, Phongkitkarun S, Ito H, Macapinlac HA. FDG PET in the evaluation of treatment for lymphoma: clinical usefulness and pitfalls. *Radiographics* 2005; 25:191-207.
17. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med* 2005; 35:186-196.
18. Juweid ME. Utility of positron emission tomography (PET) scanning in managing patients with Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 259-265.
19. Schwaiger M, Peschel C. Biological imaging for selecting and monitoring cancer therapy; a pathway to individualised therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(Suppl 1):S1-S5.
20. Kasamon YL, Jones RJ, Wahl RL. Integrating PET and PET/CT into the risk-adapted therapy of lymphoma. *J Nucl Med* 2007; 48:19S-27S.
21. Romero Tabares A, Reyes Alcázar V, Osuna Cabezas MD, Pérez Díaz MJ, Gozalbes Boja MA. El procedimiento de AETSA para documentar y difundir informes de evaluación de tecnologías sanitarias. *Not Eval Tecnol Sanit* 2004; 9:3-20.
22. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3:25-37.
23. Whiting PF, Westwood ME, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PNM, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6:9-16.
24. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of <sup>18</sup>F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005; 104:1066-1074.
25. Zijlstra JM, Lindauer-van-der-Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006; 91:522-529.
26. Friedberg JW, Fischman A, Neuberg D, Kim H, Takvorian T, Ng AK et al. FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:85-92.

27. 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; 91:475-481.
28. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K et al. [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005; 106:1376-1381.
29. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16:1160-1168.
30. 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; 107:52-59.
31. Panizo C, Pérez-Salazar M, Bendandi M, Rodríguez-Calvillo M, Boán JF, García-Velloso MJ et al. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual Hodgkin's disease mediastinal masses. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:1829-1833.
32. Rigacci L, Castagnoli A, Dini C, Carpaneto A, Matteini M, Alterini R et al. 18FDG-positron emission tomography in post treatment evaluation of residual mass in Hodgkin's lymphoma: long-term results. *Oncol Rep* 2005; 14:1209-1214.
33. Schot BW, Pruim J, van Imhoff GW, Sluiter WJ, Vaalburg W, Vellenga E. The role of serial pre-transplantation positron emission tomography in predicting progressive disease in relapsed lymphoma. *Haematologica* 2006; 91:490-495.
34. Torizuka T, Nakamura F, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H et al. Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:22-28.
35. Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Alinari L, Musuraca G, Marchi E et al. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol* 2006; 17:1296-300.
36. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:579-586.
37. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA et al. Consensus recommendations for the use of

- 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute trials. *J Nucl Med* 2006; 47:1059-1066.
38. 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; 25:571-578.
  39. Kirby AM, Mikhaeel NG. The role of FDG PET in the management of lymphoma: what is the evidence base-. *Nucl Med Commun* 2007; 28:335-354.
  40. Kirby AM, Mikhaeel NG. The role of FDG PET in the management of lymphoma: practical guidelines. *Nucl Med Commun* 2007; 28:355-357.



# Anexos

## Anexo 1. Estrategias de búsqueda

### EMBASE

1. 'lymphoma'/exp
2. 'lymphoma'/exp/mj
3. 'positron emission tomography'/exp
4. 'positron emission tomography'/exp/mj
5. 'fluorodeoxyglucose f 18'/exp
6. (#1 AND #4) OR (#1 AND #5) OR (#2 AND #3)
7. lymphoma\*:ti OR 'hodgkin':ti
8. 'positron emission tomography':ti OR 'pet':ti
9. #7 AND #8
10. #6 OR #9
11. 'cancer immunotherapy'/exp OR 'immunotherapy'
12. 'cancer chemotherapy'/exp OR 'cancer chemotherapy'
13. 'antineoplastic agent'/exp/mj
14. (chemotherapy/) AND (neoplasm\*:ti,ab OR cancer:ti, ab OR tumor:ti,ab)
15. #11 OR #12 OR #13 OR #14
16. #10 AND #15
17. 'prognosis'/exp OR 'prediction'/exp
18. 'sensitivity and specificity'/exp
19. 'diagnostic value'/exp OR 'diagnostic accuracy'/ex
20. 'intermethod comparison'/exp
21. 'treatment outcome'/exp
22. 'cancer survival' OR 'cancer recurrence' OR 'tumor recurrence'
23. #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
24. #16 AND #23
25. prognos\*:ti OR predic\*:ti OR relapse:ti OR remission:ti OR recurrence:ti OR regression:ti OR progression:ti OR response:ti OR course:ti OR 'follow up':ti OR survival:ti
26. ('therapy' OR 'treatment' OR 'management') AND ('assessment':ti OR 'evaluation':ti OR result\*:ti OR succes\*:ti OR monitor\*:ti,ab)
27. predictive AND value:ti,ab
28. #25 OR #26 OR #27
29. #9 AND #28
30. #24 OR #29
31. #24 OR #29 AND [embase]/lim AND [1999-2006]/py

## MEDLINE

1. explode "Lymphoma"/ classification , diagnosis , drug-therapy, immunology , mortality , pathology , prevention-and-control , radionuclide-imaging , therapy
2. explode "Immunotherapy"/ all subheadings
3. explode "Immunosuppression"/ all subheadings
4. "Radioimmunotherapy"/ all subheadings
5. #3 or #4
6. #2 not #5
7. explode "Antineoplastic-Agents"/ all subheadings
8. "Antineoplastic-Combined-Chemotherapy-Protocols"/ all subheadings
9. #7 or #8
10. #1 and (#6 or #9)
11. "Positron-Emission-Tomography"/ all subheadings
12. "Fluorodeoxyglucose-F18"/ diagnostic-use
13. #11 or #12
14. #10 and #13
15. lymphoma\* in ti
16. ("positron emission tomography" or "PET") in ti
17. #15 and #16
18. (response or treatment or therapy or chemotherapy or immuno\* or therapeutic or restaging or prognos\* or predic\* or course or remission or recurren\* or progression or follow-up) in ti
19. #17 and #18
20. #14 or #19

## Anexo 2. Cuestionario QUADAS

	SI	NO	Incierto
1. ¿El espectro de pacientes fue representativo de los pacientes que se someterán a la prueba a estudio en la práctica clínica habitual?			
2. ¿Los criterios de selección estuvieron claramente descritos?			
3. ¿La prueba de referencia es la correcta para detectar la condición estudiada?			
4. ¿El periodo de tiempo transcurrido entre la prueba de referencia y la prueba a estudio es suficientemente corto para asegurar razonablemente que la condición estudiada no cambia entre la realización de las dos pruebas?			
5. ¿Todos los individuos del estudio se sometieron a la prueba de referencia para la confirmación del diagnóstico?			
6. ¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia a pesar de los resultados de la prueba a estudio?			
7. ¿La prueba de referencia fue independiente de la prueba a estudio (la prueba a estudio no formó parte de la prueba de referencia)?			
8. ¿La ejecución de la prueba a estudio se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?			
9. ¿La ejecución de la prueba de referencia se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?			
10. ¿Los resultados de la prueba a estudio se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba de referencia?			
11. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba a estudio?			
12. ¿Cuándo se interpretaron los resultados de la prueba a estudio, estuvieron disponibles los mismos datos clínicos de los que se dispondría en la práctica clínica habitual?			
13. ¿Se recogieron los resultados no-interpretables/intermedios de la prueba a estudio?			
14. ¿Se explicaron las pérdidas del estudio?			



## Anexo 3. Artículos Excluidos

1. Advani R, Ai WZ, Horning SJ. Management of advanced stage Hodgkin lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4:241-247.
2. Aigner RM, Schwarz T, Wurzinger G, Karpf E. [Detection of unsuspected gastric MALT-lymphoma with F-18-FDG-PET]. *Nuklearmedizin* 2000; 39:N107.
3. Alinari L, Ambrosini V, Castellucci P, Tani M, Stefoni V, Nanni C et al. Discordant response to chemotherapy: An unusual pattern of fluoro-deoxy-D-glucose uptake in heavily pre-treated lymphoma patients. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:1048-1052.
4. Ambrosini V, Rubello D, Castellucci P, Nanni C, Farsad M, Zinzani P et al. Diagnostic role of (18)F-FDG-PET in gastric MALT lymphoma. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2006; 9:37-40.
5. Amthauer H, Furth C, Denecke T, Hundsdoerfer P, Voelker T, Seeger K et al. [FDG-PET in 10 children with non-Hodgkin's lymphoma: initial experience in staging and follow-up]. *Klin Padiatr* 2005; 217:327-333.
6. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1087-1097.
7. Ansell SM, Armitage JO. Management of Hodgkin lymphoma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:419-426.
8. Apte RS, Al Abdulla NA, Green WR, Schachat AP, DeJong MR, DiBernardo C et al. Systemic non-hodgkin B-cell lymphoma encountered as a vanishing choroidal mass. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:105-109.
9. Asakura H, Togami T, Mitani, Takashima H, Yokoe K, Yamamoto Y et al. Usefulness of FDG-PET imaging for the radiotherapy treatment planning of pyothorax-associated lymphoma. *Ann Nucl Med* 2005; 19:725-728.
10. Avivi I, Goldstone AH. Autologous stem cell transplantation in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13:122-127.
11. Avril N. [Advantages of positron emission tomography]. *Internist Prax* 2003; 43:858-860.
12. Balzarotti M, Magagnoli M, Santoro A. Early restaging positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: is it too easy to be true?. *Ann Oncol* 2003; 14:1155-1156.
13. Bang S, Cheong J-W, Yang WI, Hahn JS. An unusual case of spontaneous remission of Hodgkin's disease after a single cycle of COPP-ABV chemotherapy followed by infectious complications. *Yonsei Med J* 2005; 46:425-430.
14. Bangerter M, Kotzerke J, Griesshammer M, Elsner K, Reske SN, Bergmann L. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma in the chest. *Acta Oncol* 1999; 38:799-804.

15. Bangerter M, Kotzerke J, Griesshammer M, Elsner K, Reske SN, Bergmann L. Positron emission tomography with 18-F-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma: Status quo and quo vadis. *Onkologie* 1999; 22:382-386.
16. Bangerter M, Moog F, Griesshammer M, Elsner K, Kotzerke J, Heimpel H et al. of whole body FDG-PET imaging in predicting relapse of malignant lymphoma in patients with residual masses after treatment. *Radiography* 1999; 5:155-163.
17. Bar-Shalom R, Mor M, Yefremov N, Goldsmith SJ. The value of Ga-67 scintigraphy and F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in staging and monitoring the response of lymphoma to treatment. *Semin Nucl Med* 2001; 31:177-190.
18. Basso U, Brandes AA. Diagnostic advances and new trends for the treatment of primary central nervous system lymphoma. *Eur J Cancer* 2002; 38:1298-1312.
19. Basu S, Nair N. Unilateral testicular relapse of abdominal non-Hodgkin lymphoma detected by FDG-PET. *Pediatr Radiol* 2006; 36:274-275.
20. Baz DV, Calvo GE, Moreno Nogueira JA. [Mediastinal lymphoma and surgery. About a case]. *Oncología* 2004; 27:52-54.
21. Beal K, Allen L, Yahalom J. Primary bone lymphoma: Treatment results and prognostic factors with long-term follow-up of 82 patients. *Cancer* 2006; 106:2652-2656.
22. Becherer A, Mitterbauer M, Jaeger U, Kalhs P, Greinix HT, Karanikas G et al. Positron emission tomography with [18F]2-fluoro-D-2-deoxyglucose (FDG-PET) predicts relapse of malignant lymphoma after high-dose therapy with stem cell transplantation. *Leukemia* 2002; 16:260-267.
23. Becherer A, Jaeger U, Szabo M, Kletter K. Prognostic value of FDG-PET in malignant lymphoma. *Q J Nucl Med* 2003; 47:14-21.
24. Behbehani RS, Bilyk JR, Haber MM, Savino PJ. Orbital lymphoma with concomitant sarcoid-like granulomas. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2005; 21:458-461.
25. Behringer K, Diehl V. [Treatment of advanced stage Hodgkin's lymphoma]. *Onkologie* 2005; 11:942-947.
26. Belhocine T, Steinmetz N, Hustinx R, Bartsch P, Jerusalem G, Seidel L et al. Increased uptake of the apoptosis-imaging agent (99m)Tc recombinant human Annexin V in human tumors after one course of chemotherapy as a predictor of tumor response and patient prognosis. *Clin Cancer Res* 2002; 8:2766-2774.
27. Belhocine T, Steinmetz N, Green A, Rigo P. In vivo imaging of chemotherapy-induced apoptosis in human cancers. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1010:525-529.
28. Bibb J, Hromas R, Rabinowitz I. A Bayesian approach to a patient with a residual mass after treatment for non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid. *J Clin Oncol* 2005; 23:8911-8913.

29. Bley TA, Zeiser R, Ghanem NA, Hackanson B, Brink I, Langer M. High grade cardiac lymphoma vitality monitoring by gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (MRI). *In Vivo* 2005; 19:689-693.
30. Blum R, Prince HM, Hicks RJ, Patrikeos A, Seymour J. Discordant response to chemotherapy detected by PET scanning: Unveiling of a second primary cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:368-370.
31. Bomanji JB, Syed R, Brock C, Jankowska P, Dogan A, Costa DC et al. Challenging cases and diagnostic dilemmas: case 2. Pitfalls of positron emission tomography for assessing residual mediastinal mass after chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2002; 20:3347-3349.
32. Bordessoule D, Monteil J. [What PET is changing in follow-up of Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma?]. *Med Nucl* 2004; 28:595-604.
33. Bordessoule D, Jaccard A, Chaury MP, Desfougeres M, Monteil J. [Clinical impact of PET in Hodgkin, non Hodgkin lymphoma and myeloma: An update]. *Med Nucl* 2006; 30:129-143.
34. Bordessoule D, Jaccard A, Chaury M-P, Desfougeres M, Monteil J. [Utility of PET scanning in lymphoma and non Hodgkin lymphoma]. *Oncologie* 2006; 8:322-330.
35. Bourguet P, Blanc-Vincent M-P, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C et al. [Standards, Options and Recommendations for the use of PET-FDG in cancerology. Results in the treatment of Hodgkin's disease and malignant non-Hodgkin's lymphoma]. *Bull Cancer* 2003; 90(Spec No):S88-S95.
36. Bower M, Thomson G, Stebbing J. AIDS-related cancers, Part II: Systemic and cerebral lymphomas. *Commun Oncol* 2006; 3:34-42.
37. Braitheh F, Ng C, Kurzrock R. Refractory Hodgkin lymphoma responds to pentostatin (2'-deoxycoformycin). *Leuk Lymphoma* 2006; 47:373-375.
38. Brechot J-M, Molina T, Jacoulet P. [Secondary tumoral pleuresy]. *Presse Med* 2002; 31:556-561.
39. Brink I, Reinhardt MJ, Hoegerle S, Althoefer C, Moser E, Nitzsche EU. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy. *J Nucl Med* 2001; 42:591-595.
40. Bucerius J, Herkel C, Joe AY, Althoefer C, Finke J, Moser E et al. (18)F-FDG PET and conventional imaging for assessment of Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma: An analysis of 193 patient studies. *Nuklearmedizin* 2006; 45:105-110.
41. Buchmann I, Reske SN. Novel imaging techniques in NHL: Clinical results with PET imaging. *Ann Hematol* 2001; 80(Suppl 3):80:B54-B57.
42. Buchmann I, Vogt ATJ, Glatting G, Schultheiss S, Moller P, Leithauser F et al. [(18)F]5-fluoro-2-deoxyuridine-PET for imaging of malignant tumors and for measuring tissue proliferation. *Cancer Biother Radiopharm* 2003; 18:327-337.

43. Carde P, Koscielny S, Franklin J, Axdorph U, Raemaekers J, Diehl V et al. Early response to chemotherapy: A surrogate for final outcome of Hodgkin's disease patients that should influence initial treatment length and intensity?. *Ann Oncol* 2002; 13:86-91.
44. Carreras-Delgado JL. [PET in lymphomas: a pattern for the treatment at measure]. *An R Acad Nac Med (Madrid)* 2004; 121:739-750.
45. Chaar BT, Salem P, Petruska PJ. Procarbazine for non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:637-640.
46. Chander S, Webster GC, Zingas AP, Zak IT, Joyrich RN, Zerlin JM et al. American Burkitt's lymphoma of the head and neck: evaluation with serial FDG-PET. *Clin Nucl Med* 2004; 29:646-648.
47. Chiusolo P, Sica S, Leone G. The use of positron emission tomography with [(18)F] 2-fluoro-D-2-deoxyglucose (FDG-PET) in Hodgkin and non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology* 2003; 8:403-408.
48. Cohade C, Wahl RL. PET scanning and measuring the impact of treatment. *Cancer J* 2002; 8:119-134.
49. Corazzelli G, Russo F, Capobianco G, Marcacci G, Della CP, Pinto A. Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (R-GIFOX), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of a pilot study. *Ann Oncol* 2006; 17(Suppl 4):iv18-iv24.
50. Cremerius U, Fabry U, Kroll U, Zimny M, Neuerburg J, Osieka R et al. [Clinical value of FDG PET for therapy monitoring of malignant lymphoma-results of a retrospective study in 72 patients]. *Nuklearmedizin* 1999; 38:24-30.
51. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Bares R, Osieka R et al. [Prognostic significance of positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in patients treated for malignant lymphoma]. *Nuklearmedizin* 2001; 40:23-30.
52. Cremerius U, Fabry U, Wildberger JE, Zimny M, Reinartz P, Nowak B et al. Pre-transplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30:103-111.
53. Czernin J. [Clinical applications of FDG-PET in oncology]. *Acta Med Austriaca* 2002; 29:162-170.
54. Dailey SH, Sataloff RT. Lymphoma: An update on evolving trends in staging and management. *Ear Nose Throat J* 2001; 80:164-170.
55. Dann EJ, Epelbaum R, Avivi I, Shahar MB, Haim N, Rowe JM et al. Fertility and ovarian function are preserved in women treated with an intensified regimen of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (Mega-CHOP) for non-Hodgkin lymphoma. *Hum Reprod* 2005; 20:2247-2249.



56. Dawson MA, Schwarzer AP, Muirhead JL, Bailey MJ, Bollard GM, Spencer A. The successful treatment of primary cardiac lymphoma with a dose-dense schedule of rituximab plus CHOP. *Ann Oncol* 2006; 17:176-177.
57. De Renzo A, Perna F, Persico M, Mainolfi C, Pace L. F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of early response in a primary hepatic lymphoma. *Br J Haematol.* 2006; 133:580.
58. de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001; 12:29-37.
59. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer lymphoma and melanoma. *J Nucl Med* 1999; 40:591-603.
60. Delbeke D, Martin WH. Positron emission tomography imaging in oncology. *Radiol Clin North Am* 2001; 39:883-917.
61. Diehl V, Thomas RK, Re D. Part II: Hodgkin's lymphoma - Diagnosis and treatment. *Lancet Oncol* 2004; 5:19-26.
62. Diehl V, Klimm B, Re D. Hodgkin lymphoma: A curable disease: What comes next?. *Eur J Haematol Suppl* 2005; 66:6-13.
63. Dittmann H, Sokler M, Kollmannsberger C, Dohmen BM, Baumann C, Kopp A et al. Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rep* 2001; 8:1393-1399.
64. Divgi C. Imaging: Staging and evaluation of lymphoma using nuclear medicine. *Semin Oncol* 2005; 32(Suppl 1):S11-S18.
65. Doghmi K, Malfuson J-V, El Ouennass M, Fagot T, Forel A, Branquet D et al [Hodgkin's disease with bone marrow involvement: The role of positron tomography]. *Presse Med* 2005; 34:227-229.
66. Donaldson SS. Pediatric Hodgkin's disease - Up, up, and beyond. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:1-8.
67. Eary JF, Krohn KA. Positron emission tomography: Imaging tumor response. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:1737-1739.
68. Edelstein Y, Margulis Y, Nicastrì A, Solomon W, Nath J. Primary sellar lymphoma of T-cell type radiologic and pathologic findings. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:1166-1169.
69. Ekstrand BC, Horning SJ. Hodgkin's disease. *Blood Rev* 2002; 16:111-117.
70. Eloubeidi MA, Tamhane A, Chen VK, Cerfolio RJ. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer and prior negative mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1231-1239.
71. Even-Sapir E, Israel O. Gallium-67 scintigraphy: A cornerstone in functional imaging of lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(Suppl 1):S65-S81.
72. Fagot T, Malfuson J-V, Bonardel G, Bauduceau O, Souleau B, De Revel T et al. [Positron emission tomography and lymphoma's evaluation]. *Oncologie* 2003; 5:22-26.

73. Fanti S, Franchi R, Battista G, Monetti N, Canini R. [PET and PET-CT. State of the art and future prospects]. *Radiol Med (Torino)* 2005; 110:1-15.
74. Ferme C. [Malignant lymphomas]. *Rev Prat* 2002; 52:1711-1718.
75. Fields PA, Mikhaeel G, Hutchings M, van der Walt J, Nunan T, Schey SA. The prognostic value of interim positron emission tomography scans combined with immunohistochemical data in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2005; 90:1711-1713.
76. Filmont JE, Yap CS, Ko F, Vranjesevic D, Quon A, Margolis DJ, et al. Conventional imaging and 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of patients with previously treated Hodgkin's disease. *Mol Imaging Biol* 2004; 6:47-54.
77. Filmont J-E, Czernin J, Yap C, Silverman DHS, Quon A, Phelps ME et al. Value of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of patients with aggressive lymphoma prior to and after autologous stem-cell transplantation. *Chest* 2003; 124:608-613.
78. Filmont JE, Vranjesevic D, Quon A, Margolis DJ, Ko F, Safaei A et al. Conventional imaging and 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of previously treated non-Hodgkin's lymphoma patients. *Mol Imaging Biol* 2003; 5:232-239.
79. Foo SS, Mitchell PL, Berlangieri SU, Smith CL, Scott AM. Positron emission tomography scanning in the assessment of patients with lymphoma. *Intern Med J* 2004; 34:388-397.
80. Ford CD, Gabor F, Morgan R, Dabbas B. False-positive restaging PET scans involving the spleen in two patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Clin Nucl Med* 2006; 31:391-393.
81. Franzius C, Juergens KU, Schober O, Hahn K, Pfluger T. Is PET/CT necessary in paediatric oncology?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:960-968.
82. Freeman LM, Blaufox MD. Letter from the Editors. *Semin Nucl Med* 2005; 35:159.
83. Friedberg JW, Chengazi V. PET scans in the staging of lymphoma: Current status. *Oncologist* 2003; 8:438-447.
84. Friedberg JW. Rituximab for early-stage diffuse large-B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2006; 7:357-359.
85. Giannopoulou C. The role of SPET and PET in monitoring tumour response to therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1173-1200.
86. Giannopoulou C, Fragaki C. [Positron emission tomography in evaluating the response to treatment of brain tumors, lymphomas and breast cancer]. *Hell J Nucl Med* 2006; 9:117-125.
87. Gill SI, Gibbs SD, Hicks RJ, Seymour JF. Primary skeletal muscle marginal zone lymphoma with persistent tissue tropism and PET-avidity. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:117-120.
88. Girard T, Nochy D, Montravers F, Der SG, Fior R, Galanaud P et al. Intravascular large B-cell lymphoma revealed by a nephrotic syndrome: A one

- year remission induced by a high frequency CHOP and Rituximab. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:1703-1705.
89. Gisselbrecht C. Hodgkin's lymphoma: What is next in salvage treatment?. *Ann Oncol* 2003; 14:i37-i38.
  90. Golder W. Positron emission tomography and lymphoma therapy. *Onkologie* 2001; 24:496-498.
  91. Grubstein A, Givon-Madhala O, Morgenstern S, Cohen M. Extranodal primary B-cell non-Hodgkin lymphoma of the breast mimicking acute mastitis. *J Clin Ultrasound* 2005; 33:140-142.
  92. Guay C, Lepine M, Verreault J, Benard F. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med* 2003; 44:1225-1231.
  93. Guermazi A, Juweid ME. Commentary: PET poised to alter the current paradigm for response assessment of non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Radiol* 2006; 79:365-367.
  94. Gundlapalli S, Ojha B, Mountz JM. Granulocyte colony-stimulating factor: confounding F-18 FDG uptake in outpatient positron emission tomographic facilities for patients receiving ongoing treatment of lymphoma. *Clin Nucl Med* 2002; 27:140-141.
  95. Haq M, Harmer C. Thyroid cancer: An overview. *Nucl Med Commun* 2004; 25:861-867.
  96. Hart DP, Avivi I, Thomson KJ, Peggs KS, Morris EC, Goldstone AH et al. Use of 18F-FDG positron emission tomography following allogeneic transplantation to guide adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusions. *Br J Haematol* 2005; 128:824-829.
  97. Hernández-Pampaloni M, Takalkar A, Yu JQ, Zhuang H, Alavi A. F-18 FDG-PET imaging and correlation with CT in staging and follow-up of pediatric lymphomas. *Pediatr Radiol* 2006; 36:524-531.
  98. Hicks RJ, Mac Manus MP, Seymour JF. Initial staging of lymphoma with positron emission tomography and computed tomography. *Semin Nucl Med* 2005; 35:165-175.
  99. Hoffmann M, Kletter K, Becherer A, Jager U, Chott A, Raderer M. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for staging and follow-up of marginal zone B-cell lymphoma. *Oncology* 2003; 64:336-340.
  100. Hoffmann M, Vogelsang H, Kletter K, Zettinig G, Chott A, Raderer M. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for assessment of enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2003; 52:347-351.
  101. Hoppe RT, Advani RH, Bierman PJ, Bloomfield CD, Buadi F, Djulgegovic B et al. Hodgkin disease/lymphoma: Clinical practice guidelines in oncology (trademark). *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4:210-230.
  102. Horwitz SM, Horning SJ. Advances in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Hematol* 2000; 7:235-240.

103. Hoshino A, Kawada E, Ukita T, Itoh K, Sakamoto H, Fujita K et al. Usefulness of FDG-PET to diagnose intravascular lymphomatosis presenting as fever of unknown origin. *Am J Hematol* 2004; 76:236-239.
104. Hoskin PJ. FDG PET in the management of lymphoma: A clinical perspective. *Eur J Nucl Med* 2002; 29:449-451.
105. Hudson MM, Krasin MJ, Kaste SC. PET imaging in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Radiol* 2004; 34:190-198.
106. Hudson MM. Achieving cure for early stage pediatric Hodgkin disease with minimal morbidity: Are we there yet?. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46:122-126.
107. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl M-L, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler H-G et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 2001; 91:302-310.
108. Hutchings M, Eigtved AI, Specht L. FDG-PET in the clinical management of Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 52:19-32.
109. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91:482-489.
110. Hwang K, Park CH, Kim HC, Kim H, Yoon S, Pai M et al. Imaging of malignant lymphomas with F-18 FDG coincidence detection positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000; 25:789-795.
111. Ijichi K, Hasegawa Y, Ogawa T, Terada A, Hyodo I, Yamada H et al. [Investigation for cervical lymph node metastasis in unknown primary sites]. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2005; 108:1083-1090.
112. Ikeda J-I, Morii E, Tomita Y, Xu J-X, Kimura H, Kohara M et al. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorder mimicking composite lymphoma. *Int J Hematol* 2006; 83:363-365.
113. 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; 104:1066-1074.
114. Israel O, Keidar Z, Bar-Shalom R. Positron emission tomography in the evaluation of lymphoma. *Semin Nucl Med* 2004; 34:166-179.
115. Ito S, Yamane T, Yoshiya K, Nagata T, Uchida H, Daimaru O et al. [Evaluation of lesions of malignant lymphoma using histograms of regional SUV]. *Kaku Igaku* 2003; 40:175-184.
116. Itti E, Haioun C, Rahmouni A, Reyes F, Meignan M. [Aggressive large cell lymphoma: Early assessment of therapeutic efficacy by positron emission tomography]. *Med Nucl* 2004; 28:327-332.
117. Iwahashi N, Nakatani S, Kakuchi H, Yamagishi M, Fukuchi K, Ishida Y et al. Cardiac tumor as an initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Circ J* 2005; 69:243-245.
118. Iyer R, Dubrow R. Imaging Upper Gastrointestinal Malignancy. *Semin Roentgenol* 2006; 41:105-112.

119. Jaccard A, Bordessoule D. [Non-Hodgkin's lymphomas: Presentation of updates concerning large cell lymphoma, follicular lymphoma and mantle-cell lymphoma]. *Hematologie* 2005; 11:4-16.
120. Jacobs SA, Vidnovic N, Joyce J, McCook B, Torok F, Avril N. Full-dose (90)Y ibritumomab tiuxetan therapy is safe in patients with prior myeloablative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11(19 Pt 2):7146s-7150s.
121. Janicek MJ, Demetri G, Janicek MR, Shaffer K, Fauci MA. Dynamic infrared imaging of newly diagnosed malignant lymphoma compared with Gallium-67 and Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose (FDG) Positron Emission Tomography. *Technol Cancer Res Treat* 2003; 2:571-577.
122. Jeong W, Seiter K, Strauchen J, Rafael T, Lau HC, Breakstone B et al. PET scan-positive at scratch disease in a patient with T cell lymphoblastic lymphoma. *Leuk Res* 2005; 29:591-594.
123. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P et al. Whole-body positron emission tomography using (18)F-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; 94:429-433.
124. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte M-F, Najjar F, Paulus P, Rigo P et al. Persistent tumor (18)F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000; 85:613-618.
125. 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; 14:123-130.
126. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y et al. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med* 2005; 35:186-196.
127. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin, Fillet G. Positron emission tomography imaging for lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2005; 17:441-445.
128. Jerusalem G, Beguin Y. The place of positron emission tomography imaging in the management of patients with malignant lymphoma. *Haematologica* 2006; 91:442-444.
129. Johnston KL, Farnen JP, Manske BR, Go RS. Abnormal positron emission tomography (PET) scan secondary to the use of hematopoietic growth factors. *Haematologica* 2005; 90(Suppl 12):EIM03.
130. Joyce JM, Degirmenci B, Jacobs S, McCook B, Avril N. FDG PET-CT assessment of treatment response after yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy. *Clin Nucl Med* 2005; 30:564-568.
131. Joyce JM, Carlos T. Herpes Zoster mimicking recurrence of lymphoma on PET/CT. *Clin Nucl Med* 2006; 31:104-105.
132. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria

- and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005; 23:4652-4661.
133. Kaplan LD. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for lymphoma: Incorporating new technology into clinical care. *Am J Med* 2002; 112:320-321.
  134. Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer* 2006; 107:175-183.
  135. Kasamon YL, Wahl RL, Swinnen LJ. FDG PET and high-dose therapy for aggressive lymphomas: toward a risk-adapted strategy. *Curr Opin Oncol* 2004; 16:100-105.
  136. Kawai N, Nishiyama Y, Miyake K, Tamiya T, Nagao S. Evaluation of tumor FDG transport and metabolism in primary central nervous system lymphoma using [18F]fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) kinetic analysis. *Ann Nucl Med* 2005; 19:685-690.
  137. Kawai N, Kawanishi M, Tamiya T, Nagao S. Usefulness of [18F]FDG-PET kinetic analysis in non-enhancing primary central nervous system lymphoma: case report. *Ann Nucl Med* 2005; 19:415-419.
  138. Kawamura T, Sando Y, Tajima S, Hosono T, Sato M, Maeno Y et al. Pulmonary intravascular lymphoma complicated with *Pneumocystis Carinii* pneumonia: A case report. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31:333-336.
  139. Kawano T, Suzuki A, Ishida A, Takahashi N, Lee J, Tayama Y et al. The clinical relevance of thymic fluorodeoxyglucose uptake in pediatric patients after chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:831-836.
  140. Kazama T, Swanson N, Podoloff DA, Macapinlac HA. Effect of colony-stimulating factor and conventional- or high-dose chemotherapy on FDG uptake in bone marrow. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:1406-1411.
  141. Kazama T, Faria SC, Varavithya V, Phongkitkarun S, Ito H, Macapinlac HA. FDG PET in the evaluation of treatment for lymphoma: clinical usefulness and pitfalls. *Radiographics* 2005; 25:191-207.
  142. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, Scher HI, Siegel BA, Cheng EY et al. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. *Clin Cancer Res* 2005; 11:2785-2808.
  143. Kentos A, Rocmans P, Rummelink M, Feremans W. Long-term remission with surgery for recurrent localized Hodgkin lymphoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:1172.
  144. Keresztes K, Lengyel Z, Devenyi K, Vadasz G, Miltenyi Z, Illes A. Mediastinal bulky tumour in Hodgkin's disease and prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual masses. *Acta Haematologica* 2004; 112:194-199.
  145. Kim MJ, Kim E-K, Park SY, Yun M, Oh KK. Multiple nodular adenosis concurrent with primary breast lymphoma: Pitfall in PET. *Clin Radiol* 2005; 60:126-129.

146. Klem J, Maung K, Gibson A, Jain VK. 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. *Clin Lymphoma* 2003; 4:73-78.
147. Koga H, Matsuo Y, Sasaki M, Nakagawa M, Kaneko K, Hayashi K et al. Differential FDG accumulation associated with GLUT-1 expression in a patient with lymphoma. *Ann Nucl Med* 2003; 17:327-331.
148. Komoto D, Nishiyama Y, Yamamoto Y, Monden T, Sasakawa Y, Toyama Y et al. A case of non-Hodgkin's lymphoma of the ovary: usefulness of 18F-FDG PET for staging and assessment of the therapeutic response. *Ann Nucl Med* 2006; 20:157-160.
149. Korholz D, Kluge R, Wickmann L, Hirsch W, Luders H, Lotz I et al. Importance of F18-fluorodeoxy-D-2-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for staging and therapy control of Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence - consequences for the GPOH-HD 2003 protocol. *Onkologie* 2003; 26:489-493.
150. Korholz D, Claviez A, Hasenclever D, Kluge R, Hirsch W, Kamprad F et al. [The concept of the GPOH-HD 2003 therapy study for pediatric Hodgkin's disease: evolution in the tradition of the DAL/GPOH studies]. *Klin Padiatr* 2004; 216:150-156.
151. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears?. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:1564-1578.
152. Kostakoglu L. Commentary on "staging and monitoring response to treatment in primary non-Hodgkin's lymphoma of bone marrow using (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography". *Clin Lymphoma* 2001; 1:307.
153. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002; 43:1018-1027.
154. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer* 2002; 94:879-888.
155. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. 18F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung, and colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44:224-239.
156. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Lymphoma imaging: nuclear medicine. *Cancer Treat Res* 2006; 131:363-412.
157. Krasin MJ, Hudson MM, Kaste SC. Positron emission tomography in pediatric radiation oncology: Integration in the treatment-planning process. *Pediatr Radiol* 2004; 34:214-221.
158. Krug B, Willemart B, Mathieu I, Pirson AS, Luyx D, Sonet A et al. Acute renal failure as the first presenting sign of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:613.

159. Kuker W, Herrlinger U. Reply from the authors. *Neurology* 2006; 66:1287.
160. Kumar R, Xiu Y, Potenta S, Mavi A, Zhuang H, Yu JQ et al. 18F-FDG PET for evaluation of the treatment response in patients with gastrointestinal tract lymphomas. *J Nucl Med* 2004; 45:1796-1803.
161. Kumar R, Bhargava P, Zhuang H, Yu JQ, Schuster SJ, Alavi A. Spontaneous regression of follicular, mantle cell, and diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphomas detected by FDG-PET imaging. *Clin Nucl Med* 2004; 29:685-688.
162. Kumar R, Maillard I, Schuster SJ, Alavi A. Utility of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the management of patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Radiol Clin North Am* 2004; 42:1083-1100.
163. Kumar R, Xiu Y, Zhuang HM, Alavi A. (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in evaluation of primary cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol* 2006; 155:357-363.
164. Kuo PH, Cooper DL, Cheng DW. Recurrence of lymphoma presenting as asymmetrically increased testicular activity on FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med* 2006; 36:105-107.
165. Kuppers R, Yahalom J, Josting A. Advances in biology, diagnostics, and treatment of Hodgkin's disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12:66-76.
166. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, Tsang R, Keating A, Crump M. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006; 106:353-360.
167. Kuwert T. [Value of positron emission tomography in treatment of lymphoma patients]. *Strahlenther Onkol* 2001; 177:160-161.
168. Kyoung JH, Kim E-K, Yun M, Jung KM, Young KJ. Bilateral breasts involvement in Burkitt's lymphoma detected only by FDG-PET. *Clin Imaging* 2006; 30:57-59.
169. Lang O, Bihl H, Hultenschmidt B, Sautter-Bihl ML. [Clinical relevance of positron emission tomography (PET) in treatment control and relapse of Hodgkin's disease]. *Strahlenther Onkol* 2001; 177:138-144.
170. Lavelly WC, Delbeke D, Greer JP, Morgan DS, Byrne DW, Price RR et al. FDG PET in the follow-up management of patients with newly diagnosed Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma after first-line chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:307-315.
171. Lawrentschuk N, Davis ID, Bolton DM, Scott AM. Positron emission tomography (PET), immuno-PET and radioimmunotherapy in renal cell carcinoma: A developing diagnostic and therapeutic relationship. *BJU Int* 2006; 97:916-922.
172. Lehtio K, Eskola O, Viljanen T, Oikonen V, Gronroos T, Sillanmaki L et al. Imaging perfusion and hypoxia with PET to predict radiotherapy response in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:971-982.



173. Levine AM, Shimodaira S, Lai MMC. Treatment of HCV-related mantle-cell lymphoma with ribavirin and pegylated interferon alfa. *N Engl J Med* 2003; 349:2078-2079.
174. Lim Z, Gupta S, Salisbury JR, Elias D, Venkatram NK, Mufti GJ et al. T-cell lymphoblastic lymphoma presenting as an intra-muscular mass. *Br J Haematol* 2006; 132:537.
175. Lim ZY, Grace R, Salisbury JR, Creamer D, Jayaprakasam A, Ho AYL et al. Cardiac presentation of ALK positive anaplastic large cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2005; 75:511-514.
176. Losik SB, Studentsova Y, Margouleff D. Chemotherapy-induced pericarditis on F-18 FDG positron emission tomography scan. *Clin Nucl Med* 2003; 28:913-915.
177. Lowe VJ, Wiseman GA. Assessment of Lymphoma Therapy Using (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2002; 43:1028-1030.
178. Lumbroso J. [Positron emission tomography in lymphomas]. *Med Nucl* 2001; 25:347-354.
179. Macapinlac HA. The utility of 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose-positron emission tomography and combined positron emission tomography and computed tomography in lymphoma and melanoma. *Mol Imaging Biol* 2004; 6:200-207.
180. Maghami E, Kraus DH. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4:411-424.
181. Maher MM, Kalra MK, Singh A, Blake MA, Aquino SL, Fischman AJ et al. "Hot" spots in hybrid positron emission tomography/computed tomography scanning of the abdomen: Protocols, indications, interpretation, responsibilities, and reimbursements. *Curr Probl Diagn Radiol* 2006; 35:35-54.
182. Maisey NR, Hill ME, Webb A, Cunningham D, Flux GD, Padhani A et al. Are 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging useful in the prediction of relapse in lymphoma residual masses?. *Eur J Cancer* 2000; 36:200-206.
183. Marchesi M, Biffoni M, Biancari F. False-positive finding on 18F-FDG PET after chemotherapy for primary diffuse large B-cell lymphoma of the thyroid: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34:280-281.
184. Masada T, Matsumoto Y, Kawai N, Tamiya T, Nagao S. [Usefulness of FDG-PET in monitoring effects of the modality therapy for central nervous system malignant lymphoma: report of three cases]. *No Shinkei Geka* 2004; 32:859-864.
185. Masada T, Takayama K, Kunishio K, Nagao S. Stereotactically inserted tube-guided brain biopsy using positron emission tomography and magnetic resonance coregistered images: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44:209-212.
186. Matthies A, Schuster SJ, Alavi A. Staging and monitoring response to treatment in primary non-Hodgkin's lymphoma of bone marrow using (18)F-

- fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clin Lymphoma* 2001; 1:303-306.
187. Meignan M, Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Reyes F. Value of [(18)F]Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in managing patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6:306-313.
  188. Miceli MH, Jones-Jackson LB, Walker RC, Talamo G, Barlogie B, Anaissie EJ. Diagnosis of infection of implantable central venous catheters by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2004; 25:813-818.
  189. Mikhaeel NG, Timothy AR, Hain SF, O'Doherty MJ. 18-FDG-PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas. *Ann Oncol* 2000; 11(Suppl 1):147-150.
  190. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000; 39:543-553.
  191. 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; 16:1514-1523.
  192. Mikhaeel NG. Use of FDG-PET to monitor response to chemotherapy and radiotherapy in patients with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(Suppl 1):S22-S26.
  193. Mikosch P, Wurtz FG, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Lind P. [F-18-FDG-PET in a patient with Hashimoto's thyroiditis and MALT lymphoma recurrence of the thyroid]. *Wien Med Wochenschr* 2003; 153:89-92.
  194. Mikosch P, Gallowitsch HJ, Zinke-Cerwenka W, Heinisch M, Pipam W, Eibl M et al. [Accuracy of whole-body 18F-FDP-PET for restaging malignant lymphoma]. *Acta Med Austriaca* 2003; 30:41-47.
  195. Miller E, Metser U, Avrahami G, Dvir R, Valdman D, Sira LB et al. Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30:689-694.
  196. Mocikova H, Markova J, Belohlavek O, Cap F, Cermak F, Feltl D et al. [Comparison between conventional imaging methods and positron emission tomography in the treatment of Hodgkin's lymphoma]. *Cas Lek Cesk* 2004; 143:476-479.
  197. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med* 1999; 40:1407-1413.
  198. Morgensztern D, Rosado MF, Serafini AN, Lossos IS. Somatostatin receptor scintigraphy in MALT lymphoma of the lacrimal gland treated with rituximab. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:1275-1278.
  199. Motl SE, Baskin RC. Delayed-onset grade 4 neutropenia associated with rituximab therapy in a patient with lymphoma: case report and literature review. *Pharmacotherapy* 2005; 25:1151-1155.

200. Mounasamy V, Berns S, Azouz EM, Giusti V, Knapp DR. Anaplastic large cell lymphoma presenting as an epiphyseal lytic lesion - A case report with clinico-pathologic correlation. *Skeletal Radiol* 2006; 35:619-623.
201. Munker R, Glass J, Griffeth LK, Sattar T, Zamani R, Heldmann M et al. Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2004; 15:1699-1704.
202. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 115:793-800.
203. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hanel A, Bredow J et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2004; 90:620-625.
204. Naumann R. Serial positron emission tomography to predict progressive disease in relapsed lymphoma. *Haematologica* 2006; 91:436B.
205. Noronha V, Shafi NQ, Obando JA, Kummar S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 53:199-207.
206. O'Doherty MJ, Macdonald EA, Barrington SF, Mikhaeel NG, Schey S . Positron emission tomography in the management of lymphomas. *Clin Oncol* 2002; 14:415-426.
207. O'Doherty MJ, Barrington SF. When is PET not useful in the assessment of lymphoma?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1203-1204.
208. O'Doherty MJ, Hoskin PJ. Positron emission tomography in the management of lymphomas: a summary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(Suppl 1):S128-S130.
209. Old SE, Dendy PP, Balan KK. Preliminary experience in oncology of positron emission tomography with a dual headed gamma camera. *Radiography* 2000; 6:11-17.
210. Pagliai F, Rigacci L, Briganti V, Dini C, Castagnoli A, Vaggelli L et al. PET scan evaluation of thymic mass after autologous peripheral blood stem-cell transplantation in an adult with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:2015-2018.
211. H, Urbach H, Bender H, Schlegel U, Schmidt-Wolf IG, Matthies A et al. FDG-PET in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: correlation with MRI and clinical follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:164-168.
212. Park YH, Kim S, Choi SJ, Ryoo BY, Yang SH, Cheon GJ et al. Clinical impact of whole-body FDG-PET for evaluation of response and therapeutic decision-making of primary lymphoma of bone. *Ann Oncol* 2005; 16:1401-1402.
213. Park YH, Choi SJ, Ryoo BY. PET imaging with F-18 fluorodeoxyglucose for primary lymphoma of bone. *Clin Nucl Med* 2005; 30:131-134.

214. Phongkitkarun S, Varavithya V, Kazama T, Faria SC, Mar MV, Podoloff DA et al. Lymphomatous involvement of gastrointestinal tract: Evaluation by positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose. *World J Gastroenterol* 2005; 11:7284-7289.
215. Pichler R, Maschek W, Hatzl-Griesenhofer M, Huber H, Wimmer G, Wahl G et al. [Clinical value of FDG PET using coincident gamma cameras in staging and restaging of malignant lymphoma-compared with conventional diagnostic methods]. *Nuklearmedizin* 2000; 39:166-173.
216. Pinkerton R. Continuing challenges in childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2005; 130:480-488.
217. Poonawalla T, Jones D, Hagemeister F, Duvic M. Acral necrotizing mycosis fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005; 6:146-148.
218. Price N, Reddy GK, Jain VK. Meeting highlights 46th annual meeting of the American Society of Hematology December 2004 San Diego, California. *Clin Lymphoma* 2004; 5:144-148.
219. Quayle FJ, Lowney JK. Colorectal lymphoma. *Clin Colon Rectal Surg* 2006; 19:49-53
220. Raanani P, Shasha Y, Perry C, Metser U, Naparstek E, Apter S et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era?. *Ann Oncol* 2006; 17:117-122.
221. Rahmouni A, Luciani A, Itti E. MRI and PET in monitoring response in lymphoma. *Cancer Imaging* 2005; 5 (Spec No A):S106-S112.
222. Rankin SC, Cook GJR. Lymphoma: Monitoring response to therapy. *Imaging* 1999; 11:269-281.
223. Reinhardt MJ, Herkel C, Althoefer C, Finke J, Moser E. Computed tomography and 18F-FDG positron emission tomography for therapy control of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma patients: when do we really need FDG-PET?. *Ann Oncol* 2005; 16:1524-1529.
224. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use: Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1707-1723.
225. Reske SN. PET and restaging of malignant lymphoma including residual masses and relapse. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(Suppl 1):S89-S96.
226. Rhodes MM, Delbeke D, Whitlock JA, Martin, Kuttesch JF, Frangoul HA et al. Utility of FDG-PET/CT in follow-up of children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28:300-306.
227. Rigacci L, Castagnoli A, Carpaneto A, Carrai V, Vaggelli L, Matteini M. Can (18)F-FDG PET after first cycle chemotherapy predict the efficacy of therapy in Hodgkin's disease? *Haematologica* 2002; 87:ELT24.
228. Rodríguez-Vigil B, Gómez-León N, Pinilla I, Hernández-Maraver D, Coya J, Martín-Curto L. Positron emission tomography/computed tomography in the management of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Probl Diagn Radiol* 2006; 35:151-163.

229. Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G, Veit P, Bockisch A, Kuhl H. Staging and follow-up of gastrointestinal tumors with PET/CT. *Abdom Imaging* 2006; 31:25-35.
230. Rosso SM, De Bruin HG, Wu KL, Van Den Bent MJ. Diagnosis of neurolymphomatosis with FDG PET. *Neurology* 2006; 67:722-723.
231. Ruíz-Hernandez G, Scaglione C, Delgado-Bolton RC, Gutiérrez-García A, Madero L, Jiménez-Vicioso A et al. [Splenic and bone marrow increased (18)F-FDG uptake in a PET scan performed following treatment with G-CSF]. *Rev Esp Med Nucl* 2004; 23:124-126.
232. Sánchez-Salmón A, Nuñez R, Yeung H, Healey J, Macapinlac H. [FDG PET in a patient with pseudofractures from osteomalacia]. *Rev Esp Med Nucl* 2002; 21:34-35.
233. Sandherr M, von Schilling C, Link T, Stock K, von Bubnoff N, Peschel C et al. Pitfalls in imaging Hodgkin's disease with computed tomography and positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *Ann Oncol* 2001; 12:719-722.
234. Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, Nakagawa M, Chen T, Kaneko K et al. Clinical impact of whole body FDG-PET on the staging and therapeutic decision making for malignant lymphoma. *Ann Nucl Med* 2002; 16:337-345.
235. 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; 232:823-829.
236. Schiepers C, Filmont J-E, Czernin J. PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(Suppl 1):S82-S88.
237. Schilder R, Molina A, Bartlett N, Witzig T, Gordon L, Murray J et al. Follow-up results of a phase II study of ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma and mild thrombocytopenia. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19:478-481.
238. Schneider M. [Editorial]. *Oncologie* 2006; 8:311-312.
239. Schoder H, Meta J, Yap C, Ariannejad M, Rao J, Phelps ME et al. Effect of whole-body (18)F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med* 2001; 42:1139-1143.
240. Schot BW, Pruijm J, Van Imhoff GW, Sluiter WJ, Vaalburg W, Vellenga E. Predictive value of early 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in chemosensitive relapsed lymphoma. *Br J Haematol* 2003; 123:282-287.
241. Schwaiger M, Wieder H. Role of PET in lymphoma. *Chang Gung Med J* 2005; 28:315-325.
242. Shahar KH, Carpenter LS, Jorgensen J, Truong L, Baker K, Teh BS. Role of radiation therapy in a patient with primary pancreatic lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2005; 6:143-145.

243. Shapiro M, Yun M, Junkins-Hopkins JM, Vittorio CC, Schulman N, Saidman BH et al. Assessment of tumor burden and treatment response by 18F-fluorodeoxyglucose injection and positron emission tomography in patients with cutaneous T- and B-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:623-628.
244. Sharkey RM, Karacay H, Cardillo TM, Chang C-H, McBride WJ, Rossi EA et al. Improving the delivery of radionuclides for imaging and therapy of cancer using pretargeting methods. *Clin Cancer Res* 2005; 11(19 Pt 2):7109s-7121s.
245. Shih W-J, Ghesani N, Hongming Z, Alavi A, Schusper S, Mozley D. F-18 FDG positron emission tomography demonstrates resolution of non-Hodgkin's lymphoma of the parotid gland in a patient with Sjogren's syndrome: before and after anti-CD20 antibody rituximab therapy. *Clin Nucl Med* 2002; 27:142-143.
246. Shih YI, Chen PM, Chen PC. Lymphoma presenting as Sister Mary Joseph's nodule sparing intra-abdominal involvement. *Int J Hematol* 2006; 83:194.
247. Slaby J, Belohlavek O, Taborska K, Prochazka M, Trnny M, Klener P. [Predictive features of positron emission tomography after two cycles of induction therapy in malignant lymphoma]. *Cas Lek Cesk* 2002; 141:312-315.
248. Slaby J, Kozak T, Belohlavek O, Lang O. [The successful treatment of follicular lymphoma relaps performed by (90)Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin)]. *Trans Hematol* 2004; 10:112-113.
249. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006; 132:410-451.
250. Smolewski P. [Pathogenesis and treatment of Hodgkin's lymphoma - The state of art]. *Acta Haematol Pol* 2005; 36:22-40.
251. Solary E, Chatal JF. [Nuclear medicine and Hodgkin lymphomas]. *Med Nucl* 2002; 26:563-570.
252. Solomon B, McArthur GA, Cullinane C, Zalberg JR, Hicks RJ. Applications of positron emission tomography in the development of molecular targeted cancer therapeutics. *BioDrugs* 2003; 17:339-354.
253. 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; 19:414-419.
254. 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; 115:272-278.
255. Spaepen K, Mortelmans L. Evaluation of treatment response in patients with lymphoma using [18F]FDG-PET: differences between non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Q J Nucl Med* 2001; 45:269-273.

256. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, de Groot T et al. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13:1356-1363.
257. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Bormans G, Balzarini J, Verhoef G et al. [(18)F]FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [(18)F]FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:682-688.
258. Spaepen K, Stroobants S, Verhoef G, Mortelmans L. Positron emission tomography with [(18)F]FDG for therapy response monitoring in lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(Suppl 1):S97-105.
259. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Maertens J, Bormans G et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102:53-59.
260. Spence AM, Mankoff DA, Muzi M. Positron emission tomography imaging of brain tumors. *Neuroimaging Clin North Am* 2003; 13:717-739.
261. Srinivasan R, Filie A, Reynolds J, Chang R, Chow C, Schrumph DS et al. Positron emission tomography for lymphoma staging: tissue remains the issue. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:611-613.
262. Staak JO, Dietlein M, Engert A, Weihrauch MR, Schomacker K, Fischer T et al. [Hodgkin's lymphoma in nuclear medicine: Diagnostic and therapeutic aspects]. *Nuklearmedizin* 2003; 42:19-24.
263. Straus DJ. Treatment of early-stage nonbulky Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2006; 18:432-436.
264. Svoboda J, Andreadis C, Elstrom R, Chong EA, Downs LH, Berkowitz A et al. Prognostic value of FDG-PET scan imaging in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38:211-216.
265. Takami A, Hayashi T, Kita D, Nishimura R, Asakura H, Nakao S. Treatment of primary central nervous system lymphoma with induction of complement-dependent cytotoxicity by intraventricular administration of autologous-serum-supplemented rituximab. *Cancer Sci* 2006; 97:80-83.
266. Talbot JN, Montravers F, Grahek D, Vaylet C, Itti E, Peker C et al. [18F]-FDG positron imaging in clinical management of lymphoma patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 38:193-221.
267. Torizuka T, Zasadny KR, Kison PV, Rommelfanger SG, Kaminski MS, Wahl RL. Metabolic response of non-Hodgkin's lymphoma to 131I-anti-B1 radioimmunotherapy: evaluation with FDG PET. *J Nucl Med* 2000; 41:999-1005.
268. Toubai T, Ota S, Onodera M, Baba U, Fujisawa F, Miura Y et al. [Evaluation of bone marrow involvement by FDG-PET for refractory Hodgkin lympho-

- ma treated by unrelated allogeneic bone marrow transplantation]. *Rinsho Ketsueki* 2003; 44:446-450.
269. Toubai T, Tanaka J, Ota S, Mori A, Ibata M, Shono Y et al. Successful reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) for a patient with malignant lymphoma and an ileostomy. *Intern Med* 2005; 44:476-479.
270. Van Den Bossche B, Lambert B, De Winter F, Kolindou A, Dierckx RA, Noens L et al. 18FDG PET versus high-dose 67Ga scintigraphy for restaging and treatment follow-up of lymphoma patients. *Nucl Med Commun* 2002; 23:1079-1083.
271. Van der Hiel B, Pauwels EK, Stokkel MP. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part IIIa: Therapy response monitoring in breast cancer, lymphoma and gliomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127:269-277.
272. Van Spronsen DJ, Veldhuis GJ. New developments in staging and follow-up of patients with Hodgkin's lymphoma. *Neth J Med* 2003; 61:278-284.
273. Virgolini I, Patri P, Novotny C, Traub T, Leimer M, Fuger B et al. Comparative somatostatin receptor scintigraphy using In-111-DOTA-lanreotide and In-111-DOTA-Tyr(3)-octreotide versus F-18-FDG-PET for evaluation of somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy. *Ann Oncol* 2001; 12(Suppl 2):S41-S45.
274. Visvikis D, Ell PJ. Impact of technology on the utilisation of positron emission tomography in lymphoma: Current and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(Suppl 1):S106-S116.
275. Von Nida J, Randell P, Heenan P. Granulomatous mycosis fungoides with extensive chest wall involvement. *Australas J Dermatol* 2004; 45:42-46.
276. Wannesson L, Cavalli F, Zucca E. Primary pulmonary lymphoma: Current status. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005; 6:220-227.
277. Weber WA, Avril N, Schwaiger M. [Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology]. *Strahlenther Onkol* 1999; 175:356-373.
278. Weber WA. PET for response assessment in oncology: Radiotherapy and chemotherapy. *Br J Radiol* 2005; 78:42-49.
279. Weidmann E, Baican B, Hertel A, Baum RP, Chow KU, Knupp B et al. Positron emission tomography (PET) for staging and evaluation of response to treatment in patients with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1999; 34:545-551.
280. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, Ansen S, Dietlein M, Bischoff S et al. Thoracic positron emission tomography using (18)F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood* 2001; 98:2930-2934.
281. Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, Dietlein M, Scheidhauer K, Krug B et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2002; 81:20-25.



282. Wehrauch MR, Dietlein M, Schicha H, Diehl V, Tesch H. Prognostic significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:15-22.
283. Weiner RE, Thakur ML. Radiolabeled peptides in oncology: Role in diagnosis and treatment. *BioDrugs* 2005; 19:145-163.
284. Wickmann L, Luders H, Dorffel W. [18-FDG-PET-findings in children and adolescents with Hodgkin's disease: retrospective evaluation of the correlation to other imaging procedures in initial staging and to the predictive value of follow up examinations]. *Klin Padiatr* 2003; 215:146-150.
285. Windorbska W, Lewandowska A. [Positron emission tomography - The new diagnostic tool in oncology]. *Nowotwory* 2004; 54:50-53.
286. Wohrer S, Chott A, Drach J, Puspok A, Hejna M, Hoffmann M et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. *Ann Oncol* 2006; 17:780-784.
287. Wooldridge JE, Link BK. Post-treatment surveillance of patients with lymphoma treated with curative intent. *Semin Oncol* 2003; 30:375-381.
288. Wright CD, Kessler KA. Surgical treatment of thymic tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 17:20-26.
289. Yahalom J. Transformation in the use of radiation therapy of Hodgkin lymphoma: new concepts and indications lead to modern field design and are assisted by PET imaging and intensity modulated radiation therapy (IMRT). *Eur J Haematol Suppl* 2005; 66:90-97.
290. Yamamoto Y, Tsujimoto M, Konoike Y, Nakamine H, Morii T, Kimura H. Richter's syndrome presenting as a nasal lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:1919-1923.
291. Yamane T, Daimaru O, Itoh S, Nagata T, Yoshiya K, Itoh S et al. [FDG-PET on the day after first chemotherapy in malignant lymphoma]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2002; 62:839-842.
292. Yamane T, Daimaru O, Ito S, Yoshiya K, Nagata T, Ito S et al. Decreased 18F-FDG uptake 1 day after initiation of chemotherapy for malignant lymphomas. *J Nucl Med* 2004; 45:1838-1842.
293. Yokohama A, Tsukamoto N, Uchiumi H, Handa H, Matsushima T, Karasawa M et al. Durable remission induced by rituximab-containing chemotherapy in a patient with primary refractory Burkitt's lymphoma. *Ann Hematol* 2004; 83:120-123.
294. Ypma PF, Wijermans PW, Koppen H, Smith PAES. Paraneoplastic cerebellar degeneration preceding the diagnosis of Hodgkin's lymphoma. *Neth J Med* 2006; 64:243-247.
295. Yun M, Kim W, Adam LE, Alnafisi N, Herman C, Alavi A. F-18 FDG uptake in a patient with psoriatic arthritis: imaging correlation with patient symptoms. *Clin Nucl Med* 2001; 26:692-693.
296. Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2003; 361:943-951.

297. Zijlstra JM, Hoekstra OS, Raijmakers PG, Comans EF, van der Hoeven JJ, Teule GJ et al. 18FDG positron emission tomography versus 67Ga scintigraphy as prognostic test during chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2003; 123:454-462.
298. 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; 91:522-529.
299. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol* 1999; 10:1181-1184.
300. Zinzani PL, Chierichetti F, Zompatori M, Tani M, Stefoni V, Garraffa G et al. Advantages of positron emission tomography (PET) with respect to computed tomography in the follow-up of lymphoma patients with abdominal presentation. *Leuk Lymphoma* 2002; 43:1239-1243.
301. Zinzani PL, Fanti S, Battista G, Tani M, Castellucci P, Stefoni V et al. Predictive role of positron emission tomography (PET) in the outcome of lymphoma patients. *Br J Cancer* 2004; 91:850-854.
302. Zinzani PL. Lymphoma: Diagnosis, staging, natural history, and treatment strategies. *Semin Oncol* 2005; 32(Suppl 1):S4-S10.



Precio: 6 €



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO

[www.msc.es](http://www.msc.es)