

GUÍA DE GELTAMO

PET-TC EN LINFOMAS



Esta guía de práctica clínica ha sido realizada por GELTAMO (Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea) y cuenta con el aval científico de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.



Secretaría Científica de GELTAMO
c/ Aravaca Nº 12 1ºB
28040 Madrid
sc@geltamo.com
Tel. (34) 91 319 57 80 - Fax (34) 91 391 33 83

© de la información: los autores
© de la edición: Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Diseño, Composición y Maquetación:
Treelogy Medical Marketing S.L. (2020)

Impreso en España / Printed in Spain
ISBN: 978-84-09-25469-9
Depósito Legal: M-29777-2020

COORDINACIÓN:

- **Dra. Mónica Coronado Poggio.**
Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- **Dr. Carlos Grande García.**
Departamento de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Madrid.

AUTORES:

- **Dra. Sara Alonso Álvarez.**
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.
- **Dra. María Dolores Caballero Barrigón.**
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. IBSAL, Instituto Biosanitario de Salamanca.
- **Dra. Montserrat Cortés Romera.**
Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Bellvitge. IDIBELL, Barcelona.
- **Dr. Ramón García Sanz.**
Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.
- **Dra. Ana Cristina Hernández Martínez.**
Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
- **Dra. Emilia Pardal de la Mano.**
Servicio de Hematología. Hospital Virgen del Puerto, Plasencia.
- **Dra. María Pilar Sarandeses Fernández.**
Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
- **Dra. Amanda Rotger Regi.**
Servicio de Medicina Nuclear. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
- **Dr. Xavier Setoain Perego.**
Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínic, Barcelona. Centros de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Barcelona.
- **Dr. Marc Simó Perdigó.**
Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

BMO:	biopsia de médula ósea	MBq:	megabecquerelio
CIPR:	Comisión Internacional de Protección Radiológica	mCi:	milicurio
CIV:	contraste intravenoso	mGy:	miligray
DM:	diabetes mellitus	mSy:	milisievert
DS:	<i>Deauville Score</i>	MO:	médula ósea
E:	especificidad	NF:	no favorable
EANM:	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>	PET:	tomografía por emisión de positrones
EMR:	enfermedad mínima residual	PET-TC:	tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada
F:	favorable	QT:	quimioterapia
FDG:	2-[¹⁸ F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa	RC:	respuesta completa
GLT:	glicolisis lesional total	RG:	respuesta global
GLUT:	proteínas transportadoras de glucosa	RI:	respuesta inmune
IFRT:	<i>involved field radiation therapy</i>	RM:	resonancia magnética
IHP:	<i>International Harmonization Project</i>	RMC:	respuesta metabólica completa
IMC:	índice de masa corporal	RMP:	respuesta metabólica parcial
IMID:	inmunomoduladores	RT:	radioterapia
INRT:	<i>involved node radiation therapy</i>	S:	sensibilidad
iPET:	PET intermedia o interina	SG:	supervivencia global
ISRT:	<i>involved site radiation therapy</i>	SLE:	supervivencia libre de evento
IV:	intravenoso	SLEnf:	supervivencia libre de enfermedad
LBM:	<i>lean body mass</i> (masa magra)	SLP:	supervivencia libre de progresión
LDCGBPM:	linfoma de células grandes B primario mediastínico	SNC:	sistema nervioso central
LDCGB:	linfoma difuso de células grandes B	SUL:	<i>standardized uptake normalized by lean body mass</i>
LDH:	lactato deshidrogenasa	SUV:	<i>standardized uptake value</i> (valor estandarizado de captación)
LF:	linfoma folicular	TAPH:	trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
LH:	linfoma de Hodgkin	TCbd:	tomografía computarizada de baja dosis
LHc:	linfoma de Hodgkin clásico	TCdx:	tomografía computarizada diagnóstica de alta dosis
LNPLN:	linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular	VEB:	virus de Epstein-Barr
LNH:	linfoma no Hodgkin	VGT:	volumen glicolítico tumoral
LPM:	linfoma primario de mama	VMT:	volumen metabólico tumoral
LPO:	linfoma primario óseo	VOI:	<i>volume of interest</i>
LPT:	linfoma primario testicular	VT:	volumen tumoral
LPSNC:	linfoma primario de sistema nervioso central		
LSN:	límite superior de la normalidad		
LYRIC:	<i>Lymphoma Response to Immunomodulatory therapy Criteria</i>		

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	11
2. ASPECTOS TÉCNICOS DE LA REALIZACIÓN DE LA PET-TC.....	13
2.1. Introducción de la técnica.....	13
2.2. Procedimiento específico de la exploración	13
2.2.1. Instrucciones y preparación del paciente	13
- Situaciones especiales:	
DM, embarazo, lactancia e insuficiencia renal.....	14
- Recomendaciones para optimizar imágenes:	
sedantes, grasa parda	15
2.2.2. Radiofármaco. Dosis y administración	16
2.2.3. Protocolos de adquisición.....	16
- Uso de contrastes intravenosos y agentes orales	17
2.2.4. Reconstrucción de las imágenes	18
- Parte PET.....	18
- Parte TC.....	18
2.3. Análisis de las imágenes.....	18
- Definición de los volúmenes de interés y medidas de captación tumoral.....	19
- Métodos para calcular la carga tumoral.....	20
- Evaluación de la captación hepática y mediastínica	21
2.4. Realización del informe	22
2.5. Dosimetría.....	23
2.6. Planificación de radioterapia.....	24
2.7. Certificación de equipos y controles de calidad	25
2.8. Puntos clave y recomendaciones	26
3. INTERPRETACIÓN DE LOS ESTUDIOS PET-TC-FDG	29
3.1. Introducción.....	29
3.2. Estadificación	29

3.3. Valoración de la respuesta a la terapia.....	31
- Análisis visual	32
- Análisis semicuantitativo	33
3.4. Grados de respuesta.....	34
- Criterios LYRIC	35
3.5. Puntos clave y recomendaciones	36
4. PET-TC EN EL LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B	39
4.1. Introducción	39
4.2. Estadificación inicial	39
4.2.1. Extensión de la enfermedad y estratificación del riesgo	39
4.2.2. Indicación de estudio de MO en la era PET	40
4.2.3 Valor de los índices metabólicos ($SUV_{máx}$, VMT, VGT) en la estadificación.....	41
4.3. PET intermedia (iPET).....	43
4.3.1. Valor pronóstico	43
4.3.2. Tratamiento adaptado	44
- Desescalada.....	44
- Escalada	44
4.4. PET en la evaluación final (PETf).....	45
4.5. PET en la valoración pretrasplante	46
4.6. PET en el seguimiento	47
4.7. PET en situaciones especiales.....	48
4.7.1. Linfoma mediastínico primario	48
4.7.2. Linfomas de origen extranodal	49
- LPSNC	49
- LPT	49
- LPM	49
- LPO.....	49
4.8 Puntos clave y recomendaciones	51

5. PET-TC EN EL LINFOMA FOLICULAR	55
5.1. Introducción.....	55
- Grado de captación de ¹⁸ F-FDG.....	55
5.2. Estadificación inicial	56
5.3. Pronóstico.....	57
- Impacto del volumen metabólico tumoral en el pronóstico.....	57
5.4. Valoración de la respuesta al tratamiento (PETf)	58
5.5. PET intermedia (iPET).....	60
5.6. Seguimiento	60
5.7. Utilización de la PET previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos...	60
5.8. Puntos clave y recomendaciones	61
6. PET-TC EN EL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO	63
6.1. Introducción.....	63
6.2. Estadificación inicial	64
6.2.1. Valor de la PET basal.....	64
6.3. Valor de la PET en la respuesta terapéutica	65
6.3.1. PET intermedia (iPET).....	65
6.3.2. PET al final tratamiento (PETf)	66
6.4. PET en el seguimiento	66
6.5. Puntos clave y recomendaciones	67
7. PET-TC EN EL LINFOMA DE CÉLULAS T	69
7.1. Introducción.....	69
7.2. Estadificación inicial.....	70
- Extensión de la enfermedad y estratificación del riesgo.....	70
- Indicación de estudio de médula ósea.....	71
- PET-TC y VMT	72
7.3. PET-TC intermedia (iPET).....	73
7.4. PET-TC al final del tratamiento (PETf)	74
7.5. Puntos clave y recomendaciones.....	75

8. PET-TC EN EL LINFOMA DE HODGKIN	77
8.1. Introducción.....	77
8.2. Valor de la PET-TC en la estadificación	77
8.2.1. Estratificación convencional	77
8.2.2. La PET-TC como nuevo factor de riesgo	79
8.2.3. Estudio de médula ósea en la era PET	80
8.3. PET Intermedia.....	81
8.3.1. Valor pronóstico	81
8.3.2. Terapias adaptadas.....	82
- LH en estadio precoz.....	82
- LH en estadio avanzado.....	84
8.4. PET al final del tratamiento	85
8.5. PET en la recaída y en la valoración pretrasplante	86
8.6. PET-TC e inmunoterapia	87
8.7. Utilidad e indicaciones en el seguimiento	88
8.8. Puntos clave y recomendaciones	88
9. APÉNDICE: SISTEMA GRADE	91
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93



La aplicación de la tomografía por emisión de positrones (PET) ha supuesto una revolución en la evaluación por técnicas de imagen de los linfomas. La PET combinada con la tomografía computarizada (PET-TC) constituye la metodología estándar para la estadificación y la evaluación de la respuesta de la mayoría de los linfomas.

Desde que se dispone de la PET-TC ha habido una avalancha de información sobre su utilización en la estadificación, en la valoración de la respuesta al tratamiento intermedia y final, y sobre los cambios de estrategia terapéutica según sus hallazgos.

En 2007 se publicaron los criterios de evaluación de los linfomas basados en la utilización de la PET, y fueron internacionalmente aceptados. Estos criterios asumían la mayor sensibilidad (S) y especificidad (E) de la PET sobre la TC, y su mayor logro fue eliminar el concepto de remisión completa incierta. Tras varios años de trabajo, en 2014 se publicaron las recomendaciones consensuadas de Lugano, en las que se incorpora la escala de Deauville y que establece definitivamente la PET-TC como la técnica de evaluación recomendada en todos los linfomas ávidos por 2-[¹⁸F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG).

Son innumerables los aspectos controvertidos que ha despertado el empleo de la PET-TC, y los matices de su interpretación y aplicabilidad en los diferentes subtipos de linfoma. Las estrategias adaptadas a la respuesta evaluada por PET pueden mejorar los resultados de los tratamientos, pero no están estandarizadas y siguen siendo muy discutidas. Las técnicas de evaluación del volumen metabólico tumoral (VMT) están abriendo un nuevo campo en la estratificación de los linfomas, pero tampoco están todavía estandarizadas. Los nuevos fármacos y terapias inmunológicas están modificando los patrones de respuesta y suponen un nuevo reto en la interpretación de las imágenes.

Por tanto, son muchas las incertidumbres y los retos, y de ahí que la revisión sistemática de la literatura y el consenso entre especialistas en Medicina Nuclear y Hematología sean necesarios para elaborar una serie de recomendaciones prácticas que faciliten la aplicabilidad de la PET-TC en el abordaje diario de los linfomas.

Para ello se han reunido un grupo de médicos nucleares y hematólogos con formación y experiencia en la evaluación por PET-TC de los linfomas, con el fin de realizar una revisión sistemática de los datos publicados sobre los procedimientos técnicos, la estadificación, la valoración pronóstica de la PET intermedia (iPET) y final (PETf) y la aplicabilidad de las nuevas técnicas como el VMT en los diferentes subtipos de linfoma. Para llevarlo a cabo se hizo una búsqueda sistemática de artículos en inglés en PubMed, incluyendo los datos publicados hasta noviembre de 2019. La búsqueda incluyó también comunicaciones a los congresos internacionales más importantes relacionados con la

especialidad (ASH, ASCO, EHA, Lugano). Las discusiones iniciales del grupo de expertos se iniciaron en octubre de 2017 y el consenso final se cerró en diciembre de 2019. En cada uno de los capítulos se ofrece un resumen de los aspectos más relevantes y, siempre que es aplicable, el grado de recomendación y el nivel de evidencia aplicando el sistema GRADE. Es importante tener en cuenta que la implantación de las modalidades de imagen no siempre va precedida de ensayos clínicos aleatorizados, y por ello la calidad de la evidencia en el sistema GRADE puede no ser alta, aunque el grado de recomendación sí. El manuscrito final ha sido revisado y aprobado por todos los autores y por el Comité Científico de GELTAMO.

En definitiva, el objetivo de la presente guía es proporcionar a los profesionales implicados en el cuidado de los pacientes con linfoma una serie de recomendaciones sobre la aplicabilidad de la PET-TC en la estadificación y valoración de la respuesta de los diferentes subtipos de linfoma, así como de las perspectivas de las nuevas tecnologías en este campo. El grupo GELTAMO dispone de guías específicas para el manejo de cada uno de los subtipos más relevantes de linfoma, para las que la presente guía será el complemento para todo lo referente a la evaluación por imagen.

Dra. Amanda Rotger Regi y Dra. Ana Cristina Hernández Martínez

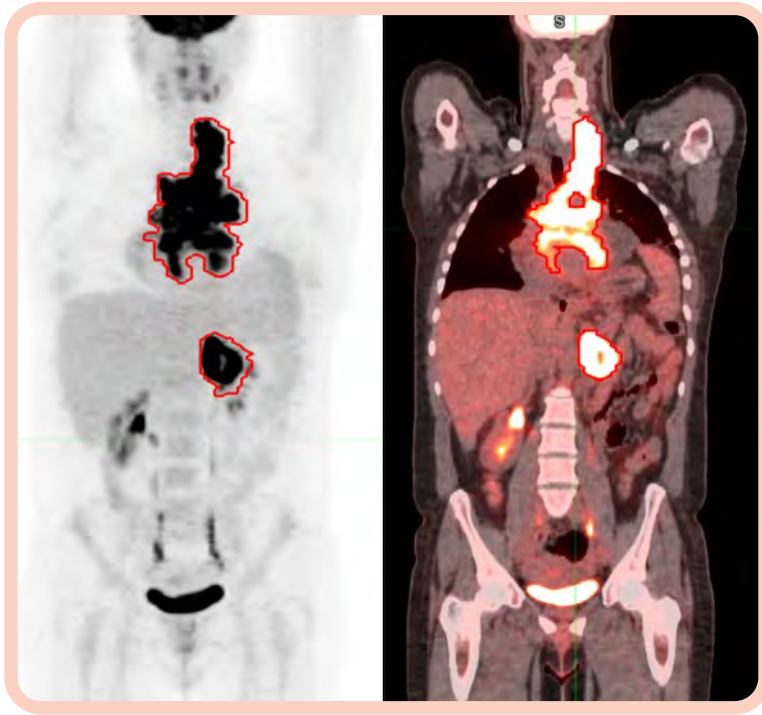


Figura 1

Contornos de VMT en estudio PET (volumétrico) y en estudio de fusión PET/TC (corte coronal) de un paciente con linfoma. Cortesía de la Dra. Amanda Rotger.

2.1. Introducción de la técnica

La PET con FDG ha demostrado ser una técnica de imagen funcional no invasiva esencial en la valoración de la mayoría de los subtipos de linfomas. La PET-TC ha reemplazado a la PET en solitario, coregistrando la información funcional y morfológica en una misma prueba diagnóstica.

Existe gran cantidad de evidencia científica que confirma su utilidad en la estadificación inicial y en la monitorización terapéutica, y ha modificado significativamente el manejo de los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH).

La obtención de imágenes PET se basa en la unión de isótopos emisores de positrones a fármacos o sustratos biológicos que actúan como vehículo para marcar los procesos fisiopatológicos del organismo. La FDG es el radiotrazador más extendido en la práctica clínica, y permite conocer el índice glicídico celular. La FDG es transportada a las células

por las proteínas transportadoras de glucosa (GLUT) y fosforilada en su interior. Al ser un análogo de la glucosa, no puede ser completamente defosforilada y queda atrapada en el interior celular.

La FDG presenta un acúmulo preferente en las células tumorales, porque necesitan un mayor aporte de nutrientes que las células normales por su metabolismo aumentado y su rápida proliferación celular. También las células tumorales se han relacionado con un mayor número de transportadores específicos de membrana GLUT, y con un aumento de la expresión de la enzima *hexoquinasa*. Se debe tener en cuenta que no solo las células tumorales tienen aumentada la captación de FDG, también las células inflamatorias activadas presentan alta tasa de actividad glicolítica, probablemente debido a la sobreexpresión de GLUT en macrófagos, neutrófilos y linfocitos.

Actualmente conocemos que casi todos los subtipos de linfoma muestran avidez por este radiotrazador².

2.2. Procedimiento específico de la exploración

2.2.1. Instrucciones y preparación del paciente

En la solicitud de la PET-TC el médico peticionario deberá incluir información médica para demostrar su necesidad, al menos el diagnóstico o sospecha de diagnóstico y las preguntas que quieran ser contestadas. Es aconsejable conocer el tipo de linfoma, los sitios afectos, la historia oncológica y las comorbilidades relevantes, como la existencia de diabetes mellitus (DM).

Los pacientes deben permanecer en ayunas un período mínimo de 4-6 horas antes de la inyección de la FDG, con una adecuada hidratación.

El día de la prueba no deben tomar café, caramelos, ni masticar chicle. No es aconsejable realizar ejercicio intenso por lo menos 6 horas antes del estudio PET-TC, y preferiblemente durante las 24 horas previas.

Pueden tomar la medicación prescrita, a excepción de los corticoides, que deben ser retirados o administrados siempre después del estudio PET-TC. Esto es debido al efecto metabólico de los corticoides, que pueden exacerbar las hiperglicemias en pacientes diabéticos o pueden desarrollar diabetes secundaria a su uso, y también debido al efecto antiinflamatorio de los corticoides en los linfomas, que disminuye la captación de la ¹⁸F-FDG por parte de las células inflamatorias³.

La nutrición parenteral y los sueros glucosados deberán ser interrumpidos al menos 4 horas antes de la inyección de la FDG.

El nivel de glucosa en sangre debe medirse antes de la administración de la FDG, y debe ser menor a 200 mg/dl. Si resulta superior, existen varias maniobras para disminuir la glucemia, como recomendar al paciente hidratarse y caminar, administrar suero salino

fisiológico o administrar insulina (preferiblemente insulina de acción rápida y 4 horas antes de la dosis de FDG). En caso de mantenerse la hiperglucemia, se deben considerar las circunstancias del paciente y se podrá retrasar el estudio.

Se recomienda que el paciente evite el frío y espere en un lugar cálido y tranquilo 30-60 minutos antes de la administración de la FDG⁴.

Situaciones especiales: diabetes mellitus, embarazo, lactancia e insuficiencia renal

Diabetes mellitus (DM)

Los pacientes con DM tipo II deben continuar tomando los antidiabéticos orales. Si se fuera a administrar contraste intravenoso (IV), debe interrumpirse la toma de metformina en el momento de realizar la PET-TC y 48 horas después.

En pacientes con DM tipo I o insulino dependientes, dependerá del tipo de insulina que se administre (de acción rápida, corta, intermedia o larga):

- Aquellos que usen insulina de acción rápida o corta es recomendable programarlos al final de la mañana, siendo aconsejable que tomen un desayuno ligero junto a la insulina a primera hora. La FDG debe ser inyectada no antes de 4 horas después de la administración de insulina de acción rápida o 6 horas tras la inyección de insulina de acción corta.
- Aquellos que usen insulina de acción intermedia y/o larga, es recomendable programarlos al principio de la mañana.
- No se recomienda la administración de FDG el mismo día de la inyección de insulina de acción intermedia y/o de acción prolongada.
- En pacientes con infusión continua de insulina, la bomba de insulina debe ser cerrada al menos 4 horas antes de la administración de la FDG⁴.

Embarazo

En una paciente conocida o con sospecha de estar embarazada, se realizará el estudio PET-TC siempre que los beneficios tengan más peso que los posibles daños para el feto.

La Comisión Internacional de Protección Radiológica (CIPR) informa que para un paciente adulto la administración de 259 MBq (7 mCi) de FDG da como resultado una dosis de radiación absorbida de 4,7 mGy al útero no grávido^{4,5}.

Lactancia

La CIPR no recomienda la interrupción de la lactancia después de la administración de FDG, ya que es escasa la cantidad de FDG excretada por la leche. Sin embargo, se

sugiere que el contacto entre la madre y el niño sea limitado hasta 12 horas después de la inyección de FDG para reducir la dosis de radiación que el niño recibe^{4,5}.

Insuficiencia renal

No existe contraindicación para realizar la PET-TC con FDG en pacientes con insuficiencia renal, aunque debemos tener en cuenta que la calidad de la imagen puede ser subóptima y propensa a errores en la interpretación⁶.

Recomendaciones para optimizar imágenes: sedantes, grasa parda, captación cardiaca

- La administración rutinaria de sedantes como las benzodiacepinas en pacientes adultos no está justificada. Pueden tenerse en cuenta en casos de claustrofobia si va a facilitar la realización de la prueba, o para disminuir la captación muscular en caso de pacientes con tumores de cabeza y cuello.
- Para disminuir la captación de grasa parda se pueden usar fármacos como diazepam o propranolol⁷.
- Para disminuir la captación cardiaca, en casos donde el paciente es referido para estudio de lesión miocárdica o próxima, se deben facilitar recomendaciones dietéticas, que consisten en una dieta baja en carbohidratos y rica en grasa y proteínas durante las 24 horas antes del estudio, o al menos en la última comida antes de comenzar ayuno prolongado (mínimo de 6 horas, siendo preferible de 12 horas). Se puede administrar también heparina sódica intravenosa (50 UI/kg) unos 15 minutos antes de la administración del radiotrazador para frenar la captación miocárdica⁸.

2.2.2. Radiofármaco. Dosis y administración

- Producto: 2-[¹⁸F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG).
- Dosis/actividad: En adultos, 3,7-5 MBq/kg (hasta un máximo de 530 MBq en pacientes por encima de 90 kg). En niños se siguen las recomendaciones de la *European Association of Nuclear Medicine (EANM)*⁹.
- Administración: Intravenosa. Es recomendable usar un sistema de válvula de tres vías para administrar la FDG y lavar con solución salina fisiológica. Se evitará la administración a través de catéteres y dispositivos permanentes.

2.2.3. Protocolos de adquisición

- Se realizará en primer lugar un topograma o scout, a continuación una TC y por último la PET.
- Se recomienda comenzar la adquisición de las imágenes a los 60 minutos de la inyección de la FDG (rango 55-75 min), con un tiempo de adquisición por cama de entre 2-5 minutos (generalmente 3 minutos por cama) en función de la actividad administrada, el peso del paciente y la S del equipo PET.
- En la mayoría de los casos, el estudio PET-TC se realiza en decúbito supino desde la base del cráneo al tercio medio de fémures (PET-TC estándar).
- Se valorará incluir calota y/o extremidades en función de la localización y tipo de linfoma (por ejemplo, en los linfomas cutáneos y en los linfomas LNH de células T).
- Generalmente el paciente se coloca con los brazos hacia arriba y apoyados sobre la cabeza, salvo en patologías localizadas en región de cabeza y cuello, cerebrales, o si no puede mantener la posición.
- El componente TC puede ser tanto de baja dosis (TCbd) para corrección de atenuación y correlación anatómica, como de alta dosis para diagnóstico en los casos necesarios (TCdx) con o sin contraste intravenoso (CIV). Existe todavía controversia en el tema de si es necesario y cuándo realizar una PET-TC estándar donde la TC sea de baja dosis y se use para corrección de atenuación y para localización anatómica de las lesiones vistas en PET, o una PET-TC con un TCdx con CIV para obtener imágenes de mayor calidad diagnóstica.
- Para establecer los parámetros de adquisición del TC se deben aplicar los límites de dosis locales o nacionales específicos. En general, los parámetros de TC deben permitir obtener la información diagnóstica necesaria con la mínima exposición para el paciente. En caso de realizar un TCdx, los parámetros del TC se elegirán de acuerdo con las pautas de las guías clínicas o del médico responsable.

En los casos en los que las lesiones del linfoma en la PET inicial no presenten afinidad por la FDG, o bien la afinidad sea escasa, es aconsejable continuar con un TC diagnóstico con CIV¹⁰.

Uso de contrastes intravenosos y agentes orales

Dependiendo del contexto clínico, puede ser útil el uso de agentes de contraste oral o CIV.

Varios estudios han comparado los hallazgos de la PET-TC con y sin CIV¹¹⁻¹³ observando alta concordancia entre los hallazgos de la TCbd y los de la TCdx con CIV (Kappa 0,9).

Igualmente, se ha demostrado que la PET-TC con TCbd es más precisa que la TCdx con CIV, con mayor S para la afectación ganglionar y extraganglionar¹⁴. Aun así, una TCdx con CIV permite una mejor delineación de las adenopatías abdominales, puede detectar la presencia de compresión/trombosis vascular de los vasos centrales/mediastínicos, mejora la delineación tumoral en la planificación de radioterapia (RT) y permite mediciones más precisas en el seno de ensayos clínicos¹⁴. No se recomienda de forma sistemática realizar una TCdx con CIV en todos los pacientes; no obstante, si se hace es aconsejable hacerlo de forma conjunta como PET-TC con TCdx con CIV.

Para la administración de CIV debe conocerse la función renal únicamente en los pacientes con riesgo de nefrotoxicidad, por lo que sería necesario comprobar niveles de creatinina o filtrado glomerular en los pacientes de edad mayor de 60 años, con antecedentes de enfermedad renal preexistente o deterioro, DM, HTA o uso de metformina.

Los pacientes con alto riesgo de nefrotoxicidad son aquellos con creatinina >1,5 mg/dl y/o filtración glomerular <60 ml/min⁴.

- Si la función renal es subóptima y se requiere un examen PET-TC con administración de CIV, se puede iniciar el protocolo para la prevención de la nefrotoxicidad (hidratación y N-acetilcisteína).
- En pacientes con reacciones adversas a agentes de contraste la premedicación reduce el riesgo de anafilaxia recurrente, pero en pacientes con antecedentes de reacción severa es preferible una TC sin CIV.

El contraste oral gastrointestinal puede ser administrado para mejorar la visualización del tracto gastrointestinal en la TC (a menos que no sea necesario para la indicación clínica o esté contraindicado). Hoy en día, el agua o contraste basado en agua se utilizan a menudo como un agente de contraste intraluminal, ya que proporciona una mejor calidad de imagen y disminuye la probabilidad de artefactos en la imagen PET.

2.2.4. Reconstrucción de las imágenes

Parte PET

La reconstrucción iterativa es la preferida hoy en día y ha desplazado a los modelos de retroproyección filtrada empleados en el pasado. Los parámetros de reconstrucción van a depender del modo de adquisición empleado, del tipo de escáner y del objetivo del estudio. Se considera buena práctica clínica el realizar reconstrucciones con y sin corrección de atenuación de cara a poder obviar posibles artefactos derivados de la corrección de atenuación con TC. Las imágenes reconstruidas se mostrarán en el plano transaxial, coronal y sagital, así como en una imagen volumétrica de máxima intensidad⁴.

Parte TC

Si se trata de una TC diagnóstica, los parámetros deberán acordarse en función de una guía específica o ceñirse a las recomendaciones de la sociedad nacional de radiodiagnóstico. Los datos adquiridos normalmente son reconstruidos mediante retroproyección filtrada, aunque existen nuevos métodos de reconstrucción iterativa, si es que están disponibles en el equipo. Los valores de atenuación son normalizados a la densidad del agua (μ_{agua}) para asignar un valor numérico independiente del dispositivo empleado.

$$\text{Valor TC} = \text{Unidades Hounsfield} = 1.000 (\mu - \mu_{\text{agua}}) / \mu_{\text{agua}}$$

Los equipos actuales tienen una resolución espacial elevada en todas las direcciones, lo que permite obtener imágenes de alta calidad tanto en el plano coronal como en el sagital. Además, el post-procesado con representación de volumen y proyecciones de máxima intensidad se van a beneficiar de usar imágenes de TC con un procesado de alta calidad⁴.

2.3. Análisis de las imágenes

Se debe poder visualizar la imagen de PET corregida y la no corregida, lo cual es especialmente útil de cara a la identificación de artefactos causados por implantes metálicos, administración de contraste o movimientos del paciente. En todos los cortes, se debe poder obtener información de tamaño y grado de captación del radiofármaco. Las imágenes deben poder visualizarse en monitores homologados y archivados en un sistema PACS aprobado en formato DICOM.

El análisis de las PET-TC se basa fundamentalmente en el análisis visual, que será comentado con detalle en el capítulo siguiente.

Definición de los volúmenes de interés y medidas de captación tumoral

El SUV (*standardized uptake value*) es una medida de la captación de FDG, normalizada en base a la distribución en un volumen. La mayoría de los estudios publicados hacen referencia al SUV (normalizado al peso del paciente), sin embargo, el SUV normalizado a la masa magra (*Lean Body Mass*, LBM), el SUL, es la medida recomendada para cuantificar la captación de FDG. Su cálculo se deriva de la siguiente fórmula, que a su vez puede ser corregida en función de la SUL_{glu} .

$$\text{SUL} = \frac{\text{Actividad de VOI (KBq/ml) / actividad administrada (MBq)}}{\text{LBM (Kg)}}$$

$$\text{SUL}_{\text{glu}} = \frac{\text{Actividad de VOI (KBq/ml) x gluc. plasma (mmol/l) / actividad administrada (MBq)}}{\text{LBM (Kg)}} \times 5$$

El LBM se calcula de acuerdo a las fórmulas LBM^H y LBM^M para hombres y mujeres respectivamente, donde el IMC es el índice de masa corporal (peso/altura², medido en Kg y m).

$$\text{LBM}^{\text{H}} (\text{Kg}) = \frac{9,270 \times \text{peso}}{6,680 + 216 \times \text{IMC}}$$

$$\text{LBM}^{\text{M}} (\text{Kg}) = \frac{9,270 \times \text{peso}}{8,780 + 244 \times \text{IMC}}$$

Se prefiere el uso del SUL en los estudios de evaluación de respuesta al tratamiento sobre todo cuando existe una gran variación en el peso del paciente durante el tratamiento⁴.

El SUV_{peak} y SUL_{peak} representan la actividad tumoral máxima dentro de un *volume of interest* (VOI) de 1 cm³ en la parte más activa del volumen del tumor. A diferencia del SUV_{max} y del SUL_{max}, se ve menos afectado por algunos parámetros de calidad de imagen como el ruido y no depende tanto de la delimitación tumoral, por lo que se obtiene una mejor reproducibilidad intrapaciente que con el SUV_{max}^{15,16}.

Recientemente se han descrito parámetros que reflejan la carga tumoral basados en la imagen PET, como son el VMT y el VGT (volumen glicolítico tumoral). El VMT representa la suma de todas las lesiones tumorales con captación de FDG expresado en centímetros cúbicos o mililitros. El VGT se calcula multiplicando el SUV_{medio} del VOI segmentado por el VTM, representando un índice que incluye el volumen del tumor y la captación promedio dentro de la totalidad del tumor. Numerosos estudios realizados en cohortes retrospectivas o en subanálisis de ensayos prospectivos han demostrado que el VMT y/o el VGT se asocian a la supervivencia libre de progresión (SLP) y en algunos a la supervivencia global (SG) en distintos subtipos de linfoma¹⁷. El VMT surge como un parámetro pronóstico muy robusto, independientemente del método empleado para su cálculo. Sin embargo, los valores de VMT_{medio} o los puntos de corte óptimos para diferenciar grupos de alto y bajo riesgo varía dependiendo de la población estudiada (extensión de la enfermedad, pronóstico inicial, etc.) y del método de análisis empleado. Es importante estandarizar la metodología para calcular la carga tumoral de cara a validar estos parámetros e incluirlos en el manejo del paciente¹⁷.

Heterogeneidad tumoral

Las variaciones en el fenotipo y genotipo de los tumores influyen de manera importante en la respuesta al tratamiento, incluso dentro de un mismo paciente. Muy recientemente, se han estudiado algoritmos cuantitativos extrayendo diferentes características de la imagen PET-TC para definir la heterogeneidad dentro del tumor. En este contexto surge el concepto de radiómica, que intenta analizar de manera cuantitativa las características de un volumen tumoral a partir de la imagen^{18,19}. Existen trabajos prometedores realizados sobre estudios PET-TC de pacientes con linfomas que estudian la asociación entre las características de textura y los diferentes índices morfológicos con la evolución clínica²⁰.

Métodos para calcular la carga tumoral en PET-TC

El objetivo de la segmentación lesional es poder contornear las lesiones en la imagen PET de la manera más exacta, de cara a obtener medidas de volumen y de parámetros metabólicos. Recientemente se han publicado unas recomendaciones para estandarizar el cálculo los volúmenes tumorales en PET-TC, con el objetivo de validar esta herramienta en la práctica clínica¹⁷.

Inicialmente habrá que identificar cuáles son las lesiones consideradas malignas y cuáles se atribuyen a lesiones benignas/captación fisiológica. Esto se debe realizar bajo la supervisión de un lector experimentado. Una vez reconocidas las lesiones, es necesario establecer un criterio que nos permita delinearlas de manera eficaz y reproducible. A diferencia de los tumores sólidos, en el caso de los linfomas la segmentación resulta especialmente compleja por el alto número de lesiones de pequeño tamaño en distintos órganos que pueden existir en un mismo paciente. De hecho, de cara a simplificar se ha propuesto dividir las lesiones en las siguientes categorías en la valoración del VMT/VGT en linfoma: adenopatías con elevada captación de FDG, captaciones focales en el bazo, captación difusa en el bazo (superior al parénquima hepático) en ausencia de cambios reactivos en la médula ósea (MO) y captaciones focales en la MO. Los autores de esta propuesta excluyen la captación difusa de MO por los falsos positivos/negativos que pueden acontecer y por la discordancia en cuanto a impacto en el pronóstico de los pacientes que presenten dicha infiltración, por lo menos en las estirpes más frecuentemente estudiadas^{17,19}.

Una vez delimitadas las lesiones es necesario definir un punto de corte para contornear los volúmenes (segmentación). Existen varios métodos de segmentación, y lo más relevante de cada método es consolidar su reproducibilidad. El método de umbral es el más ampliamente utilizado, y se puede realizar considerando un valor fijo (por ejemplo, un SUV $\geq 2,5$) o un valor adaptativo o de porcentaje (por ejemplo, 41% del SUV_{max} de las lesiones). También existen otros métodos basados en gradiente²¹ (la captación del margen de la lesión relativa al fondo) o técnicas más avanzadas en desarrollo como los métodos por contraste^{2,4,21}, métodos iterativos²² o métodos de *clustering*²³. Estos

últimos no se emplean habitualmente de rutina, aunque los nuevos softwares empiezan a incorporarlos.

La variedad de metodologías aplicadas y su operador-dependencia dificulta la interpretación de los estudios publicados. Se ha propuesto aplicar un algoritmo mediante el cual se incluyen los volúmenes detectados por la mayoría de los métodos o implementar sistemas de inteligencia artificial mediante los cuales se puede identificar la metodología más eficiente para cada paciente¹⁷. En la actualidad, la mayoría de los softwares disponibles se basan en una segmentación automática que puede ser ajustada manualmente para eliminar regiones de captación no tumoral. Se debería alcanzar el objetivo de estandarizar la metodología de segmentación para que la solución de software pudiera integrarse de forma habitual en las plataformas de procesado a nivel global.

Evaluación de la captación hepática y mediastínica

La evaluación del valor SUL o SUV de la captación hepática puede ser una medida de la calidad del estudio¹⁶, y cobra especial importancia al usarse como captación de referencia en la evaluación de la respuesta al tratamiento en los pacientes con linfoma. Se calcula dibujando un VOI esférico de 3 cm de diámetro en el lóbulo hepático derecho, evitando incluir lesiones. La captación media de SUL en estudios de clínica habitual debe estar entre 1,0 y 2,2 (valor promedio de SUV entre 1,3 y 3,0)²⁴. Valores fuera de este rango pueden ser indicativos de algún error técnico en la administración del radiofármaco, lo que debe ser referido y tenido en cuenta si se realiza análisis cuantitativo.

El valor de captación del *pool* vascular mediastínico puede ser de utilidad para evaluar la intensidad de captación que se considera normal/fisiológica. Cobra especial importancia (junto con la captación hepática) en la evaluación interina de respuesta al tratamiento en linfoma. Se calcula dibujando varios VOIs en la aorta torácica y obteniendo el valor promedio, evitando incluir la pared del vaso. Los valores de *pool* vascular mediastínico se espera que se encuentren entre 1,2 para SUL y 1,6 para SUV^{24,25}.

2.4. Realización del informe

- Identificación del estudio: el informe debe incluir nombre y apellidos del paciente, número de historia clínica y fecha de nacimiento. Debe constar el nombre de protocolo empleado, fecha y hora de realización²⁶.
- Información clínica: debe constar el motivo de la exploración y la pregunta concreta que se debe contestar. Si se conoce, se debe incluir el diagnóstico, una breve historia clínica, y los resultados de pruebas anteriores²⁶.
- Descripción del procedimiento: debe constar la fecha y tipo de estudios previos de comparación. Si estos no existen, también se debe hacer constar. Se debe

documentar el valor de glucemia capilar en el momento de la exploración. En cuanto a la información específica relativa a la exploración, se debe incluir: la actividad inyectada (MBq/mCi), la vía de administración, la fecha y hora de administración. También deben constar el nombre, dosis y vía de administración de otros fármacos empleados y el tipo de sistema PET-TC. Se recomienda incluir información acerca del tiempo transcurrido desde la inyección hasta la adquisición, la parte del cuerpo explorada y la posición del paciente. Se recomienda también indicar si el TAC empleado es de bajo amperaje para corrección de atenuación (en cuyo caso también se deben describir los hallazgos) o si se ha optimizado para diagnóstico. También hay que informar acerca de la administración de contrastes²⁶.

- Descripción de los hallazgos: es buena práctica clínica realizar un informe estructurado y conciso, respondiendo a las preguntas clínicas siempre que sea posible. Sin embargo, puede existir mucha variabilidad en el estilo del informe. La interpretación del estudio es el máximo exponente del especialista que lo informa, su contenido va a influir en el manejo y resultado clínico, y además es un documento legal. En caso de existir, deben indicarse las causas de un estudio de calidad subóptima (movimiento del paciente, acumulación de FDG en musculatura, grasa parda, artefactos asociados a la imagen TC, etc.). Se debe describir la localización, la extensión y la intensidad de los focos de acumulación patológica del radiotrazador en relación al tejido sano circundante.

Cualquier captación incidental debe ser referida en el informe, especialmente si es de relevancia clínica. La parte TC del informe debe hacer alusión a los hallazgos radiológicos, aunque estos sean PET negativos. Deben constar las posibles fuentes de error como el efecto de volumen parcial, la presencia de inflamación, la captación muscular, el nivel de glucemia, posible extravasación del radiofármaco, etc. Los hallazgos de la PET-TC deben ser comparados con estudios de imagen previos (PET-TC, TC, RM, etc.) si se dispone de ellos.

- Resumen e Impresión diagnóstica: se debe interpretar el estudio como normal o anormal y dar respuesta a la pregunta que hace el clínico. Siempre que sea posible se debe establecer un diagnóstico y en su caso una estadificación. Alternativamente se debe aportar una aproximación diagnóstica, así como su diagnóstico diferencial. Según precise se realizarán recomendaciones acerca de exploraciones adicionales. En el caso de evaluación de respuesta al tratamiento se evaluará de forma seriada con los estudios previos de forma cualitativa/cuantitativa según proceda. Cualquier hallazgo que requiera comunicación urgente con el facultativo peticionario será documentado apropiadamente⁴.

- Notas adicionales, según las recomendaciones de las Sociedades de Radiodiagnóstico²⁷: se debe tener en consideración la capacidad diagnóstica

de cada prueba (en términos de exactitud diagnóstica). El umbral de detección puede variar en función de la intención del estudio (optimizar la exactitud diagnóstica, impacto sobre el manejo terapéutico). El manejo de las lesiones indeterminadas pasará por la puesta en común clínico-radiológica, por su revisión en un comité multidisciplinar si fuera necesario de cara a una posible intervención, estudios adicionales o seguimiento estrecho. Los comités multidisciplinarios permiten un abordaje de grupo sobre el manejo terapéutico, y debería ser posible presentar todos los casos relevantes, sobre todo aquellos que plantean contradicción entre la situación clínica y los hallazgos de imagen (se recomienda la presencia de un especialista en imagen)²⁸. Todas las decisiones tomadas en el comité deben documentarse y si fuera necesario recogerse en forma de *addendum* en el informe. Si se requieren pruebas adicionales, estas deberían efectuarse en el menor tiempo posible.

2.5. Dosimetría

La dosis de radiación será una combinación de la dosis recibida por el radiofármaco y la dosis de la exploración TC. La dosis efectiva derivada del radiofármaco es de aproximadamente 3,5 mSv por una actividad inyectada de 185 MBq. En adultos y especialmente en niños es importante optimizar la dosis de radiación del TC que derivará del protocolo y equipamiento empleado. El protocolo de TC empleado dependerá de la intención de la exploración TC, si se va a usar exclusivamente para corregir la atenuación (dosis baja), para corregir la atenuación y localizar las lesiones (dosis baja-intermedia) o como una TCdx de alta dosis (en muchos casos con CIV asociado y una TC de tórax en inspiración). La dosis efectiva por lo tanto puede variar entre 1 y 20 mSv. Dada la variedad de equipos médicos y protocolos es recomendable estimar específicamente la dosis absorbida para cada equipo y protocolo. En el caso de pacientes pediátricos se debe considerar la posibilidad de aplicar técnicas de reducción de dosis⁴.

2.6. Planificación de RT

La RT se aplica muchas veces como tratamiento combinado con quimioterapia (QT) en el LH y en el LNH agresivo, así como en muchos linfomas indolentes localizados. También tiene un papel en la recidiva/enfermedad refractaria, así como en el tratamiento paliativo de los linfomas. La exposición del tejido sano a la radiación puede tener efectos nocivos a largo plazo, por lo que es esencial reducir esta exposición al máximo²⁹.

En RT se ha pasado de tratar grandes volúmenes (*extended field radiotherapy*, EFRT) a volúmenes limitados (*involved field radiation therapy*, IFRT) basados en la detección de enfermedad (nodal/extranodal). El objetivo consiste en reducir tanto el volumen de tratamiento como la dosis mientras se mantiene la eficacia y se minimizan las secuelas agudas y tardías. En la actualidad se aplican en el linfoma IFRT modificadas, reducidas

(*involved site radiation therapy*, ISRT) e incluso nodales (*involved node radiation therapy*, INRT)³⁰. El uso de la PET-TC se considera de gran relevancia para la planificación de la terapia conformacional moderna y esencial para implementar la INRT en los linfomas³⁰. Existe un consenso del Grupo Internacional de Oncología Radioterápica para Linfoma en el que se hace referencia específica al uso de la PET en la planificación del tratamiento en el LH y en el LNH tanto nodal como extranodal^{31,32}.

La PET puede influir en la elección apropiada de la terapia mediante una correcta estadificación, ayuda a delinear con precisión la extensión de la enfermedad para una planificación más exacta y puede potencialmente modificar el tratamiento en base a la respuesta a la QT. Este último punto es actualmente el objetivo de muchos ensayos clínicos. Se puede realizar una PET-TC basal de planificación o una fusión de la PET-TC basal de estadificación a la TC de planificación. Ambos métodos son válidos, aunque en general, el primero es preferible. La Agencia Internacional de Energía Atómica ha establecido una serie de recomendaciones al respecto en las que especifican la necesidad de establecer protocolos de PET-TC que se ajusten al marco de aplicación de la RT³³. Es altamente recomendable que la TC de planificación se realice con CIV para identificar claramente las estructuras ganglionares y vasculares. En el caso de existir afectación abdominopélvica se recomienda el uso de contraste oral. El informe también recomienda que el software de cuantificación y de delineación de la imagen PET pueda vincularse a los sistemas de planificación de RT.

Idealmente, la planificación con PET-TC se debe realizar antes de la QT, pero la decisión de administrar RT generalmente se realiza después de la estadificación completa; además, cuando la QT se administra en primer lugar, existen cambios en el contorno del paciente y la fijación del sistema de inmovilización puede causar problemas. La otra opción es realizar un corregistro de la PET-TC diagnóstico con la TC de planificación de RT. Esto permite mayor flexibilidad, aunque la posición del paciente seguramente no será la misma, lo cual plantea dificultades principalmente en el compartimento supradiaphragmático (posición de los brazos arriba o abajo), motivo por el cual se están desarrollando constantemente nuevos sistemas de planificación como el corregistro deformable. Se considera por lo tanto aceptable la realización de un corregistro de imágenes cuando se administra QT en primer lugar. Sin embargo, siempre que sea posible se recomienda la realización de una PET-TC con planificación, o por lo menos si se hace corregistro, que sea con el paciente en la misma posición del tratamiento.

Según se ha referido, no existe un consenso acerca de qué criterio utilizar para dibujar el volumen tumoral (VT) con la PET-TC. La variabilidad puede reducirse aplicando métodos semiautomáticos derivados del SUV de las lesiones. En cuanto a la segmentación lesional habitualmente se emplean técnicas basadas en el porcentaje del SUV máximo (rango 35%-75%), aunque también se están usando métodos basados en un valor absoluto umbral o más adaptativos basados en la diferencia lesión-fondo^{33,34}. Cabe recordar que ninguno de estos métodos es capaz de distinguir entre tejido benigno de maligno, y que en el caso del linfoma adicionalmente habrá que tener en cuenta la

variable afinidad por la FDG de cada tipo histológico y la localización habitual de las lesiones, por lo que es fundamental la colaboración del médico nuclear para la correcta identificación de las lesiones³¹. Otro problema que afecta la precisión de la delineación es el movimiento respiratorio, que puede afectar la resolución y el corregistro de imágenes PET-TC. Aunque hay numerosos estudios de técnicas respiratorias con *gating* respiratorio, son escasos los estudios que se refieren específicamente al linfoma. Se ha descrito también la posibilidad de realizar una adquisición de una cama de PET en el tórax de dos minutos en inspiración profunda. Esto último se realiza mediante la adquisición durante 6 inspiraciones repetidas de 20 segundos, siendo estas adquisiciones post-procesadas en una imagen estática sumatoria comparable a una adquisición de 120 segundos³¹.

Hasta la fecha se han llevado a cabo solo unos pocos ensayos en los que la dosis de RT haya sido escalada en función de las distintas áreas de captación en tumoral mediante la aplicación de RT de intensidad modulada¹⁵; posiblemente este escenario se plantee a futuro como el paradigma de la RT customizada a cada paciente y situación clínica.

En general, la información PET-TC reduce el volumen a tratar en la IFRT reduciendo la dosis a órgano sano. Sin embargo, cuando se aplica la INRT o una IFRT limitada es probable que la PET-TC derive en un mayor volumen a tratar que la TC, por lo tanto, esta terapia no debería aplicarse sin la información previa de la PET-TC³⁰. Hasta que no exista un método estandarizado y validado de delineación tumoral, el criterio del experto en imagen, junto con la valoración del clínico, son críticos a la hora de establecer el manejo terapéutico.

2.7. Certificación de equipos y control de calidad

La repetibilidad se relaciona con la obtención del mismo resultado en el mismo paciente cuando se examina más de una vez en el mismo sistema, y la reproducibilidad es la capacidad de producir el mismo resultado en el mismo paciente cuando ese paciente se examina en diferentes sistemas⁴.

Tanto la repetibilidad como la reproducibilidad son dos parámetros fundamentales para el uso de la PET-TC en el manejo clínico de los pacientes y su inclusión dentro de los ensayos multicéntricos, ya que aumentan la coherencia y la potencia en las medidas cuantitativas y semicuantitativas de las imágenes PET-TC entre diferentes equipos e instituciones.

Es necesario que los equipos tomográficos PET-TC completen una cualificación técnica mediante un procedimiento de imagen estandarizado antes de su inclusión en los ensayos clínicos, con el fin de asegurar una adecuada reproducibilidad y repetibilidad.

Las instituciones deben acreditar la cualificación de las imágenes PET antes de entrar en un ensayo clínico, bien mediante una certificación PET acreditada por un organismo

externo, como la SNMMI-CTN (*Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging-Clinical Trials Network*), ACR (*American College of Radiology*), EARL (*EANM Reseach Ltd*), o bien a través de un control de calidad del equipo PET-TC y/o un escáner del fantoma PET para evaluar la calidad de la imagen.

Los procedimientos de control de calidad para TC deben incluir calibraciones de aire y agua en unidades Hounsfield para un rango de kilovoltios, y los procedimientos de control de calidad para PET deben incluir una medición de calibración de actividad en un espectro que contenga una concentración conocida. También se debe realizar un control diario de la estabilidad de los detectores individuales para identificar fallos y derivaciones del detector.

2.8. Puntos clave y recomendaciones

Preparación del paciente

- Es fundamental el control de la glucemia, recomendándose cifras inferiores a 200 mg/dL previamente a la inyección de FDG. En los pacientes diabéticos es necesario programar la exploración teniendo en cuenta el tipo de insulina.

Adquisición del estudio

- De manera estándar en decúbito supino con los brazos por encima de la cabeza, con extensión desde base de cráneo a tercio medio de fémures.
- El uso de CIV es controvertido. En general se recomienda para una mejor delineación tumoral en el seno de planificación RT, en ensayos clínicos o ante la sospecha de compresión/trombosis vascular.
- El contraste oral se emplea habitualmente como contraste endoluminal.

Análisis de las imágenes

- Se basa fundamentalmente en la valoración visual.
- El parámetro cuantitativo más empleado es el SUV.
- La medida de la carga tumoral mediante el VMT y el VGT ha demostrado tener un valor pronóstico en términos de SLP y SG en algunos tipos de linfoma.
- Para el cálculo del VMT y del VGT es necesario estandarizar la técnica de segmentación lesional, y así poder integrar esta herramienta en la práctica diaria asistencial.

Elaboración del informe

Debe constar:

- Información clínica y del procedimiento.
- Descripción de la localización, extensión e intensidad de captación de los hallazgos.
- Descripción de hallazgos incidentales relevantes.
- Identificación de posibles artefactos de imagen y su efecto sobre la interpretación.
- Aproximación diagnóstica, estadificación si es posible, diagnóstico diferencial.

En caso de hallazgos indeterminados, se recomienda puesta en común con el clínico o en comité multidisciplinar.

Planificación de RT

- La PET-TC es importante en la estadificación, seleccionando correctamente los pacientes candidatos a tratamiento RT.
- La PET-TC es fundamental en la RT de intensidad modulada IFRT e ISRT, ayudando a precisar el volumen de tratamiento y a reducir la dosis recibida en tejidos sanos.
- Es altamente recomendable que la TC de planificación se realice con CIV.
- Idealmente, la planificación con PET-TC se debe realizar antes de la QT. La otra opción es realizar un corregistro de la PET-TC diagnóstica con la TC de planificación de RT.

Empleo de PET-TC en ensayos clínicos

- Es necesario que los equipos PET-TC completen una cualificación técnica mediante un procedimiento de imagen estandarizado con el fin de asegurar una adecuada reproducibilidad y repetibilidad.

Dr. Marc Simó Perdigó y Dr. Xavier Setoain Perego

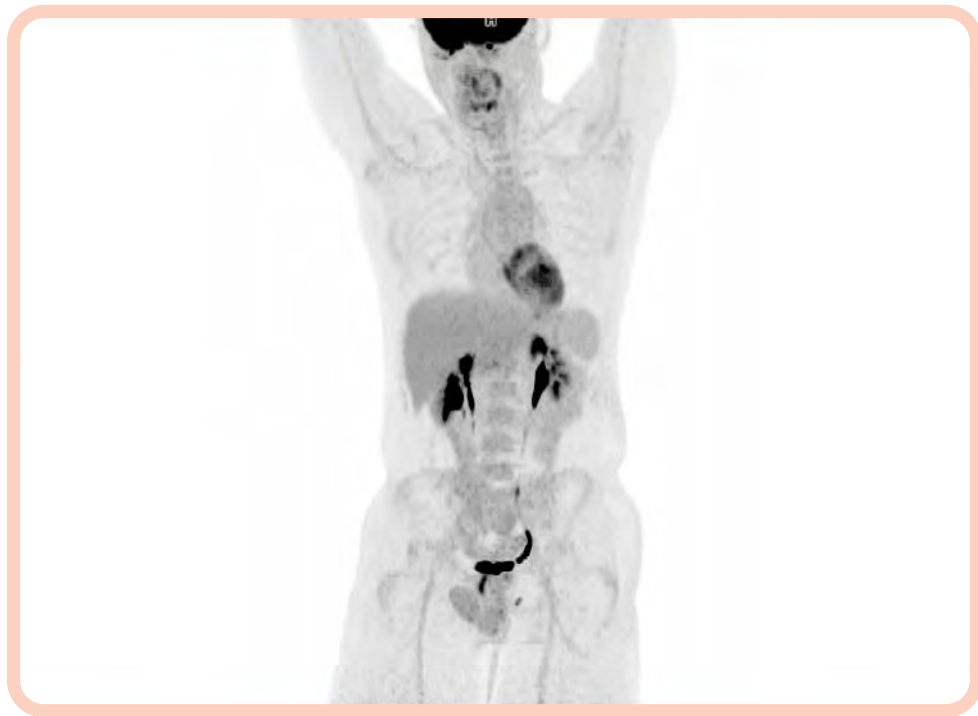


Figura 2

Distribución fisiológica de la ^{18}F -FDG en el organismo (reconstrucción volumétrica de estudio PET). Cortesía de la Dra. Mónica Coronado.

3.1. Introducción

La interpretación de los estudios PET-TC requiere un conocimiento del metabolismo glicídico fisiológico en el organismo, así como una buena información clínica del paciente (subtipo de linfoma, tratamiento recibido, enfermedades concomitantes, etc.).

En los últimos años, se ha avanzado enormemente en la estandarización de criterios para interpretar la PET-TC, facilitando de este modo la comparación de los resultados entre distintos grupos y ensayos clínicos. Las recomendaciones de Lugano publicadas en 2014^{1,25} recogen numerosas conclusiones y recomendaciones al respecto de la utilización de la PET-TC en la estadificación y respuesta a la terapia en los diferentes tipos de linfoma. Aunque estas recomendaciones se centran en el linfoma de Hodgkin, el linfoma difuso de célula grande B (LDCGB) y el linfoma folicular (LF), se extienden a cualquier tipo histológico de linfoma que muestre avidéz por la ^{18}F -FDG. En este punto es

importante recordar que la mayoría de los subtipos histológicos de linfoma captan FDG, si bien la mayoría de los linfomas agresivos presentan una elevada afinidad mientras que los linfomas indolentes suelen mostrar menor avidéz por este trazador.

3.2. Estadificación

En la estadificación, la valoración de la PET-TC se realiza mediante una evaluación visual de las imágenes, describiendo las zonas con captación anómala de la FDG.

El empleo de valores cuantitativos como el SUV raramente ayuda a la interpretación de la PET. No es aconsejable ni tiene utilidad clínica medir el SUV de todas las adenopatías o lesiones activas detectadas en el estudio de extensión. Sin embargo, sí es importante medir el SUV de la lesión diana (lesión patológica con mayor captación de FDG), ya que este valor permitirá calcular de manera cuantitativa la respuesta al tratamiento. Además, la medida del SUV previo al comienzo de tratamiento ayuda a diferenciar si se trata de un tumor más o menos agresivo, ya que es conocido que el SUV de los tumores indolentes es inferior al de los agresivos³⁵ y que hay correlación entre el nivel de SUV y el Ki67³⁶. En los linfomas indolentes, el SUV es también importante para poder sugerir su transformación a linfoma agresivo³⁷.

En relación con el tamaño de las lesiones, tampoco es necesario medir todas las lesiones hipercaptantes, aunque es importante reflejar la existencia de enfermedad voluminosa (*bulky*) y medir su tamaño/diámetro máximo en cualquier plano, dada su importancia en el pronóstico y en la decisión de tratamiento.

En el informe de la PET-TC deben describirse las localizaciones de las lesiones focales hipercaptantes, ya sean ganglionares o extraganglionares. Para ello, es imprescindible conocer los patrones de distribución fisiológica de la FDG, así como la diferenciación entre las lesiones patológicas de naturaleza tumoral de las lesiones infecciosas o inflamatorias, que también suelen mostrar captación de FDG.

Las estructuras linfáticas cervicales del anillo linfático de Waldeyer suelen mostrar captación de FDG de forma fisiológica o de forma reactiva, debida a la acumulación de FDG en macrófagos o linfocitos. Cuando la captación es simétrica y de grado discreto/moderado no ofrece dificultades de interpretación, ya que la infiltración por linfoma de estas estructuras suele ser intensa y asimétrica. Tras la RT puede persistir una asimetría inversa (menor captación en la zona irradiada).

Otras estructuras cervicales que pueden mostrar una captación variable de FDG son las cuerdas vocales, la glándula tiroides, las glándulas salivares, los músculos con cierto grado de estrés o contractura y los vasos sanguíneos. En estos casos, el TC es imprescindible para confirmar la localización anatómica y garantizar su morfología normal.

También es normal encontrar captación difusa de FDG en el estómago, unión gastroesofágica y antro gástrico. La captación de FDG puede ser fisiológica o estar aumentada por inflamación relacionada con reflujo gastroesofágico, *Helicobacter pylori* o como efecto secundario a la QT^{6,38}.

En los estudios basales de estadificación, la presencia de nódulos o áreas de consolidación pulmonar con elevada captación de FDG suelen deberse a infiltración pulmonar por linfoma. Sin embargo, la aparición de nuevas captaciones de FDG durante o tras la QT suelen deberse a procesos infecciosos o a toxicidad pulmonar por la QT.

El mesenterio no suele mostrar captación de FDG, sin embargo, podemos ver captación en procesos inflamatorios como la paniculitis mesentérica (frecuente en el linfoma folicular) o en la esteatonecrosis³⁹, donde la captación puede ser focal y confundirse con actividad por linfoma. En ese caso la información proporcionada por la TC, el seguimiento o eventualmente la biopsia pueden ayudar a aclarar la causa de esta captación.

La grasa parda, cuando está activa metabólicamente debido al estímulo adrenérgico, muestra captación elevada de FDG. Esta captación es habitual en pacientes con linfomas, especialmente en niños y adultos jóvenes, más frecuentemente de sexo femenino. Su distribución característica es simétrica en la grasa suboccipital, cervical, supraclavicular, axilar, mediastínica, paraespinal y fosa suprarrenal. En algunos casos con patrón asimétrico, el TC ayuda a identificar claramente los planos grasos y a diferenciarlos de actividad patológica en adenopatías.

El bazo y la MO merecen un capítulo aparte, ya que tienen cierto grado de captación fisiológica de FDG y ambos órganos con frecuencia están infiltrados en los linfomas. En el bazo la presencia de captaciones focales de FDG, especialmente si coinciden con una lesión morfológica en la TC, son altamente sugestivas de infiltración tumoral²⁵. La captación difusa es más difícil de valorar. Por lo general, la captación fisiológica del bazo suele ser inferior a la captación del hígado, que se emplea como referencia. Cuando el bazo es, de forma difusa más captante que el hígado puede estar infiltrado, especialmente si hay además esplenomegalia (>13 cm de diámetro máximo craneocaudal en el plano sagital). Sin embargo, en el LH, la hipercaptación difusa de FDG, especialmente si se acompaña de hipercaptación difusa de la MO, suele deberse a la activación y proliferación de células mononucleadas relacionadas con el microambiente inflamatorio característico del LH⁴⁰.

La infiltración de la MO también puede mostrar hipercaptación focal o difusa de FDG. La hipercaptación focal, tanto en el LH como en el LNH, se relaciona con infiltración tumoral por linfoma¹. La hipercaptación difusa, cuando es superior a la actividad del hígado, puede indicar también infiltración, aunque este patrón es menos específico y procesos reactivos o benignos de la MO pueden también tener esta representación. La TC no suele ayudar a valorar la infiltración de la MO ya que, en la mayoría de los casos, la MO infiltrada es normal en la TC.

La corteza cerebral muestra una captación fisiológica de glucosa muy importante, por lo que es un territorio difícil de valorar. Esta limitación hace que en los casos de sospecha de infiltración del sistema nervioso central sea necesario realizar resonancia magnética para definir la infiltración de este órgano.

Por último, es importante conocer la eliminación fisiológica urinaria de la FDG para interpretar correctamente las captaciones a nivel renal y del sistema excretor.

En el informe es importante reflejar claramente la extensión ganglionar (cadenas linfáticas afectas, siguiendo el esquema de Ann Arbor modificado o de Lugano), así como la extensión fuera del sistema linfático. También es importante describir la existencia de enfermedad voluminosa y en algunos subtipos histológicos las lesiones con mayor actividad metabólica de cara a guiar la biopsia.

3.3. Valoración de la respuesta a la terapia

Uno de los papeles fundamentales de la PET en los linfomas es la valoración de la respuesta precoz y tardía al tratamiento. Se entiende como PET *interim* (iPET) aquel estudio que se realiza tras los 2-4 primeros ciclos de QT (PET2-PET4). En la actualidad, y basado en la información obtenida de numerosos ensayos clínicos, los hallazgos obtenidos en un estudio PET-FDG permiten adecuar el tratamiento de los pacientes según el grado de respuesta y el pronóstico inicial, permitiendo reducir en muchos de ellos la toxicidad por sobretratamiento. Además, se ha demostrado que la PET-TC es superior a la TC en la valoración precoz de respuesta a la terapia en los linfomas, tanto en el estudio iPET como al final del tratamiento^{1,25}.

Para la correcta valoración de los estudios PET-TC tras el tratamiento es muy importante disponer del estudio PET-TC basal.

La valoración de la respuesta a la terapia, ya sea a la mitad o al final del tratamiento, se realiza fundamentalmente mediante el análisis visual de las imágenes. El método cuantitativo puede utilizarse como ayuda al análisis visual en aquellos pacientes con LDCGB.

Análisis visual

El primer método de valoración de la respuesta a la terapia en los linfomas se basó en los criterios propuestos por el *International Harmonization Project* (IHP) publicados en el año 2007⁴¹. Esta metodología comparaba el índice de captación residual de FDG en una lesión al final del tratamiento en relación con la captación en un órgano de referencia. Si la lesión residual era mayor de 2 cm se utilizaba como órgano de referencia el pool vascular mediastínico, mientras que si la lesión era menor o igual a 2 cm se utilizaba como referencia la actividad de fondo. De forma general, toda lesión residual al final del tratamiento que mostraba una actividad superior al órgano de referencia y que no podía

atribuirse a una captación fisiológica, debía considerarse como positiva en términos de persistencia de enfermedad.

Debe remarcar que la valoración de los estudios mediante esta metodología era simplemente dicotómica (estudio positivo o estudio negativo) y que únicamente debía utilizarse como herramienta de respuesta al final de la terapia (PET final).

Posteriormente se constató la necesidad de disponer de un nuevo método estandarizado de respuesta a la terapia. Por una parte, la evolución tecnológica de los nuevos equipos PET-TC, que mostraban una mayor S para detectar lesiones tumorales y que evidenciaban un mayor contraste tumor/fondo, hacía que numerosos pacientes con lesiones con un índice de captación mayor que la actividad de fondo al final del tratamiento, y por tanto consideradas como PET positiva según los criterios establecidos por la IHP, tuvieran una buena evolución. Por otro lado, surgió la necesidad real de disponer de un método que pudiese ser utilizado en la valoración precoz a la terapia y que se pudiese adaptar a la realidad según el contexto clínico o de investigación (escalado/desescalado). Así, el *London Working Group* liderado por la Dra S. Barrington propuso en la 1ª Reunión Internacional del grupo de trabajo de PET en Linfomas celebrada en Deauville (Francia), en el año 2009, un método visual de valoración de la respuesta a la terapia (**Tabla 1**), denominado posteriormente como índice o escala de Deauville (DS). Este método se basa en una escala de 5 puntos, según los cuales toma como referencia la captación de FDG del mediastino y del hígado. Así, el *score* 1, es aquella lesión residual que muestra una nula captación del radiofármaco, en el *score* 2 la lesión muestra un metabolismo inferior al pool vascular mediastínico, en el *score* 3, la lesión muestra una captación mayor que el pool vascular mediastínico, aunque menor que el metabolismo fisiológico hepático, en el *score* 4, la lesión muestra un metabolismo mayor que el que muestra el parénquima hepático sano, y se considera como *score* 5 aquella lesión que muestra un índice de captación francamente superior al del parénquima hepático normal (2-3 veces superior). Tras esta propuesta y la realización de estudios de validación, se consensuó que el hígado era el órgano que debía utilizarse como referencia, ya que era capaz de discriminar de forma precoz el pronóstico (en términos de periodo libre de enfermedad) de pacientes con LDCGB y de LH^{42,43}. Así, aquellos pacientes que tras 2-4 ciclos de QT mostraban lesiones con un índice de captación superior al del parénquima hepático normal (DS 4-5, "PET positiva") mostraban un peor pronóstico que aquellos que presentaban lesiones con un índice de captación igual o menor al hígado (DS 1-3, "PET negativa"). Itti y cols., en un estudio retrospectivo en el que se incluyeron un total de 114 pacientes recién diagnosticados de LDCGB y tratados con un mismo régimen de QT, mostraron cómo tras 2 ciclos de tratamiento aquellos pacientes PET positivo (DS 4-5) presentaban una probabilidad de estar libres de enfermedad a los 3 años del 59% (45-73%) frente a un 81% (71-91 %) para aquellos PET negativo (DS 1-3) (P=0,003)⁴¹. Además, este mismo grupo demostró cómo este método de valoración mantenía su poder predictivo tanto en pacientes de alto como de bajo riesgo⁴³.

Por otro lado, diferentes series han demostrado como esta metodología es robusta,

reproducibile y con una buena e incluso excelente concordancia entre diferentes revisores, fundamentalmente si se realiza de manera centralizada. Biggi y cols. mostraron en un grupo de 260 pacientes con LH avanzado tratados con ABVD una buena o muy buena concordancia entre parejas de revisores con un rango de entre 0,69 y 0,84 utilizando como análisis estadístico la Cohen Kappa⁴².

Actualmente, en un intento de mantener la reproducibilidad de la escala de Deauville fundamentalmente entre diferentes centros y cuando no se utiliza de manera centralizada, algunas casas comerciales han lanzado al mercado diferentes tipos de software para determinar este índice de una manera semiautomatizada.

En la valoración visual de los estudios PET-TC durante o al final del tratamiento hay que recordar algunas consideraciones. Con respecto a la MO, la regeneración de la misma tras finalizar la QT puede mostrar un aumento de captación de FDG, que puede ser incluso muy intenso en los pacientes tratados con factores estimuladores de colonias⁴⁴. Por eso, es importante no realizar la PET antes de las 3 semanas de finalizar la QT.

Algunos pacientes presentan lesiones residuales en TC al finalizar el tratamiento. En estos casos es importante reflejar en el informe la existencia y tamaño de dichas lesiones, aunque no presenten captación patológica de FDG. A pesar de que se desconoce su valor pronóstico, es importante tenerlas en cuenta en los estudios sucesivos¹.

Análisis semicuantitativo

Otro método para valorar la respuesta precoz o al final de la terapia en pacientes con un síndrome linfoproliferativo se basa en utilizar la variación del valor SUV_{max} entre la lesión con un mayor índice de actividad visualizada en la iPET (PET2-PET4) con respecto al valor de SUV_{max} de la lesión con un mayor índice de actividad del estudio basal. Este valor se identifica como ΔSUV_{max} y se representa en porcentaje. La lesión con mayor índice de captación se denomina "lesión diana" y puede no ser la misma en el estudio basal y en el estudio postratamiento.

Diferentes autores han demostrado en pacientes con LDCGB cómo el análisis de respuesta en base al citado método semicuantitativo predice correctamente la respuesta precoz a la terapia^{45,46}.

En este sentido, Lin C y cols. compararon el pronóstico del análisis visual con respecto al obtenido por métodos semicuantitativos (ΔSUV_{max}) tras 2 ciclos de tratamiento (PET2) en un subgrupo homogéneo de 92 pacientes con diagnóstico reciente de LDCGB. Utilizando como punto de corte una reducción del SUV_{max} del 65,7% entre el estudio PET basal y la iPET, estos autores demostraron cómo el valor predictivo positivo para estar libre de enfermedad se incrementaba del 50% obtenido en el análisis visual a un 81,3% cuando se utilizaba el método semicuantitativo⁴⁷. Cabe destacar que este punto de corte - 66% para la PET2 - se incrementa tras la administración de más ciclos de QT

(70% en la PET4). Casanovas y cols. mostraron cómo la variación de SUV_{max} (ΔSUV_{max}) a los 2 o 4 ciclos tras QT era un elemento predictor de SLE, hecho que no se cumplía para la valoración visual⁴⁵.

Otros autores han demostrado incluso cómo los métodos basados en la variabilidad del SUV_{max} , presentan una mejor reproducibilidad que el análisis visual y una elevada o casi exacta concordancia entre revisores⁴¹. Sin embargo, estos mismos autores resaltan ciertas limitaciones de este método semicuantitativo. Por un lado, la realización de un estudio PET basal es obligatoria. Por otro, no debería utilizarse en pacientes con un $SUV_{max} < 10$ en el estudio basal o con un $SUV_{max} > 5$ en la iPET, ya que se han demostrado en este grupo de pacientes unas cifras de valor predictivo positivo francamente inferiores a las obtenidas en la cohorte global.

3.4. Grados de respuesta

Actualmente los criterios para valorar el grado de respuesta se basan en la Clasificación de Lugano. Siguiendo la escala de Deauville, está establecido que los *scores* 1 y 2 representan respuesta metabólica completa (RMC) y que el *score* 3 probablemente también representa RMC en aquellos pacientes que reciben tratamiento estándar. Los *scores* 4 y 5 cuando el índice de actividad es menor con respecto al estudio basal representan a la mitad de tratamiento respuesta metabólica parcial (RMP). Al final del tratamiento un *score* 4 o 5 representa enfermedad metabólica residual. Un incremento de la actividad metabólica manifestado como *score* 5, un *score* 5 que no disminuye de actividad o la aparición de lesiones nuevas atribuibles a linfoma se traducen en fallo a la terapia y/o progresión (**Tabla 2**).

Otros grupos de trabajo han propuesto criterios de respuesta basados en la medida del tamaño de las lesiones, pero no se han implantado en la práctica clínica⁴⁸.

Criterios LYRIC

La clasificación de Lugano antes señalada se basa en los criterios de respuesta terapéutica de los linfomas a los tratamientos citotóxicos estándar o convencionales. No obstante, en los últimos años han aparecido nuevas terapias biológicas, con diferentes mecanismos de acción y secundariamente diferentes índices de respuesta. Dentro de estos nuevos tratamientos, se incluyen entre otros los inhibidores de *checkpoint*, como son los anti-PD-1 (nivolumab) y los anti-CTLA-4 (ipilimumab).

Estudios previos utilizando este tipo de tratamientos en tumores sólidos (melanoma, cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer renal, etc.) objetivaron cómo la valoración de la respuesta a este tipo de terapias mediante los criterios establecidos o estándar podía ser confusa. Por una parte, puede manifestarse de forma tardía, y por otra puede presentarse tras un crecimiento inicial del tamaño de las lesiones diana o

incluso aparición de algunas nuevas, fenómeno conocido como pseudoprogresión. Estos fenómenos están en relación con la activación inmune y la propia infiltración de las lesiones por linfocitos activados, tal y como se ha documentado por histología. Es importante conocer este tipo patrones para no suspender de forma anticipada el tratamiento.

Por todo ello, era necesario disponer de una nueva clasificación o modificar la que ya se tenía, a fin de adaptarla a los nuevos patrones de respuesta al tratamiento de inmunoterapia. Así surgieron los criterios LYRIC publicados por Cheson y cols.⁴⁹. Esta clasificación mantiene a grandes rasgos las mismas características que las expuestas por la Clasificación de Lugano en cuanto a clasificar a un paciente como respondedor parcial o total. La gran diferencia se halla cuando existe la sospecha por PET de progresión tumoral. En esta situación se definen tres nuevos patrones, conocidos como respuestas inmunes (RI). La RI1 se define como el incremento igual o superior al 50% del sumatorio del producto de los diámetros de las lesiones diana en las primeras 12 semanas. La RI2 se define como el incremento menor al 50% del sumatorio del producto de los diámetros de las lesiones diana y o bien aparición de nuevas lesiones o incremento igual o superior al 50% del producto de los diámetros en una lesión o varias lesiones en cualquier momento del tratamiento. La RI3 se expresa como el incremento del índice de captación de FDG sin incremento de tamaño asociado. En cualquiera de estas tres situaciones es obligatorio repetir un nuevo estudio de imagen en las 12 semanas siguientes, o a poder ser indicar una biopsia dirigida.

3.5. Puntos clave y recomendaciones

Estadificación

- Globalmente, la PET-TC es la técnica estándar en la estadificación inicial de los pacientes con linfoma. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- En el bazo y en la MO las captaciones focales son altamente sugestivas de infiltración, siendo el patrón difuso más inespecífico. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- El SUV de la lesión diana ayuda a diferenciar linfomas indolentes de agresivos. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia C.**

Valoración de la respuesta

- La PET-TC es la técnica estándar en la valoración de la respuesta al final de tratamiento de los pacientes con linfoma. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- La PET-TC precoz está indicada en algunos subtipos de linfomas, permitiendo adecuar el tratamiento según el grado de respuesta y el pronóstico inicial. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- La variación del SUV en la lesión diana ayuda a evaluar la respuesta al tratamiento. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**

Grados de respuesta

- En la actualidad los criterios para valorar el grado de respuesta se basan en la Clasificación de Lugano, utilizando el índice de Deauville. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- Recientemente, la aparición de nuevas terapias biológicas ha generado un nuevo método de respuesta (Criterios LYRIC). **Grado de recomendación 2, nivel de evidencia C.**

Tabla 1. Índice de Deauville.

<i>Deauville Score</i>	
SCORE 1	Ausencia de captación
SCORE 2	Captación ≤ mediastino (≈ actividad de fondo vascular)
SCORE 3	Captación > mediastino aunque ≤ hígado
SCORE 4	Captación moderadamente superior a la hepática
SCORE 5	Captación marcadamente superior a la hepática (2-3 superior a la actividad hepática) y/o aparición de nuevas lesiones

Tabla 2. Grados de respuesta según los Criterios de Lugano.

<i>Valoración de la respuesta intermedia (iPET)</i>	<i>Hallazgos PET/TC</i>	<i>Valoración del estado de remisión (iPET)</i>	<i>Hallazgos PET/CT</i>
Respuesta Metabólica Completa (RMC)	DS 1,2,3	Respuesta Metabólica Completa (RMC)	DS 1,2,3 con/sin masa residual y sin evidencia de enfermedad en MO, bazo u otros órganos extranodales Si hay masa residual debe denominarse RMCr y refleja el tamaño de la masa
Respuesta Metabólica Parcial (RMP)	DS 4 o 5 con disminución de la captación en relación al basal	Enfermedad Metabólica Residual (EMR)	DS 4 o 5 y masa residual de cualquier tamaño (sin lesiones nuevas)
No Respuesta Metabólica o Enfermedad Metabólicamente Progresiva (NRM/EMP)	DS 5 sin cambio significativo de captación respecto al basal o nuevos focos de captación de FDG compatibles con linfomas	Enfermedad Metabólicamente Progresiva (EMP)	DS 4 o 5 y nuevos focos de FDG compatibles con linfoma o incremento de captación en focos presentes en PET basal y/o incremento ≥50% SPD* de las masas

*SPD: Suma del producto de los diámetros máximos.

Dra. Mónica Coronado Poggio, Dra. Emilia Pardal de la Mano y Dra. Ana Cristina Hernández Martínez

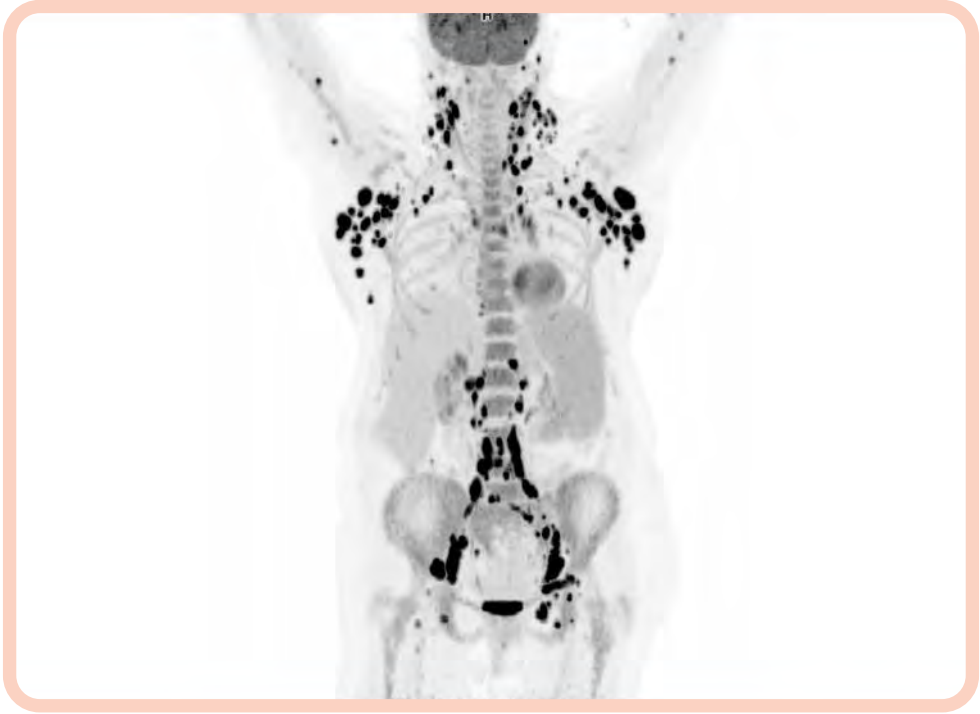


Figura 3

Estudio PET/TC (reconstrucción PET volumétrica) de una paciente con LDCGB estadio III. Cortesía de la Dra. Mónica Coronado.

4.1. Introducción

El LDCGB es el más frecuente de los LNH, constituyendo en torno a un 30 % de los mismos. Con los tratamientos actuales de inmunoQT (regímenes conteniendo rituximab y antraciclinas, tipo R-CHOP o similares) la enfermedad es curable en al menos la mitad de los pacientes¹⁴.

El pronóstico pretratamiento ha sido valorado tradicionalmente con el índice pronóstico internacional IPI⁵⁰ y sus modificaciones (R-IPI, NCCN-IPI, GELTAMO-IPI)⁵¹⁻⁵³. Recientemente, han surgido nuevos parámetros con importante valor pronóstico, destacando el perfil de expresión génica y el estudio del reordenamiento de algunos genes, como *MYC* (asociado o no a la presencia de reordenamiento de *BCL2*)^{54,55}.

El LDCGB es, junto al LH, el linfoma por antonomasia captante de FDG. Esto ha permitido que la PET se haya convertido en una prueba fundamental para la valoración inicial de

la enfermedad y tras la finalización del tratamiento, ofreciendo importante información de la extensión de la enfermedad y de la respuesta a la terapia.

4.2. Estadificación inicial

4.2.1. Extensión de la enfermedad y estratificación del riesgo

La clasificación de Lugano es el sistema actual de estadificación empleado para los pacientes con LNH. Se basa en los estadios de Ann Arbor, originalmente diseñados para el LH en 1974 y modificados en el año 1988. Este sistema se centra en el número de lesiones tumorales (nodal y extranodal) y su localización.

Clásicamente, la extensión de la enfermedad (uno de los parámetros básicos de cualquier índice pronóstico) se ha definido mediante los estudios TC, pero desde hace años el desarrollo de los métodos de imagen funcional ha permitido valorar la extensión de la enfermedad al diagnóstico de una forma más exacta²⁵. Así, la PET reemplazó a la gammagrafía con Galio-67 y la modalidad combinada PET-TC sustituyó a la TC y a la PET por separado, mejorando la exactitud en el estadiaje respecto a ambas técnicas por separado²⁵.

Actualmente la PET-TC se considera el método estándar para el estudio de extensión de la enfermedad^{1,25}, siendo además el estudio PET-TC basal necesario para interpretar el grado de respuesta tanto al final de tratamiento como de manera precoz (iPET). En los estudios PET-TC de los pacientes con linfoma, la realización de TC de alta dosis con CIV no aporta ventajas significativas con respecto a la TCbd sin CIV, por lo que no se recomienda realizar esta última de manera sistemática^{12,56}.

La detección de enfermedad tanto nodal como extranodal se ve incrementada en la PET-TC, y particularmente la detección de esta última²⁵. El aumento de la S y E proporcionado por la PET-TC conlleva una sobreestadificación del 10 al 15% comparado con la estadificación por TC, sin clara relevancia clínica, ya que no implica un cambio en la actitud terapéutica en la mayoría de casos^{57,58}.

La afectación extranodal se asocia a un peor pronóstico en general. El lugar extranodal más comúnmente detectado por PET-TC es la MO (hasta en el 29% de los pacientes) y esto se asocia a una SLP y SG inferiores. Por otro lado, la afectación extranodal de más de dos lugares también es indicador pronóstico de posterior recaída en SNC^{59,60}.

Los índices pronósticos clásicos IPI, R-IPI y NCCN-IPI (**Tabla 3**) continúan siendo útiles en la era PET-TC (en la que todos los pacientes son estadiados por esta técnica), y son predictivos de la SLP y SG. Tanto el R-IPI como el NCCN-IPI identifican un subgrupo de pacientes con evolución favorable. Sin embargo, una discreta modificación de los mismos incluyendo puntos adicionales para el número de órganos extranodales podría identificar el subgrupo de pacientes con muy alto riesgo⁵⁹.

4.2.2 Indicación de estudio de MO en la era PET

En los últimos años, la implantación de la PET-TC ha producido un cambio importante en el papel de la biopsia de médula ósea (BMO) en la estadificación de los pacientes con linfoma.

En los pacientes con LDCGB, el hallazgo en PET-TC de un área focal hipermetabólica con gran intensidad de captación, sin alteración morfológica en el estudio TC (patrón focal), es característico de infiltración de MO por el linfoma. Sin embargo, el incremento metabólico difuso de FDG en la MO (patrón difuso) puede significar tanto infiltración difusa de MO como la existencia de MO reactiva¹.

En los pacientes diagnosticados de LDCGB la infiltración de MO puede alcanzar el 29% en los estadios más avanzados⁵⁹, disminuyendo esta cifra si los estadios son más iniciales. La mayor frecuencia de infiltración de MO y el patrón en PET-TC (focal o difuso) son hallazgos que diferencian al LDCGB del LH; así, la utilidad de la PET-TC para el diagnóstico de infiltración de MO en los LDCGB es menor que en los LH.

Inicialmente, los estudios que comparaban la utilidad de la PET-TC y la BMO en la detección de infiltración de MO concluían que ambas modalidades diagnósticas eran complementarias al inicio de la enfermedad^{61,62} y propusieron algoritmos basados en los hallazgos de la PET-TC adaptados a cada subtipo histológico.

Posteriormente, la mayoría de los estudios publicados encuentran que la PET-TC es capaz de detectar más casos con infiltración de MO que la BMO convencional, concluyendo que la PET-TC es superior a la BMO en términos de S y exactitud diagnóstica global (alto VPN)⁶³⁻⁶⁷. Así, el metaanálisis de Adams y cols.⁶⁸ describe una S global del 88,7% (71-96%) y una E del 99,8% (99-100%) para la detección de infiltración focal.

Existe un porcentaje de pacientes en el que la PET-TC es negativa para infiltración de MO con BMO positiva (<5% según El-Galaly y cols.)⁶⁹. Se trata de pacientes con patrón de captación difuso en la PET-TC, y en la BMO se detecta un bajo volumen tumoral (<20%) o un linfoma de bajo grado concomitante (biopsia discordante)^{66,69}.

La controversia actual se centra en si la detección de bajo volumen tumoral o histología discordante en MO, que pueden pasar desapercibidos en la PET-TC, justifica la realización sistemática de BMO en los pacientes diagnosticados de LDCGB con patrón de captación difusa en MO, ya que ni el bajo volumen tumoral ni la existencia de linfoma indolente en MO ha demostrado influir en la evolución de los pacientes^{70,71}. Por otro lado, la BMO por sí sola no cambia el estadio a más avanzado en caso de que la estadificación sea realizada por PET-TC^{64,66} ni afecta de manera adversa la supervivencia. Algunos autores afirman que únicamente aquellos pacientes con infiltración de MO detectada por PET-TC y BMO tienen peor pronóstico, sugiriendo que es la carga tumoral en la MO, más que la infiltración de la misma, la que influye en la evolución clínica⁶⁵.

Los criterios de Lugano 2014 proponen omitir la BMO de forma rutinaria en los pacientes con LDCGB estadificados mediante PET-TC, siempre y cuando haya una infiltración

de MO focal. Por otro lado, si la PET-TC es negativa para infiltración focal de MO o la captación de FDG es difusa, la biopsia sería necesaria para excluir histología discordante en la médula o baja carga tumoral si esto fuera relevante en el manejo del paciente¹.

4.2.3. Valor de los índices metabólicos (SUV_{max} , VMT, VGT) en la estadificación

Algunos parámetros semicuantitativos como el SUV_{max} , y más recientemente el VGT y sobre todo el VMT, surgen como importantes factores pronósticos en pacientes con LDCGB.

La elevada intensidad de captación de las lesiones linfomatosas antes del comienzo del tratamiento, medida por el SUV_{max} , representa un marcador pronóstico adverso independiente al R-IP1⁷², relacionándose con parámetros moleculares de agresividad como son el índice de proliferación celular Ki-67⁷³ y la elevada expresión de transportadores de glucosa GLUT₁₋₅⁷⁴. El SUV_{max} elevado se asocia de manera significativa a tasas inferiores SLP y SG^{72,75,76}.

Por otro lado, la medida de la carga tumoral total mediante el VMT ha demostrado ser un parámetro pronóstico independiente de los índices clásicos aalPI y NCCN-IP1⁷⁷⁻⁷⁹, presentando incluso mayor utilidad que la medida de masa *bulky* y que los niveles de LDH^{80,81}. El LDCGB tiene un patrón de diseminación heterogéneo (a diferencia del LH), y así la medida de la carga tumoral mediante el VMT ofrece ventajas frente a la extensión definida mediante el sistema de Ann Arbor: aquellos pacientes con enfermedad ganglionar limitada y elevado VMT tienen peor evolución que aquellos con afectación extensa pero bajo VMT⁸¹.

Diferentes estudios retrospectivos y algunos metaanálisis afirman que los pacientes con elevado VMT al diagnóstico presentan una SLP y una SG significativamente inferiores a aquellos con bajo VMT (SLP 77-92% vs. 48-56% a los 3 años)^{76,81-83}. No obstante, los datos todavía no son suficientes como para considerar el VMT un indicador de modificación del tratamiento.

El VMT puede emplearse junto a otros parámetros pronósticos para establecer algoritmos al inicio de la enfermedad. Cottreau⁸⁴ estudia la combinación del VMT con las características moleculares del tumor (subtipos ABC y GCB), y con la sobre expresión de genes de alto riesgo (*MYC* y *BCL2*). El VMT puede mejorar la estratificación pronóstica de los pacientes, identificando subgrupos con distinta evolución clínica entre los pacientes con bajo riesgo molecular. La influencia del VMT tanto en el tratamiento como en la farmacocinética de algunas moléculas también se ha estudiado: 1) Mikhaeel y cols.⁸⁰ combinan el VMT basal con la respuesta precoz al tratamiento R-CHOP: la SLP de los pacientes con elevado VMT es significativamente inferior en relación a aquellos con bajo VMT, independientemente del grado de respuesta intermedia por PET-TC. 2) Tout y cols.⁸⁵ encuentran menor exposición al rituximab de aquellos pacientes con mayor VMT, los cuales presentan peor respuesta clínica y supervivencia. Estos datos sugieren que

la medida del VMT al diagnóstico puede permitir una administración individualizada de tratamientos como el rituximab.

La medida de la carga tumoral teniendo en cuenta tanto el volumen como la intensidad de captación (VGT) también ha demostrado tener elevado significado pronóstico, siendo capaz de identificar al diagnóstico aquellos pacientes con mayor riesgo de recaída^{86,87}.

Aunque estos parámetros son potencialmente útiles para predecir la evolución de los pacientes, todavía no se han validado para integrarlos en los protocolos clínicos.

Una dificultad que presenta la determinación del VMT/VGT es la determinación del punto de corte o *cut-off* entre alto y bajo volumen tumoral. Para el VMT se ha descrito un rango de 220 a 550 cm³, extraídos de curvas ROC^{78,81,88}. El punto de corte puede estar influenciado por múltiples aspectos (localización de la enfermedad, estadio, etc.).^{83,88}

En otros linfomas agresivos, el VMT también ha demostrado ser un factor pronóstico potente (ver apartado 4.6.1, linfoma mediastínico primario).

4.3. PET intermedia (iPET)

La valoración precoz de la respuesta por PET-TC (iPET) ha sido estudiada ampliamente. Los estudios son difíciles de comparar, ya que no siguen un criterio único en cuanto al tiempo en que se realiza la valoración precoz, esquemas de tratamiento, método de evaluación de las imágenes, etc., y es esta falta de estandarización la que limita la comparabilidad de los estudios. Por estas razones, las conclusiones que se han obtenido de estos estudios no alcanzan un nivel elevado de evidencia.

4.3.1. Valor pronóstico

Durante el inicio de la década de los 2000, los estudios que valoran la utilidad de la iPET en pacientes con LNH agresivos emplean fundamentalmente la tecnología PET, y el criterio de interpretación es cualitativo o visual (los más empleados, los criterios IHP); en general, los regímenes de QT empleados no utilizan rituximab⁸⁹⁻⁹⁴. Estos trabajos demuestran que los cambios metabólicos objetivados de manera precoz (tras 2-3 ciclos de QT) predicen la respuesta al final de tratamiento, así como la evolución clínica. Sin embargo, también ponen de manifiesto la gran variabilidad interobservador en la interpretación de la iPET⁹⁵, así como el bajo VPP de la técnica, próximo al 30%⁹⁶⁻⁹⁹.

Posteriormente se comienza a generalizar el empleo de la PET-TC y se estandariza el tratamiento con rituximab. Además, surgen para la interpretación de los estudios los criterios de Deauville y los métodos de valoración semicuantitativa. Empleando estos criterios, se demuestra una SLP a los 2 años significativamente superior para los pacientes con iPET negativa frente a aquellos con iPET positiva tras 2 ciclos de tratamiento (81% vs. 59%)⁴³.

Entre las medidas cuantitativas de la iPET, el $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ ha sido el más empleado. El $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ demuestra ser un método más reproducible y con mejor VPP que el visual, mejorando el valor pronóstico de la iPET. Con este método se obtienen tasas de SLP a los 2-3 años significativamente superiores en los pacientes con iPET negativa frente a aquellos con iPET positiva^{43,45,47,100}. Por ello, en la iPET se aconseja el cálculo del ΔSUV siempre que se disponga de la PET-TC basal y esta ponga de manifiesto una gran avidéz del linfoma por la FDG⁴³. En el resto de los casos, aquellos pacientes con LDCGB que presentan una baja captación de FDG al diagnóstico (aproximadamente el 3%) o cuando no disponemos de PET-TC basal: la valoración de la iPET debe realizarse mediante la escala visual de Deauville.

En cuanto al momento ideal para realizar la PET-TC durante el transcurso del tratamiento, existe poca evidencia de la utilidad de la PET tras el primer ciclo de QT^{101,102} y escasa utilidad de su utilización después del 5º ciclo. Aunque no hay estudios que comparen directamente el impacto clínico de iPET realizada a diferentes tiempos, existe evidencia creciente de que el momento ideal es tras el 2º o 4º ciclo, independientemente del régimen de inmunoQT empleado¹⁰³⁻¹⁰⁵. El punto de corte de $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ más comúnmente empleado es del 66% en la iPET tras 2 ciclos y del 70% en la iPET tras 4 ciclos de QT^{45,74,100,103,105-108}. La iPET realizada lo más cercana posible al final del tratamiento, es decir, tras el 4º ciclo, ha demostrado tener mayor rentabilidad diagnóstica y es la más empleada en la actualidad^{45,103,109-111}.

Algunos autores proponen incluir la respuesta precoz a la QT junto a otros factores clínicos en la elaboración de modelos pronósticos. Así, Lanic y cols.⁷⁴ correlaciona el subtipo molecular centro B germinal/célula B activada (GCB/ABC), el IPI ajustado a la edad y la iPET tras 3-4 ciclos ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$) con la evolución clínica; encuentra una evolución favorable de los pacientes GCB con IPI bajo y respondedores rápidos (iPET negativa). Kong y cols.¹⁰⁷ proponen un modelo pronóstico que incluye el resultado de iPET tras 2º ciclo (Deauville), la edad, el estadio y el subtipo molecular, considerando como desfavorables aquellos pacientes con iPET positiva, edad >60 años, estadio III o IV y subtipo histológico ABC.

4.3.2. Tratamiento adaptado

Diversos grupos han empleado la iPET para guiar la estrategia terapéutica en el contexto de ensayos clínicos, bien desescalando el tratamiento en los pacientes con iPET negativa o, por el contrario, intensificándolo en aquellos iPET positiva.

Desescalada

El elevado VPN de la iPET justifica su empleo para guiar la desescalada de tratamientos de consolidación. El ensayo LNH2007-3B de LYSA/GELA¹¹² demuestra que en el tratamiento estándar con altas dosis de QT seguido de trasplante autólogo de

progenitores hematopoyéticos (TAPH), este puede evitarse de manera segura en los pacientes con aalPI 2-3 que alcanzan una respuesta completa tras 2 ciclos de R-CHOP14 (escala IHP) y mantienen la respuesta tras 4 ciclos; esto ocurre en aproximadamente el 25% de los pacientes. En un análisis posterior comprueban que en los pacientes con iPET negativa ($\Delta\text{SUV} >66\%$ y $\geq 70\%$, respectivamente, tras 2 y 4 ciclos de QT), se puede igualmente evitar el TAPH de consolidación de manera segura.

En el ensayo fase 3 LNH 02-03 de LYSA/GOELAMS realizado en pacientes con LDCGB sin masa *bulky* y estadio limitado, se concluye que la RT puede ser omitida en aquellos pacientes con iPET negativa tras el cuarto ciclo, sin compromiso en la evolución clínica¹¹⁰.

Escalada

En el ensayo de ECOG¹¹³, los pacientes con iPET positiva tras 3 ciclos (*IHP 2007/ London criteria*), son sometidos a tratamiento de intensificación con 4 ciclos de R-ICE. En el ensayo PETAL¹⁰⁶ los pacientes con iPET positiva tras dos ciclos de R-CHOP14 ($\Delta\text{SUV} <66\%$) reciben esquema quimioterápico *Burkitt-like*. En un ensayo del grupo australiano¹⁰⁹ se escala el tratamiento con R-ICE + ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetán-BEAM a aquellos pacientes con iPET positiva (IHP) tras 4 ciclos de R-CHOP-14. Sehni y cols. administran R-ICE + RT a los pacientes con iPET positiva (IHP) tras 4 ciclos de tratamiento estándar¹¹¹.

En otros ensayos clínicos se administra QT de intensificación y trasplante a los pacientes con iPET positiva: de esta manera, en el ensayo de Kasamon¹¹⁴, la iPET se realiza tras 2-3 ciclos de QT estándar, y aquellos pacientes con iPET positiva (Deauville 4-5) son sometidos a 2 ESHAP o R-ICE-TAPH. En el ensayo de GELTAMO de Pardalet al.,¹¹⁵ los pacientes con iPET positiva (IHP) tras tres ciclos de R-MEGACHOP se intensifican a 2 R-ICE+BEAM+TAPH. Stewart y cols.¹¹⁶ administran R-DICEP seguido de R-BEAM/TAPH a los pacientes con iPET positiva tras el segundo ciclo de R-CHOP (no se describe el método de interpretación de la PET-TC).

Aunque en todos estos estudios se reafirma el gran valor pronóstico de la iPET, destacando su elevado VPN, en ninguno de ellos el tratamiento de intensificación empleado en los pacientes de mal pronóstico (iPET positivas) mejora la SLP ni la SG de los pacientes. Todavía no se ha encontrado un tratamiento óptimo para este grupo. Por lo tanto, no se puede recomendar la escalada de tratamiento en la práctica clínica habitual basándose en la iPET, salvo en aquellos casos en que se confirme progresión de la enfermedad^{11,25,117,118}.

No obstante, es importante disponer de una herramienta que permita definir de manera precoz distintos grupos de riesgo. Según algunos autores^{45,118} los "respondedores rápidos" o aquellos con iPET negativa tras el 2º y tras el 4º ciclo de inmunoQT presentan muy buen pronóstico en comparación con los "respondedores lentos", con iPET2 positiva que negativiza tras el 4º ciclo.

4.4. PET en la evaluación final (PETf)

Las recomendaciones del consenso de Lugano^{1,25} indican que la PET-TC es la técnica de elección para la valoración final de la respuesta, recomendando para su interpretación la escala de 5 puntos de Deauville. Además, el grado de respuesta al finalizar el tratamiento podría utilizarse como una variable subrogada de la SLP o la SG en los ensayos clínicos.

La persistencia de actividad, con DS 4-5 en los territorios donde inicialmente había tumor, es altamente predictiva de enfermedad residual, siendo la SLP de los pacientes tratados con R-CHOP (PETf positiva) entre 24-35%^{104,119}. Aunque este dato debería ser suficiente para considerar un tratamiento posterior, se recomienda la biopsia de estas áreas hipermetabólicas para descartar procesos inflamatorios causantes de resultados falsos positivos¹. La decisión de biopsiar estas lesiones residuales dependerá de la accesibilidad de la lesión, la localización, la intensidad del tratamiento posterior previsto, los factores pronósticos al diagnóstico, etc. Los datos en la literatura acerca del VPP de la PETf son variables, oscilando entre el 50 y el 100%^{96,108,120-124}; es importante tener en cuenta que en la mayoría de estos trabajos la PETf fue interpretada empleando los criterios de Cheson^{125,126}, basados en la medida de la reducción del tamaño tumoral en TC. El consenso de Lugano 2014 define el grado de respuesta basándose en los cambios metabólicos. De esta manera, distingue tres categorías de respuesta: respuesta metabólica completa (RMC), respuesta metabólica parcial (RMP) y enfermedad metabólicamente progresiva (EMP)^{1,25} (ver capítulo 3).

Todas las publicaciones coinciden de manera consistente en el elevado VPN de la PETf, que fluctúa entre el 80 y el 100%^{96,108,121-124}, de manera que la mayoría de los pacientes con PETf negativa alcanzan una remisión prolongada. Algunos pacientes de alto riesgo (NCCN-IPI o R-IPI desfavorables) con PETf negativa parecen tener una mayor probabilidad de recaída¹⁰⁵.

El significado de las masas residuales al final del tratamiento es incierto. Algunos estudios sugieren que la evolución de pacientes con masas residuales es favorable siempre que dichas masas no muestren actividad metabólica significativa^{89,127,128}.

El empleo creciente de agentes biológicos, que implican mecanismos de acción inmunológicos, requiere flexibilidad a la hora de valorar la respuesta de la enfermedad, teniendo en cuenta que con dichos tratamientos pueden producirse fenómenos paradójicos (efecto llamarada o *tumor flare*). En el año 2016 se publican los criterios LYRIC⁴⁹ que, basados en la Clasificación de Lugano 2014, añaden una categoría de respuesta (respuesta indeterminada o RI) que recoge fenómenos no esperados como son el aumento de tamaño o de la intensidad de captación de las lesiones o la aparición de nuevas lesiones. Estos hallazgos son difíciles de diferenciar de progresión de la enfermedad. Ante una RI se recomienda repetir la PET-TC en 12 semanas (o más temprano si clínicamente está indicado; ver capítulo 3).

4.5. PET en la valoración pretrasplante

En los pacientes con LDCGB refractario o en recaída, la respuesta a la QT de rescate, administrada previa al TAPH, es altamente predictiva de la evolución clínica tras el trasplante. Numerosas publicaciones demuestran que los pacientes que son sometidos a TAPH con PET previa negativa tienen una mejor supervivencia¹²⁹⁻¹³⁷.

Schot y cols.¹²⁹ evaluaron la PET tras 2 ciclos de QT intensiva pre-TAPH; encuentran en el análisis univariante que el resultado de la PET es un factor pronóstico independiente del aa-IPI, de la LDH y de la situación al trasplante (refractario vs. recurrente). Spaepen y cols.¹³⁸ encuentran que la PET pretrasplante es un factor pronóstico más potente que el IPI. Alousi y cols.¹³⁰, en un estudio retrospectivo de pacientes con LDCGB y linfoma folicular transformado que recibieron TAPH en primera recaída y donde el 37% incluían rituximab en el esquema previo al TAPH, encuentran en el análisis multivariante que los únicos factores que tuvieron influencia en la SLP fueron la utilización de rituximab y la negativización de la PET pre-TAPH.

A pesar de que los estudios publicados tienen limitaciones en su diseño (retrospectivos, escaso número de pacientes, histologías heterogéneas, diferentes acondicionamientos, escaso seguimiento y tiempo de PET diferente), varios metaanálisis reflejan el gran valor pronóstico de la técnica para predecir la evolución tras el TAPH^{139,140}.

En cuanto al método de valoración de los estudios PET pre-TAPH, también se carece de un método estandarizado. Los estudios más recientes demuestran la ventaja de emplear la valoración visual con los criterios de Deauville, ya que demuestran que los pacientes con RMC post QT intensiva (DS 1-3) presentan tasas de SLP y SG superiores a aquellos con DS ≥ 4 . Así, la conclusión de estos estudios es que los pacientes con respuesta inadecuada por PET-TC podrían ser subsidiarios de nuevas terapias adaptadas al riesgo^{141,142}.

Con respecto a la influencia de la PET en los resultados del trasplante alogénico, las escasas publicaciones muestran datos discordantes. Así, mientras Dodero y cols.¹⁴³ en un análisis retrospectivo sugieren que la PET puede tener valor para predecir la SLP y la SG en los pacientes sometidos a trasplante alogénico de intensidad reducida (LH y LNH de alto grado), Lambert y cols.¹⁴⁴ refieren en su estudio de 80 pacientes sometidos a trasplante alogénico de intensidad reducida que solo una PET positiva postrasplante y no pretrasplante es predictora de recaída y justificaría las intervenciones posteriores de forma inmediata (disminución precoz de la inmunosupresión, infusión de linfocitos, etc.) para obtener el máximo efecto injerto contra linfoma.

Otros estudios^{145,146} difieren en cuanto al valor pronóstico de la PET-TC pretrasplante, pero incluyen muy escaso número de pacientes con LDCGB y son retrospectivos.

4.6. PET en el seguimiento

Algunos estudios han valorado la utilidad de distintas modalidades de imagen (TC, PET-TC) en el seguimiento en pacientes tras alcanzar la RC, con el objetivo de detectar de manera temprana la recaída y mejorar la evolución clínica de los pacientes.

Los estudios describen un porcentaje muy bajo de recaídas en pacientes asintomáticos, así como un VPP subóptimo para la PET-TC¹⁴⁷⁻¹⁵¹. Por otro lado, no hay evidencia que demuestre que la detección temprana de la recaída por métodos de imagen mejore la evolución clínica de los pacientes^{148,149,152,153}. Solo Cheah y cols.¹⁵⁰, en un estudio en el que se evalúa de forma retrospectiva el papel de la PET-TC en el seguimiento de los LDCGB, sugieren que en los primeros 18 meses tras alcanzar RC este método podría tener algún papel para valorar la recaída en pacientes con IPI ≥ 3 .

Estos datos, añadidos al alto coste que supone un seguimiento con PET-TC tras completar tratamiento¹⁵⁴, las biopsias originadas por los falsos positivos, y la ansiedad causada en el paciente, hacen que la recomendación actual sea la no realización de técnicas de imagen en el seguimiento de los pacientes con LDCGB (Lugano 2014).^{1,25}

4.7. PET en situaciones especiales

4.7.1. Linfoma mediastínico primario

El linfoma de células grandes B primario mediastínico (LCGBPM) es una entidad clínico-patológica con criterios moleculares específicos, que afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes^{155,156}. Este subtipo de linfoma, infrecuente -representa aproximadamente el 3% de los LNH-, se caracteriza por el crecimiento rápidamente progresivo de masas en el mediastino anterior, generalmente con invasión y compresión de estructuras locales. La respuesta a la inmunoterapia es generalmente buena, seguida de consolidación con RT (SLP a los 3 años de 75-80% y SG de 85-90%)¹⁵⁷.

El LCGBPM tiene una gran avidéz por la ¹⁸F-FDG. Al diagnóstico es imprescindible realizar un estudio PET-TC-FDG para valorar la extensión de la enfermedad, así como para obtener una buena definición inicial de la masa mediastínica¹⁵⁸.

En el LCGBPM, la menor exactitud y utilidad de las escalas pronósticas clásicas hace que algunos parámetros metabólicos como el VMT y el VGT hayan surgido como marcadores muy prometedores^{159,160}. Así, algunos autores han encontrado que la SG y la SLP a los 5 años son significativamente mejores en los pacientes con bajo VGT en relación con aquellos con elevado VGT (100% vs. 80% y 99% vs. 64%, respectivamente).

En estos linfomas, las masas residuales tras finalizar el tratamiento son frecuentes y representan un reto clínico importante; en este contexto la PET-TC ofrece un elevado VPN pero un VPP menor, dado que con frecuencia existen cambios inflamatorios y rebote tímico fisiológico. Ante una masa metabólicamente activa tras el tratamiento

con inmunoQT, se recomienda biopsiar o repetir la PET-TC transcurridas 5 semanas tras finalizar la terapia y antes de planificar un tratamiento posterior. Martelli y cols.¹⁶¹ en el estudio prospectivo internacional (IELSG)-26 con revisión centralizada de los estudios PET-TC, encuentran que empleando los criterios de Deauville se discrimina de manera significativa el riesgo de recaída. En este estudio, la SLP a los 5 años de los pacientes con DS ≤ 3 es de 99% vs. 68% y la SG de 100% vs. 83%. Asimismo, definen un subgrupo de pacientes con excelente evolución clínica (aquellos con RMC, DS < 3), en los que plantean la posibilidad omitir la RT.

El elevado VPN de la PETf ha dado lugar al diseño de estudios de terapia adaptada, omitiendo la RT en aquellos pacientes con RMC, como el ensayo randomizado IELSG-37, NCT01599559, (resultados no publicados). Un estudio retrospectivo¹⁶⁰ también sugiere que la RT guiada según los resultados de PETf puede ser una estrategia adecuada en estos pacientes.

Dunleavy y cols.¹⁵⁷ concluyen que la RT puede omitirse de manera segura en los pacientes tratados con el régimen de QT intensiva R-EPOCH que alcanzan RMC por PET (IHP).

Existe poca evidencia del valor de la iPET en este subtipo histológico. Lazarovici y cols. estudian un pequeño grupo de pacientes con LBCGPM y encuentran un VPP muy pobre, concluyendo que la PET durante el tratamiento debe utilizarse con cautela¹⁶².

4.7.2. Linfomas de origen extranodal

Hasta un 40% de los LDCGB se originan en órganos extralinfáticos¹⁶³, presentando este grupo patogenia, manifestaciones clínicas e historia natural que los diferencian de aquellos de origen ganglionar. Los más frecuentes se originan en el tracto gastrointestinal, seguidos del sistema nervioso central (LPSNC), testículo (LPT), mama (LPM) y hueso (LPO).

En la estadificación y estratificación inicial del riesgo en los linfomas de origen extranodal, se recomienda la realización de PET-TC al igual que en el LDCGB, interpretándola mediante la escala de Deauville^{1,25}. De manera adicional, se recomiendan otros procedimientos de imagen específicos según la localización del tumor primario: RM cerebral (en LPSNC, LPT y LPM), ecografía testicular en el LPT o RM osteomuscular en el LPO.

El estudio de extensión sigue la clasificación de Ann Arbor modificada, y en la estratificación pronóstica se emplean las mismas escalas que para el LDCGB nodal, aunque el *International Extranodal Study Group* (IELSG) ha desarrollado índices específicos para el LPSNC¹⁶⁴ y el LPO¹⁶⁵. En todos los LDCGB de origen extraganglionar se recomienda realizar BMO¹⁶⁶.

En cuanto al tratamiento, el esquema empleado en la mayoría de los linfomas extraganglionares está basado en antraciclinas con rituximab (R-CHOP), con algunas particularidades.

Al igual que en LDCGB ganglionar, la PET-TC también representa la modalidad estándar para valorar la respuesta al tratamiento (salvo en el LPSNC) y ante sospecha clínica de progresión^{1,25,158}.

En el caso de los LPSNC, afectando a parénquima cerebral, leptomeninges, ojos o médula espinal sin evidencia de afectación sistémica, es conocida la elevada afinidad por la FDG de este subtipo histológico (SUVs más elevados que la corteza cerebral sana y que otros procesos malignos como glioblastomas o metástasis y procesos inflamatorios infecciosos)^{166,167}. Sin embargo, las lesiones de pequeño tamaño o la infiltración difusa leptomeníngea pueden pasar desapercibidas en la PET dada la captación fisiológica de FDG en la corteza cerebral, por lo que la modalidad de imagen de elección para la estadificación y valoración de la respuesta al tratamiento del LPSNC es la RM con contraste¹⁵⁶. En estos casos, la PET-TC basal está indicada para excluir afectación sistémica. Posteriormente, está indicada en caso de existir síntomas o signos clínicos de progresión fuera del SNC¹⁵⁶.

Los LPT suelen debutar como estadio limitado, con afectación de un único testículo, pero tienen un gran potencial de extensión sistémica y las recaídas en el SNC son frecuentes (hasta el 30% de los pacientes). Por ello la PET-TC está indicada como estudio basal y ante sospecha de progresión¹⁶⁵. En estos casos la ecografía testicular es un método complementario a la PET-TC inicial y útil posiblemente para el seguimiento y/o valoración final. La PET-TC es la modalidad estándar en la valoración de la respuesta al tratamiento¹⁵⁶.

La presentación típica de un LPM es una masa mamaria indolora, ligeramente más frecuente en el lado derecho. Los síntomas sistémicos están presentes en <5% de los pacientes, y hasta en un 20% de los casos el diagnóstico es incidental. En los LPM una PET-TC al diagnóstico ayuda a determinar la extensión uni o bilateral y la afectación ganglionar y a distancia. La PET-TC también es la modalidad estándar para valorar la respuesta al tratamiento y ante sospecha clínica de recaída, que es frecuentemente extraganglionar¹⁵⁶.

El LPO puede presentarse como una única lesión ósea (con o sin masa de partes blandas asociada), con o sin adenopatías regionales; también puede presentarse como una enfermedad multifocal polioestótica que afecta exclusivamente al esqueleto. No obstante, la mayoría de los pacientes al diagnóstico se presentan con un estadio limitado. Los huesos más frecuentemente afectados son el fémur, los huesos pélvicos y la columna. El síntoma más frecuente es el dolor^{164,168}. En este tipo de afectación ósea, la estadificación inicial con PET-TC aumenta la detección de lesiones óseas asintomáticas.

En la evaluación de la respuesta terapéutica el PET-TC es obligatorio, ya que las lesiones óseas después del tratamiento son difíciles de valorar en TC (suelen permanecer estables morfológicamente). Es importante tener en cuenta que las captaciones residuales en PET se resuelven lentamente, persistiendo durante algún tiempo discreta actividad secundaria a la regeneración ósea.

4.8. Puntos clave y recomendaciones

PET-TC basal

- La PET-TC es el método estándar para la estadificación inicial de los pacientes diagnosticados de LDCGB. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- Para una mejor estratificación del riesgo, el cálculo del índice pronóstico en cada paciente debe realizarse con la estadificación proporcionada por la PET-TC. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- Por la elevada rentabilidad diagnóstica en la detección de infiltración de MO, la PET/TC es el método adecuado para su valoración. La BMO sólo está justificada en aquellos casos en los que esto pueda influir en el pronóstico o manejo terapéutico. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- Entre los índices metabólicos cuantitativos, el VMT basal es el que ha demostrado tener mayor impacto en el pronóstico de los pacientes. El *cut-off* que define alto y bajo VMT depende de las características de la enfermedad al diagnóstico. **Grado de recomendación 2, nivel de evidencia B.**

PET-TC intermedia

- Para la evaluación intermedia la técnica recomendada es la PET-TC tras el 4º ciclo de inmunoQT, valorando el resultado de manera visual y complementándolo mediante método semicuantitativo ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$). **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- En la práctica clínica, no se recomienda cambiar el tratamiento en base al resultado de la iPET, salvo que haya signos de progresión. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**

PET-TC en la evaluación final

- La PET-TC es la modalidad estándar para valorar el grado de remisión en los pacientes con LDCGB. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- Ante la presencia de tejido con actividad metabólica (DS 4-5), se recomienda la biopsia si se plantea administrar un tratamiento de intensificación; se recomienda repetir la PET-TC en un tiempo si la enfermedad residual se considera poco probable. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- Hay que considerar como incierto el pronóstico de las masas residuales con DS 1-3. Estudios prospectivos permitirán aclarar su trascendencia en la práctica clínica. **Grado de recomendación 2, nivel de evidencia C.**

PET-TC en la valoración pretrasplante

- La valoración con PET-TC se puede emplear para guiar decisiones antes de la QT intensiva y TAP. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**

PET-TC en el seguimiento

- Actualmente no se recomienda la utilización de PET-TC para el seguimiento de pacientes con LDCGB que alcanzan RC. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**

PET-TC en situaciones especiales

- La PET-TC está indicada como método de estadificación inicial y de valoración de la respuesta terapéutica en el linfoma mediastínico primario. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- En los linfomas de origen extranodal la PET-TC está indicada como método de estadificación inicial y de valoración de la respuesta terapéutica (junto a otros procedimientos de imagen específicos según la localización del tumor primario). **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia C.**
- En el linfoma mediastínico primario el VMT y el VGT son marcadores pronósticos prometedores. **Grado de recomendación 2, nivel de evidencia B.**

Tabla 3. Índices pronósticos empleados al diagnóstico.

		Puntos	Estratificación del riesgo
ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI)	Estadio de Ann Arbor (III-IV)	1	Riesgo bajo: 0-1
	Edad mayor de 60 años	1	Riesgo intermedio-bajo: 2
	Elevación de LDH	1	Riesgo intermedio-alto: 3
	Dos o más órganos extraganglionares afectados	1	Riesgo alto: 4-5
	Estado general (ECOG) ≥ 2	1	
IPI AJUSTADO A LA EDAD (AA-IPI)	Estadio de Ann Arbor (III-IV)	1	Riesgo bajo: 0
	Elevación de LDH	1	Riesgo intermedio-bajo: 1
	Estado general (ECOG) ≥ 2	1	Riesgo intermedio-alto: 2
NCCN-IPI	Estadio de Ann- Arbor III o IV	1	Riesgo bajo: 0 - 1
	Edad años,		Riesgo intermedio-bajo: 2-3
	<40	0	Riesgo intermedio-alto: 4-5
	41 a 60	1	Riesgo alto: ≥ 6
	61- 75	2	
	>75 años	3	
	LDH*:		
	<1	0	
	>1-3	1	
	>3	2	
ECOG ≥ 2	1		
Afectación extraganglionar (Afectación de MO, SNC, hígado, tracto GI o pulmonar)	1		
GELTAMO-IPI	Ann Arbor (III-IV)	1	Riesgo bajo: 0
	Edad años ,		Riesgo intermedio-bajo: 1-3
	<65	0	Riesgo intermedio-alto: 4
	≥ 65 y ≤ 79	1	Riesgo alto: 5-7
	≥ 80	2	
	LDH* >1	1	
ECOG ≥ 2	1		
3-4	2		
B ₂ microglobulina elevada	1		

*Ratio LDH paciente/LDH valor más alto del rango de normalidad.

Dr. Marc Simó Perdigó, Dra. Sara Alonso Álvarez y Dra. María Dolores Caballero Barrigón

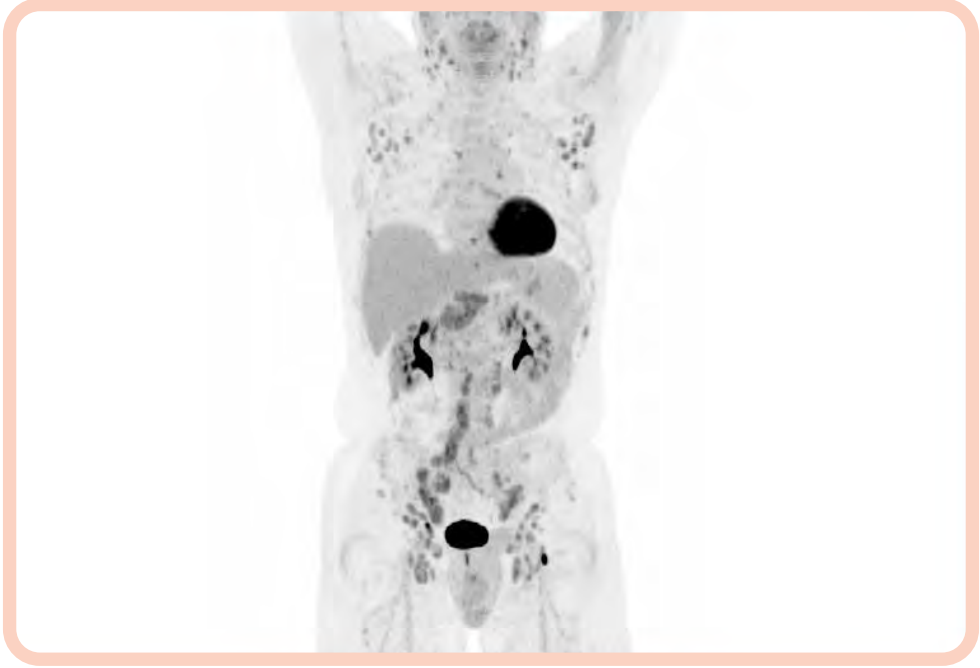


Figura 4

Estudio PET/TC (reconstrucción PET volumétrica) de un paciente con LF estadio IV. Cortesía de la Dra. Mónica Coronado.

5.1. Introducción

El linfoma folicular (LF) es el linfoma de células B indolente más frecuente en el mundo occidental¹⁶⁷. Este subtipo histológico de linfoma se caracteriza por un curso de remisiones/recaídas, y, en algunas ocasiones, transformación a una enfermedad agresiva, siendo la histología más frecuente la de un LDCGB. En las últimas décadas, los nuevos regímenes de tratamiento con inmunoQT han permitido prolongar la supervivencia de los pacientes (alcanzando actualmente una media superior a los 15 años)¹⁶⁷. A pesar de ello, un 20% de los pacientes¹⁶⁷ presentan progresión durante los 2 primeros años postratamiento, siendo este subgrupo el de peor pronóstico, con tasas de SG del 50%¹⁶⁸.

Inicialmente, la utilización de la PET como método de imagen en estos linfomas originó una mayor controversia que su uso en los linfomas de Hodgkin y en el LDCGB, debido fundamentalmente a la mayor variabilidad en el grado de captación y a su, en general,

menor impacto en términos pronósticos y de manejo del paciente. Sin embargo, en los últimos años, el empleo de la PET en el manejo de los LF ha cambiado radicalmente y ha pasado a ser la modalidad de imagen estándar en este grupo de linfomas^{1,25}.

La relevancia de la PET-FDG en el manejo del paciente con LF se debe a que aporta información valiosa en cuanto al estadiaje, pronóstico y calidad de la respuesta al tratamiento. Ofrece ventajas en relación a la TC respecto a los índices pronósticos clínicos empleados al diagnóstico (FLIPI, FLIPI2 y PRIMA-PI [**Tabla 4**])^{169,172} para identificar a subgrupos de pacientes con peor pronóstico y también en la valoración de los nuevos factores pronósticos subrogados de la supervivencia como es la progresión a los 24 y 30 meses.

Grado de captación de ¹⁸F-FDG

De forma global, podemos afirmar que la mayoría de linfomas indolentes muestran afinidad por la ¹⁸F-FDG. Weiler-Sagie y cols.², analizaron el grado de captación de ¹⁸F-FDG que mostraban un grupo de 766 pacientes con diferentes tipos histológicos de linfomas. Comprobaron que el 83% de los linfomas indolentes mostraban avidéz por la ¹⁸F-FDG (frente al 97% de los linfomas agresivos). En el 95% de los LF la PET fue positiva aunque con intensidad de captación y grado de actividad altamente variable. Es importante tener en cuenta esta heterogeneidad en la intensidad de captación de FDG a la hora de interpretar los estudios PET-FDG. En el estudio retrospectivo de 142 pacientes pertenecientes al ensayo FOLL05, Luminari y cols. evidenciaron como el 98% de los pacientes con linfoma folicular mostraban avidéz por la ¹⁸F-FDG; el 2% restante, con estudio PET negativo, correspondían a pacientes con LF de bajo grado histológico¹⁷³.

En general, las lesiones de los linfomas agresivos muestran un índice de captación de FDG significativamente superior al de las lesiones de los linfomas indolentes. Bodet-Milin y cols.¹⁷⁴, en un estudio prospectivo en el que incluyeron un total de 38 pacientes, establecieron un SUV_{max} de 14 como punto de corte para diferenciar ambas entidades, con cifras de S y valor predictivo positivo del 93,9% y de E y valor predictivo negativo del 95,3% para valorar histologías de alto y bajo grado. En otro trabajo retrospectivo¹⁷⁵, con un mayor número de casos (n=97), hallaron cómo todos los pacientes con linfoma indolente mostraban un SUV_{max} inferior a 13. Este trabajo proponía un SUV_{max} de 10 como punto de corte, con cifras de S y E para detectar transformación del 71% y 81% respectivamente. La detección de focos hipermetabólicos con gran intensidad de captación en un paciente con LNH indolente debe hacernos sospechar la transformación histológica a una variante de LNH más agresiva¹⁷⁶. Las recomendaciones actuales de Lugano puntualizan que, en los pacientes con sospecha clínica de transformación a un linfoma agresivo, la PET-FDG puede apoyar la sospecha clínica y establecer la localización más adecuada y accesible para la realización de la biopsia diagnóstica¹.

5.2. Estadificación inicial

Diferentes estudios han demostrado cómo la utilización de la PET-TC en la estadificación inicial de los pacientes con linfomas indolentes modifica el estadio previamente establecido por la clínica y el TC entre un 10 y un 62% de los casos^{1,173,176-180}. Metser y cols.¹⁸¹ en un estudio que incluye 197 pacientes con linfomas indolentes demostraron un aumento en la gradación del estadiaje (de estadios limitados a avanzados) en el 55,8% de los casos, siendo del 32,7% (49 de 150) en el subgrupo de pacientes con linfoma folicular. Un metaanálisis reciente, publicado por Adams y cols.¹⁸² que incluye 7 estudios con un total de 349 pacientes con LF concluye que el incremento de estadio producido por la PET-TC fue del 18,7%. Luminari y cols. compararon la PET-TC-FDG y la TC con CIV de cuerpo completo en pacientes diagnosticados de LF, encontrando una concordancia muy pobre entre ambas modalidades; la PET-FDG identificó mayor extensión de la enfermedad en un 32% de los casos¹⁷³.

Los cambios de estadio que revela el uso de la PET son de especial relevancia en aquellos pacientes con sospecha de enfermedad localizada, en los que la indicación de tratamiento es la RT y que esta deja de ser útil cuando la enfermedad no está localizada¹⁸⁰.

El cambio de estadio generado por los hallazgos de la PET se debe tanto a una mayor detección de enfermedad nodal, como extranodal. En cuanto a la detección de enfermedad ganglionar, es importante recordar que el criterio de malignidad mediante PET-FDG no se basa en la información morfológica o de tamaño sino en la avidéz por el radiofármaco. Así, de forma general, la PET detecta infiltración tumoral en ganglios de tamaño menor al centímetro. Con respecto a la detección de enfermedad extranodal, la PET es capaz de detectar un mayor número de localizaciones afectas con respecto a la TC, particularmente en el hueso, y en menor grado en bazo, piel y tejidos blandos. LeDortz y cols.¹⁷⁹ compararon los resultados obtenidos mediante TC con contraste y PET-FDG en la estadificación inicial de 45 pacientes con LF. La PET-FDG detectó una mayor afectación nodal (+51%) y más lesiones extranodales (+89%) que la TC con contraste. Las localizaciones más frecuentes en las que se detectó enfermedad extranodal mediante PET fueron la MO y el bazo. Luminari y cols.¹⁷³ demostraron cómo la PET era capaz de detectar 34 lesiones sospechosas de infiltración ósea en 97 pacientes frente a solo 3 lesiones detectadas por TC en 60 pacientes. No obstante, en este estudio la BMO demostró infiltración en el 43% de los pacientes con estudio PET negativo, por lo que concluyeron que la PET no puede sustituir a la BMO en el estudio de extensión inicial del LF.

Otro estudio ha mostrado una S de la PET del 54% para detectar afectación de MO cuando se compara con el estudio histológico de la misma¹⁸³. En un intento de mejorar los resultados de la PET en la detección de infiltración de MO, algunos autores proponen la utilización de análisis semicuantitativos mediante el SUV a través de regiones de interés colocadas en hueso. Así, Perry y cols.¹⁸⁴, en un estudio retrospectivo con 68 pacientes con LF, hallaron cifras de S y E del 100% para la detección de infiltración de

MO, cuando consideraban un SUV medio $<1,7$ (interpretado como PET negativa) y $>2,7$ (interpretado como PET positiva). No obstante, 20 pacientes mostraron valores de SUV intermedios (1,7-2,7) con positividad para la BMO en 5 casos.

A día de hoy, está bien establecido que la realización de un estudio PET como herramienta de estadificación inicial de un LF no debe omitir la realización de una BMO, que sigue siendo más sensible para detectar enfermedad medular^{1,25}.

5.3. Pronóstico

Varios trabajos han establecido el papel de la PET-FDG como herramienta pronóstica en pacientes con LF.

Le-Dortz¹⁷⁹ estudió el valor predictivo de la PET-FDG al inicio de la terapia en una serie de 45 pacientes con LF tratados con R-CHOP: la detección de enfermedad extranodal, la infiltración de MO o la afectación de 6 o más regiones ganglionares mediante PET-FDG se correlacionaban con una respuesta incompleta al final del tratamiento o con una recaída precoz. Al cambiar el estadio de los pacientes, la PET modificará el FLIPI score establecido por el TC en un 24% de los pacientes, incrementándolo en un 18% y disminuyéndolo en un 6%¹⁷³.

Impacto del volumen metabólico tumoral en el pronóstico

Meignan y cols.¹⁸⁵ evaluaron el impacto pronóstico de la PET con FDG mediante el cálculo del VMT en un grupo de 185 pacientes con LF con estadios avanzados tratados con inmunoQT, procedentes de 3 ensayos clínicos diferentes. Para el cálculo del VMT, el nivel umbral para el SUV_{max} fue de 41% y el sistema de revisión de imágenes fue centralizado. La conclusión fue que el valor en cm^3 del VMT en el estudio PET basal constituía un factor pronóstico independiente, y que en combinación con el valor de FLIPI2 permitía identificar a aquellos pacientes con un alto riesgo de recidiva precoz. Así, los pacientes con un VMT $<510 cm^3$ y un FLIPI2 de 0-2 mostraban un periodo libre de enfermedad a los 5 años del 69% con respecto al 20% que mostraban aquellos pacientes con un VMT $>510 cm^3$ y un FLIPI2 de 3-5. En un rango intermedio (46%) se hallaban los pacientes con VMT >510 o un FLIPI2 de 3-5. Los pacientes con mayor VMT presentaban una SLP y SG significativamente peor: 66% vs. 33% y 5% vs. 85% ($p=0,013$), respectivamente. Los autores concluyeron que estos resultados todavía no pueden aplicarse en la práctica clínica habitual, y son necesarios más estudios para utilizar este biomarcador de imagen como elemento para poder modificar la terapia.

Otros autores han evaluado el impacto del VMT en pacientes con LF integrando la PET basal y la PET final (PETf)¹⁸⁶, como veremos a continuación.

5.4. Valoración de la respuesta al tratamiento (PETf)

El linfoma folicular en estadios avanzados presenta un comportamiento clínico heterogéneo. A pesar de presentar, en general, una buena respuesta inicial a tratamientos combinados de inmunoQT, aproximadamente un 20% de los pacientes presentan recaída o progresión tras el tratamiento inicial¹⁸⁷ que puede ser más o menos precoz, e incluso algunos presentan una transformación a linfoma de alto grado.

En los últimos años se ha demostrado que la calidad y duración de la respuesta al tratamiento de primera línea influye en la SG. Se han ido estableciendo y validando nuevos factores pronósticos subrogados de la SG como son la progresión a los 24 meses (POD24)¹⁸⁸ o el mantenimiento de la respuesta a los 30 meses (CR30)^{188,189}: los pacientes que están libres de progresión en estos momentos tienen una SG mejor²⁶.

La detección de estos subgrupos de pacientes es fundamental, ya que permitiría una actuación precoz y personalizada y probablemente una mejora en el pronóstico global.

La utilización de la PET-FDG como técnica de imagen para valorar la respuesta al tratamiento está bien establecida en base a la publicación de numerosos estudios, fundamentalmente los subanálisis de tres ensayos clínicos: FOLL05, GOELAMS y PRIMA^{187,190,191}, que evaluaron el impacto de la PET-FDG post-inducción (PETf) en pacientes con LF con elevada carga tumoral o enfermedad avanzada. Todos ellos encontraron valores de SLP significativamente superiores para aquellos pacientes con PETf negativa en comparación con aquellos PETf positiva. En el subanálisis PRIMA se analizaron 122 pacientes y, empleando los criterios de respuesta de Cheson 2007, encontraron una SLP de los pacientes PET(+) de 32,9% vs. 70,7% si PET(-); en el subanálisis de FOLL05 con 202 pacientes y empleando criterios de valoración de respuesta locales, la SLP de los pacientes PET(+) frente a los PET(-) fue de 35% frente a 66%; por último, en el estudio del grupo GOELAMS con 121 pacientes, empleando los Criterios de Deauville (PET+ si Deauville ≥ 4), encontraron una SLP de 87% en aquellos pacientes con PET(-) frente a 51% en aquellos con PET(+). En la Revisión Centralizada de los tres estudios multicéntricos referidos anteriormente, Trotman y cols. concluyen que la SLP a los 4 años de los pacientes con PETf(+) es significativamente inferior a aquellos con PETf(-): 23% vs. 63,4%, y la SG es favorable en los pacientes con PETf(-) en comparación con aquellos PETf(+): 97,1% vs. 87,2%¹⁹².

La PET-TC ha demostrado superioridad frente al TC con CIV para valorar la respuesta al tratamiento. En el estudio de Trotman y cols.^{29,192}, con revisión centralizada de imágenes, se incluyeron 246 pacientes con LF tratados con inmunoQT, encontrando un número significativo de pacientes en los que se reclasificó la respuesta tras la revisión de la PETf en relación a la respuesta valorada por TC. Así, el 13% de los pacientes con respuesta completa/respuesta completa incierta en TC tuvieron PET positiva (DS 4-5), y contrariamente, el 69% de los pacientes clasificados por técnicas convencionales como positivos (respuesta parcial o enfermedad estable o progresión de la enfermedad) fueron reclasificados como respuesta metabólica completa (DS 1-3). Estos autores

demuestran que la respuesta al tratamiento basada en la PET es un predictor independiente de la SLP más potente que el FLIPI y que la respuesta IWC.

Tras la aparición de nuevos tratamientos de inmunoterapia asociados a la QT convencional en los pacientes con LF, también hay evidencia del gran valor pronóstico de la PET-TC-FDG. Así, en el subestudio del ensayo GALLIUM, Trotman y cols. revisan un total de 595 pacientes con PET basal y PETf tras el tratamiento de inducción¹⁹³. Con un seguimiento medio de 43 meses, encuentran que la PET-FDG es superior a la TC con CIV para valorar la respuesta, siendo los criterios de Lugano los más recomendados para valorar la PETf.

Cottreau y cols.¹⁸⁶ estudian el valor pronóstico de la PET-FDG empleando dos parámetros: el resultado de la PETf y el VMT al inicio de la enfermedad. Estudian 159 pacientes con LF con elevada carga tumoral procedentes de ensayos de LYSA y FIL. Con un seguimiento medio 64 meses, concluyen que el elevado VMT (>510 cm³) y la PETf positiva son factores de riesgo independientes significativos, de progresión. Los autores proponen un modelo de estratificación de riesgo combinando ambos marcadores: bajo riesgo (aquellos pacientes con PETf(-) y bajo VMT), riesgo intermedio (PETf(+) o elevado VMT) y alto riesgo (PETf(+) y elevado VMT).

La valoración de la enfermedad mínima residual (EMR) de manera cualitativa y cuantitativa mediante la determinación por técnicas de biología molecular (mediante PCR cuantitativa) del transcrito BCL2/IGH se ha propuesto como herramienta pronóstica en el LF. En el estudio de Luminari y cols.¹⁹⁴ se analiza el valor pronóstico de la PET en combinación con el análisis BCL2/IGH en 41 pacientes con PET y BCL2/IGH al final del tratamiento. La PET se analiza mediante revisión centralizada (DS ≥4) y la EMR mediante el aspirado de MO para determinación en ADN para la fusión de genes *BCL2/IGH* (si positivo al diagnóstico, se realiza al final de tratamiento). Encuentran una concordancia PET/EMR del 76% (Kappa=0,249), hallazgo sugestivo de que ambas herramientas al final del tratamiento no presentan una fuerte correlación. Estratificando PET-/EMR- vs. PET+ o EMR+, encuentran una SLP a los 5 años: del 75% (PET/EMR-) frente al 35% (PET/EMR+). En la actualidad hay ensayos en marcha que investigan la eficacia de la estrategia adaptada a la respuesta empleando PETf y EMR en pacientes con LF (FOLL12), aunque no se realiza por el momento en práctica clínica habitual.

5.5. PET Intermedia

En cuanto a la realización de PET a mitad de tratamiento, en el LF existe poca evidencia. Dupuis y cols.¹⁸⁷ analizan de manera prospectiva la PET intermedia tras 4 ciclos de inmunoQT (iPET4) en 121 pacientes, encontrando una SLP a 2 años del 86% para aquellos pacientes PET4(-) vs. 61% para PET4(+) (P=0,0046). La PET4 tiene valor pronóstico independiente de la categoría pronóstica inicial (FLIPI).

5.6. Seguimiento

Pocos autores han utilizado la PET con FDG como técnica de seguimiento en pacientes con linfomas indolentes, y la mayoría de ellos coinciden en que no debería utilizarse para este propósito. La única excepción de esto debería ser en aquellos casos con sospecha clínica de transformación^{1,25}.

5.7. Utilización de la PET previa al trasplante de progenitores hematopoyéticos

Al igual que con otros linfomas, el tratamiento de intensificación incluyendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos representa una opción para algunos pacientes con enfermedad refractaria o recurrente. En el LF existe poca evidencia en la literatura acerca de la utilidad de la PET-FDG de forma previa al trasplante, si bien en la práctica clínica se emplea extrapolando la indicación de otros subtipos histológicos de linfoma. En un metaanálisis que incluye 10 estudios que valoran la utilidad de la PET-FDG antes del trasplante¹⁹⁵, a pesar de la pobre metodología (bajo número de pacientes, varios LH y diferentes subtipos de LNH), se demuestra la ventaja en términos de SG y SLP de aquellos pacientes con PET(-) pretrasplante frente a aquellos pacientes con PET(+).

El estudio de Alcántara y cols.¹⁹⁶ incluye 59 pacientes con LF refractario/recaída tras el tratamiento de primera línea con R-CHOP, sometidos a tratamiento de intensificación y trasplante autólogo. Encuentran una SLP y SG significativamente superior en aquellos pacientes con PET pretrasplante negativa en comparación con aquellos con PET positiva, independientemente del FLIPI y del tipo de tratamiento de acondicionamiento/intensificación. Concluyen que, en este tipo de pacientes, es deseable alcanzar la negatividad en la PET tras la intensificación para asegurar el éxito del procedimiento.

5.8. Puntos clave y recomendaciones

PET-TC basal

- La PET-TC es la modalidad recomendada en la estadificación inicial del LF. Está particularmente indicada en aquellos pacientes con sospecha de enfermedad localizada y candidatos a tratamiento radical con RT. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- La estadificación con PET-TC no evita la realización de la BMO. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- En pacientes con linfoma folicular, la PET-TC es útil en la sospecha de transformación a un linfoma de alto grado. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia C.**
- El cálculo del VMT y del VGT puede jugar un papel importante en la valoración pronóstica inicial en los pacientes con LF. **Grado de recomendación 2, nivel de evidencia C.**

PET-TC intermedia

- La PET-TC intermedia no está recomendada actualmente en el LF. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia C.**

PET-TC en la evaluación final

- La PET-TC es la técnica recomendada en la valoración de la respuesta al final del tratamiento en los pacientes con LF. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**

PET-TC en la evaluación pretrasplante

- Un estudio PET negativo previo a trasplante es un indicador de buen pronóstico. Se sugiere su realización. **Grado de recomendación 2, nivel de evidencia C.**

PET-TC en el seguimiento

- Actualmente no se recomienda la utilización de PET-TC para el seguimiento de pacientes con LF. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia C.**

Tabla 4. Índices pronósticos en el LF.

<i>Índices</i>	<i>Variables</i>	<i>Puntos</i>	<i>Estratificación del riesgo</i>
FLIPI	Edad ≥ 60	1	Riesgo bajo: puntuación 0-1
	Ann Arbor III-IV	1	Riesgo intermedio: puntuación 2
	Afectación ganglionar >4 áreas	1	Riesgo alto: puntuación ≥ 3
	Hemoglobina <12 g/dl	1	
	LDH aumentada	1	
FLIPI-2	Edad ≥ 60	1	Riesgo bajo: puntuación 0
	Infiltración de la MO	1	Riesgo intermedio: puntuación 1-2
	Diámetro mayor del mayor ganglio >6 cm	1	Riesgo alto: puntuación ≥ 3
	Hemoglobina <12 g/dl	1	
	B ₂ M aumentada	1	

Dr. Xavier Setoain Perego y Dr. Carlos Grande García

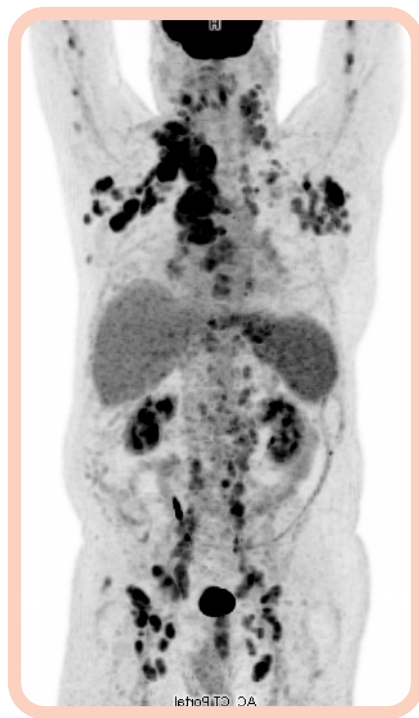


Figura 5

Estudio PET/TC (reconstrucción PET volumétrica) de un paciente con linfoma del manto estadio IV. Cortesía del Dr. Xavier Setoain.

6.1. Introducción

El linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia de células B poco frecuente que comprende entre el 3 y el 10% de LNH. Se caracteriza por la translocación cromosómica $t(11;14)(q13;q32)$, lo que resulta en la sobreexpresión de la ciclina D1.

Predomina en varones adultos, y la mediana de edad en la presentación es de 60-65 años. Se clasifica dentro de los linfomas con comportamiento clínico agresivo, pero comparte con los indolentes el tener un curso recidivante que lo hace incurable con la QT, con una supervivencia media de 4-5 años.

Se presenta habitualmente como enfermedad diseminada, estadios Ann Arbor III o IV, con adenopatías a ambos lados del diafragma e infiltración esplénica de la MO y expresión en sangre periférica. La enfermedad extranodal es frecuente y predomina en el tracto gastrointestinal.

El subtipo histológico se correlaciona con el curso clínico, diferenciándose claramente una forma más agresiva, la presentación blastoide, en contraposición de otras formas menos agresivas que coinciden histológicamente con las formas clásicas. Hay un subtipo con presentación clínica leucémica y escasa afectación ganglionar que tiene un curso clínico más indolente.

En cuanto a inmunofenotipo, la mayoría de LCM expresan CD20, CD5, BCL2, ciclina D1 y SOX11. La detección de la ciclina D1 por inmunohistoquímica es obligada para el diagnóstico. En los raros casos que son ciclina D1 negativos, la determinación de expresión de SOX11 puede ayudar a establecer el diagnóstico.

El diagnóstico se realiza en una biopsia preferiblemente ganglionar o en biopsia endoscópica, aspirado de MÓ y/o sangre periférica.

En cuanto al tratamiento, en los pacientes jóvenes con buen estado general el régimen más empleado es la inmunoQT agresiva, que incluye rituximab y citarabina a alta dosis, seguida de consolidación con TAPH y posterior mantenimiento con rituximab. En los mayores, la inmunoQT seguida de mantenimiento con rituximab es lo habitual. A pesar de la mejoría que se ha conseguido en la duración de las respuestas, los pacientes inevitablemente recaen. Disponemos de tratamientos dirigidos a diana aprobados para la recaída, en especial los inhibidores de BTK y los IMiDs, que actualmente se están evaluando en combinación con la inmunoQT en primera línea¹⁹⁷⁻¹⁹⁹.

6.2. Estadificación inicial

El papel de la PET-TC en el LCM está menos definido que para otros subtipos histológicos. Aun así, el consenso de Lugano 2014 recomienda la realización de la PET-TC basal en todos los linfomas con avidéz por la FDG, incluido el linfoma del manto^{1,25}.

La estadificación se debe realizar según la clasificación de Lugano. La endoscopia gastrointestinal y la punción lumbar se indican de forma individualizada.

La combinación de datos clínicos y biológicos ayudan a establecer el pronóstico²⁰⁰. El índice pronóstico internacional para el LCM (MIPI)²⁰¹ puede estimarse con la ayuda de aplicaciones web (www.european-mcl.net/de/clinical_mipi.php; **Tabla 5**).

6.2.1. Valor de la PET basal

El LCM es un linfoma con avidéz por la FDG^{2,202-204}. No obstante, existe una gran heterogeneidad en la captación de FDG con valores de SUV_{max} muy variables que pueden oscilar entre 1,8 y 33,8²⁰³⁻²⁰⁵, hecho que refleja la heterogeneidad en la biología del tumor.

Al igual que ocurre en otros subtipos histológicos de linfoma, la intensidad de captación reflejada por el SUV se correlaciona con la agresividad tumoral. En el LCM se ha

encontrado una relación entre el SUV_{max} y la variante blastoide (forma más agresiva) y el elevado índice Ki67²⁰³. Algunos autores han demostrado el impacto adverso en la SLP y en la SG de los pacientes diagnosticados de LCM con SUV_{max} elevados en relación con aquellos con SUV más bajos²⁰⁶. En el subestudio del ensayo prospectivo multicéntrico LyMa-PET se describe que un SUV elevado al diagnóstico ($>10,3$) se asocia a peor SLP y SG (datos aún no publicados).

El valor pronóstico del SUV se refuerza cuando se combina con otros factores clínicos y biológicos, como demuestra Bodet-Milin y cols.²⁰³: junto al IPI es capaz de definir 3 grupos pronósticos con distinta SLP. Datos del LyMa-PET confirman esta observación: combinado con el MIPI estratifica a los pacientes en distintas categorías pronósticas.

Diversas publicaciones describen elevada S de la PET-TC para la detección de enfermedad a nivel ganglionar y esplénico^{18,203,204,207,208}, así como una exactitud diagnóstica de la PET-TC superior a la TC en estas localizaciones²⁰⁷.

En relación con la detección de infiltración de MO, el papel de la PET-TC no está todavía estudiado en profundidad. En general se describe una baja S de la PET-TC en relación con el estándar, la biopsia de cresta ilíaca unilateral, oscilando entre 12-14% según los autores^{203,204,209}. No obstante, el criterio de valoración de los estudios no es homogéneo. Albano y cols.²¹⁰ obtienen mejores resultados (S=51%) considerando como PET positiva el patrón focal o el patrón difuso con captación superior al parénquima hepático. Por el contrario, la PET-TC ofrece una elevada E y VPP (100% según Albano y cols.); estos autores concluyen que la biopsia es obligatoria en aquellos casos con PET-TC negativa pero se podría obviar si la PET es positiva. Morgan y cols.²¹¹ proponen un análisis basado en la cuantificación en los huesos ilíacos con el cual obtienen una elevada S y E para la PET-TC en la detección de infiltración de MO (100% y 87,5% respectivamente). Este método, aunque prometedor, ha sido validado en una cohorte pequeña de pacientes y es poco reproducible.

En cuanto a la detección de infiltración del tracto gastrointestinal, también se describe una baja S de la PET-TC en relación a la endoscopia digestiva (*gold standard*), del 11-20%^{203,204}, pero muy elevada E y VPN (90%). La causa de la baja S es la captación fisiológica intestinal (que es variable pero en algunas situaciones está muy aumentada, como por ejemplo en los pacientes diabéticos tratados con metformina). Basándose en el elevado VPN de la técnica, los autores proponen omitir la endoscopia en aquellos pacientes con PET-TC negativa y realizarla si la PET-TC es positiva.

Albano y cols.²¹⁰ encuentran que la estadificación mediante PET-TC cambia el manejo terapéutico en relación al TC en un 20% de los casos, fundamentalmente indicando esquemas de QT más agresiva tras encontrar enfermedad avanzada en lugar de enfermedad local detectada en TC.

Los casos de enfermedad localizada son infrecuentes, y si se prevé hacer solamente RT local es necesario estadiar con PET-TC para confirmar este estadio, pues este puede cambiar si solamente se realiza TC²¹².

Por último, en cuanto a valor pronóstico, el VTM y la glicolisis lesional total (GLT) basales se correlacionaron con una peor SLP en una serie retrospectiva de 87 pacientes²⁰⁷, pero hacen falta series mayores para confirmar estos resultados.

6.3. Valor de la PET en la respuesta terapéutica

6.3.1. PET intermedia (iPET)

Hay muy pocos trabajos que evalúen el papel de la PET a mitad del tratamiento, lo que impide obtener conclusiones definitivas.

A pesar de que algunos estudios demuestran que la iPET no aporta beneficio en términos de SLP o SG^{204,205,209,213}, otros describen mayor tasa de progresión en aquellos pacientes con iPET positiva independientemente del esquema terapéutico empleado, y particularmente antes del trasplante de MO²¹⁴⁻²¹⁷.

Los resultados preliminares del ensayo LymaPET también confirman el valor de la iPET: la interpretación semicuantitativa mediante el $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ tiene impacto en la SLP y en la SG.

En la práctica clínica diaria no parece indicado realizar una PET a mitad o durante el tratamiento en los pacientes con LCM.

6.3.2. PET al final tratamiento (PETf)

La bibliografía al respecto también es escasa y poco reciente, por lo que algunos trabajos aun no emplean la clasificación de Lugano ni los criterios de Deauville.

El trabajo de Brapoels y cols.²⁰⁹ incluye 30 casos de forma retrospectiva y con criterios de evaluación EORTC. Demuestran que la PET predice el pronóstico algo mejor que el TC, pero no hallaron diferencias significativas en el periodo libre de progresión entre los casos con respuesta parcial por TC o por PET. Por ello, concluyen que no se puede recomendar el uso rutinario de la PET sobre el TC al final del tratamiento en este linfoma.

En el 2010, Bodet-Milin y cols.²⁰³ presentan un estudio retrospectivo multicéntrico con 44 pacientes con LCM y emplean los criterios del IHP para valorar la respuesta al final del tratamiento en 36 casos: la respuesta RMC evaluada con IHP discrimina SG y SLE mejor que el IHP con TC. Concluyen que la PET al final del tratamiento predice el pronóstico, ya que los pacientes IHP positivos tienen más riesgo de recidiva precoz y los IHP negativos una mejor supervivencia. Incluso apuntan que la PET al final de tratamiento podría detectar la enfermedad mínima residual (EMR).

El trabajo de Hosein y cols.²⁰⁴ usando criterios IHP solo evalúa 28 casos con PET al final del tratamiento y tampoco encontró diferencias significativas entre TC y PET en la

supervivencia, pero concluye que una PET negativa al final del tratamiento tiene un alto valor predictivo negativo para recidiva o muerte, por lo que parece ser un buen factor pronóstico.

Más recientemente, Lamonica y cols.²¹⁸ ya utilizan criterios Deauville y clasificación de Lugano en 32 pacientes. Demuestran que los pacientes en RMC (DS 1-3) tuvieron mayor RG (96%) y RC (75%) que los que no mostraron RMC (RG 75% y RC 0%). Los pacientes con PET en RMC mostraron mayor SG. Por ello, estos autores concluyen que la detección de la RMC con PET es un indicador de buena respuesta terapéutica y podría valorarse su aplicabilidad en la práctica clínica de este linfoma.

En el estudio retrospectivo de Albano y cols.²⁰⁷, la PET-TC final evaluada con criterios de Deauville se correlacionó con SLP pero no con SG. La PETf empleando DS (1-3 negativa) tiene valor pronóstico, de manera que los pacientes con PETf positiva tienen peor SLP que aquellos con PETf negativa. En el análisis multivariante, únicamente el DS fue factor pronóstico independiente de la SLP, independientemente del *MIPI score*, no así la SG²⁰⁷.

6.4. PET en el seguimiento

Aunque no se dispone de suficientes datos, el alto coste que supone un seguimiento con PET-TC tras completar tratamiento, las biopsias originadas por los falsos positivos y la ansiedad causada en el paciente hacen que la recomendación actual sea la no realización de técnicas de imagen en el seguimiento de los pacientes con LCM.

6.5. Puntos clave y recomendaciones

PET-TC basal

- El LCM tiene avidéz por la FDG y la PET-TC está indicada en la estadificación inicial, que se debe complementar con BMO (siendo imprescindible en aquellos casos con PET-TC negativa) y en algún caso con endoscopia digestiva. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia C.**

PET-TC intermedia

- En el momento actual, no hay suficiente evidencia para recomendar la realización de PET a mitad de tratamiento en los pacientes con LCM. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia C.**

PET-TC en la evaluación final

- Se sugiere la realización de PET al final del tratamiento, porque ofrece una valoración de la respuesta terapéutica más precisa que la TC aislada, con un elevado valor predictivo negativo, y tiene valor pronóstico. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia C.**

PET-TC en el seguimiento

- Actualmente no se recomienda la utilización de PET-TC para el seguimiento de pacientes con LCM. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia C.**

Tabla 5. Índice MIPI simplificado.

Puntos	Edad, años	ECOG	LDH/LDH LSN	Leucocitos, 10 ⁹ /L
0	<50	0-1	<0,67	<6,70
1	50-59	–	0,67-0,99	6,70-9,99
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10-14,99
3	70	–	1,50	>15,00

LDH: lactato deshidrogenasa; LSN: límite superior de la normalidad.

Para cada factor pronóstico, se dan 0-3 puntos. Bajo riesgo: 0-3 puntos; Riesgo intermedio: 4-5; Alto riesgo: 6-11 puntos. Las categorías se corresponden con el MIPI original.

Dra. María Pilar Sarandeses Fernández y Dr. Carlos Grande García

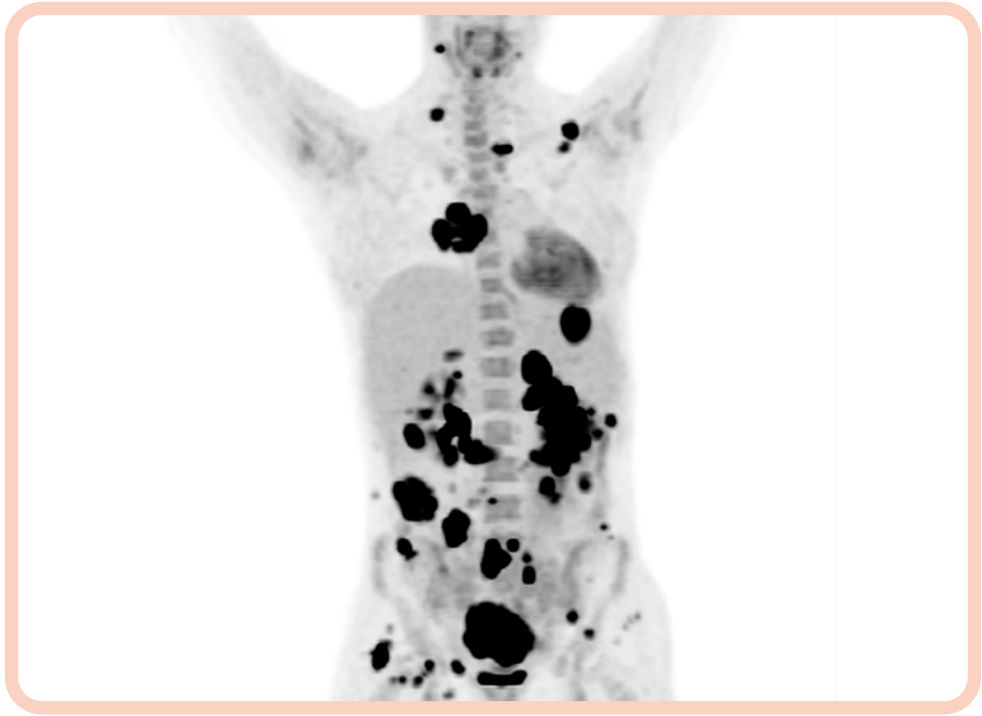


Figura 6

Estudio PET/TC (reconstrucción PET volumétrica) de una paciente con LCT periférico estadio IV. Cortesía de la Dra. Pilar Sarandeses.

7.1. Introducción

Los linfomas de células T (LCT) constituyen un grupo muy heterogéneo y poco común de linfomas, y representan aproximadamente un 5-10% de todos los LNH²¹⁹. En la clasificación de la OMS del 2016²²⁰ (**Tabla 6**) se reconocen más de 20 subtipos con un comportamiento clínico variable. Los linfomas T cutáneos suelen tener un curso indolente y tienen un abordaje clínico diferenciado.

Con el término de LCT periféricos (LCTP) se engloban diferentes subtipos de linfomas, ganglionares y extraganglionares. Se caracterizan, en general, por su afectación sistémica y su comportamiento clínico agresivo. El subtipo histológico más frecuente es el denominado LCTP no especificado o NOS (del término en inglés, *not otherwise specified*).

Los LCTP tienen, generalmente, un pronóstico pobre, con mala evolución clínica (mala respuesta a la QT, elevadas tasas de recaída, y SG inferior a otros subtipos histológicos).

En cuanto al tratamiento, los regímenes con antraciclinas permanecen como el estándar a pesar de sus resultados poco satisfactorios.

Dentro de los LCTP extraganglionares, el LCT NK de tipo nasal es en el que más se ha estudiado la aportación de la PET-TC tanto en el estadiaje como en el pronóstico. Este linfoma está asociado al virus de Epstein-Barr (VEB), y es mucho más frecuente en Asia. El LCT NK de tipo nasal afecta con frecuencia a regiones extranodales como la piel, el tracto gastrointestinal, los riñones y el aparato respiratorio, y con menor frecuencia a la MO y ganglios linfáticos. La RT combinada con esquemas de QT que incluyen asparaginasa es el tratamiento de elección.

Se han descrito múltiples alteraciones genéticas y moleculares en los LCTP, algunas de ellas importantes desde el punto de vista pronóstico y terapéutico. El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) expresa CD30 y pueden ser ALK positivo o negativo, según la presencia de la translocación 2;5 [t(2;5)(p23;q35)(ALK-NPM)] o alguna de sus variantes [t(2;v)]. Un 30% de los LACG ALK negativos tienen el reordenamiento *DUSP22-IRF4* (6p25.3) y su pronóstico es favorable; un 8% tienen reordenamiento de *TP63* (3q28) y su pronóstico es desfavorable.

El IPI predice los resultados en todos los subtipos de LCTP. La SG a los 4 años en el grupo de bajo riesgo es del 78% frente al 0% en el grupo de alto riesgo, con el 38% en los grupos intermedios²²¹. Sin embargo, el impacto pronóstico del IPI es menor en los 2 subtipos más frecuentes: LCTP no especificado y LTAI. Con la incorporación de la afectación de MO (índice PIT)²²² y la expresión de un marcador de proliferación Ki67 (PIT modificado)²²³ se puede mejorar la estratificación pronóstica. El grupo internacional *International PTCL Project* ha diseñado otro índice pronóstico con tres factores desfavorables: edad >60 años, ECOG PS >1 y plaquetas <150x10⁹/L²²⁴. A pesar de todo, en la práctica clínica el IPI continúa siendo el índice pronóstico recomendado.

La estratificación pronóstica de los linfomas extraganglionares NK/T se hace habitualmente con el índice pronóstico coreano, que permite también predecir la afectación del SNC²²⁵.

La evidencia que encontramos en la literatura de la PET-FDG en los LCT es difícil de analizar debido, en primer lugar, a la baja incidencia de esta entidad, y en segundo lugar a la gran variedad de subtipos histológicos de LCT.

7.2. Estadificación inicial

La mayoría de los linfomas de células T presentan avidez por la ¹⁸F-FDG que varía según los subtipos histológicos, con mayor captación en las variantes más agresivas. Así, se ha descrito que el 78-100% de los LCT angioinmunoblásticos, el 86-98% de los LCT periféricos y el 94-100% de los LACG presentan avidez por la FDG²²⁶.

Feeney y cols., en un estudio de 135 pacientes con diferentes subtipos histológicos

de LCT, vieron que la variante histológica con mayor avidéz por la ^{18}F -FDG es el LACG sistémico (con $\text{SUV}_{\text{medio}}$ de 22), aunque también otras variantes histológicas agresivas como el LCTP NOS, la leucemia/linfoma de células T del adulto y el LCT NK extranodal muestran una gran intensidad de captación, con valores de SUV también muy altos ($\text{SUV}_{\text{medio}}$ de 10 a 15)²²⁶.

En el otro extremo están los LCT cutáneos que en general presentan menor avidéz por la FDG, con valores de $\text{SUV}_{\text{medio}}$ inferiores (generalmente inferiores a 4) salvo en los casos de transformación²²⁶.

Extensión de la enfermedad y estratificación del riesgo

Globalmente, y al igual que en otros subtipos de linfoma, la PET-TC realizada en la estadificación inicial permite detectar más localizaciones con infiltración tumoral en relación al TC hasta en el 50% de los casos^{227,228}. Esto es debido a que proporciona información de cuerpo entero y a que es capaz de detectar lesiones no sospechadas y/o fuera del campo de imagen estándar en TC (piel, músculo, vísceras, etc). No obstante, la gran S de la PET-TC casi no tiene repercusión en el estadiaje (sobrestadia únicamente en el 2-5%,^{227,228}) y tampoco en el manejo terapéutico, dado que muchos pacientes se presentan con enfermedad avanzada.

Específicamente en los LCTP ganglionares, la PET-TC es útil para detectar infiltración extraganglionar. Así, El-Galaly y cols.²²⁹, en un estudio retrospectivo de 124 pacientes diagnosticados de LCT ganglionar, observaron que la PET-TC basal detectó enfermedad extranodal en MO (11%), pulmones (13%), tracto gastrointestinal (10%), piel o tejido celular subcutáneo (6%) e hígado (5%). Se observó que la afectación de hígado y pulmón estaba asociada a menor SLE y SG, mientras que la afectación de MO y tracto gastrointestinal no presentaba peor pronóstico.

En los linfomas extraganglionares y en concreto en el linfoma de células T/NK, Moon y cols. comparan la PET-TC con las técnicas de imagen convencional. Encuentran que la estadificación con PET-TC es superior a las modalidades convencionales, modificándola en un 21,2% y modificando la planificación del tratamiento con RT en el 44% de los pacientes²³⁰.

En el caso de los LCT cutáneos la PET-TC basal está indicada en las situaciones en las que se sospecha transformación, siendo útil para guiar la biopsia²²⁶, y en estadios avanzados (estadio IIB o superior), en los que la probabilidad de encontrar afectación visceral es mayor y se puede requerir tratamiento sistémico²³¹.

Indicación de estudio de MO

La incidencia de afectación de la MO es elevada en el caso de los LCT periféricos, con una afectación del 25% de los pacientes al diagnóstico. La infiltración de MO implica una menor supervivencia^{222,232}.

En los LCTP el valor de la PET-TC en el estudio de infiltración de MO es controvertido. Hay escasa bibliografía y los artículos a menudo incluyen en su análisis distintos subtipos histológicos, que presentan patrones de infiltración e incidencia variables (p. ej. en el linfoma T/NK la incidencia de infiltración de MO es baja, a diferencia del LCTP²³³). Además, los autores emplean diferente criterio para definir la PET positiva a nivel de MO: aunque todos consideran como positivo para infiltración el patrón focal (captación focal con intensidad superior al parénquima hepático), el patrón difuso (con captación superior al parénquima hepático) no es uniforme.

En los LCTP de células NK se han descrito valores muy elevados de S y E para la PET-TC en el diagnóstico de infiltración de MO (S de 100% y E de 86%), considerando como PET(+) la infiltración focal o difusa con intensidad superior al parénquima hepático²³³.

Koh y cols.²³⁴ estudian de manera retrospectiva un grupo de 109 pacientes diagnosticados de LCTP y LCT NK. Interpretan la PET como positiva para infiltración de MO con patrón multifocal o difuso con intensidad superior a la captación hepática (visual o mediante cuantificación del ratio $SUV_{médula}/SUV_{higado}$) y emplean la BMO como *gold estándar*. Encuentran una S de 61,5% y E del 75,7% para la PETt (visual). Además, encuentran que una PET positiva en MO al diagnóstico es un factor pronóstico independiente.

Varios trabajos comparan la PET-TC y la BMO en cresta ilíaca en el diagnóstico de infiltración de MO. Considerando como referencia estándar la BMO y como PET positiva el patrón focal y/o difuso con intensidad de captación superior al parénquima hepático, diversos autores coinciden en la S subóptima de la PET (40-50%) con valores de E entre el 80-90%²³⁵⁻²³⁷. El-Galaly y cols. únicamente consideran como PET positiva el patrón focal, obteniendo valores de S inferiores (18%) con E del 90%, aunque también comunican que la presencia de lesiones focales en PET-TC no se asocia a una peor SLP²²⁹. Abe y cols., en una revisión de 83 pacientes con LCTP consideran la PET-TC positiva para infiltración de MO si presenta captación en MO superior al parénquima hepático que desaparece con el tratamiento. Encuentran valores de S superiores para la PET en relación a la BMO (89% frente a 60,7%) con valores similares de E (100%). Además, entre los pacientes con BMO negativa, aquellos con PET-TC positiva presentan un pronóstico significativamente peor²³⁸.

A la vista de los resultados publicados, la mayoría de los autores coinciden en que en los LCT la PET-TC basal no puede, de momento, sustituir a la BMO^{237,239}.

En cuanto a la evaluación de la MO postratamiento, Pham y cols.²³⁷ encuentran valores subóptimos de S y E de la PET-TC (20% y 66,7%, respectivamente) para la detección de infiltración de MO, concluyendo que la BMO es necesaria. Esta discordancia entre la PET-TC y la BMO puede ser debida a la escasa cantidad de células tumorales presentes en la MO tras el tratamiento¹, o bien al aturdimiento de las células tumorales inducido por la QT, que produce una actividad metabólica disminuida. Todo ello se suma al aumento metabólico fisiológico de la MO tras el tratamiento.

PET-TC y VMT

De manera global, la tasa de respuesta a la QT de los pacientes con LCTP es del 70%. El 30% de los pacientes presentan progresión precoz y tienen una mala evolución clínica, y no son candidatos a TAPH ni a otros tratamientos de consolidación²³⁹. La identificación precoz de este subgrupo de pacientes quimiorresistentes, de alto riesgo, es importante para ofrecerles otras alternativas de tratamiento. Los índices pronósticos clásicos (IPI, PIT) no son suficientes para una estratificación precoz, y en este contexto el VMT en la PET-TC basal (VMT_0) está demostrando ser una herramienta pronóstica prometedora.

Cottreau y cols.²⁴⁰, en un estudio retrospectivo de 108 pacientes con LCTP con PET-TC al diagnóstico y tratados con QT, encuentran que el VMT_0 es un factor pronóstico independiente, de manera que los pacientes con elevado VMT_0 ($>230 \text{ cm}^3$) presentan una SLE y SG a los dos años significativamente inferior a aquellos con bajo VMT_0 (26% vs. 71% y 50% vs. 80%, respectivamente). Combinando el VMT_0 y el PIT definen distintas categorías de riesgo al diagnóstico, siendo la de peor pronóstico si $VMT_0 > 230 \text{ cm}^3$ y $PIT > 1$.

Mehta-Shah y cols.²⁴¹, en una población de 112 pacientes con LCTP tratados con regímenes tipo CHOP14, también concluyen que el VMT_0 es un factor pronóstico independiente (125 cm^3), solo o combinado con los índices pronósticos clínicos. Además, junto a la información obtenida de la PET intermedia, permite estratificar a los pacientes en distintas categorías de riesgo.

En los LCT NK el VMT_0 también se ha estudiado. Así, Song y cols. estudian un grupo de 80 pacientes con estadio limitado y encuentran que el VMT_0 es un factor pronóstico independiente, encontrando el punto de corte de VMT en 35 ml^{242} . Chang y cols., en un estudio de 52 pacientes tratados con QT, concluyen que los pacientes con elevado VMT_0 ($>16 \text{ ml}$) y VGT_0 ($>44,7 \text{ ml}$) al diagnóstico presentan peor SLP y SG que aquellos con bajo VMT_0 y bajo VGT_0 ²⁴³. Kim y cols. (2013) en una pequeña serie de 20 pacientes demuestran que el VMT_0 elevado ($>14,4 \text{ ml}$) es el mejor predictor de SLP y SG²⁴⁴.

7.3. PET-TC intermedia (iPET)

El valor de la iPET en los LCT es controvertido. Los escasos trabajos publicados, en su mayoría retrospectivos y con grupos heterogéneos de pacientes (distintos subtipos histológicos y líneas de tratamiento empleadas), carecen de uniformidad en el criterio de interpretación de la PET-TC.

Casulo y cols.²²⁸, en un estudio heterogéneo de 50 pacientes con distintas histologías y en situación de estadificación inicial/recaída, tras un seguimiento de 3,4 años, encuentran que los pacientes con iPET negativa ($DS \leq 3$) presentan una SLP superior a aquellos con iPET positiva. Li y cols.²⁴⁵ también en un estudio retrospectivo de 88 pacientes con distintos subtipos histológicos, y empleando los criterios IHP, concluyen que la iPET es un factor pronóstico independiente de la SLP y SG.

Pellegrini y cols.²⁴⁶, en un estudio retrospectivo de 34 pacientes con LCTP, encuentran que la iPET positiva (IHP) tras 3 ciclos de QT es predictiva de la SLP y SG a los 3 años, enfatizando el gran impacto de la iPET negativa.

Jung y cols.²⁴⁷ estudian de manera prospectiva 63 pacientes con LCTP y comparan la valoración de iPET visual y cuantitativa (DS, $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ y ΔVMT) tras 3-4 ciclos de QT. Concluyen que todas las metodologías son válidas para valorar la respuesta precoz, aunque combinando la valoración visual y la cuantitativa se pueden establecer categorías de respuesta, definiendo los buenos respondedores como aquellos con DS <3 ; $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} <67,6\%$ y $\Delta\text{VMT} <98,7\%$).

Por el contrario, El-Galaly y cols.²²⁹ estudian en 124 pacientes con LCTP el valor predictivo de la iPET mediante la escala visual de Deauville (DS), concluyendo que la iPET positiva (DS >3) no se considera un factor pronóstico desfavorable.

Chunxia Qin y cols.²⁴⁸ estudian el valor pronóstico de la iPET en pacientes con linfoma de células T NK extranodal, concluyendo que solamente la iPET interpretada con la escala de Deauville se considera un factor predictivo independiente para la SLE y la SG. Otro estudio realizado en pacientes con LCT extraganglionar nasal NK, prospectivo, tratados con un esquema homogéneo (SMILE), demuestra que la iPET empleando DS es el único predictor significativo de la evolución clínica²⁴⁹.

7.4. PET-TC al final del tratamiento (PETf)

La evidencia en la literatura de la utilidad de la PETf en LCT, al igual que en los apartados anteriores, también es escasa y controvertida.

En el LCTP El-Galaly y cols. valoran la utilidad de la PETf empleando la escala de Deauville. Encuentran que un DS >3 al final del tratamiento predice un pronóstico adverso, y que una PETf positiva se asocia a una peor SLP y SG (SLP del 40% vs. 71% y SG del 45% frente al 81%).²²⁹

En el LCT extranodal NK, Li y cols.²⁴⁵ encuentran que los pacientes con PETf(+) presentan alta tasa de recaída/progresión (88,9%), sugiriendo que este subgrupo de pacientes podrían ser subsidiarios de otras líneas de tratamiento. Concluyen que la PETf es un factor pronóstico independiente de la SLP y SG. Kim y cols.²⁵⁰, en un estudio retrospectivo de 102 pacientes con LCT extranodal NK, valoran la PETf (Deauville) y la determinación de ADN del VEB para predecir la existencia de enfermedad residual tras el tratamiento, y encuentran que ambos son factores pronósticos independientes de SLP y SG: un DS >3 y la presencia de ADN de VEB predicen el riesgo de fracaso terapéutico en estos pacientes. Los autores definen una clasificación pronóstica combinando ambas variables, de manera que aquellos pacientes con DS 1-2 y VEB negativo presentan mejor pronóstico y aquellos DS 3-4 y DS 5 con VEB positivo un riesgo elevado.

7.5. Puntos clave y recomendaciones

PET-TC basal

- La PET-TC tiene indicación en la estadificación de la mayoría de los linfomas T periféricos: mejora la detección de enfermedad extranodal y permite establecer mejor el pronóstico, aunque solo en algunos pacientes implique cambio en el tratamiento. En el linfoma cutáneo está indicado en estadios avanzados y en caso de transformación. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- La BMO sigue estando indicada en la estadificación inicial y en la evaluación de la respuesta de los linfomas T, porque la sensibilidad de la PET-TC es baja. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- En el linfoma T/NK de tipo nasal, la PET-TC es importante en la conformación de la RT. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia C.**
- El cálculo del VMT y del VGT puede jugar un papel importante en la valoración pronóstica inicial de los pacientes con linfomas T. **Grado de recomendación 2, nivel de evidencia C.**

PET-TC intermedia

- La valoración intermedia de la respuesta con PET-TC no ofrece utilidad en el LCT. **Grado de recomendación 2, nivel de evidencia C.**

PET-TC en la evaluación final

- La PET-TC final es la modalidad de elección para valorar la respuesta al tratamiento. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia C.**

PET-TC en el seguimiento

- Actualmente no se recomienda la utilización de PET-TC para el seguimiento de pacientes con LCT. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia C.**

Tabla 6. Clasificación de la OMS (2016) de los linfomas de células T y NK maduras.

Linfomas de células T periféricas (LCTP) ganglionares

- LCTP NOS
- LCT angioinmunoblástico
- LCT folicular
- LCT periférico con fenotipo T helper folicular
- Linfoma anaplásico de células grandes ALK+
- Linfoma anaplásico de células grandes ALK-

LCTP extraganglionares

- LCT NK nasal
- LCT asociado a enteropatía
- LCT intestinal epiteliotrópico monomórfico
- Trastorno linfoproliferativo de células T del tracto gastrointestinal indolente
- LCT hepatoesplénico
- LCT paniculítico subcutáneo
- Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes de mama

LCT cutáneos

- Micosis fungoide
- Síndrome de Sézary
- Trastorno linfoproliferativo de células T primario cutáneo CD30+
 - Papulosis linfomatoide
 - Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo
- LCT $\gamma\delta$ cutáneo primario
- LCT citotóxico epidermotrópico agresivo primario cutáneo CD8+
- LCT primario cutáneo acral CD8+
- Trastorno linfoproliferativo de células T pequeñas/medianas primario cutáneo CD4+

Dra. Montserrat Cortés Romera y Dr. Ramón García Sanz



Figura 7

Estudio PET/TC (reconstrucción PET volumétrica) de una paciente con LH con esclerosis nodular, estadio II. Cortesía de la Dra. Montserrat Cortés.

8.1. Introducción

El LH tiene una incidencia en la Unión Europea de 2,3 casos/100.000 habitantes/año²⁵¹ y afecta fundamentalmente a jóvenes adultos entre 20 y 40 años, con un ligero predominio en mujeres. En los países occidentales el linfoma de Hodgkin (LH) es el cáncer más frecuente de la infancia tardía y en jóvenes adultos.

El LH clásico (LHc) representa el 95% de todos los LH, seguido del LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN), ambos con diferencias en su histología y en su inmunofenotipo.

La característica peculiar en la biología del LHc es su composición por una minoría de células tumorales (un 5% de células de Reed Sternberg) envueltas en un microambiente de células no neoplásicas (inflamatorias/inmunes), todas ellas reguladas mediante la producción de citoquinas. Tanto las células tumorales como las del microambiente

presentan un elevado consumo de glucosa, y todas ellas también tienen la característica de reducir el consumo de glucosa y la producción de citoquinas. por efecto de la quimioterapia. Todo ello hace que la PET-FDG se haya empleado durante décadas en el estudio del LH.

El pronóstico de los pacientes con LH es excelente. La introducción al final de los años setenta del tratamiento combinado con QT y RT permitió alcanzar una supervivencia global a los 5 años en Europa del 84% para adolescentes y jóvenes adultos²⁵², aunque con importantes efectos secundarios a largo plazo, como la toxicidad cardíaca, segundas neoplasias e infertilidad. A partir de entonces numerosos ensayos clínicos se centraron en la reducción del tratamiento manteniendo la SG, con el objetivo de disminuir el riesgo de toxicidad a largo plazo.

Hoy en día, los resultados de dichos ensayos junto a la incorporación de la PET-TC han dado lugar a la estratificación del riesgo y a las estrategias adaptadas a la respuesta, de manera que el número de ciclos de QT y el empleo de RT depende de la estadificación inicial y de los criterios de respuesta anatómica y metabólica.

8.2. Valor de la PET-TC en la estadificación

8.2.1. Estratificación convencional

La estadificación del LH está basada en el sistema de estadio Ann Arbor. Cada estadio se subdivide en categoría A y B, según la presencia de síntomas B (fiebre $\geq 38,5$ °C o ≥ 38 °C si es sostenida, sudoración excesiva o pérdida de peso >10 kg en los últimos 6 meses).

Los pacientes se estratifican en diferentes categorías según la presencia de factores de riesgo. Hay diferencias en la definición según los grupos cooperativos, pero la mayoría utilizan factores que se relacionan con enfermedad *bulky* o presencia de síntomas B. Los pacientes se subclasifican en: estadio precoz favorable (estadios I y II sin factores de riesgo); estadio precoz desfavorable o intermedio (estadios I y II con algún factor de riesgo: gran masa mediastínica, $>2-3$ áreas nodales afectas, síntomas B, afectación extranodal, VSG ≥ 50); y estadio avanzado (estadios III y IV). La masa *bulky* se define actualmente como aquella masa única cuyo diámetro máximo mayor es ≥ 10 cm o como aquella masa mediastínica con un diámetro superior a $1/3$ del diámetro transtorácico²⁵. Algunos estudios recientes sugieren que se debe considerar como *bulky* a aquellas masas con un diámetro transversal o coronal superior a 7 cm²⁵³. Respecto a la definición de masa *bulky*, el grupo GELTAMO por ahora ha aceptado los criterios de Cheson (≥ 10 cm o $>1/3$ del diámetro transtorácico), pero no se ha definido del todo sobre cómo diferenciar entre favorable y desfavorable en estadios precoces, ya que no hay criterios comunes entre los distintos grupos internacionales (**Tabla 7**).

En cualquier caso, el estadio Ann Arbor sigue siendo un criterio clave a la hora

de decidir el tratamiento de los pacientes. Hasta hace poco, la definición de la localización de las lesiones se basaba casi exclusivamente en la TC. Sin embargo, ya hay muchos estudios que han demostrado que la PET-TC tiene mayor sensibilidad y especificidad que la TC con contraste yodado en la estadificación de la enfermedad, particularmente en la detección de enfermedad extranodal^{254,255}. Así, la PET hace que un estadio pase a otro más avanzado hasta en un 33% de los casos²⁵⁶. En el estudio RATHL que incluyó sólo pacientes con estadio avanzado, se comparó el estadio RATHL (obtenido con TC y BMO) con el obtenido por la PET-TC (con TC de baja dosis y sin contraste yodado). La concordancia fue del 80% (938/1.214 pacientes) con una sobreestadificación e infraestadificación de la PET-TC sobre el estadio RATHL del 14% y 6%, respectivamente. La principal causa de sobreestadificación con PET-TC fue la detección de lesiones extranodales, más comúnmente óseas, pero también la de enfermedad ganglionar predominantemente infradiafragmática. Por el contrario, las razones de infraestadificación con la PET-TC fueron la detección de ganglios y/o bazo aumentados de tamaño, así como localizaciones extranodales de morfología anormal, pero sin avidéz por la FDG²⁵⁴. Dado que el LH presenta avidéz por la FDG en todos los casos en el estudio basal, se acepta que en estas discordancias el resultado de la PET-TC es superior al de la TC con CIV.

Por ello, la mayoría de las guías internacionales recomiendan el uso de la PET-TC como técnica estándar para evaluar la extensión del LH y definir su estadio^{25,257}. Se ha llegado a proponer que un Ce-CT es innecesario si la TC se hace de forma integrada con la PET. Pese a ello, el TC con CIV es imprescindible si se necesitan medidas muy exactas, como en el caso de ensayos clínicos, valoración de afectación intestinal, compresión y/o trombosis de vasos centrales y para planificar la radioterapia^{17,254}.

8.2.2. La PET-TC como nuevo factor de riesgo

El índice pronóstico internacional (IPS según sus siglas en inglés, *International Prognostic Score*) se utiliza para predecir el pronóstico y mejorar la estrategia terapéutica en los pacientes con LH en estadio avanzado. Hay 7 factores desfavorables: estadio IV, sexo masculino, edad >45 años, hipoalbuminemia <4 g/dL, hemoglobina <10,5 g/dL, leucocitos >15x10⁹/L y linfopenia <8% o <0,6x10⁹/L. La presencia de cada uno de ellos reduce un 7-8% la SLP a los 5 años²⁵⁸.

Sin embargo, la mejora en el control de los pacientes ha hecho que el valor de estos parámetros haya cambiado y sea necesario mejorar los modelos pronósticos del LH, en especial para predecir los pacientes que no responden al tratamiento o que recaen muy pronto^{257,259,260}.

Inicialmente, la medida de la carga tumoral se basaba en medidas uni o bidimensionales de algunas lesiones, pero no evaluaban la carga tumoral total. Posteriormente se desarrollaron nuevos métodos de cálculo del volumen tumoral total con TC o RM, pero aún son muy complejos, laboriosos y sin validación. Recientemente, se ha conseguido medir el volumen metabólico tumoral con FDG-PET para evaluar toda la fracción viable

de los tumores con intención pronóstica^{1,261}. Aquí contamos con dos parámetros: el VMT y el VGT.

La elevada avidéz del LH por la FDG en los estudios basales se debe mayoritariamente a las células del microambiente. Por lo tanto, la PET-FDG en el estudio basal es principalmente un biomarcador de células accesorias en el LH más que de las células Reed Sternberg y de Hodgkin. Consecuentemente, el VMT que se observa con la PET-FDG representa una estimación del volumen de las células accesorias²⁶¹.

El VMT total basal ha mostrado ser un parámetro de estratificación pronóstica prometedor, por lo que podría ser utilizado para diseñar una estrategia adaptada al riesgo²³⁰. Los aspectos metodológicos aún no están claros y hay muchos métodos de cálculo, sin que se haya llegado todavía a un consenso. La mayoría de las determinaciones utilizadas se basan en umbrales de SUV_{max} entre un valor absoluto ($SUV_{max} > 2,5$) y otro relativo ($SUV_{max} > 41\%$). Esta metodología sigue las guías EANM y se ha mostrado altamente reproducible. Asimismo, varias publicaciones han demostrado un peor pronóstico en los pacientes que tienen un VMT elevado antes del tratamiento²⁶²⁻²⁶⁴.

El primer estudio del VMT fue realizado por Kanoun y cols.²⁶², en un análisis retrospectivo de 59 pacientes con LH, 60% en estadio III/IV y seguimiento medio de 50 meses; el método de segmentación empleado fue del 41% del SUV_{max} . Su valor pronóstico se comparó con el de la masa *bulky* (≥ 10 cm) y el de la respuesta evaluada con la PET intermedia (buenos respondedores si ΔSUV_{max} PET0-2 $> 71\%$). Encontraron que el VMT en la PET basal superaba al IPS y a la existencia de *bulky*. La combinación del volumen metabólico tumoral total basal ($VMTT_0$) y ΔSUV_{max} PET0-2 podría delimitar categorías de riesgo diferente. Los pacientes con bajo VMT total (≤ 225 ml) y buena respuesta en PET2 (ΔSUV_{max} PET0-2 $> 71\%$) tuvieron una SLP del 92% a 4 años, mientras que los de VMT > 225 ml y $\Delta SUV_{max} \leq 71\%$ fue del 20%.

Pero el estudio más relevante es el realizado en el seno del ensayo HD10 del GHSG en pacientes con LH estadio precoz, en el que el VMT total, combinado con el resultado de la PET intermedia tras 2 ciclos de QT, permitió identificar un nuevo subgrupo de pacientes con pronóstico diferente en SLP y SG. Así, los pacientes con 2 factores de riesgo desfavorables (VMT total basal elevado y respuesta incompleta a los 2 ciclos) tuvieron un SLP de tan solo un 25% a los 5 años²⁶⁴.

Otros autores encontraron que el VMT total calculado en la PET basal diferenció dos subgrupos dentro de los pacientes con estadio precoz, de modo que los pacientes con VMT total elevado tuvieron un pronóstico similar al de los estadios avanzados²⁶³.

Así, el VMT se ha convertido ya en un factor pronóstico en alza, ya que su disponibilidad y facilidad del cálculo le favorecen. No obstante, el procedimiento para calcularlo todavía necesita ser estandarizado, especialmente en relación con el método de segmentación y la definición del umbral del VMT total. En un futuro próximo, el VMT total calculado en la PET-TC permitirá valorar la carga tumoral de manera rutinaria^{17,265}.

8.2.3. Estudio de médula ósea en la era PET

Debido a la alta avidéz por la FDG del LH y su capacidad para proporcionar una imagen de cuerpo entero, la afectación focal de la infiltración medular es fácil de identificar con la PET, y supone una herramienta superior a la BMO, cuyo índice de falsos negativos puede llegar al 40%. Varios estudios han comparado la captación de FDG ósea focal en LH con la biopsia de MO en la cresta²⁶⁶, demostrando una mayor sensibilidad de la PET-FDG sobre la biopsia, y han cuestionado la utilidad clínica de la BMO en la era PET-TC.

En el estudio de Weiler-Sagie y cols.²⁶⁶, que incluye 473 pacientes se observó una incidencia de infiltración medular detectada por PET del 15% y por biopsia del 3%. En este estudio, el patrón más frecuentemente encontrado en PET fue la afectación multifocal (≥ 3 focos), sin alteración morfológica en el TC, y predominantemente en el esqueleto axial (pelvis o vértebras).

En un estudio retrospectivo con 454 pacientes con LH estadificados con PET-TC y biopsia, hubo un 18% de pacientes con afectación focal por PET frente a un 8% por biopsia. La biopsia elevó el estadio de III a IV en solo 5 pacientes (~1% del total) sin que ello implicara cambios de estrategia terapéutica²⁶⁷. No hubo ningún paciente con estadio I/II por PET que presentara infiltración medular en la BMO.

La interpretación del patrón del aumento de la captación de FDG en la MO de forma difusa y homogénea es completamente diferente²⁶⁶. Este patrón se encuentra con frecuencia durante el estudio de extensión del LH y en muchos casos es debido a la activación inespecífica de la MO, y no a una verdadera infiltración medular difusa. Algunos estudios indican que la causa más probable de la captación difusa en el LH estriba en cambios inflamatorios en la MO⁴⁰. De hecho, los estudios más recientes indican que es poco probable que el aumento difuso de la captación represente afectación linfomatosa en el caso del LH²⁵, a diferencia de lo que ocurre en los LNH. En el estudio de Bueno do Vale y cols.²⁶⁸ se demostró una asociación entre la presencia de síntomas B y la captación benigna de MO en pacientes con LH. Las células de RS interaccionan con las células accesorias del tumor, y la interacción ha sido asociada con los niveles elevados de citoquinas. Por otro lado, la infiltración difusa de MO en el LH es extremadamente rara.

Para finalizar, podemos citar un metaanálisis en el que la PET-TC demuestra una S y E para detectar infiltración medular en pacientes con LH de nuevo diagnóstico del 96,9% y 99,7%, respectivamente²⁶⁹. Además, la posibilidad de que un paciente con PET negativa tenga una BMO positiva es de tan solo un 1,1%. Todos esos resultados no sólo indican que la PET-TC puede reemplazar la biopsia en el estudio de extensión del LH, sino que también apoyan el uso de la PET-TC pretratamiento, algo que ya ha sido aceptado en la mayoría de las guías, como las de la *European School of Medical Oncology*, ESMO^{251,270}. Ello ha hecho que hoy en día se haya eliminado la BMO del flujo de trabajo habitual para estadificar el LH, quedando reducida a casos dudosos puntuales.

8.3. PET Intermedio

8.3.1. Valor pronóstico

La PET de valoración de la respuesta precoz, intermedia o iPET está siendo usada cada vez más en la práctica clínica y en los ensayos clínicos, y se recomienda en algunas guías internacionales¹.

La iPET permite valorar la eficacia del tratamiento y excluir progresión. Ello implica identificar respondedores y no respondedores, así como un subgrupo de pacientes con estadio precoz que podrían evitar la RT. La PET-TC muestra respuesta metabólica antes de la respuesta anatómica y ha reemplazado a la TC²⁷⁰, pero su mayor valor es que la iPET en LH es un indicador pronóstico muy superior a parámetros convencionales como el IPS^{42,46,271-278}. Así, predice una respuesta tumoral y supervivencia libre de enfermedad (SLEnf) a largo plazo del 43-100% y 67-100%, respectivamente. Los resultados de la valoración visual de la iPET muestran un elevado VPN, con SLP del 95% a 2 años, y aceptable VPP, con SLP del 13-27% para pacientes PET positivos con estadio avanzado tratados con ABVD.

En dos estudios prospectivos en pacientes con estadio avanzado y enfermedad extranodal, la PET después de dos ciclos ABVD fue un factor pronóstico independiente para la SLEnf^{46,279}. Un análisis combinado de ambos estudios demostró que la SLP a los 2 años fue significativamente mejor para pacientes con PET negativa a los 2 ciclos en comparación con aquellos que mostraban persistencia de enfermedad por PET (95 vs. 13%)²⁸⁰.

El momento más adecuado para realizar la iPET es todavía controvertido. En uno de los estudios prospectivos en estadio avanzado, no hubo diferencias entre hacerla tras el 2º o el 4º ciclo de QT⁴⁶. Sin embargo, otro estudio prospectivo mostró que la iPET después del 2º ciclo fue más predictiva de éxito terapéutico en pacientes con estadio I-II desfavorable y estadio III-IV²⁷³.

El valor pronóstico de la PET-TC mejora utilizando los criterios de Deauville, que incrementan tanto el VPN como el VPP al utilizar un umbral más alto para positividad de la iPET²⁸¹. Así, utilizando la escala Deauville de 5 puntos el VPP se incrementa del 19 al 45%²⁷⁸. Un estudio multicéntrico retrospectivo internacional de 260 pacientes con LH en estadio avanzado confirmó la reproducibilidad de la escala Deauville²⁸². La S, E, VPN y VPP de la iPET para predecir el resultado al tratamiento fueron de 73%, 94%, 94% y 73%, respectivamente. La SLP a 3 años para la iPET-2 positiva (puntuación de 4 o 5) vs. negativa (puntuación de 1 a 3) fue de 28% vs. 95%, respectivamente, con una media de seguimiento de 27 meses.

La escala de Deauville ha de utilizarse para valorar la respuesta tanto durante iPET, como al finalizar el tratamiento. No obstante, el nivel de corte para definir una PET negativa o positiva puede variar según el protocolo de tratamiento empleado. Así, para evitar infratratamientos, en el ensayo RAPID se definió la iPET negativa a los

casos puntuados con 1 o 2²⁸³. De igual modo se hizo en el ensayo HD18, que comparaba 4 vs. 6 BEACOPPesc en pacientes iPET-2 negativos²⁸⁴. No obstante, subestudios posteriores sugieren que los pacientes con iPET calificada como DS 3 tienen igual de buen pronóstico que los DS 1 y DS 2²⁸⁵. En el mismo sentido, cuando se trata de evitar sobretratamientos, se recomienda utilizar las puntuaciones DS 4 y DS 5 para definir los estudios como positivos y DS 1-3 como negativo [estudios RATHL británico²⁸⁶ y el HD0607 italiano²⁸⁷].

Las guías recomiendan biopsiar todos los casos con puntuación 5 de Deauville²⁸⁸. Por lo general, se recomienda manejar los pacientes con biopsia positiva como refractarios, e incluso aquellos con biopsia negativa deben documentar la respuesta completa, incluyendo la conversión de la PET en negativa a los 3 meses de haber completado la terapia.

8.3.2. Terapias adaptadas

Todos los hallazgos previos apuntan a que la iPET puede tener un gran valor para adaptar el tratamiento a la respuesta de forma individualizada. Ya hay datos favorables procedentes de varios ensayos en fase III, tanto en estadio precoz como avanzado. La existencia de algunas interpretaciones contradictorias entre algunos estudios y la falta de seguimiento en varios ensayos en desarrollo hacen que por ahora haya puntos de discusión a la hora de utilizar la iPET para adaptar el tratamiento en los pacientes con LH.

LH en estadio precoz

Casi todos los estudios llevados a cabo en LH en estadio precoz se han hecho para evitar la RT tras la QT. Por ello, la hipótesis primaria ha sido la no inferioridad, es decir, se ha tratado de demostrar que, una vez que el paciente se vuelve PET negativo con la QT, el control de la enfermedad es similar entre los que reciben RT y los que no la reciben²⁸⁹.

En el ensayo H10²⁹⁰ de los grupos EORTC, LYSA y FIL se incluyeron 1.137 pacientes de 17 a 70 años con LH clásico distribuidos en dos grupos, favorable (F) y no favorable (NF), según factores adversos convencionales. Tanto en F como en NF se comparó el tratamiento estándar (ABVD + INRT) frente a tratamiento experimental (ABVD sin RT en los casos iPET2 negativos o escalada a BEACOPP + INRT en aquellos iPET2 positivos). En los pacientes con iPET2 positiva (según criterios IHP) la SLP a los 5 años mejoró del 77,4% a 90,6% en la rama experimental (BEACOPPesc + INRT) aunque con mayor toxicidad. En el grupo iPET2 negativo la SLP a los 5 años en el grupo F fue de 99,0% vs. 87,1% a favor del tratamiento estándar (ABVD + INRT), y en el grupo NF de 92,1% vs. 89,6% también a favor del tratamiento estándar. Para ambos grupos, F y NF, no se pudo demostrar la no inferioridad de ABVD sola comparada con ABVD + INRT, con mayor riesgo de recaída al omitir la RT (especialmente en el grupo NF)²⁹¹.

La conclusión del H10 fue que la supresión de la RT del tratamiento en los pacientes

iPET negativos no era una buena opción por riesgo a perder el control de la enfermedad. Escalar el tratamiento a BEACOPPesc en aquellos pacientes con iPET(+) fue mejor opción que el tratamiento convencional.

Estos datos no difieren mucho de los resultados del ensayo inglés RAPID²⁸³. En este estudio se incluyeron 602 pacientes con LH de nuevo diagnóstico en estadio IA o IIA, sin masa *bulky*, que recibieron 3 ciclos de ABVD y posteriormente fueron valorados con PET-TC (PET3). La PET fue considerada como negativa con DS 1-2 y positiva con DS 3-5. Los pacientes con PET3 positiva seguían un tratamiento estándar con un 4º ciclo de ABVD seguido de RT. En cambio, de los pacientes con PET3 negativo (74,6%), 420 fueron randomizados a recibir RT (n=209) o a no recibir más tratamiento (n=211). Con un seguimiento medio de 60 meses, la SLE a 3 años por intención de tratamiento fue del 94,6% para los que recibieron RT frente a un 90,8% para los que no la recibieron. Además, la SG a 3 años fue de 97,1% vs. 99% en los grupos con RT vs. no RT (P>0,05). Los autores concluyen que los pacientes con iPET3 negativa tienen muy buen pronóstico (con o sin consolidación RT), y que la RT puede ser omitida en este grupo de pacientes. Esta conclusión es debatible, ya que no se demostró estadísticamente la no inferioridad de la omisión de la RT tras la QT con relación a la SLP. Se requiere mayor seguimiento de los pacientes para determinar si la estrategia sin RT conlleva menos efectos secundarios a largo plazo en relación a los que han recibido RT.

El estudio del grupo alemán HD16 va en la misma línea²⁹². En él se comparó el tratamiento estándar (ABVD x 2 y 20-Gy de RT en campo afectado) con ABVDx2 sin RT en pacientes con LH estadio precoz y buen pronóstico que alcanzaron una iPET negativa tras la quimioterapia (DS <3), con un objetivo de no inferioridad. De 1.150 pacientes, la PET2 fue negativa en 628, en quienes la SLP a 5 años fue del 93,4% con RT frente a 86,1% sin RT, aunque la SG a 5 años fue semejante (98,1% frente a 98,4% con y sin RT). Por otro lado, una PET2 positiva se asoció con una SLP del 88,4% a 5 años aun siendo tratados con tratamiento combinado. La conclusión fue que la RT no se puede omitir y que una PET2 positiva, especialmente con DS 4 o superior, tiene un elevado riesgo de recaída.

En el ensayo HD17 se explora una estrategia similar en paciente con LH en estadio precoz y mal pronóstico (estadio intermedio) utilizando 2 ciclos de BEACOPPesc más 2 ciclos de ABVD seguidos de 30 Gy de RT en campo afecto independientemente de la PET2, comparándolo con el mismo esquema sin RT en los pacientes que obtienen un PET2 negativa²⁹³. Concluyen que una iPET4 negativa permite omitir la RT de consolidación sin pérdida de eficacia terapéutica, reduciendo así el porcentaje de pacientes con efectos secundarios por la RT²⁹⁴.

En el EC CALCG 50604 para LH estadio precoz no *bulky* también se pretende omitir la RT en los pacientes con iPET negativa (DS 1-3). Se incluyeron 149 pacientes y el 91% tuvieron iPET negativa (y recibieron 2 ciclos más de ABVD) y 9% iPET positiva (y fueron escalados a BEACOPPesc y RT de campo afecto). La SLP a 3 años fue excelente para el grupo con iPET negativa (91%), con solo 2 ciclos más de ABVD sin RT, mientras que para el grupo iPET positivo fue del 66%²⁹⁵.

En conclusión, en pacientes con estadio precoz el pronóstico de los pacientes con iPET positiva es muy peyorativo y difícil de rescatar con la terapia convencional actual. En los pacientes con iPET negativa el pronóstico es muy bueno pero todavía no está demostrado que la no administración de RT ofrezca mejores resultados.

LH en estadio avanzado

El tratamiento estándar para el LH avanzado son 6 ciclos de QT, acompañada de RT en masas residuales, aunque aún sigue el debate de cuál es el mejor régimen: ABVD o BEACOPPesc. En España, el régimen más utilizado sigue siendo ABVD. Por ello, en nuestro país tiene gran interés que el estudio de la iPET en LH avanzado se haya focalizado en la intensificación del tratamiento en los pacientes de alto riesgo para mejorar los resultados²⁸⁹.

En el estudio RATHL²⁸⁶ se analizaron 1.214 pacientes tratados con ABVD evaluados con una PET2 (negativa DS 1-3, positiva DS 4-5). 937 pacientes (83,7%) presentaron una PET2 negativa, y continuaron con ABVD (grupo control) o con AVD (grupo AVD, sin bleomicina) los ciclos 3-6. La SLP y SG a 3 años en el grupo control fueron del 85,7% y 97,2%, mientras que con AVD fueron del 84,4% y 97,6%, respectivamente, y con menos efectos adversos. 172 pacientes tuvieron una PET2 positiva y en ellos se intensificó el tratamiento a BEACOPPesc o BEACOPP14, con reevaluación PET3 o PET4, respectivamente. De estos pacientes, el 74,4% alcanzaron respuesta completa (PET3 negativa) y fueron consolidados hasta completar 6 ciclos BEACOPP14 o 4 ciclos BEACOPPesc. La SLP y SG a 3 años fue del 67,5% y 87,8%, respectivamente. En conclusión, se puede omitir la bleomicina a partir del 2º ciclo en PET2 negativas y el control de la enfermedad mejora escalando las dosis en las PET2 positivas²⁸⁶.

En el EC Italiano GITIL/FIL DH0607²⁸⁷, 782 pacientes LH con estadio avanzado (IIB-IVB) fueron tratados con ABVD. El 19% tenían una PET2 positiva (DS 4-5) y fueron tratados con 4 ciclos de BEACOPP con o sin rituximab asociado. Se alcanzó RC en el 74,2% con SLP a 3 años del 60% (63% con rituximab y 57% sin rituximab, $P > 0,05$). Para el 81% que alcanzó PET2 negativa (y que continuaron tratamiento con ABVD) la SLP a 3 años fue del 87%. La SG a 3 años fue del 99% para los pacientes PET2 negativos y del 89% para los PET2 positivos. Los autores concluyeron que el escalado de dosis es una buena opción para los pacientes iPET2 positivos.

Los resultados del ensayo alemán HD18 también van por el mismo camino. De 1.100 pacientes tratados con BEACOPPesc x 2, 440 (40%) tuvieron una iPET positiva (DS ≥ 3). Pese a ello, la SLP fue del 92% tras otros 4 ciclos de eBEACOPP, solo o con rituximab²⁸⁴. Un análisis posterior demostró que una iPET con DS 3 tuvo particularmente buenos resultados, mientras que no fue así con DS 4 (SLP a 3 años 95,9 vs. 87,6%) por lo que la recomendación de este grupo fue dar el corte en DS 1-3 como negativo y DS 4-5 como positivo. Por el contrario, los pacientes con una PET negativa tuvieron una evolución similar, aunque fueran tratados solo con otros 2 ciclos más de BEACOPPesc (95,3%).

Finalmente, en el estudio AHL 2011 de Lysarc, los pacientes iniciaban el tratamiento con BEACOPP, y aquellos con iPET2 negativa continuaban el tratamiento con 4 ciclos más de ABVD, mientras que los positivos continuaban con 4 ciclos de BEACOPPesc (rama estándar). La SLP a los 5 años para la rama estándar fue de 86,7% y 85,7% para pacientes con rama guiada por PET. Esto indica que la estrategia de desescalada a ABVD en pacientes con iPET2 negativa tras BEACOPP es una opción segura y reduce significativamente la toxicidad relacionada con el tratamiento²⁹⁶.

Una alternativa interesante sería hacer una estrategia adaptada al riesgo: 1) empezar con tratamiento más intensivo (BEACOPPesc x 2) en pacientes con IPS elevado (≥ 3) y mantener si la iPET es positiva (BEACOPPesc x 4 + RT) o desescalar (ABVD x 4, BEACOPPesc x 2) si la iPET es negativa, y 2) empezar con tratamiento menos tóxico (ABVD x2) en pacientes con bajo IPS (0-2) y escalar el tratamiento (BEACOPPesc x 4) en caso de iPET positiva, e incluso desescalar más (AVD x 4) si la iPET es negativa²⁹⁷.

8.4. PET al final del tratamiento

La PET al final de tratamiento se ha convertido en la técnica estándar para valorar la respuesta tras completar el tratamiento. Se ha demostrado que una PET de final de tratamiento positiva es un factor de riesgo significativamente adverso en pacientes con estadio precoz y avanzado. Además, la PET al final del tratamiento tiene un alto VPN, entre el 95 y el 100%, y un alto VPP, mayor del 90%^{273,298}.

La QT seguida de RT de campo afecto es el tratamiento de elección para pacientes con estadio IA o IIA, e incluso cabe la posibilidad de que la RT sola pueda ser la indicación más adecuada para pacientes con LH de predominio linfocítico nodular estadio IA²⁵¹.

En el LH avanzado, antes de la evaluación de la respuesta con la imagen metabólica, la RT de campo afectado se utilizaba en las masas residuales o nodales *bulky* como parte integral del ABVD. La PET-TC al final del tratamiento demostró su efectividad en discriminar la enfermedad activa residual y masas fibrosas residuales después de la QT, con una sensibilidad del 43-100% y especificidad del 67-100%²⁹⁹. Por ello otro papel importante de la PET-TC es que puede guiar la RT de consolidación en LH avanzado con masas residuales.

El análisis del ensayo HD15 para LH de estadio avanzado clarificó los resultados cuando omitió la RT en pacientes con PET negativa después de la alta efectividad de la QT con BEACOPP^{291,298}. En el ensayo HD15, la consolidación de la RT fue selectivamente administrada en pacientes con masa residual de diámetro superior a 2,5 cm persistentes tras la QT. Se incluyeron 739 de los 2.126 pacientes que tenían masas residuales. Se consideró que el TC solo no podía diferenciar remisión completa y remisión parcial, con mayor riesgo de recurrencia. Por ello, se evaluó también la PET, y de todos los pacientes, el 74% (n=548) tuvieron una PET negativa, por lo que no recibieron RT; la SLP a los 4 años fue del 91,5%. Los pacientes con PET positiva (n=191, 26%) recibieron RT adicional, y su SLP a los 4 años fue del 86,1%³⁰⁰.

La PET al final del tratamiento con puntuación DS 4-5 parece ser una respuesta inadecuada. Aun así, antes de iniciar una segunda línea de tratamiento, se recomienda una biopsia de confirmación para excluir falsos positivos que reflejen inflamación derivada del tratamiento^{1,25}. Otras causas de falsos positivos reconocidas son infecciones, enfermedad granulomatosa y reacciones pseudosarcoideas³⁰¹. Algunos autores han sugerido que la PET al final del tratamiento puede no ser necesaria cuando los resultados de la iPET son negativos. Sin embargo, hay que recordar que la iPET tiene menor sensibilidad que la PET de final de tratamiento, por lo que no debe ser omitida nunca³⁰².

8.5. PET en la recaída y en la valoración pretrasplante

La práctica clínica estándar recomienda que toda sospecha de recidiva sea confirmada mediante biopsia antes del inicio de una nueva terapia. En caso de que la biopsia sea negativa, se recomienda la observación con PET-TC tras un corto intervalo de tiempo. En caso de recaída con biopsia positiva, también se recomienda una PET-TC para llevar a cabo una correcta reestadificación.

La PET está recomendada en todos los pacientes en la valoración de la respuesta tras QT de segunda línea y tiene elevado valor en predecir el pronóstico antes del trasplante³⁰³. Varios estudios han demostrado que los mejores resultados del trasplante se consiguen en los pacientes que alcanzaron una PET negativa (DS 1-3) con la QT previa a las altas dosis. Por el contrario, la presencia de una PET positiva (DS 4-5) antes del trasplante confiere una alta probabilidad de progresión posterior, con una SLP a los 3 años muy inferior comparada con aquellos con PET negativa (30-40% para los positivos vs. 75-80% para los negativos)³⁰⁴⁻³⁰⁹.

No obstante, intensificar o no con alta dosis de QT y trasplante en un paciente con una PET positiva sigue siendo un dilema. Hay que tener en cuenta que hasta 7-56% de los pacientes permanecerá libre de recidiva a largo plazo a pesar de tener PET positiva pretrasplante, ya que el valor predictivo de la PET depende en gran medida del criterio de positividad utilizado³¹⁰. El estudio más llamativo en este aspecto es el Moskowitz y cols., que mostró hasta un tercio de pacientes con estudio funcional positivo pretrasplante curados con las altas dosis y el rescate de progenitores³⁰⁵. Además, las estrategias de consolidación postrasplante pueden curar hasta un 50% de los pacientes con PET positiva pretrasplante³¹¹.

En cualquier caso, la PET-TC pretrasplante nos da una información esencial. En una gran revisión llevada a cabo por Brockelmann y cols. en 1.045 pacientes, el análisis de los pacientes con información PET pretrasplante se mostró como la más efectiva de un total de 23 variables analizadas³¹². El metaanálisis de Adams y cols., que incluyó 11 estudios y 745 pacientes con LH refractario o en recaída, mostró que los pacientes con PET positiva pretrasplante tenían una SLP y SG a largo plazo del 0-52% y 17-77%, respectivamente, mientras que estas cifras fueron del 55-85% y de 78-100%, respectivamente³¹³.

Una proporción considerable de pacientes con PET positiva pretrasplante pueden permanecer libres de enfermedad, y algunos siendo negativos recaen tras el trasplante. Los avances metodológicos pueden ayudar a resolver estas dudas. En el trabajo de Moskowitz y cols. se evaluó el VMT en el estudio basal (VMT_0) como factor pronóstico en los pacientes con LH refractario sometidos a autotrasplante. Con un umbral óptimo del VMT basal de $109,5 \text{ cm}^3$ se observó que un VMT_0 elevado se asociaba a una SLP del 27% frente al 92% observado en pacientes con VMT_0 bajo, lo que parece una mejora en la capacidad predictiva³¹⁴. Serán necesarios nuevos estudios para saber hasta dónde puede mejorarse su capacidad predictiva, pero en este momento la PET-TC está recomendada en todos los pacientes con LH resistente o en recaída para valorar la respuesta tras QT de 2ª línea, situación que coincide con el estado pretrasplante.

8.6. PET-TC e inmunoterapia

El uso de anticuerpos monoclonales en el LH refractario o recurrente (LHRR) ha cambiado el panorama del tratamiento en este momento. El primero fue anti-CD30 conjugado con MMAE, brentuximab vedotina (BV), que fue aprobado para tratamiento en 3ª línea y luego en fases más precoces³¹⁵. Con ello se ha abierto la puerta a su uso en diversas situaciones en las que la PET-TC tiene gran relevancia. Por ejemplo, en un estudio fase II en 2ª línea con 45 pacientes con LHRR, se empleó una terapia de rescate secuencial con BV adaptado a la respuesta. Así, los pacientes en los que se alcanzaba una PET-TC negativa con BV en monoterapia (DS 1-2) iban directamente a trasplante (27%), mientras que los que mantenían una PET positiva (DS 3-5) tenían que recibir QT intensiva con ICE adicional. Con esta estrategia se consiguió un 68% de RC pretrasplante, ahorrando la QT pretrasplante a un notable número de pacientes. Al final, la proporción de SLP a largo plazo fue del 95 vs. $\leq 46\%$ para pacientes con PET negativa vs. positiva³¹⁶. En cualquier caso, el significado de la PET en pacientes tratados con BV no difiere mucho del que tiene en pacientes tratados con QT convencional.

Un caso diferente es el de los anticuerpos monoclonales inmunomoduladores, en concreto los inhibidores de punto de control inmune, los anti-PD1, que han demostrado una elevada actividad en un amplio rango de linfomas³¹⁷, pero especialmente en LH³¹⁸. El empleo de estos agentes puede asociarse a hallazgos clínicos y de imagen sugerentes de progresión tumoral pese a la evidencia de beneficio clínico (*tumor flare*), fenómeno de llamarada o pseudoprogresión. Aunque no es frecuente en LH, lo cierto es que puede producirse, especialmente con los anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab) y confundirse con una falsa progresión del linfoma. Así, se ha propuesto una modificación provisional de los criterios de Lugano adaptados a la inmunoterapia, los denominados criterios LYRIC. Esta modificación con el concepto de IRC incorpora el criterio de la respuesta específica en linfoma y la nueva categoría llamada respuesta indeterminada (IR).

El futuro en la terapia guiada con PET se basa en estrategias que tengan un valor pronóstico más que la evaluación de fracaso del tratamiento, como volumen tumoral,

que permiten una mejor valoración de la inmunoterapia (pseudoprogresión). Ensayos moleculares con ADN circulante podrían permitir diferenciar la situación de *flare* vs. progresión de la enfermedad^{319,320}.

8.7. Utilidad e indicaciones en el seguimiento

El papel de la PET-TC en el seguimiento es controvertido, y son necesarios más estudios para demostrar su utilidad. Algunos estudios ya completados, así como las guías internacionales NCCN, ESMO y el IWG, concluyen que la PET-TC, a pesar de su mejor seguridad diagnóstica con la TC en la detección de recidiva, no está recomendada para el seguimiento postratamiento. Esto se debe al elevado riesgo de falsos positivos (>20%), innecesarias intervenciones diagnósticas, elevado coste, provocación de ansiedad en el paciente y/o exposición a la radiación^{321,322}.

8.8. Puntos clave y recomendaciones

PET-TC basal

- La PET-TC debe ser utilizada en la estadificación del LH tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- La PET-TC basal permite omitir la realización sistemática de BMO. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- La medida del VMT y el VGT ha demostrado un elevado valor pronóstico. Para su aplicación en la práctica clínica es necesario estandarizar el método de segmentación y el umbral para cada grupo de riesgo. **Grado de recomendación 2, nivel de evidencia B.**

PET-TC intermedia

- La PET intermedia, fundamentalmente tras el segundo ciclo, tiene un gran valor pronóstico y se recomienda su realización con valoración por la escala de Deauville. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- En el LH de estadio limitado está justificado modular el tratamiento en base a los hallazgos de la PET-TC intermedia: una iPET positiva (DS 3-5) justifica la escalada de tratamiento; una iPET negativa (DS 1-2) apoya la decisión de omitir la RT. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**
- En LH avanzado el resultado de la PET-TC intermedia permite adaptar el tratamiento: una iPET negativa justifica la desescalada; una iPET positiva justifica escalar el tratamiento. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**

PET-TC en la evaluación final

- En caso de masa residual por TC sin actividad metabólica no se requiere más tratamiento. En los pacientes con masa/lesión PET positiva se recomienda biopsiar, previo a considerar otras opciones de tratamiento como la RT. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia B.**

PET-TC en la evaluación tras el tratamiento de rescate y el pretrasplante

- Lograr una PET negativa debe ser el objetivo de la terapia de rescate. La respuesta metabólica completa antes de TAPH se asocia con un mejor resultado clínico. **Grado de recomendación 1, nivel evidencia B.**
- En pacientes con DS 4-5 se sugiere administrar una línea terapéutica adicional. **Grado de recomendación 2, nivel evidencia B.**

PET-TC en el seguimiento

- Actualmente no se recomienda la utilización de PET-TC para el seguimiento de pacientes con LH que alcanzan RC. **Grado de recomendación 1, nivel de evidencia C.**

Tabla 7. Definición de estadios localizados de pronóstico favorable y desfavorable según los diferentes grupos cooperativos.

	EORTC	GHSg	NCIC/ECOG	NCCN2010
Factores de riesgo*	Masa mediastínica >1/3 del diámetro torácico Edad ≥50 años VSG ≥50 sin síntomas B o ≥30 con síntomas B	a) Masa mediastínica >1/3 del diámetro torácico b) Enfermedad extraganglionar c) VSG ≥50 sin síntomas B o ≥30 con síntomas B d) ≥3 áreas ganglionares	Histología diferente a PL/EN Edad ≥40 años VSG ≥50 ≥4 áreas ganglionares	Masa mediastínica >1/3 del diámetro torácico o cualquier masa >10 cm de diámetro VSG ≥50 o cualquier síntoma B ≥3 áreas ganglionares >1 afectación extraganglionar
Favorable	Estadios I-II supradiaphragmáticos sin factores de riesgo	Estadios I-II sin factores de riesgo	Estadios I-II sin factores de riesgo	Estadios I-II sin factores de riesgo
Desfavorable	Estadios I-II supradiaphragmáticos con ≥1 factor de riesgo	Estadios I o IIA con ≥1 factor de riesgo Estadio IIB con c) o d) pero sin a) y b)	Estadios I-II con ≥1 factor de riesgo	Estadios I-II con ≥1 factor de riesgo (diferenciando entre enfermedad voluminosa y otros factores de riesgo)

*Unidades de VSG EN mm/1³ h

Para la elaboración de esta guía se ha utilizado la nomenclatura GRADE para evaluar los niveles de evidencia y proporcionar las subsiguientes recomendaciones. El Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) es una herramienta para evaluar la fuerza de las recomendaciones y el nivel de la evidencia de las mismas.

FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

Fuerte (grado 1):

Las recomendaciones fuertes (grado 1) se realizan cuando existe la confianza de que los beneficios superan o no superan a los daños o riesgos. Las recomendaciones de grado 1 se pueden aplicar de forma uniforme a la mayoría de los pacientes. Se considera como "recomendado".

Débil (grado 2):

La magnitud o no del beneficio es menos segura cuando se realiza una recomendación de grado 2. Las recomendaciones de grado 2 requieren una aplicación sensata en cada paciente de forma individual. Se considera como "sugerido".

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

La calidad de la evidencia se valora como alta (A), moderada (B) o baja (C). Para poner esto en contexto, es útil considerar la incertidumbre del conocimiento y si más investigación podría cambiar lo que sabemos o nuestra certeza.

(A) Alta:

Más investigación al respecto no va a modificar nuestra confianza en la estimación del efecto. La evidencia actual se deriva de ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones importantes.

(B) Moderada:

Más investigación puede modificar nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar dicha estimación. La evidencia actual se deriva de ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes (p. ej. resultados inconsistentes, imprecisión - intervalos de confianza amplios o defectos metodológicos - p. ej. ensayos no ciegos, pérdidas grandes durante el seguimiento, fallo en la adherencia en el análisis de intención de tratar), o evidencia muy fuerte proveniente de estudios observacionales

o series de casos (p. ej. estimaciones grandes o muy grandes y consistentes de la magnitud del efecto de un tratamiento o la demostración de un gradiente dosis-respuesta).

(C) Baja:

Muy probablemente más investigación va a tener un efecto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie nuestra estimación. La evidencia actual proviene de estudios observacionales, series de casos u opiniones.

1. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3048-58.
2. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, et al. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2010;51(1):25-30.
3. Brepoels L, Stroobants S, Vandenberghe P, Spaepen K, Dupont P, Nuyts J, et al. Effect of corticosteroids on 18F-FDG uptake in tumor lesions after chemotherapy. *J Nucl Med*. 2007;48(3):390-7.
4. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42(2):328-54.
5. Icrp. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. Approved by the Commission in October 2007. *Annals of the ICRP*. 2008;38(1-2):1-197.
6. Minamimoto R, Takahashi N, Inoue T. FDG-PET of patients with suspected renal failure: standardized uptake values in normal tissues. *Annals of nuclear medicine*. 2007;21(4):217-22.
7. Soderlund V, Larsson SA, Jacobsson H. Reduction of FDG uptake in brown adipose tissue in clinical patients by a single dose of propranolol. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007;34(7):1018-22.
8. Aguado Bruix S, Roque Perez A, Cuellar Calabria H, Pizzi MN. Cardiac (18)F-FDG PET/CT procedure for the diagnosis of prosthetic endocarditis and intracardiac devices. *Revista espanola de medicina nuclear e imagen molecular*. 2018;37(3):163-71.
9. Lassmann M, Treves ST. Paediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;41(5):1036-41.
10. Rodriguez-Vigil Junco B, Gomez Leon N, Pinilla Fernandez I, del Campo L, Hernandez Maraver D, Coya J. [Non-Hodgkin's lymphoma staging: a prospective study of the value of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) versus PET and CT]. *Medicina clinica*. 2011;137(9):383-9.
11. Pinilla I, Gomez-Leon N, Del Campo-Del Val L, Hernandez-Maraver D, Rodriguez-Vigil B, Jover-Diaz R, et al. Diagnostic value of CT, PET and combined PET/CT performed with low-dose unenhanced CT and full-dose enhanced CT in the initial staging of lymphoma. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the So*. 2011;55(5):567-75.
12. Rodriguez-Vigil B, Gomez-Leon N, Pinilla I, Hernandez-Maraver D, Coya J, Martin-Curto L, et al. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006;47(10):1643-8.
13. Talavera Rubio MP, Garcia Vicente AM, Dominguez Ferreras E, Calle Primo C, Poblete Garcia VM, Hernandez Ruiz B, et al. [PET-CT with intravenous contrast in the evaluation of patients with lymphoma. Contribution to diagnostic indications]. *Revista espanola de medicina nuclear*. 2009;28(5):235-41.
14. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26 Suppl 5:v116-25.
15. Kostakoglu L, Chauvie S. Metabolic Tumor Volume Metrics in Lymphoma. *Seminars in nuclear medicine*. 2018;48(1):50-66.
16. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009;50 Suppl 1:122s-50s.
17. Barrington SF, Meignan M. Time to Prepare for Risk Adaptation in Lymphoma by Standardizing Measurement of Metabolic Tumor Burden. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2019;60(8):1096-102.

18. Bailly C, Bodet-Milin C, Bourgeois M, Gouard S, Ansquer C, Barbaud M, et al. Exploring Tumor Heterogeneity Using PET Imaging: The Big Picture. *Cancers*. 2019;11(9).
19. Wei L, Osman S, Hatt M, El Naqa I. Machine learning for radiomics-based multi-modality and multi-parametric modeling. The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the So. 2019.
20. Ben Bouallegue F, Tabaa YA, Kafrouni M, Cartron G, Vauchot F, Mariano-Goulart D. Association between textural and morphological tumor indices on baseline PET-CT and early metabolic response on interim PET-CT in bulky malignant lymphomas. *Medical physics*. 2017;44(9):4608-19.
21. Geets X, Lee JA, Bol A, Lonnew M, Gregoire V. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007;34(9):1427-38.
22. van Dalen JA, Hoffmann AL, Dicken V, Vogel WV, Wiering B, Ruers TJ, et al. A novel iterative method for lesion delineation and volumetric quantification with FDG PET. *Nuclear medicine communications*. 2007;28(6):485-93.
23. Hatt M, Lamare F, Bousson N, Turzo A, Collet C, Salzenstein F, et al. Fuzzy hidden Markov chains segmentation for volume determination and quantitation in PET. *Physics in medicine and biology*. 2007;52(12):3467-91.
24. Boktor RR, Walker G, Stacey R, Gledhill S, Pitman AG. Reference range for inpatient variability in blood-pool and liver SUV for 18F-FDG PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2013;54(5):677-82.
25. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059-68.
26. Boellaard R, Oyen WJ, Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Visser EP, Willemsen AT, et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2008;35(12):2320-33.
27. Padhani A. Imaging in the evaluation of cancer. In: T N, editor. *Recommendations for cross-sectional imaging in cancer management*. London: The Royal College of Radiologists; 2014.
28. Radiologists TRCo. Standards for radiology discrepancy meetings 2007 [Available from: http://www.rcc.ac.uk/docs/radiology/pdf/Stand_radiol_discrepancy.pdf].
29. Specht L, Berthelsen AK. PET/CT in Radiation Therapy Planning. *Seminars in nuclear medicine*. 2018;48(1):67-75.
30. Yeoh KW, Mikhaleel NG. Are we ready for positron emission tomography/computed tomography-based target volume definition in lymphoma radiation therapy? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;85(1):14-20.
31. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;89(1):49-58.
32. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;92(1):11-31.
33. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009;91(1):85-94.
34. Lee JA. Segmentation of positron emission tomography images: some recommendations for target delineation in radiation oncology. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2010;96(3):302-7.
35. Wong CY, Thie J, Parling-Lynch KJ, Zakalik D, Margolis JH, Gaskill M, et al. Glucose-normalized standardized uptake value from (18)F-FDG PET in classifying lymphomas. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2005;46(10):1659-63.
36. Novelli S, Briones J, Flotats A, Sierra J. PET/CT Assessment of Follicular Lymphoma and High Grade B Cell Lymphoma - Good Correlation with Clinical and Histological Features at Diagnosis. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2015;24(2):325-30.
37. Wondergem MJ, Rizvi SN, Jauw Y, Hoekstra OS, Hoetjes N, van de Ven PM, et al. 18F-FDG or 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine to detect transformation of follicular lymphoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56(2):216-21.
38. Salaun PY, Grewal RK, Dodamane I, Yeung HW, Larson SM, Strauss HW. An analysis of the 18F-FDG uptake pattern

- in the stomach. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2005;46(1):48-51.
39. Kashyap R, Lau E, George A, Seymour JF, Lade S, Hicks RJ, *et al*. High FDG activity in focal fat necrosis: a pitfall in interpretation of posttreatment PET/CT in patients with non-Hodgkin lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40(9):1330-6.
 40. Salaun PY, Gastinne T, Bodet-Milin C, Campion L, Cambefort P, Moreau A, *et al*. Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36(11):1813-21.
 41. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(5):571-8.
 42. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, *et al*. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2013;54(5):683-90.
 43. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Vera P, *et al*. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and DeltaSUVmax. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40(9):1312-20.
 44. Hanaoka K, Hosono M, Usami K, Tatsumi Y, Yamazoe Y, Komeya Y, *et al*. Fluorodeoxyglucose uptake in the bone marrow after granulocyte colony-stimulating factor administration in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Nuclear medicine communications*. 2011;32(8):678-83.
 45. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, *et al*. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(1):37-43.
 46. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, *et al*. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107(1):52-9.
 47. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, *et al*. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2007;48(10):1626-32.
 48. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, *et al*. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(7):1436-47.
 49. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, *et al*. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016;128(21):2489-96.
 50. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 1993;329(14):987-94.
 51. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, *et al*. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857-61.
 52. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, *et al*. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837-42.
 53. Montalban C, Diaz-Lopez A, Dlouhy I, Rovira J, Lopez-Guillermo A, Alonso S, *et al*. Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of beta2-microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. *British journal of haematology*. 2017;176(6):918-28.
 54. Lenz G, Wright GW, Emre NC, Kohlhammer H, Dave SS, Davis RE, *et al*. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(36):13520-5.
 55. Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(11):2124-33.
 56. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK, *et al*. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging - do we need contrast-enhanced CT? *Radiology*. 2004;232(3):823-9.
 57. Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, Brown RK. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates

- the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2008;19(10):1770-3.
58. 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? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2006;17(1):117-22.
 59. El-Galaly TC, Villa D, Alzahrani M, Hansen JW, Sehn LH, Wilson D, *et al*. Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in the PET/CT and rituximab era: A Danish-Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma. *American journal of hematology*. 2015;90(11):1041-6.
 60. El-Galaly TC, Villa D, Michaelsen TY, Hutchings M, Mikhaeel NG, Savage KJ, *et al*. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;75:195-203.
 61. Mittal BR, Manohar K, Malhotra P, Das R, Kashyap R, Bhattacharya A, *et al*. Can fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography avoid negative iliac crest biopsies in evaluation of marrow involvement by lymphoma at time of initial staging? *Leukemia & lymphoma*. 2011;52(11):2111-6.
 62. Pelosi E, Penna D, Douroukas A, Bello M, Amati A, Arena V, *et al*. Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the So*. 2011;55(4):469-75.
 63. Alzahrani M, El-Galaly TC, Hutchings M, Hansen JW, Loft A, Johnsen HE, *et al*. The value of routine bone marrow biopsy in patients with diffuse large B-cell lymphoma staged with PET/CT: a Danish-Canadian study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(6):1095-9.
 64. Berthet L, Cochet A, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Humbert O, Toubeau M, *et al*. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2013;54(8):1244-50.
 65. Cerri JJ, Gyorke T, Fanti S, Paez D, Meneghetti JC, Redondo F, *et al*. Combined PET and biopsy evidence of marrow involvement improves prognostic prediction in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2014;55(10):1591-7.
 66. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T, *et al*. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 2013;122(1):61-7.
 67. Vishnu P, Wingerson A, Lee M, Mandelson MT, Aboulafia DM. Utility of Bone Marrow Biopsy and Aspirate for Staging of Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Era of Positron Emission Tomography With 2-Deoxy-2-[Fluorine-18]fluorodeoxyglucose Integrated With Computed Tomography. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2017;17(10):631-6.
 68. Adams HJ, Kwee TC, Fijnheer R, Dubois SV, Nievelstein RA, de Klerk JM. Bone marrow 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography cannot replace bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma. *American journal of hematology*. 2014;89(7):726-31.
 69. Paone G, Itti E, Haioun C, Gaulard P, Dupuis J, Lin C, *et al*. Bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: correlation between FDG-PET uptake and type of cellular infiltrate. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36(5):745-50.
 70. Campbell J, Seymour JF, Matthews J, Wolf M, Stone J, Juneja S. The prognostic impact of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma varies according to the degree of infiltration and presence of discordant marrow involvement. *European journal of haematology*. 2006;76(6):473-80.
 71. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, *et al*. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(11):1452-7.
 72. Chihara D, Oki Y, Onoda H, Taji H, Yamamoto K, Tamaki T, *et al*. High maximum standard uptake value (SUVmax) on PET scan is associated with shorter survival in patients with diffuse large B cell lymphoma. *International journal of hematology*. 2011;93(4):502-8.
 73. Watanabe R, Tomita N, Takeuchi K, Sakata S, Tateishi U, Tanaka M, *et al*. SUVmax in FDG-PET at the biopsy site correlates with the proliferation potential of tumor cells in non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2010;51(2):279-83.
 74. Lanic H, Mareschal S, Mechken F, Picquenot JM, Cornic M, Maingonnat C, *et al*. Interim positron emission tomography scan associated with international prognostic index and germinal center B cell-like signature as

- prognostic index in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(1):34-42.
75. Miyazaki Y, Nawa Y, Miyagawa M, Kohashi S, Nakase K, Yasukawa M, *et al*. Maximum standard uptake value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a prognostic factor for progression-free survival of newly diagnosed patients with diffuse large B cell lymphoma. *Annals of hematology*. 2013;92(2):239-44.
 76. Xie M, Wu K, Liu Y, Jiang Q, Xie Y. Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters in diffuse large B cell lymphoma: a meta-analysis with 702 participants. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2015;32(1):446.
 77. Kim TM, Paeng JC, Chun IK, Keam B, Jeon YK, Lee SH, *et al*. Total lesion glycolysis in positron emission tomography is a better predictor of outcome than the International Prognostic Index for patients with diffuse large B cell lymphoma. *Cancer*. 2013;119(6):1195-202.
 78. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas RO, Biggi A, *et al*. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;4(11):2017-22.
 79. Xie M, Zhai W, Cheng S, Zhang H, Xie Y, He W. Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters for progression-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2016;21(2):99-105.
 80. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, Phillips M, Moller H, Fields PA, *et al*. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(7):1209-19.
 81. Song MK, Chung JS, Shin HJ, Lee SM, Lee SE, Lee HS, *et al*. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Annals of hematology*. 2012;91(5):697-703.
 82. Chang CC, Cho SF, Chuang YW, Lin CY, Chang SM, Hsu WL, *et al*. Prognostic significance of total metabolic tumor volume on (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab-containing chemotherapy. *Oncotarget*. 2017;8(59):99587-600.
 83. Guo B, Tan X, Ke Q, Cen H. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: A meta-analysis. *PloS one*. 2019;14(1):e0210224.
 84. Cottreau AS, Lanic H, Mareschal S, Meignan M, Vera P, Tilly H, *et al*. Molecular Profile and FDG-PET/CT Total Metabolic Tumor Volume Improve Risk Classification at Diagnosis for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(15):3801-9.
 85. Tout M, Casasnovas O, Meignan M, Lamy T, Morschhauser F, Salles G, *et al*. Rituximab exposure is influenced by baseline metabolic tumor volume and predicts outcome of DLBCL patients: a Lymphoma Study Association report. *Blood*. 2017;129(19):2616-23.
 86. Esfahani SA, Heidari P, Halpern EF, Hochberg EP, Palmer EL, Mahmood U. Baseline total lesion glycolysis measured with (18)F-FDG PET/CT as a predictor of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma: a pilot study. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;3(3):272-81.
 87. Zhou M, Chen Y, Huang H, Zhou X, Liu J, Huang G. Prognostic value of total lesion glycolysis of baseline 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2016;7(50):83544-53.
 88. Song MK, Yang DH, Lee GW, Lim SN, Shin S, Pak KJ, *et al*. High total metabolic tumor volume in PET/CT predicts worse prognosis in diffuse large B cell lymphoma patients with bone marrow involvement in rituximab era. *Leukemia research*. 2016;42:1-6.
 89. Dupuis J, Itti E, Rahmouni A, Hemery F, Gisselbrecht C, Lin C, *et al*. Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2009;20(3):503-7.
 90. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, *et al*. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood*. 2005;106(4):1376-81.
 91. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, *et al*. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2000;85(6):613-8.
 92. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2005;16(9):1514-23.

93. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2002;13(9):1356-63.
94. Zhao J, Qiao W, Wang C, Wang T, Xing Y. Therapeutic evaluation and prognostic value of interim hybrid PET/CT with (18)F-FDG after three to four cycles of chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2007;12(5):423-30.
95. Horning SJ, Juweid ME, Schoder H, Wiseman G, McMillan A, Swinnen LJ, et al. Interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma: an independent expert nuclear medicine evaluation of the Eastern Cooperative Oncology Group E3404 study. *Blood*. 2010;115(4):775-7; quiz 918.
96. Cashen AF, Dehdashti F, Luo J, Homb A, Siegel BA, Bartlett NL. 18F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: poor predictive value of international harmonization project interpretation. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2011;52(3):386-92.
97. Han HS, Escalon MP, Hsiao B, Serafini A, Lossos IS. High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2009;20(2):309-18.
98. Moskowitz CH, Schoder H, Teruya-Feldstein J, Sima C, Iasonos A, Portlock CS, et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in Advanced-stage diffuse large B-Cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(11):1896-903.
99. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(11):1906-14.
100. Nols N, Mounier N, Bouazza S, Lhommel R, Costantini S, Vander Borgh T, et al. Quantitative and qualitative analysis of metabolic response at interim positron emission tomography scan combined with International Prognostic Index is highly predictive of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(4):773-80.
101. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer*. 2006;107(11):2678-87.
102. Mylam KJ, Kostakoglu L, Hutchings M, Coleman M, Lamonica D, Czuczman MS, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography after one cycle of chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of a Nordic/US intergroup study. *Leukemia & lymphoma*. 2015;56(7):2005-12.
103. Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, et al. Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-Cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009;50(4):527-33.
104. Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, Renner C, Pabst T, Driessen C, et al. Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(23):2523-9.
105. Safar V, Dupuis J, Itti E, Jardin F, Fruchart C, Bardet S, et al. Interim [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(2):184-90.
106. Duhren U, Muller S, Hertenstein B, Thomssen H, Kotzerke J, Mesters R, et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(20):2024-34.
107. Kong Y, Qu L, Li Y, Liu D, Lv X, Han J. Predictive Significance of a New Prognostic Score for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Interim-Positron Emission Tomography Findings. *Medicine*. 2016;95(6):e2808.
108. Pregno P, Chiappella A, Bello M, Botto B, Ferrero S, Franceschetti S, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*. 2012;119(9):2066-73.
109. Hertzberg M, Gandhi MK, Trotman J, Butcher B, Taper J, Johnston A, et al. Early treatment intensification with R-ICE and 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin)-BEAM stem cell transplantation in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients and positive interim PET after 4 cycles of R-CHOP-14. *Haematologica*. 2017;102(2):356-63.
110. Lamy T, Damaj G, Gyan E, Soubeyran P, Bouabdallah K, Cartron G, et al. R-CHOP with or without Radiotherapy in Non-Bulky Limited-Stage Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL): Preliminary Results of the Prospective Randomized Phase III 02-03 Trial from the Lysa/Goelams Group. *Blood*. 2014;124(21).

111. Sehn LH, Hardy ELG, Gill KK, Al-Tourah AJ, Shustik J, Macpherson NA, et al. Phase 2 Trial of Interim PET Scan-Tailored Therapy in Patients with Advanced Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in British Columbia (BC). *Blood*. 2014;124(21).
112. Casasnovas RO, Ysebaert L, Thieblemont C, Bachy E, Feugier P, Delmer A, et al. FDG-PET-driven consolidation strategy in diffuse large B-cell lymphoma: final results of a randomized phase 2 study. *Blood*. 2017;130(11):1315-26.
113. Swinnen LJ, Li H, Quon A, Gascoyne R, Hong F, Ranheim EA, et al. Response-adapted therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas based on early [18F] FDG-PET scanning: ECOG-ACRIN Cancer Research Group study (E3404). *British journal of haematology*. 2015;170(1):56-65.
114. Kasamon YL, Wahl RL, Ziessman HA, Blackford AL, Goodman SN, Fidyk CA, et al. Phase II study of risk-adapted therapy of newly diagnosed, aggressive non-Hodgkin lymphoma based on midtreatment FDG-PET scanning. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(2):242-8.
115. Parda E, Coronado M, Martin A, Grande C, Marin-Niebla A, Panizo C, et al. Intensification treatment based on early FDG-PET in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a phase II GELTAMO trial. *British journal of haematology*. 2014;167(3):327-36.
116. Stewart DA, Kloiber R, Owen C, Bahlis NJ, Duggan P, Mansoor A, et al. Results of a prospective phase II trial evaluating interim positron emission tomography-guided high dose therapy for poor prognosis diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(9):2064-70.
117. Barrington SF, Mikhaeel NG. PET Scans for Staging and Restaging in Diffuse Large B-Cell and Follicular Lymphomas. *Current hematologic malignancy reports*. 2016;11(3):185-95.
118. Le Gouill S, Casasnovas RO. Interim PET-driven strategy in de novo diffuse large B-cell lymphoma: do we trust the driver? *Blood*. 2017;129(23):3059-70.
119. Carr R, Fanti S, Paez D, Cerci J, Gyorko T, Redondo F, et al. Prospective international cohort study demonstrates inability of interim PET to predict treatment failure in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2014;55(12):1936-44.
120. Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Prognostic value of interim and end-of-treatment FDG-PET in follicular lymphoma: a systematic review. *Annals of hematology*. 2016;95(1):11-8.
121. Micallef IN, Maurer MJ, Wiseman GA, Nikcevich DA, Kurtin PJ, Cannon MW, et al. Epratuzumab with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(15):4053-61.
122. 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? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(2):414-9.
123. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen, II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica*. 2006;91(4):522-9.
124. Mikhaeel NG, Timothy AR, Hain SF, O'Doherty MJ. 18-FDG-PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2000;11 Suppl 1:147-50.
125. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(4):1244.
126. Cheson BD. The International Harmonization Project for response criteria in lymphoma clinical trials. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2007;21(5):841-54.
127. 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? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2005;16(9):1524-9.
128. Dabaja BS, Phan J, Mawlawi O, Medeiros LJ, Etzel C, Liang FW, et al. Clinical implications of positron emission tomography-negative residual computed tomography masses after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2013;54(12):2631-8.
129. 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(4):490-5.

130. Alousi AM, Saliba RM, Okoroji GJ, Macapinlac HA, Hosing C, Korbling M, *et al.* Disease staging with positron emission tomography or gallium scanning and use of rituximab predict outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous stem cell transplantation. *British journal of haematology.* 2008;142(5):786-92.
131. Derenzini E, Musuraca G, Fanti S, Stefoni V, Tani M, Alinari L, *et al.* Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2008;113(9):2496-503.
132. Roland V, Bodet-Milin C, Moreau A, Gastinne T, Mahe B, Dubruille V, *et al.* Impact of high-dose chemotherapy followed by auto-SCT for positive interim [18F] FDG-PET diffuse large B-cell lymphoma patients. *Bone marrow transplantation.* 2011;46(3):393-9.
133. Dickinson M, Hoyt R, Roberts AW, Grigg A, Seymour JF, Prince HM, *et al.* Improved survival for relapsed diffuse large B cell lymphoma is predicted by a negative pre-transplant FDG-PET scan following salvage chemotherapy. *British journal of haematology.* 2010;150(1):39-45.
134. Qiao W, Zhao J, Xing Y, Wang C, Wang T. Predictive value of [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for clinical outcome in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma prior to and after autologous stem cell transplant. *Leukemia & lymphoma.* 2014;55(2):276-82.
135. Armand P, Welch S, Kim HT, LaCasce AS, Jacobsen ED, Davids MS, *et al.* Prognostic factors for patients with diffuse large B cell lymphoma and transformed indolent lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation in the positron emission tomography era. *British journal of haematology.* 2013;160(5):608-17.
136. Ulaner GA, Goldman DA, Sauter CS, Migliacci J, Lilienstein J, Gonen M, *et al.* Prognostic Value of FDG PET/CT before Allogeneic and Autologous Stem Cell Transplantation for Aggressive Lymphoma. *Radiology.* 2015;277(2):518-26.
137. Akhtar S, Al-Sugair AS, Abouzied M, Alkadihi Y, Dingle M, Abdelsalam M, *et al.* Pre-transplant (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based survival model in patients with aggressive lymphoma undergoing high-dose chemotherapy and autologous SCT. *Bone marrow transplantation.* 2013;48(4):551-6.
138. 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(1):53-9.
139. Poulou LS, Thanos L, Ziakas PD. Unifying the predictive value of pretransplant FDG PET in patients with lymphoma: a review and meta-analysis of published trials. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2010;37(1):156-62.
140. Terasawa T, Dahabreh IJ, Nihashi T. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response assessment before high-dose chemotherapy for lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *The oncologist.* 2010;15(7):750-9.
141. Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J, Schoder H, Ulaner GA, Migliacci JC, *et al.* Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2015;125(16):2579-81.
142. Winter A, Rybicki L, Shah SN, Jagadeesh D, Gerds AT, Hamilton BK, *et al.* Prognostic value of pre-transplant PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation. *Leukemia & lymphoma.* 2018;59(5):1195-201.
143. Doderio A, Crocchiolo R, Patriarca F, Miceli R, Castagna L, Ciceri F, *et al.* Pretransplantation [18-F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan predicts outcome in patients with recurrent Hodgkin lymphoma or aggressive non-Hodgkin lymphoma undergoing reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation. *Cancer.* 2010;116(21):5001-11.
144. Lambert JR, Bomanji JB, Peggs KS, Thomson KJ, Chakraverty RK, Fielding AK, *et al.* Prognostic role of PET scanning before and after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma. *Blood.* 2010;115(14):2763-8.
145. Sauter CS, Lechner L, Scordo M, Zheng J, Devlin SM, Fleming SE, *et al.* Pretransplantation fluorine-18-deoxyglucose-positron emission tomography scan lacks prognostic value in chemosensitive B cell non-hodgkin lymphoma patients undergoing nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2014;20(6):881-4.
146. Bachanova V, Cao Q, Ustun C, Kendi AT, Froelich J, Lazaryan A, *et al.* Pretransplantation fluorine-18-deoxyglucose-positron emission tomography scan has no influence on relapse and survival in non-Hodgkin lymphoma patients undergoing allo-SCT. *Bone marrow transplantation.* 2015;50(1):142-4.
147. El-Galaly T, Prakash V, Christiansen I, Madsen J, Johansen P, Boegsted M, *et al.* Efficacy of routine surveillance with positron emission tomography/computed tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma in complete remission: status in a single center. *Leukemia & lymphoma.* 2011;52(4):597-603.
148. El-Galaly TC, Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P, Nilsson-Ehle H, Szekely E, *et al.* Routine Imaging

- for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in First Complete Remission Does Not Improve Post-Treatment Survival: A Danish-Swedish Population-Based Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(34):3993-8.
149. Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, Cerhan JR, Biron P, Ansell SM, *et al*. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(31):3506-12.
 150. Cheah CY, Hofman MS, Dickinson M, Wirth A, Westerman D, Harrison SJ, *et al*. Limited role for surveillance PET-CT scanning in patients with diffuse large B-cell lymphoma in complete metabolic remission following primary therapy. *British journal of cancer*. 2013;109(2):312-7.
 151. Avivi I, Zilberlicht A, Dann EJ, Leiba R, Faibish T, Rowe JM, *et al*. Strikingly high false positivity of surveillance FDG-PET/CT scanning among patients with diffuse large cell lymphoma in the rituximab era. *American journal of hematology*. 2013;88(5):400-5.
 152. Goldschmidt N, Or O, Klein M, Savitsky B, Paltiel O. The role of routine imaging procedures in the detection of relapse of patients with Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Annals of hematology*. 2011;90(2):165-71.
 153. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, *et al*. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(11):1781-7.
 154. Truong Q, Shah N, Knestrick M, Curley B, Hu Y, Craig M, *et al*. Limited utility of surveillance imaging for detecting disease relapse in patients with non-Hodgkin lymphoma in first complete remission. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2014;14(1):50-5.
 155. Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition. Lyon: IARC; 2017.
 156. Savage KJ, Monti S, Kutok JL, Cattoretti G, Neuberg D, De Leval L, *et al*. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003;102(12):3871-9.
 157. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, *et al*. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2013;368(15):1408-16.
 158. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, Illerhaus G, Illidge T, Zucca E, *et al*. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(suppl 5):v91-v102.
 159. Ceriani L, Milan L, Martelli M, Ferreri AJM, Cascione L, Zinzani PL, *et al*. Metabolic heterogeneity on baseline 18FDG-PET/CT scan is a predictor of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(2):179-86.
 160. Meignan M. Quantitative FDG-PET: a new biomarker in PMBCL. *Blood*. 2015;126(8):924-6.
 161. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, Zinzani PL, Ferreri AJ, Vitolo U, *et al*. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(17):1769-75.
 162. Lazarovici J, Terroir M, Arfi-Rouche J, Michot JM, Mussot S, Florea V, *et al*. Poor predictive value of positive interim FDG-PET/CT in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(12):2018-24.
 163. Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation—a population-based study of 1575 cases. *British journal of haematology*. 2004;124(2):151-9.
 164. Ferreri AJM, Blay J-Y, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, *et al*. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(2):266-72.
 165. Messina C, Christie D, Zucca E, Gospodarowicz M, Ferreri AJM. Primary and secondary bone lymphomas. *Cancer treatment reviews*. 2015;41(3):235-46.
 166. Vitolo U, Ferreri AJM, Zucca E. Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65(2):183-9.
 167. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, Levy R, Rosenberg SA, Sigal BM, *et al*. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood*. 2013;122(6):981-7.
 168. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, *et al*. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for

- Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(23):2516-22.
169. Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, Gelas-Dore B, Maucourt-Boulch D, Estell JA, *et al*. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood*. 2018;132(1):49-58.
 170. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, *et al*. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4555-62.
 171. Nooka AK, Nabhan C, Zhou X, Taylor MD, Byrtek M, Miller TP, *et al*. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(2):441-8.
 172. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, *et al*. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-65.
 173. Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, Versari A, Rusconi C, Merli F, *et al*. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(8):2108-12.
 174. Bodet-Milin C, Kraeber-Bodere F, Moreau P, Campion L, Dupas B, Le Gouill S. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. *Haematologica*. 2008;93(3):471-2.
 175. Schoder H, Noy A, Gonen M, Weng L, Green D, Erdi YE, *et al*. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(21):4643-51.
 176. 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(1):175-83.
 177. Carrillo-Cruz E, Marin-Oyaga VA, de la Cruz Vicente F, Borrego-Dorado I, Ruiz Mercado M, Acevedo Banez I, *et al*. Role of 18F-FDG-PET/CT in the management of marginal zone B cell lymphoma. *Hematological oncology*. 2015;33(4):151-8.
 178. Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, Mayer J, Kral Z. Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? *Clinical lymphoma & myeloma*. 2008;8(5):287-93.
 179. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, Devillers A, Houot R, Rolland Y, *et al*. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(12):2307-14.
 180. Wirth A, Foo M, Seymour JF, Macmanus MP, Hicks RJ. Impact of [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-hodgkin lymphoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;71(1):213-9.
 181. Metser U, Dubebout J, Baetz T, Hodgson DC, Langer DL, MacCrostie P, *et al*. [(18F)-FDG PET/CT in the staging and management of indolent lymphoma: A prospective multicenter PET registry study. *Cancer*. 2017;123(15):2860-6.
 182. Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. Systematic Review on the Additional Value of 18F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography in Staging Follicular Lymphoma. *Journal of computer assisted tomography*. 2017;41(1):98-103.
 183. Wohrer S, Jaeger U, Kletter K, Becherer A, Hauswirth A, Turetschek K, *et al*. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2006;17(5):780-4.
 184. Perry C, Lerman H, Joffe E, Sarid N, Amit O, Avivi I, *et al*. The Value of PET/CT in Detecting Bone Marrow Involvement in Patients With Follicular Lymphoma. *Medicine*. 2016;95(9):e2910.
 185. Meignan M, Cottreau AS, Versari A, Chartier L, Dupuis J, Boussetta S, *et al*. Baseline Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in High-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Three Multicenter Studies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(30):3618-26.
 186. Cottreau AS, Versari A, Luminari S, Dupuis J, Chartier L, Casasnovas RO, *et al*. Prognostic model for high-tumor-burden follicular lymphoma integrating baseline and end-induction PET: a LYSA/FIL study. *Blood*. 2018;131(22):2449-53.
 187. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, Brice P, Tychyj-Pinel C, Tilly H, *et al*. Impact of [(18F)fluorodeoxyglucose

- positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(35):4317-22.
188. Shi Q, Flowers CR, Hiddemann W, Marcus R, Herold M, Hagenbeek A, *et al*. Thirty-Month Complete Response as a Surrogate End Point in First-Line Follicular Lymphoma Therapy: An Individual Patient-Level Analysis of Multiple Randomized Trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(5):552-60.
 189. Magnano L, Alonso-Alvarez S, Alcoceba M, Rivas-Delgado A, Muntañola A, Nadeu F, *et al*. Life expectancy of follicular lymphoma patients in complete response at 30 months is similar to that of the Spanish general population. *British journal of haematology*. 2019;185(3):480-91.
 190. Luminari S, Biasoli I, Versari A, Rattotti S, Bottelli C, Rusconi C, *et al*. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(2):442-7.
 191. Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, *et al*. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(23):3194-200.
 192. Trotman J, Luminari S, Boussetta S, Versari A, Dupuis J, Tychyj C, *et al*. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. *The Lancet Haematology*. 2014;1(1):e17-27.
 193. Trotman J, Barrington SF, Belada D, Meignan M, MacEwan R, Owen C, *et al*. Prognostic value of end-of-induction PET response after first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma (GALLIUM): secondary analysis of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1530-42.
 194. Luminari S, Galimberti S, Versari A, Biasoli I, Anastasia A, Rusconi C, *et al*. Positron emission tomography response and minimal residual disease impact on progression-free survival in patients with follicular lymphoma. A subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica*. 2016;101(2):e66-8.
 195. Johnston PB, Wiseman GA, Micallef IN. Positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose pre- and post-autologous stem cell transplant in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone marrow transplantation*. 2008;4(11):919-25.
 196. Alcantara M, Dupuis J, Mareschal S, Julian A, Cottereau AS, Becker S, *et al*. PET/CT before autologous stem cell transplantation predicts outcome in refractory/relapsed follicular lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42(2):215-21.
 197. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, *et al*. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(suppl4):iv62-iv71.
 198. Jain P, Wang M. Mantle Cell Lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication and management. *American journal of hematology*. 2019.
 199. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(16):1647-56.
 200. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, *et al*. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1386-94.
 201. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Rätty R, Jerkeman M, Eriksson M, *et al*. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood*. 2010;115(8):1530-3.
 202. Alavi A, Shrikanthan S, Aydin A, Talanow R, Schuster S. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography findings in mantle cell lymphoma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2011;11(3):261-6.
 203. Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, Sahin M, Moreau A, Maisonneuve H, *et al*. Prognostic impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(9):1633-42.
 204. Hosein PJ, Pastorini VH, Paes FM, Eber D, Chapman JR, Serafini AN, *et al*. Utility of positron emission tomography scans in mantle cell lymphoma. *American journal of hematology*. 2011;86(10):841-5.
 205. Mato AR, Svoboda J, Feldman T, Zielonka T, Agress H, Panush D, *et al*. Post-treatment (not interim) positron emission tomography-computed tomography scan status is highly predictive of outcome in mantle cell lymphoma

- patients treated with R-HyperCVAD. *Cancer*. 2012;118(14):3565-70.
206. Karam M, Ata A, Irish K, Feustel PJ, Mottaghy FM, Stroobants SG, *et al*. FDG positron emission tomography/computed tomography scan may identify mantle cell lymphoma patients with unusually favorable outcome. *Nuclear medicine communications*. 2009;30(10):770-8.
 207. Albano D, Bosio G, Bianchetti N, Pagani C, Re A, Tucci A, *et al*. Prognostic role of baseline 18F-FDG PET/CT metabolic parameters in mantle cell lymphoma. *Annals of nuclear medicine*. 2019.
 208. Gill S, Hicks RJ, Seymour JF. What is the role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in mantle cell lymphoma? *Leukemia & lymphoma*. 2008;49(9):1653-6.
 209. Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, Dierickx D, Vandenberghe P, Thomas J, *et al*. Positron emission tomography in mantle cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2008;49(9):1693-701.
 210. Albano D, Ferro P, Bosio G, Fallana F, Re A, Tucci A, *et al*. Diagnostic and Clinical Impact of Staging (18)F-FDG PET/CT in Mantle-Cell Lymphoma: A Two-Center Experience. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2019;19(8):e457-e64.
 211. Morgan R, Perry M, Kwak J, Jensen A, Kamdar M. Positron Emission Tomography-based Analysis Can Accurately Predict Bone Marrow Involvement With Mantle Cell Lymphoma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2018;18(11):731-6.
 212. McKay P, Leach M, Jackson B, Robinson S, Rule S. A British Society for haematology good practice paper on the diagnosis and investigation of patients with mantle cell lymphoma. *British journal of haematology*. 2018;182(1):63-70.
 213. Kedmi M, Avivi I, Ribakovsky E, Benyamini N, Davidson T, Goshen E, *et al*. Is there a role for therapy response assessment with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in mantle cell lymphoma? *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(11):2484-9.
 214. Bachanova V, Burns LJ, Ahn KW, Laport GG, Akpek G, Kharfan-Dabaja MA, *et al*. Impact of Pretransplantation (18)F-fluorodeoxy Glucose-Positron Emission Tomography Status on Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Non-Hodgkin Lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(9):1605-11.
 215. Htet S, Lane S, Kipp D, Rose H, Campbell P. PET-CT confirmed complete remission and MRD negativity in mantle cell lymphoma patients treated with R-hyper-CVAD results in excellent outcome in the absence of autologous stem cell transplantation: a single-centre case for a transplant-free approach. *Intern Med J*. 2016;46(9):1113-4.
 216. Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, Grønbaek K, Elonen E, Rätty R, *et al*. Nordic MCL3 study: 90Y-ibritumomab-tiuxetan added to BEAM/C in non-CR patients before transplant in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2014;123(19):2953-9.
 217. Magnusson E, Cao Q, Linden MA, Frolich J, Anand V, Burns LJ, *et al*. Hematopoietic cell transplantation for mantle cell lymphoma: predictive value of pretransplant positron emission tomography/computed tomography and bone marrow evaluations for outcomes. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2014;14(2):114-21.
 218. Lamonica D, Graf DA, Munteanu MC, Czuczman MS. 18F-FDG PET for Measurement of Response and Prediction of Outcome to Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Therapy with Bendamustine-Rituximab. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017;58(1):62-8.
 219. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International TCLP. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(25):4124-30.
 220. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, *et al*. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
 221. Ansell SM, Habermann TM, Kurtin PJ, Witzig TE, Chen MG, Li CY, *et al*. Predictive capacity of the International Prognostic Factor Index in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(6):2296-301.
 222. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, *et al*. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004;103(7):2474-9.
 223. Went P, Agostinelli C, Gallamini A, Piccaluga PP, Ascani S, Sabbatini E, *et al*. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(16):2472-9.
 224. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, Gascoyne RD, Jaffe ES, MacLennan KA, *et al*. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*. 2011;117(12):3402-8.

225. Lee J, Suh C, Park YH, Ko YH, Bang SM, Lee JH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(4):612-8.
226. Feeney J, Horwitz S, Gonen M, Schoder H. Characterization of T-cell lymphomas by FDG PET/CT. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;195(2):333-40.
227. Bishu S, Quigley JM, Schmitz J, Bishu SR, Stemm RA, Olsasky SM, et al. F-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography in the assessment of peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia & lymphoma*. 2007;48(8):1531-8.
228. Casulo C, Schoder H, Feeney J, Lim R, Maragulia J, Zelenetz AD, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and prognosis of T cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2013;54(10):2163-7.
229. El-Galaly TC, Pedersen MB, Hutchings M, Mylam KJ, Madsen J, Gang AO, et al. Utility of interim and end-of-treatment PET/CT in peripheral T-cell lymphomas: A review of 124 patients. *American journal of hematology*. 2015;90(11):975-80.
230. Moon SH, Cho SK, Kim WS, Kim SJ, Chan Ahn Y, Choe YS, et al. The role of 18F-FDG PET/CT for initial staging of nasal type natural killer/T-cell lymphoma: a comparison with conventional staging methods. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2013;54(7):1039-44.
231. Otero HJ, Jagannathan JP, Prevedello LM, Johnston CJ, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD, et al. CT and PET/CT findings of T-cell lymphoma. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;193(2):349-58.
232. Xu P, Yu D, Wang L, Shen Y, Shen Z, Zhao W. Analysis of prognostic factors and comparison of prognostic scores in peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified: a single-institution study of 105 Chinese patients. *Annals of hematology*. 2015;94(2):239-47.
233. Zhou Z, Chen C, Li X, Li Z, Zhang X, Chang Y, et al. Evaluation of bone marrow involvement in extranodal NK/T cell lymphoma by FDG-PET/CT. *Annals of hematology*. 2015;94(6):963-7.
234. Koh Y, Lee JM, Woo GU, Paeng JC, Youk J, Yoon SS, et al. FDG PET for Evaluation of Bone Marrow Status in T-Cell Lymphoma. *Clinical nuclear medicine*. 2019;44(1):4-10.
235. Cho S-F, Chang C-C, Liu Y-C, Chang C-S, Hsiao H-H, Liu T-C, et al. Utilization of 18F-FDG PET/CT as a staging tool in patients with newly diagnosed lymphoma. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015;31(3):130-7.
236. Gurion R, Bernstine H, Domachevsky L, Michelson C, Raanani P, Vidal L, et al. Utility of PET-CT for Evaluation of Patients With Peripheral T-cell Lymphoma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2018;18(10):687-91.
237. Pham AQ, Broski SM, Habermann TM, Jevremovic D, Wiseman GA, Feldman AL, et al. Accuracy of 18-F FDG PET/CT to detect bone marrow clearance in patients with peripheral T-cell lymphoma – tissue remains the issue. *Leukemia & lymphoma*. 2017;58(10):2342-8.
238. Abe Y, Kitadate A, Usui Y, Narita K, Kobayashi H, Miura D, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Using 18F-FDG PET/CT for the Evaluation of Bone Marrow Involvement in Peripheral T-Cell Lymphoma. *Clinical nuclear medicine*. 2019;44(5):e336-e41.
239. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26 Suppl 5:v108-v15.
240. Cottreau AS, Becker S, Broussais F, Casasnovas O, Kanoun S, Roques M, et al. Prognostic value of baseline total metabolic tumor volume (TMTV0) measured on FDG-PET/CT in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(4):719-24.
241. Mehta-Shah N, Ito K, Bantilan K, Moskowitz AJ, Sauter C, Horwitz SM, et al. Baseline and interim functional imaging with PET effectively risk stratifies patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2019;3(2):187-197.
242. Song M-K, Chung J-S, Shin H-J, Moon J-H, Ahn J-S, Lee H-S, et al. Clinical value of metabolic tumor volume by PET/CT in extranodal natural killer/T cell lymphoma. *Leukemia research*. 2013;37(1):58-63.
243. Chang Y, Fu X, Sun Z, Xie X, Wang R, Li Z, et al. Utility of baseline, interim and end-of-treatment (18)F-FDG PET/CT in extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients treated with L-asparaginase/pegaspargase. *Sci Rep*. 2017;7:41057.
244. Kim C-Y, Hong CM, Kim D-H, Son SH, Jeong SY, Lee S-W, et al. Prognostic value of whole-body metabolic tumour volume and total lesion glycolysis measured on ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40(9):1321-9.
245. Li YJ, Li ZM, Xia XY, Huang HQ, Xia ZJ, Lin TY, et al. Prognostic value of interim and posttherapy 18F-FDG PET/CT in patients with mature T-cell and natural killer cell lymphomas. *J Nucl Med*. 2013;54(4):507-15.

246. Pellegrini C, Argnani L, Broccoli A, Stefoni V, Derenzini E, Gandolfi L, *et al.* Prognostic value of interim positron emission tomography in patients with peripheral T-cell lymphoma. *The oncologist*. 2014;19(7):746-50.
247. Jung SH, Ahn JS, Kim YK, Kweon SS, Min JJ, Bom HS, *et al.* Prognostic significance of interim PET/CT based on visual, SUV-based, and MTV-based assessment in the treatment of peripheral T-cell lymphoma. *BMC cancer*. 2015;15:198.
248. Qin C, Yang S, Sun X, Xia X, Li C, Lan X. 18F-FDG PET/CT for Prognostic Stratification of Patients With Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma. *Clinical nuclear medicine*. 2019;44(3):201-8.
249. Khong P-L, Huang B, Lee EYP, Chan WKS, Kwong Y-L. Midtreatment ¹⁸F-FDG PET/CT Scan for Early Response Assessment of SMILE Therapy in Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Prospective Study from a Single Center. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2014;55(6):911-6.
250. Kim SJ, Choi JY, Hyun SH, Ki C-S, Oh D, Ahn YC, *et al.* Risk stratification on the basis of Deauville score on PET-CT and the presence of Epstein-Barr virus DNA after completion of primary treatment for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Haematology*. 2015;2(2):E66-E74.
251. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, *et al.* Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29.
252. Pastore G, Magnani C, Verdecchia A, Pession A, Viscomi S, Coebergh JW. Survival of childhood lymphomas in Europe, 1978–1992: a report from the EURO CARE study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2001;37(6):703-10.
253. Kumar A, Burger IA, Zhang Z, Drill EN, Migliacci JC, Ng A, *et al.* Definition of bulky disease in early stage Hodgkin lymphoma in computed tomography era: prognostic significance of measurements in the coronal and transverse planes. *Haematologica*. 2016;101(10):1237-43.
254. Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, Fulham MJ, Roberts TH, Almquist H, *et al.* PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood*. 2016;127(12):1531-8.
255. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer*. 2005;104(5):1066-74.
256. Gallamini A, Borra A. Role of PET in lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2014;15(2):248-61.
257. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, *et al.* Hodgkin Lymphoma Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(5):608-38.
258. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *The New England journal of medicine*. 1998;339(21):1506-14.
259. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, *et al.* Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4548-54.
260. Kostakoglu L, Cheson BD. Current role of FDG PET/CT in lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;4(5):1004-27.
261. Meignan M, Gallamini A, Itti E, Barrington S, Haioun C, Polliack A. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(10):1876-81.
262. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Cochet A, Humbert O, *et al.* Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;4(9):1735-43.
263. Akhtari M, Milgrom SA, Pinnix CC, Reddy JP, Dong W, Smith GL, *et al.* Reclassifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation. *Blood*. 2018;131(1):84-94.
264. Cottreau AS, Versari A, Loft A, Casasnovas O, Bellei M, Ricci R, *et al.* Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. *Blood*. 2018;131(13):1456-63.
265. Gallamini A, Kostakoglu L. Metabolic Tumor Volume: We Still Need a Platinum-Standard Metric. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017;58(2):196-7.
266. Weiler-Sagie M, Kagna O, Dann EJ, Ben-Barak A, Israel O. Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;4(6):1133-40.
267. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bogsted M, Bukh A, *et al.* Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-

- naive patients with Hodgkin lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(36):4508-14.
268. do Vale RHB, Ferraro DA, Duarte PS, Carvalho G, Lima MS, Coura Filho GB, et al. Bone marrow uptake of (18) F-fluorodeoxyglucose in Hodgkin lymphoma without bone involvement: comparison between patients with and without B symptoms. *Radiol Bras*. 2018;51(2):76-80.
 269. Adams HJA, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JMH, Littooij AS, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(5):921-7.
 270. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25 Suppl 3:iii70-5.
 271. Mocikova H, Obrtlíkova P, Vackova B, Trnely M. Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21(6):1222-7.
 272. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2005;16(7):1160-8.
 273. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2010;51(9):1337-43.
 274. Strauss LG, Pan L, Cheng C, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A. Shortened acquisition protocols for the quantitative assessment of the 2-tissue-compartment model using dynamic PET/CT 18F-FDG studies. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2011;52(3):379-85.
 275. Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, Broccoli A, Puccini B, Castagnoli A, et al. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(1):4-12.
 276. Kostakoglu L, Schoder H, Johnson JL, Hall NC, Schwartz LH, Straus DJ, et al. Interim [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in stage I-II non-bulky Hodgkin lymphoma: would using combined positron emission tomography and computed tomography criteria better predict response than each test alone? *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(11):2143-50.
 277. Barrington SF, Mikhaeel NG. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? *British journal of haematology*. 2014;164(3):315-28.
 278. Le Roux PY, Gastinne T, Le Gouill S, Nowak E, Bodet-Milin C, Querellou S, et al. Prognostic value of interim FDG PET/CT in Hodgkin's lymphoma patients treated with interim response-adapted strategy: comparison of International Harmonization Project (IHP), Gallamini and London criteria. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;38(6):1064-71.
 279. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica*. 2006;91(4):475-81.
 280. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(24):3746-52.
 281. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2009;50(8):1257-60.
 282. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregorian M, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica*. 2014;99(6):1107-13.
 283. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2015;372(17):1598-607.
 284. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2018;390(10114):2790-802.
 285. Kobe C, Goergen H, Baues C, Kuhnert G, Voltin CA, Zijlstra J, et al. Outcome-based interpretation of early interim

- PET in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;132(21):2273-9.
286. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, Berkahn L, Carella A, *et al*. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2016;374(25):2419-29.
 287. Gallamini A, Tarella C, Viviani S, Rossi A, Patti C, Mule A, *et al*. Early Chemotherapy Intensification With Escalated BEACOPP in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma With a Positive Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan After Two ABVD Cycles: Long-Term Results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(5):454-62.
 288. NCCN_Guidelines. Hodgkin Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Version 2.2019 – July 15, 20192019.
 289. Coyle M, Kostakoglu L, Evens AM. The evolving role of response-adapted PET imaging in Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2016;7(2):108-25.
 290. Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, *et al*. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(12):1188-94.
 291. Andre MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, *et al*. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(16):1786-94.
 292. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, *et al*. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;JCO1900964.
 293. Voltin CA, Goergen H, Baues C, Fuchs M, Mettler J, Kreissl S, *et al*. Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: Results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018.
 294. P.B. Positron emission tomography guided omission of radiotherapy in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD17 trial by the GHSG. *EHA 25: EHA library*; 2020.
 295. Straus DJ, Jung S-H, Pitcher B, Kostakoglu L, Grecula JC, Hsi ED, *et al*. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. *Blood*. 2018;132(10):1013-21.
 296. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, *et al*. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):202-15.
 297. Zaucha JM, Chauvie S, Zaucha R, Biggii A, Gallamini A. The role of PET/CT in the modern treatment of Hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2019;77:44-56.
 298. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, *et al*. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9828):1791-9.
 299. Terasawa T, Nagai H. Current clinical evidence on interim fluorine-18 fluorodeoxy glucose positron emission tomography for advanced-stage Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma to predict treatment outcomes. *Leukemia & lymphoma*. 2009;50(11):1750-2.
 300. Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, Haverkamp H, Eich HT, Franke M, *et al*. Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(17):1776-81.
 301. Barrington SF, O'Doherty MJ. Limitations of PET for imaging lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003;30 Suppl 1:S117-27.
 302. Hindie E, Mesguich C, Zanotti-Fregonara P. On the Role of Interim Fluorine-18-Labeled Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(24):2851-2.
 303. Wang C, Li P, Wu S, Lu J, Liu Q, Luo H, *et al*. The role of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in prognosis evaluation for stem cell transplantation of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Nuclear medicine communications*. 2016;37(4):338-47.
 304. Sirohi B, Cunningham D, Powles R, Murphy F, Arkenau T, Norman A, *et al*. Long-term outcome of autologous

- stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2008;19(7):1312-9.
305. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, Maragulia JC, Vanak JM, Zelenetz AD, *et al*. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010;116(23):4934-7.
 306. Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, Homb A, Dehdashti F, Abboud CN, *et al*. Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(11):1646-52.
 307. Sucak GT, Ozkurt ZN, Suyani E, Yasar DG, Akdemir OU, Aki Z, *et al*. Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival. *Annals of hematology*. 2011;90(11):1329-36.
 308. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, Nimer SD, Gerecitano J, Hamlin P, *et al*. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;119(7):1665-70.
 309. Garcia-Sanz R, Sureda A, de la Cruz F, Canales M, Gonzalez AP, Pinana JL, *et al*. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30(4):612-20.
 310. Connors JM. Positron emission tomography in the management of Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:317-22.
 311. Moskowitz CH, Nadamane A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, *et al*. The Aethera Trial: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin in the Treatment of Patients at Risk of Progression Following Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2014;124(21).
 312. Brockelmann PJ, Muller H, Casasnovas O, Hutchings M, von Tresckow B, Jurgens M, *et al*. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(6):1352-8.
 313. Adams HJ, Kwee TC. Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Annals of hematology*. 2016;95(5):695-706.
 314. Moskowitz AJ, Schoder H, Gavane S, Thoren KL, Fleisher M, Yahalom J, *et al*. Prognostic significance of baseline metabolic tumor volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130(20):2196-203.
 315. Moskowitz AJ. Optimizing the role of brentuximab vedotin in classical Hodgkin lymphoma therapy. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2018;2018(1):207-12.
 316. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J, *et al*. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):284-92.
 317. Hu B, Jacobs R, Ghosh N. Checkpoint Inhibitors Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma. *Current hematologic malignancy reports*. 2018;13(6):543-54.
 318. Herrera AF. Noncellular Immune Therapies for Non-Hodgkin Lymphoma. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2019;33(4):707-25.
 319. Scherer F, Kurtz DM, Newman AM, Stehr H, Craig AF, Esfahani MS, *et al*. Distinct biological subtypes and patterns of genome evolution in lymphoma revealed by circulating tumor DNA. *Sci Transl Med*. 2016;8(364):364ra155.
 320. Spina V, Brusca A, Cuccaro A, Martini M, Di Trani M, Forestieri G, *et al*. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(22):2413-25.
 321. Dann EJ, Berkahn L, Mashiah T, Frumer M, Agur A, McDiarmid B, *et al*. Hodgkin lymphoma patients in first remission: routine positron emission tomography/computerized tomography imaging is not superior to clinical follow-up for patients with no residual mass. *British Journal of Haematology*. 2014;164(5):694-700.
 322. El-Galaly TC, Mylam KJ, Brown P, Specht L, Christiansen I, Munksgaard L, *et al*. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission has a low positive predictive value and high costs. *Haematologica-the Hematology Journal*. 2012;97(6):931-6.

CONFLICTOS DE INTERÉS

- Todos los ponentes declaran no tener conflictos de interés.

