

## **Utilidad de la deoxiglucosa marcada con flúor-18 (FDG) en el manejo de los linfomas**

### **Role of <sup>18</sup>Fluorine-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography in the management of lymphomas**

**Teresa Massardo V<sup>1,2,3</sup>, José Canessa G<sup>2,4</sup>, M Josefina Jofré M<sup>2</sup>, Patricio González E<sup>1,2,3,5</sup>, Pamela Humeres A<sup>5,2</sup>, Paulina Sierralta G<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup>Sección Medicina Nuclear, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. <sup>2</sup>Centro PET de Imágenes Moleculares, Hospital Militar de Santiago. <sup>3</sup>Centro Radiológico Fleming. <sup>4</sup>Medicina Nuclear Hospital Dipreca. <sup>5</sup>Medicina Nuclear, Clínica Santa María, Santiago de Chile

[Dirección para correspondencia](#)

---

*Positron emission tomography (PET) with fluorine-18 labeled deoxyglucose (FDG) is useful in the management of lymphomas. In this review, some general concepts of this metabolic test are defined. It has an excellent diagnostic yield in Hodgkin disease as well as in most non Hodgkin lymphomas. Staging, restaging residual mass evaluation and the control of therapy are the main indications for FDG-PET. Images with FDG have a high diagnostic and prognostic value, that is superior to anatomical images and conventional staging techniques. They are also helpful for the assessment of tumor activity in abnormal lymph nodes or large masses that have been treated and reduce their size slowly or show an incomplete resolution. Currently, the resolution of dedicated PET equipments is 6 mm and bigger lesions can easily be detected. The main differences and advantages of FDG versus gallium-67 in lymphoma are also discussed, as well as the initial local experience with the technique in lymphoma patients.*

**(Key words: Fluorine-18-fluorodeoxyglucose; Hodgkin disease; Lymphoma, non-Hodgkin; Positron-emission tomography)**

---

**E**l linfoma es una patología maligna del sistema linfático, potencialmente curable en una importante proporción de pacientes, con buena respuesta a quimioterapia, radioterapia o ambas.

La incidencia de linfoma no Hodgkin (LNH) está en aumento en el mundo occidental y se ha observado asociación con diversas patologías virales, en especial con infección por virus de inmunodeficiencia humana. El linfoma de Hodgkin (LH) también ha aumentado su incidencia, asociándose a otras infecciones virales. Paralelamente, la terapia y sobrevida han mejorado, lo cual conduce a mayor número de pacientes que pueden presentar efectos indeseables tardíos de la terapia, más relevantes en población de menor edad, por lo que se debiera monitorizar precozmente la eficacia de la terapia; uno de los problemas secundarios a este buen éxito es el riesgo de aparición de segundos tumores, que va aumentando en el tiempo, lo cual obliga a plantear la disminución de cantidad y duración de las terapias<sup>1</sup>. Conocer el grado histológico, obtener una óptima etapificación (estado nodal y extranodal), así como disponer y controlar las terapias indicadas es básico en esta enfermedad. La introducción de la tomografía de emisión de positrones (PET) puede mejorar la relación costo beneficio del estudio del paciente y ayudar a mejorar la sobrevida<sup>2-5</sup>.

La PET con deoxiglucosa marcada con Flúor-18 (FDG) se basa en la alta actividad glucídica de las células neoplásicas de variados tumores, relacionada con proteínas transportadores de glucosa Glut de la membrana celular y con la hexoquinasa. La molécula de FDG, análoga de la glucosa, es fosforilada y luego queda atrapada en el intracelular. La distribución habitual de la FDG es mayor en los tejidos con mayor actividad metabólica: cerebro y miocardio. En general, la FDG se acumula en los tumores en forma proporcional a la tasa de metabolismo glucídico y mitótico y, secundariamente, al grado de indiferenciación. Algunos aspectos técnicos ya han sido revisados por Jofré y cols<sup>6</sup>.

El rendimiento en estudios diagnósticos y pronósticos ha sido demostrado en los linfomas, tanto LH como LNH, en especial, en casos de tumores de mayor grado. Inicialmente, se observó menor captación en linfomas con grados más bajos y en los de tipo indolente, como linfocíticos de células pequeñas y asociados a mucosas (MALT). Sin embargo, se ha demostrado buen rendimiento en linfomas de bajo grado, en especial, en foliculares<sup>7</sup>. Elstrom y cols<sup>8</sup> analizaron la utilidad de la FDG en un grupo de 172 pacientes con linfoma clasificados de acuerdo a OMS; sugieren que las características biológicas intrínsecas de subtipos histológicos específicos determinan la utilización de glucosa y captación de FDG. El linfoma folicular tuvo alta captación de FDG en casi todos los casos, así, el grado histológico no es el predictor más importante de avidéz de captación; asimismo, hubo variabilidad en los resultados de linfomas de células marginales y de células T periféricas sugerentes de que los mecanismos de regulación de la linfomagénesis son complejos. Además, en 80% de 105 de esos casos hubo concordancia con el informe de biopsia de médula ósea. La FDG, según Najjar y cols<sup>9</sup>, tiene sensibilidad de 83% y especificidad de 100%, similar a la obtenida con tomografía computada (TC) en la evaluación de linfomas de bajo grado.

Debe considerarse que la mayoría de los trabajos publicados son de tipo retrospectivo y pudieran estar sesgados por antecedentes clínicos o de imágenes, así como por la gran

variedad histológica existente en linfomas<sup>10</sup>.

La introducción en la práctica clínica del PET FDG, ha producido un cambio importante en el diagnóstico y manejo del linfoma. Medicare de Estados Unidos de Norteamérica aprobó el examen de cuerpo entero en equipos PET dedicados para diagnóstico, etapificación inicial y reetapificación de linfomas y está aceptado, recientemente, para monitorización de terapia en protocolos de investigación. En general, esto permite tener mayor información en:

- a) Etapificación, en que la tomografía computada (TC) y las técnicas anatómicas consideran patológicas sólo lesiones  $\geq 1$  cm.
- b) Reconocimiento de masa residual viable, indistinguible necrosis y fibrosis en imágenes anatómicas.
- c) Control de terapia, obviando costos económicos y sintomáticos por efectos colaterales de terapias ineficientes.
- d) Diagnóstico y detección de recurrencia.
- e) Examen pronóstico, identificar respondedores y no-respondedores a terapia en candidatos de trasplante de médula ósea.
- f) Elección de sitio de biopsia, especialmente, de médula ósea.

Para la interpretación, debe considerarse que procesos de tipo inflamatorio pueden presentar mayor actividad glucídica que los tejidos normales. Áreas sometidas a radioterapia o a procedimientos quirúrgicos o diagnósticos de tipo invasivo, también pueden ser hipercaptantes y esos antecedentes deben conocerse. La proliferación de médula ósea secundaria a quimioterapia o a estimulantes de colonias de granulocitos produce hipercaptación difusa leve o moderada por hiperplasia benigna, lo cual se asocia a mayor captación esplénica. La hiperplasia tímica precoz posquimioterapia en niños y adolescentes es observada frecuentemente<sup>11-14</sup>.

*Equipos disponibles para estudios de FDG.* Existen diversos equipos con capacidad de efectuar estudios con emisores de positrones:

- gamma cámaras convencionales con colimadores de alta energía (no aptas para oncología).
- gamma cámaras híbridas que utilizan detección por coincidencia, su desventaja es menor sensibilidad y límite de resolución espacial  $>1-1,5$  cm.
- cámaras PET dedicadas para estudio de emisores de positrones; pueden visualizar lesiones captantes de 6 mm.
- cámaras PET dedicadas con equipo TC con adquisición simultánea o inmediatamente diferida, que facilita ubicación anatómica, aunque implican mayor costo y radiación.

En general, respecto al uso de PET/TC en linfomas, tiene utilidad en caso de localización de lesiones inciertas, presencia de grasa parda o delimitación de compromiso óseo<sup>15</sup>; sin embargo, la comparación paralela de imágenes anatómicas y funcionales más la fusión de imágenes de diferentes equipos puede resolver la mayoría de los casos. Por otra parte, el PET/TC tiene la opción de aplicarse para dirigir más certeramente la radioterapia, con selección de las zonas con viabilidad tumoral documentada<sup>16</sup>. En referencia a pacientes jóvenes que requieran seguimiento prolongado, el efectuar controles con equipos PET dedicados, sin utilizar TC concomitante puede tener, a largo

plazo, mayor beneficio (radiación total entregada). La TC se puede efectuar posteriormente en forma dirigida, en caso de ser positiva.

## **ETAPIFICACIÓN Y REETAPIFICACIÓN**

La sensibilidad de la FDG es excelente para etapificación de linfomas; por paciente es 83% y por sitios comprometidos es 89%, considerando el límite de detección de 1 cm. Los equipos actuales PET de alta resolución tienen capacidad de pesquisar lesiones >4-6 mm. La FDG puede detectar más sitios enfermos que el algoritmo convencional que incluye TC, resonancia magnética, radiología simple y galio-67 citrato ( $^{67}\text{Ga}$ )<sup>3,4,17-23</sup>.

Schiepers y cols<sup>24</sup> plantean que el estudio FDG de cuerpo entero, para etapificación, es superior a los métodos convencionales (examen físico, de laboratorio e imágenes anatómicas) en 10-20%.

En LH, Hueltenschmidt y cols<sup>25</sup> publicaron mejor seguridad global del FDG que con métodos convencionales (83% versus 56%). Esto concuerda con análisis en *pool* de estudios realizados previamente<sup>22</sup>. Sin embargo, la sensibilidad de FDG es menor para evaluar compromiso infradiafragmático.

En un metaanálisis reciente de Isasi y cols<sup>26</sup>, se concluye que los clínicos debieran considerar el PET FDG para etapificación de linfoma. Incluyeron 14 estudios de pacientes en globo (la mitad considerando sólo lesiones), que muestran sensibilidad de 90,9% [95% intervalo de confianza (IC): 88,0-93,4] con tasa de falsos positivos de 10,3% [IC: 7,4-13,8]; la sensibilidad pareciera ser mayor en LH que LNH. Este trabajo incluye 7 estudios prospectivos, aunque está basado en revisión de literatura y no en datos individuales<sup>27</sup>.

En los linfomas indolentes, el rendimiento del PET FDG es menor<sup>2,10,26</sup>; este hecho tiene trascendencia, por la mayor frecuencia de compromiso medular al momento del diagnóstico<sup>28</sup>.

La utilidad del PET FDG no es sólo para evaluación de cadenas linfáticas, sino también para hígado, bazo, mesenterio y peritoneo. En el compromiso esplénico, difícil de establecer no invasivamente, tiene excelente rendimiento respecto a la TC y no se basa en tamaño del bazo, sino en intensidad de captación<sup>22</sup>. Para reconocer compromiso de la médula ósea, la FDG puede tener valor, pero no reemplaza a la biopsia medular, aunque ayudaría a seleccionar el sitio del procedimiento, especialmente en casos de biopsias iniciales negativas.

En otro metaanálisis, de Pakos et al, se encontró que la FDG tiene buena concordancia con la biopsia de médula ósea que, aunque no es excelente, se debe considerar como complementaria y puede variar según tipo de linfoma, siendo más sensible en LNH agresivos<sup>29</sup>.

Específicamente, en casos con extensión extraganglionar, el contar con PET/TC ayuda a tener mejor rendimiento respecto a la tecnología PET dedicado en forma aislada, por ejemplo, en compromiso muscular<sup>30</sup>.

## **DIFERENCIACIÓN DE MASA RESIDUAL VERSUS FIBROSIS CICATRICIAL**

Como ya se mencionó, existen dificultades para identificar la presencia de tejido tumoral activo. Reske publicó un análisis de 15 trabajos que incluyen 723 pacientes estudiados con FDG<sup>31</sup>; consideró que el método, a pesar de no ser perfecto, es el más seguro para detectar viabilidad en linfoma residual. La sensibilidad en este punto varió entre 71 y 100% y la especificidad entre 69 y 100%. El valor predictivo negativo (VPN) fue alto, entre 80 y 100%. La especificidad y el valor predictivo positivo (VPP) de la TC fueron menores, entre 4-31% y 19-82%, respectivamente. Las masas residuales positivas con FDG se han asociado a una baja sobrevida libre de enfermedad, entre 0 y 40%.

## EVALUACIÓN DE TERAPIA

La capacidad de evaluar precozmente la respuesta a quimioterapia ha sido reconocida entre las indicaciones más importantes de la FDG en linfomas, incluso en los primeros ciclos, por disminución de masa tumoral activa. En LNH, Romer y cols, usando análisis cuantitativo, demostraron que se puede predecir a los 7 y 42 días la respuesta terapéutica<sup>34</sup>. La correlación entre positividad de FDG al final del 3<sup>er</sup> ciclo y sobrevida libre de enfermedad y global es distinta según el resultado del PET FDG de acuerdo a Jerusalem y cols. (Tabla 1). La probabilidad de obtener remisión completa fue menor en pacientes con PET FDG positivo respecto a estudio negativo de 20% versus 100% después de algunos ciclos de poliquimioterapia con  $p < 0,00001$ <sup>35</sup>.

**Tabla 1. Sobrevida global y libre de enfermedad de acuerdo a positividad o negatividad del estudio con FDG, en 28 pacientes con LNH y 3 ciclos de poliquimioterapia, usando análisis de Kaplan Meier. Modificado con autorización de Jerusalem y cols<sup>35</sup>**

Sobrevida	PET (+)	PET (-)	p
Libre de enfermedad a 1 año	20±18%	81±9%	p=0,0001
Libre de enfermedad a 2 años	0%	62±12%	p=0,0001
Global a 1 año	20±18%	87±7%	p <0,0001
Global a 2 años	0%	68±11%	p <0,0001

PET: tomografía de emisión de positrones con FDG.

En linfoma agresivo, la evaluación precoz después de 1 ó 2 ciclos de quimioterapia, tiene buena sensibilidad en el análisis visual con LH y LNH<sup>36-38</sup>. La disminución de la captación estandarizada de glucosa en el tejido (SUV) en 60% es un excelente punto de corte para separar entre respondedores y no respondedores a terapia, respecto al estudio basal. Schoder y cols<sup>39</sup> publicaron que se puede diferenciar entre LNH indolente y agresivo. SUV >13 tiene alta probabilidad de ser linfoma agresivo, mientras que en indolente los valores de las lesiones más intensas son 6<sup>40</sup>. También en LNH agresivos, Juweid y cols<sup>41</sup> compararon criterios internacionales con TC y PET FDG; demostrando que con FDG se lograba clasificar más adecuadamente la respuesta, identificando pacientes con mejor pronóstico, posquimioterapia.

La utilidad del PET FDG no sólo está en su capacidad de lograr mejor certeza en la identificación de actividad maligna en distintas etapas de evolución de la enfermedad, sino también en evitar toxicidad innecesaria a pacientes con sobrevida prolongada que pudieran presentar nuevos procesos primarios, limitando campos de radiación y con quimioterapia abreviada<sup>1</sup>.

## VALOR PRONÓSTICO

Según el metaanálisis de Talbot y col, la evidencia de tejido metabólicamente activo con FDG es un fuerte predictor de recaída a los 2 años<sup>42</sup>. En contraste, un estudio negativo tiene baja proporción de recaída. Este valor, sin embargo, no es 0%, pues es posible no visualizar lesiones pequeñas menores a 1 cm, dependiendo también de la intensidad de captación. El valor predictivo positivo, por lo tanto, es más alto que el negativo.

Respecto a la necesidad de contar con evaluación precoz y segura de pronóstico en tratamiento adaptado a riesgo, Hutchings y cols<sup>43</sup> acaban de publicar un trabajo multicéntrico prospectivo con 77 pacientes con LH, en que demuestran que la FDG efectuada después de 2 ciclos de quimioterapia, predice falla de tratamiento y sobrevida libre de enfermedad, en pacientes recientemente diagnosticados.

El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas ha tenido un papel importante en terapia de primera línea y de rescate en linfoma indolente y LNH agresivo. Otra nueva aplicación de la FDG, tanto en LH como LNH, es este tipo de terapia, utilizada en casos en que no se haya obtenido remisión completa o que hayan recaído y que se estén tratando con quimioterapia en altas dosis así como posterior al trasplante.

También existe valor pronóstico de la FDG respecto a la quimiosensibilidad y evolución con diferencias entre los pacientes con estudio pretrasplante negativo y positivo<sup>44</sup>. Se ha usado, asimismo, como guía y monitorización de inmunoterapia e infusión de linfocitos de donantes<sup>45</sup>.

Además, Juweid y cols<sup>41</sup>, en un estudio multicéntrico con 54 pacientes, demostraron, una importante diferencia en sobrevida libre de enfermedad de LNH agresivo al agregar resultado de FDG a los criterios del *Workshop Internacional*, identificando respuestas parciales o completas a quimioterapia.

## CAMBIO DE ETAPA O MANEJO

El cambio de conducta, secundario a cambio en etapificación (*upstaging* o *downstaging*), es difícil de definir; puede corresponder a cambio inter o intramodalidad o a modificación de extensión del campo de irradiación. Según revisión basada en *pool* de estudios de pacientes, el cambio estimado en manejo fue 21% y en recurrencia 10%<sup>22</sup>.

Específicamente, en niños, existe utilidad del PET en LH; Depas y cols. estudiaron, retrospectivamente, un grupo con diversas etapas de LH y LNH; el PET logró cambio de etapa en 10,5%; sirvió para control de terapia precoz y tardía y de seguimiento; sólo en 2/19 casos la evaluación de respuesta precoz falló en predecir recaída, sin presencia de falsos positivos; sólo 4/75 falsos positivos se observaron en la evaluación al final de terapia o en seguimiento sistemático, valor muy inferior a lo descrito con métodos convencionales, con especificidades de 94 y 95% con FDG versus 56 y 66% convencional, para tratamiento y seguimiento, respectivamente<sup>46</sup>.

Además, el uso de FDG tiene impacto en manejo de linfoma, pues se han obtenido cambios de etapa clínica en 44% y en tratamiento en >60% de los casos, en trabajo de encuesta a tratantes<sup>47</sup>. Otro trabajo similar, con cuestionario a médicos de pacientes con diversos tumores pediátricos estudiados con FDG, arrojó que de 60 casos de linfoma, se efectuó un cambio de conducta en manejo en 32%<sup>48</sup>.

## **PET FDG VERSUS GALIO-67 CITRATO**

El  $^{67}\text{Ga}$ , tiene reconocida utilidad en diagnóstico y pronóstico de la mayoría de los linfomas; su captación está relacionada con receptores de transferrina y con otras moléculas con Fe y es similar a la FDG en que es dependiente de la actividad tumoral. Sin embargo, tiene desventajas relativas que deben ser consideradas:

- a) menor sensibilidad por paciente y por lesión que la FDG,
- b) mayor duración del examen (72 h o más, pues requiere fijación).

El  $^{67}\text{Ga}$ -citrato tiene menor rendimiento que la FDG en evaluación de LNH folicular. Gallamini y cols publicaron que es inseguro para etapificar linfomas de bajo grado, pero que tendría valor pronóstico adicional<sup>49</sup>. Su rendimiento puede aumentar con imágenes más tardías, dosis mayores y estudios tomográficos que incluyan región cervical y tóraco abdominal<sup>5</sup>.

El mejor rendimiento observado del FDG en linfomas (incluso con equipos no dedicados), se explica por su relativa mejor resolución, que permite reconocer más lesiones y por mayor visualización de alteraciones abdominales que con  $^{67}\text{Ga}$ , dificultadas por su alta captación hepática y marcada excreción intestinal<sup>50</sup>. Kostakoglu y cols analizaron ambos trazadores en LH y LNH de grado intermedio o alto. La sensibilidad de FDG fue 100% tanto por sitios como por pacientes y la del  $^{67}\text{Ga}$  fue 71,5% y 80,3%, respectivamente<sup>51</sup>.

Se han comparado equipos PET dedicados con otros de tipo híbrido usando FDG, observándose mejor pesquisa en lesiones <1,5 cm, con los primeros. Respecto a la especificidad de FDG con equipo dedicado, en una revisión sobre 1.100 casos con linfoma, solamente 5% correspondió a falsos positivos; su principal causa fueron procesos inflamatorios<sup>52</sup>.

La técnica de fusión de imágenes PET y TC o PET y resonancia magnética es una alternativa disponible, en caso de no contarse con equipo PET/TC.

## **COSTO BENEFICIO**

Por último, en el punto de análisis costo versus beneficio, la FDG tiene valor en la evaluación del linfoma, por mayor número de lesiones encontradas y precocidad respecto a su visualización anatómica<sup>2,3,18</sup>. En etapificación inicial, incorporar PET FDG a la evaluación convencional con TC, también tiene mayor seguridad diagnóstica y ahorro significativo, incluso, sin considerar aumento de sobrevida<sup>53,54</sup>.

## **EXPERIENCIA CHILENA**

Al evaluar los casos efectuados con equipo PET dedicado en el Hospital Militar de Santiago desde el año 2003, los pacientes con linfoma correspondieron a más de 10% de todos los pacientes oncológicos; en la actualidad, son más de 120 estudios; 8% de ellos corresponde a niños. En estos últimos, 50% de los estudios fueron solicitados para evaluar LH y 39% en adultos. Las principales indicaciones fueron etapificación y reetapificación (19%), evaluación de masa residual y monitorización de terapia, incluyendo evaluación pretrasplante de médula ósea (36%), evaluación de masa

residual (12%) y control de terapia (34%). El 68% de los estudios fue positivo para actividad maligna. En control de terapia, 55% fue positivo, lo que apoyó continuar o modificar esquemas. Hay pacientes que tuvieron seguimiento hasta con 5 estudios, para reetapificación, control de masa residual y evaluación terapéutica de LNH (Figuras 1-4).

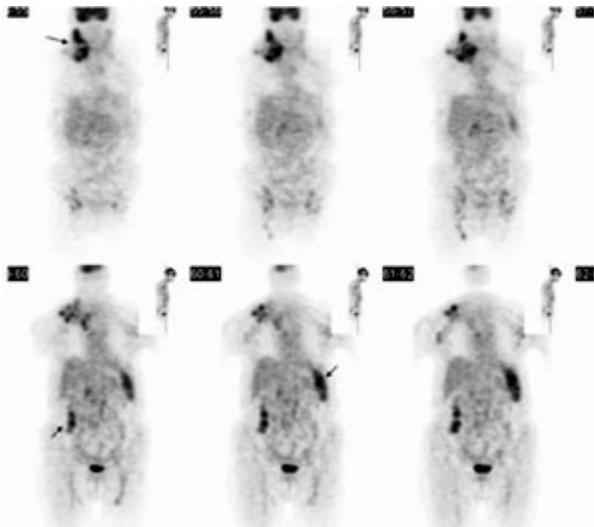


Figura 1. LNH en etapificación. Mujer, 94 años, con masa cervical en que punción aspirativa demuestra LNH. Tiene contraindicación para TC con contraste por disminución de función renal. La FDG de etapificación demuestra importante extensión de la enfermedad, con actividad anormal en bazo, aumentado de tamaño e hipercaptante, en cadenas ganglionares cervicales, mediastino, axilas y también en foco abdominal (selección de cortes coronales).

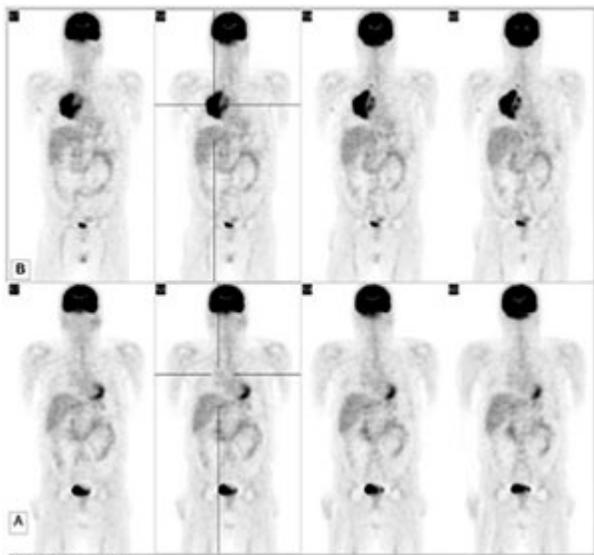
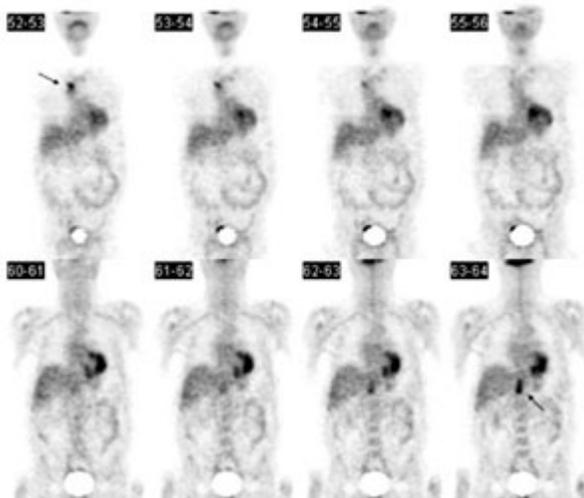


Figura 2. LH etapificación y control de terapia. Paciente hombre de 41 años, evaluado previamente con FDG basal (fila superior, B) que muestra gran masa hipermetabólica mediastínica derecha de marcada intensidad. Además, hay un pequeño foco de leve intensidad sobre esta masa a derecha y otro de menor intensidad axilar derecho, inespecífico. No se aprecian otros focos en la exploración; recibe quimioterapia y se efectúa control metabólico. El FDG realizado a los 4 meses fue negativo, confirmando respuesta completa (fila inferior, A). Se muestran cortes coronales comparativos.

Figura 3. LNH folicular de células pequeñas. Paciente hombre de 72 años con enfermedad conocida hace 3 años, tratado con quimioterapia. Se efectúa reetapificación. Existe lesión sospechosa toracoabdominal en TC. Las imágenes con FDG muestran compromiso prevertebral dorsolumbar y



mediastínico, no conocido (flechas). Se efectúa nueva TC de tórax y se encuentra cadena mamaria aumentada. No se realiza biopsia; se decide cambio de conducta terapéutica usando anticuerpos monoclonales.

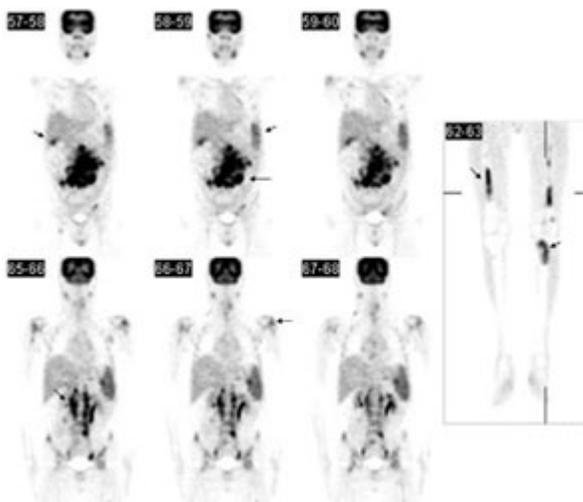


Figura 4. LNH folicular células pequeñas de bajo grado IVB. Hombre de 41 años. TC de cuello, tórax y abdomen muestran compromiso tumoral, FDG de etapificación: se observa intenso compromiso multifocal: esplénico, en lóbulo hepático derecho paravertebral, mesenterio, cadenas ilíacas bilaterales, mediastino, paravertebral bilateral, axilas, cervical, costal, columna dorsal, pelvis, húmeros y cúbito izquierdo. A la derecha, se observa en un corte coronal, las extremidades inferiores con compromiso femoral y tibial. En control posterior a quimioterapia, a los 6 meses, hubo importante y significativa respuesta con sólo mínima captación abdominal probablemente residual (no mostrado).

Concluyendo, las utilidades del PET FDG que han sido reconocidas en el diagnóstico y manejo de los linfomas, han desplazado al  $^{67}\text{Ga}$  y son un valioso apoyo complementario a los métodos convencionales (clínicos, anatómicos e histológicos), con mayor utilidad para etapificación y reetapificación, evaluación de viabilidad tumoral en masas residuales y control terapéutico.

## REFERENCIAS

1. Ng AK, Bernardo MV, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without

chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood* 2002; 100: 1989-96.

[ [Medline](#) ]

2. Israel O, Keidar Z, Bar-Shalom R. Positron emission tomography in the evaluation of lymphoma. *Semin Nucl Med* 2004; 34: 166-79.

[ [Medline](#) ]

3. Jerusalem G, Rigo P. PET imaging in lymphoma. En: *Positron emission tomography. Basic Science and clinical practice*, Eds: Valk P, Bailey D, Townsend D, Maisey M. London: Editorial Springer, 2003: 547-58.

4. Hicks RJ. PET in lymphoma and malignant melanoma. En: *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment*. Eds.: Ell PJ, Gambhir SS. Editorial Churchill Livingstone, Edinburgh, 2004; 23-34.

5. Kumar R, Maillard I, Schuster S, Alavi A. Utility of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the management of patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Radiol Clin North Am* 2004; 42: 1083-100.

[ [Medline](#) ]

6. Jofré MJ, Massardo T, González P, Canessa J, Sierralta P, Humeres P et al. Uso de la tomografía de emisión de positrones PET con F<sup>18</sup>-FDG en la evaluación de lesiones pulmonares. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 583-92.

7. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassott MF, Rigo P et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 2001; 12: 825-30.

[ [Medline](#) ]

8. Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio J, Zhuang H et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003; 101: 3875-6.

[ [Medline](#) ]

9. Najjar F, Hustinx R, Jerusalem G, Fillet G, Rigo P. Positron emission tomography (PET) for staging low-grade non-Hodgkin's lymphomas (NHL). *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16: 297-304.

10. Friedberg JW, Chengazi V. PET scans in the staging of lymphoma: current status. *Oncologist* 2003; 8: 438-47.

[ [Medline](#) ]

11. Hollinger EF, Alibazoglu H, Ali A, Green A, Lamonica G. Hematopoietic cytokine-mediated FDG uptake simulates the appearance of diffuse metastatic disease on whole-body PET imaging. *Clin Nucl Med* 1998; 23: 93-8.

[ [Medline](#) ]

12. Sugawara Y, Zasadny KR, Kison PV, Baker LH, Wahl RL. Splenic fluorodeoxyglucose uptake increased by granulocyte colony-stimulating factor therapy: PET imaging results. *J Nucl Med* 1999; 40: 1456-62.

[ [Medline](#) ]

13. Kazama T, Faria S, Varavithya V, Phongkitkarun S, Ito H, Macapinlac H. FDG PET in

the Evaluation of Treatment for Lymphoma: Clinical Usefulness and Pitfalls. *RadioGraphics* 2005; 25: 191-207.

14. Barrington SF, O'Doherty MJ. Limitations of PET for imaging lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: S117-27.

15. Schöder H, Larson S, Yeung H. PET/CT in Oncology: Integration into Clinical Management of Lymphoma, Melanoma, and Gastrointestinal Malignancies. *J Nucl Med* 2004; 45: 72S-81S.

16. Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, Beyer T, Jentzen W, Muller SP et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 325-9.

17. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology* 1997; 203: 795-800.

[ [Medline](#) ]

18. Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, Dahlbom M, Lee SJ, Kunkel L et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med* 1997; 38: 343-8.

[ [Medline](#) ]

19. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol* 1998; 16: 603-9.

[ [Medline](#) ]

20. Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, Van Der Walt J et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood* 1998; 91: 3340-6.

[ [Medline](#) ]

21. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 1998; 206: 475-81.

[ [Medline](#) ]

22. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42: 1S-93S.

[ [Medline](#) ]

23. Rini JN, Leonidas JC, Tomas MB, Palestro CJ. 18F-FDG PET versus CT for Evaluating the Spleen During Initial Staging of Lymphoma. *J Nucl Med* 2003; 44: 1072-4.

[ [Medline](#) ]

24. Schiepers C, Filmont JE, Czernin J. PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: S82-8.

25. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 2001; 91: 302-10.

[ [Medline](#) ]

26. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of (18)F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005; 104: 1066-74.

[ [Medline](#) ]

27. Stewart LA, Parmar MK. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet* 1993; 341: 418-22.

28. Specht E. Staging systems and staging investigations, En: Magrath I: *The non Hodgkin lymphomas*. 2<sup>nd</sup> Ed. Arnold, Great Britain, 1997; pp: 533-53.

29. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis *J Nucl Med* 2005; 46: 958-63.

[ [Medline](#) ]

30. Hicks RJ, Mac Manus MP, Seymour JF. Initial staging of lymphoma with positron emission tomography and computed tomography. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 165-75.

[ [Medline](#) ]

31. Reske SN. PET and restaging of malignant lymphoma including residual masses and relapse. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: S89-S96.

32. Srinivasan R, Filie A, Reynolds J, Chang R, Chow C, Schrupp DS et al. Positron emission tomography for lymphoma staging: tissue remains the issue. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 611-3.

33. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G et al. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 186-96.

[ [Medline](#) ]

34. Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thodtman R, Weber W, Fuchs C et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998; 91: 4464-71.

[ [Medline](#) ]

35. 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: 613-8.

[ [Medline](#) ]

36. Torizuka T, Nakamura F, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H et al. Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 22-8.

37. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, De Groot T et al. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1356-63.

[ [Medline](#) ]

38. Spaepen K, Stroobants S, Verhoef G, Mortelmans L. Positron emission tomography with [(18)F]FDG for therapy response monitoring in lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: S97-105.
39. Schöder H, Noy A, Gonen M, Weng L, Green D, Erdi YE et al: Intensity of <sup>18</sup>Fluorodeoxyglucose uptake in PET distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4643-51.
40. Juweid ME, Cheson BD. Role of Positron Emission Tomography in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4577-80.  
[ [Medline](#) ]
41. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4652-61.  
[ [Medline](#) ]
42. Talbot JN, Haioun C, Rain JD, Meignan M, Wioland M, Misset JL et al. [18F]-FDG positron emission tomography in clinical management of lymphoma patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 38: 193-221.
43. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Møller Pedersen L, Buhl T, Jurlander J et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52-9.  
[ [Medline](#) ]
44. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Maertens J, Bormans J et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 53-9.  
[ [Medline](#) ]
45. Hart DP, Avivi I, Thomson KJ, Peggs KS, Morris EC, Goldstone AH et al. Use of F-FDG positron emission tomography following allogeneic transplantation to guide adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusions. *Br J Haematol* 2005; 128: 824-9.  
[ [Medline](#) ]
46. Depas G, De Barsey C, Jerusalem G, Hoyoux C, Dresse MF, Fassotte MF et al. F-FDG PET in children with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 31-8.
47. Schöder H, Meta J, Yap C, Ariannejad M, Rao J, Phelps ME et al. Effect of whole-body (18)F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med* 2001; 42: 1139-43.  
[ [Medline](#) ]
48. Wegner EA, Barrington SF, Kingston JE, Robinson RO, Ferner RE, Taj M et al. The impact of PET scanning on management of paediatric oncology patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 23-30.
49. Gallamini A, Biggi A, Fruttero A, Pugno F, Cavallero G, Pregno P et al. Revisiting the prognostic role of gallium scintigraphy in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl*

*Med* 1997; 24: 1499-506.

[ [Medline](#) ]

50. Bar-Shalom R, Yefremov N, Haim N, Dann EJ, Epelbaum R, Keidar Z et al. Camera-based FDG PET and 67Ga SPECT in evaluation of lymphoma: comparative study. *Radiology* 2003; 227: 353-60.

[ [Medline](#) ]

51. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer* 2002; 94: 879-88.

[ [Medline](#) ]

52. Castellucci P, Zinzani P, Pourdehnad M, Alinari L, Nanni C, Farsad M et al. (18)F-FDG PET in malignant lymphoma: significance of positive findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 749-56.

53. Klose T, Leidl R, Buchmann I, Brambs HJ, Reske SN. Primary staging of lymphomas: cost-effectiveness of FDG-PET versus computed tomography. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1457-64.

[ [Medline](#) ]

54. Maisey MN. Cost-effectiveness of PET in patient management. En: *Positron emission tomography. Basic science and clinical practice*. Eds: Valk P, Bailey D, Townsend D, Maisey M. Editorial: Springer, London, 2003; 795-804.

#### *Agradecimientos*

Al Dr. Guillermo Conte L. de la Sección de Hematología, Departamento de Medicina del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y al Dr. Carlos Regonesi M. del Departamento de Oncología de Clínica Las Condes, por su colaboración y revisión del manuscrito.

*Correspondencia a:* Dra. Teresa Massardo Vega. Centro PET de Imágenes Moleculares, Hospital Militar de Santiago. Sección Medicina Nuclear, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santos Dumont 999-1E, Independencia, Santiago, Chile. Teléfono: 7770569. Fonofax: 7777618. E mail: [tmassardo@redclinicauchile.cl](mailto:tmassardo@redclinicauchile.cl)



[revmedchile@smschile.cl](mailto:revmedchile@smschile.cl)