

Ο ρόλος της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων στη διάγνωση και θεραπεία των λεμφωμάτων

Δημήτρης Γ. Παπαμιχαήλ¹MD,
Νικολέττα Κ. Πιάνου²MD,
Βασιλική Χατζηπαυλίδου³MD

1. Ειδικευόμενος Πυρηνικής Ιατρικής, Α' Εργαστήριο Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο.
2. Πυρηνικός Ιατρός, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (Ι.Ι.Β.Ε.Α.Α.), Μονάδα PET/CT.
3. Διευθύντρια τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, «Θεαγένειο».

Λέξεις ευρετηρίου: Hodgkin's λέμφωμα
–Μη Hodgkin's λέμφωμα
–¹⁸F-FDG PET/CT

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Βασιλική Χατζηπαυλίδου,
Διευθύντρια Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής,
ΑΝΘ «Θεαγένειο»,
Θεσσαλονίκη,
Αλεξάνδρου Συμεωνίδη 2,
Τ.Κ.: 54007,
Τηλέφωνο: +30 2313301111
hpravlidou@gmail.com

Ελήφθη:

25 Μαΐου 2015

Έγινε δεκτή με διορθώσεις

25 Ιουνίου 2015

Περίληψη

Σκοπός: Η θεραπευτική προσέγγιση του λεμφώματος έχει προσανατολιστεί στην εξατομικευμένη θεραπεία, με σκοπό την εφαρμογή λιγότερο τοξικών θεραπευτικών σχημάτων σε περιπτώσεις ιάσιμης νόσου και την επιλογή επιθετικότερης θεραπείας σε ασθενείς με φτωχότερη πρόγνωση. Η υπεροχή της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων με ταυτόχρονη υπολογιστική τομογραφία (PET/CT) έναντι της κλασικής ακτινογραφίας θώρακος, του σπινθηρογραφήματος με κιτρικό γάλλιο-67 και της CT στην επιλογή της θεραπείας των περισσότερων υποτύπων λεμφώματος και στην αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος είναι πλέον αποδεδειγμένη και διεθνώς αποδεκτή. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η ανάλυση των εφαρμογών της PET στη διάγνωση και αντιμετώπιση των διαφόρων μορφών λεμφώματος, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία. Η αρχική σταδιοποίηση με βάση την PET/CT και το σύστημα Lugano έχει πλέον ένδειξη σε όλους τους υπότυπους λεμφώματος, εκτός αυτών που δεν προσλαμβάνουν σημαντικά το ραδιοφάρμακο, όπως είναι το εξωλεμφαδενικό Β-λέμφωμα οριακής ζώνης, το λέμφωμα εκ μικρών Β-κυττάρων και η σπογγοειδής μυκητίαση του δέρματος. Τα ευρήματα της απεικόνισης PET/CT κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνεκτιμούνται για τον περαιτέρω σχεδιασμό της θεραπείας, κυρίως στην εκτεταμένη νόσο του λεμφώματος Hodgkin. Ο έλεγχος για την ύφεση της νόσου μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας προτείνεται πλέον να γίνεται με PET/CT σε όλα τα λεμφώματα που προσλαμβάνουν σημαντικά τη 18-φθόριο δεοξυγλυκόζη (¹⁸F-FDG). Επιπλέον, σε ανθεκτικές μορφές λεμφώματος, συστήνεται η επίτευξη αρνητικής PET προτού γίνει η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. **Συμπέρασμα:** η απεικόνιση με PET/CT προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για την αρχική σταδιοποίηση του λεμφώματος και την αξιολόγηση της ακόλουθης θεραπευτικής αποτελεσματικότητας.

Hell J Nud Med 2015; 18(2): 173-179

Epub ahead of print: 19 Ιουλίου 2015

Published online: 5 Αυγούστου 2015

Εισαγωγή

Το λέμφωμα αποτελεί μια νεοπλασματική νόσο του λεμφικού ιστού, η οποία αναπτύσσεται με τη μορφή συμπαγών μορφωμάτων. Η νόσος του λεμφώματος προσβάλλει συχνότερα λεμφαδένες, σπανιότερα δε άλλα όργανα που περιέχουν λεμφικό ιστό. Η ταξινόμηση των λεμφωμάτων γίνεται σύμφωνα με τη μορφολογία, την εντόπιση και τον ιστολογικό φαινότυπο της νεοπλασίας, όπως περιγράφεται στην πιο πρόσφατη αναφορά του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας [1].

Το λέμφωμα Hodgkin (Hodgkin's Lymphoma-HL) συναντάται σε ποσοστό 10%-20% των ασθενών που πάσχουν από λέμφωμα, συχνότερα με διογκωμένους λεμφαδένες κατά μήκος του κεντρικού άξονα του σώματος ή ως ενδοθωρακική μάζα, κυρίως του πρόσθιου μεσοθωρακίου [2-3] και περιέχει ώριμα νεοπλασματικά κύτταρα (κύτταρα Hodgkin και Reed Sternberg). Το μη-Hodgkin's λέμφωμα (Non-Hodgkin's Lymphoma-NHL) έχει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης και παρουσιάζει μεγαλύτερη επέκταση κατά τη διάγνωση του συγκριτικά με το HL [4]. Περίπου οι μισοί ασθενείς με NHL παρουσιάζουν πρωτοπαθή εξωλεμφαδενική εντόπιση, κυρίως στο γαστρεντερικό σύστημα και στο δέρμα [5-6]. Παρά το ευρύ φάσμα υποτύπων του NHL, το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (diffuse large B-cell lymphoma-DLBCL) και το οζώδες λέμφωμα (follicular lymphoma-FL) ταυτοποιούνται σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς [7]. Το NHL χαμηλής κακοήθειας ξεχωρίζει ως βραδέως αναπτυσσόμενο νόσημα. Το οζώδες λέμφωμα (βαθμός I και II) είναι ο συχνότερος τύπος χαμηλής κακοήθειας, όμως υφίσταται ιστολογική μετατροπή σε επιθετικότερο λέμφωμα, στο 20% των περιπτώσεων [8].

Λόγω της πληθώρας των υποτύπων του λεμφώματος και της διαφορετικής κλινικής πορείας τους, η θεραπευτική προσέγγιση των HL και NHL έχει προσανατολιστεί στην εξατομικευμένη θεραπεία, με σκοπό την εφαρμογή λιγότερο τοξικών θεραπευτικών σχημάτων σε περιπτώσεις ιάσιμης νόσου και την επιλογή επιθετικότερης και ενδεχο-

μένως περισσότερο τοξικής θεραπείας σε ασθενείς με φτωχότερη πρόγνωση. Η επιτυχία μιας εξατομικευμένης θεραπείας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις διαγνωστικές εξετάσεις τόσο κατά τη διάγνωση, όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας της νόσου. Πλέον, έχει αποδειχθεί η υπεροχή της υβριδικής μεθόδου απεικόνισης τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων και υπολογιστικής τομογραφίας (PET/CT), χρησιμοποιώντας 18-φθόριο δεοξυ-γλυκόζη (¹⁸F-fluorodeoxyglucose-¹⁸F-FDG) για την επιλογή της θεραπείας του λεμφώματος και την αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος έναντι συμβατικών απεικονιστικών μεθόδων, όπως είναι η CT, το σπινθηρογράφημα με κιτρικό γάλλιο-67 και η κλασική ακτινογραφία θώρακος [9].

Αρχική σταδιοποίηση

Η αναθεώρηση του συστήματος σταδιοποίησης Ann Arbor κατά Cotswold το 1989, ενσωμάτωσε την CT για την εντόπιση της νόσου HL [10], ενώ στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε και για τη νόσο NHL [11]. Στο Διεθνές Συνέδριο Λεμφώματος (ICML) του 2013 προτάθηκε η αναθεώρηση του συστήματος Ann Arbor κατά Lugano (Πίνακας 1), ώστε το στάδιο της νόσου να βασίζεται στα ευρήματα της PET/CT [12]. Η ευαισθησία της PET αγγίζει το 98% σε ασθενείς με HL, το 97% με DLBCL, το 95% με FL (ανεξάρτητα του βαθμού κακοήθειας)

και το 85% με λέμφωμα T-κυττάρων [13, 14]. Το σύστημα κατά Lugano χρησιμοποιείται πλέον διεθνώς για την αρχική σταδιοποίηση όλων των λεμφωμάτων, εκτός των υποτύπων που δεν προσλαμβάνουν σημαντικά το ραδιοφάρμακο, όπως είναι το εξωλεμφαδενικό B-λέμφωμα οριακής ζώνης, το λέμφωμα εκ μικρών B-κυττάρων και η σπογγοειδής μυκητίαση του δέρματος [15, 16].

Η αρχική σταδιοποίηση της νόσου γίνεται, όπως και παλαιότερα, με βάση τη διασπορά των εστιών σε σχέση με το επίπεδο του διαφράγματος. Η κλασική ακτινογραφία θώρακος και το σπινθηρογράφημα με κιτρικό γάλλιο-67 θεωρούνται πλέον απαραίτητα [15]. Η εφαρμογή της PET/CT κατά την αρχική σταδιοποίηση θα μπορούσε να συνεισφέρει στην εκτίμηση της πιθανότητας ιστολογικής μετατροπής των λεμφωμάτων χαμηλής κακοήθειας σε επιθετικότερη νόσο. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη αναδείχθηκε ο συσχετισμός μεταξύ της μέγιστης τιμής του ημιποσοτικού δείκτη πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου (standardized uptake value - SUV) και της πιθανότητας ιστολογικής μετατροπής [17]. Σε υποψία ιστολογικής μετατροπής, ο ασθενής δικαιούται να υποβληθεί σε έλεγχο με PET/CT για την ανεύρεση του κατάλληλου σημείου βιοψίας [12, 18].

Είναι γνωστό ότι το στάδιο της νόσου αποτελεί έναν από τους προγνωστικούς παράγοντες που συνεκτιμούνται για το σχεδιασμό του θεραπευτικού πλάνου [12]. Η χρήση της PET/CT, κατά την αρχική σταδιοποίηση, προσφέρει περισσότερες διαγνωστικές πληροφορίες σε σύγκριση με την αποκλειστική εφαρμογή της CT και αυξάνει το στάδιο της

Πίνακας 1. Σύγκριση μεταξύ των τροποποιήσεων του συστήματος Ann Arbor κατά Lugano και κατά Cotswolds

Στάδιο	Τροποποίηση Cotswolds (1989)	Τροποποίηση Lugano (2015)
I	Προσβολή μίας λεμφαδενικής ομάδας, λεμφικού οργάνου, ή εξωλεμφαδενική περιοχής (-E)	Προσβολή μίας λεμφαδενικής ομάδας, λεμφικού οργάνου, ή εξωλεμφαδενική περιοχής (-E)
II	Προσβολή δύο ή περισσότερων λεμφαδενικών ομάδων ή εντοπισμένη προσβολή μιας εξωλεμφαδενικής περιοχής με ή χωρίς προσβολή λεμφαδένων στην ίδια πλευρά του διαφράγματος (-E)	Προσβολή δύο ή περισσότερων λεμφαδενικών ομάδων, ή εντοπισμένη προσβολή μιας εξωλεμφαδενικής περιοχής με ή χωρίς προσβολή λεμφαδένων στην ίδια πλευρά του διαφράγματος (-E), ή ογκώδης νόσος (-bulky)
III	Προσβολή λεμφαδενικών περιοχών ή λεμφικών οργάνων σε αμφότερες τις πλευρές του διαφράγματος, με ή χωρίς εντοπισμένη προσβολή μιας εξωλεμφαδενικής περιοχής (-E)	Προσβολή λεμφαδένων σε αμφότερες τις πλευρές του διαφράγματος ή λεμφαδένων πάνω από το διάφραγμα με συμμετοχή του σπληνός.
IV	Εκτεταμένη προσβολή ενός ή περισσότερων εξωλεμφαδενικών ιστών ή οργάνων, με ή χωρίς συνοδό λεμφαδενική προσβολή	Εκτεταμένη προσβολή ενός ή περισσότερων εξωλεμφαδενικών ιστών ή οργάνων
A	Χωρίς συμπτώματα	Χωρίς συμπτώματα (μόνο σε στάδιο I, και II HL)
B	Εμπύρετο ή/και έντονη εφίδρωση ή/και απώλεια βάρους	Εμπύρετο ή/και έντονη εφίδρωση ή/και απώλεια βάρους (μόνο σε στάδιο I και II HL)
X	Ογκώδης νόσος (μάζα μεσοθωρακικού >1/3 της εγκάρσιας διαμέτρου του θωρακικού κλωβού ή λεμφαδενική μάζα ≥10cm)	
E	Παρουσία εξωλεμφαδενικής εστίας. Οι εστίες στο δακτύλιο του Waldeyer και το σπλήνα θεωρούνται λεμφαδενικές εντοπίσεις.	

νόσου σε ποσοστό 20%-30% [19, 20]. Σημειώνεται πως τα στάδια III και IV θεραπεύονται συνήθως με τον ίδιο τρόπο, καθώς θεωρούνται εκτεταμένη νόσος [21]. Παρά το γεγονός ότι η θεραπευτική προσέγγιση δε μεταβάλλεται σε όλους τους ασθενείς όταν αλλάζει η σταδιοποίηση, υπογραμμίζεται η σημασία της PET/CT κατά την αρχική σταδιοποίηση ως εξέταση αναφοράς (baseline) για την περαιτέρω αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία [22].

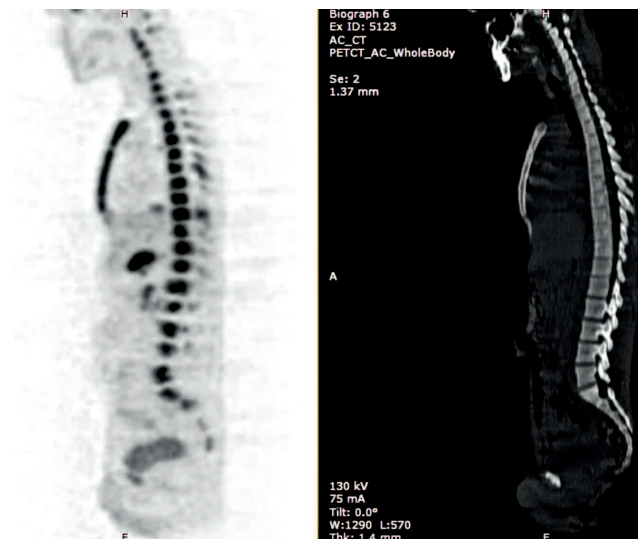
Επί του παρόντος, η ογκώδης νόσος (bulk disease) δεν προϋποθέτει τα ίδια στοιχεία για να οριστεί σε όλους τους υπότυπους λεμφώματος, ωστόσο παραμένει επιβαρυντικός προγνωστικός παράγοντας στους περισσότερους εξ αυτών, όπως στην περιορισμένη νόσο HL και DLBCL, καθώς και στην εκτεταμένη νόσο FL [23, 24]. Το στάδιο II με εικόνα bulk, ενδεχομένως αντιμετωπίζεται ως προχωρημένη νόσος, ιδιαίτερα εάν συνυπάρχουν άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες [15]. Ο υπολογισμός του μεταβολικού όγκου της νόσου (metabolic tumor volume-MTV) με βάση την PET/CT δίνει σημαντικές πληροφορίες για την έκβαση της [25, 26] και διακρίνει τους ασθενείς πτωχότερης πρόγνωσης με μεγαλύτερη ακρίβεια συγκριτικά με την CT [27].

Εξωλεμφαδενική εντόπιση

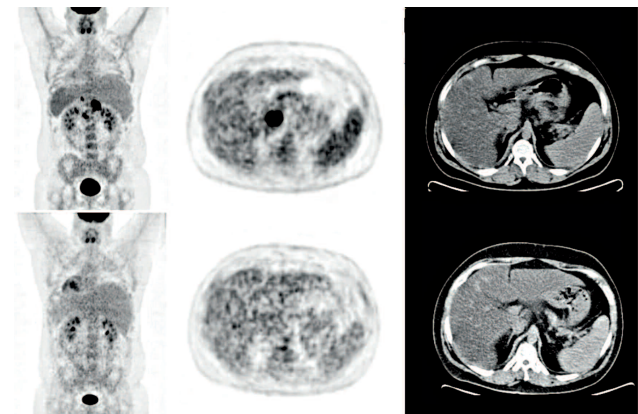
Η επέκταση της λεμφαδενικής νόσου σε εξωλεμφαδενικές εστίες αποτελεί ένα σημαντικό επιβαρυντικό προγνωστικό παράγοντα. Οι συχνότερες εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις αφορούν το πνευμονικό παρέγχυμα σε ποσοστό 38%, το μυελό των οστών, το γαστρεντερικό σύστημα (έως 30% σε NHL), τα επινεφρίδια σε ποσοστό 25%, τα οστά (έως 25% σε HL) και το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) σε ποσοστό 20% [28, 29]. Το ήπαρ νοσεί σπανιότερα, μάλιστα έχει παρατηρηθεί ότι στη νόσο HL προσβάλλεται μόνον όταν συμμετέχει στη νόσο και ο σπλήνας [30]. Η PET/CT αποδεικνύει την υπεροχή της στην ανάδειξη εξωλεμφαδενικών εντοπίσεων έναντι της CT με σκιαγραφική ενίσχυση, παρουσιάζοντας ευαισθησία και ειδικότητα 88% και 100% αντίστοιχα, σε αντίθεση με 50% και 90% της CT [5]. Η PET υπερिσχύει επίσης του σπινθηρογράφηματος οστών για την ανάδειξη της επέκτασης στα οστά [31], ενώ σε υποψία προσβολής του ΚΝΣ, ενδείκνυται η διερεύνηση της νόσου με την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance imaging - MRI) [32].

Η επιπέμηση του μυελού των οστών λογίζεται ως στάδιο IV, ως εκ τούτου η διάγνωσή της έχει μεγάλη κλινική σημασία [33]. Η συμμετοχή του μυελού των οστών συναντάται συχνά κατά τη διάγνωση του NHL (έως 40% σε ασθενείς με νόσο χαμηλής κακοήθειας και έως 80% σε ασθενείς με νόσο υψηλής κακοήθειας) και σπανιότερα κατά τη διάγνωση του HL (έως 14%) [5, 34]. Η οστεομυελική βιοψία (OMB) χρησιμοποιείται για το δειγματοληπτικό έλεγχο στην περιοχή των λαγόνιων οστών, αλλά παρουσιάζει συχνά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, εξαιτίας του υπό εξέταση περιορισμένου δείγματος μυελού των οστών. Η PET/CT μελετά το μυελό των οστών σε ολόκληρη την έκταση του αιμοποιητικού ιστού (Εικόνα 1) και παρουσιάζει μεγαλύτερη αρνητική διαγνωστική αξία σε ασθενείς με νόσο HL και σε εκτεταμένη νόσο NHL [35, 36].

Η OMB δεν αναδεικνύει νόσο σε ασθενείς HL σταδίου I και II και η θεραπευτική προσέγγιση δεν μεταβάλλεται επί θετικής OMB σε ασθενείς HL σταδίου III και IV [34]. Βάσει αυτών των δεδομένων, δεν κρίνεται απαραίτητη η OMB κατά την αρχική



Εικόνα 1. Ευρήματα ενδεικτικά ενεργού νόσου στη μεγαλύτερη έκταση του μυελού των οστών, κατά την αρχική σταδιοποίηση NHL. Από το Ιατροβιολογικό Τμήμα της Ακαδημίας Αθηνών, Μονάδα PET/CT.



Εικόνα 2. Υποτροπιάζον HL σε πνευμονικό block λεμφαδένων και σπλήνα (πρώτη σειρά εικόνων). Πλήρης ύφεση της νόσου μετά από megaθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού (δεύτερη σειρά εικόνων). Ιατροβιολογικό Τμήμα της Ακαδημίας Αθηνών, Μονάδα PET/CT.

σταδιοποίηση του HL [12]. Η PET/CT δεν αντικαθιστά την OMB στο NHL, αλλά συνιστάται να προηγείται της OMB και επί αρνητικού αποτελέσματος να εκτελείται OMB για επιβεβαίωση [16]. Η εστιακή αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου μεταφράζεται σαν συμμετοχή του μυελού στη νόσο και η OMB δεν κρίνεται σκόπιμη [37]. Ασφαλώς, μια τέτοια προσέγγιση δεν έχει θέση στα λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας, εξαιτίας της χαμηλότερης ευαισθησίας της PET σε αυτά.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία

Οι διεθνώς αποδεκτές οδηγίες για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης της πάθησης στη θεραπεία αναθεωρήθηκαν το 2007, εξαιτίας της καθιέρωσης νεότερων απεικονιστικών, ανοσοϊστοχημικών και κυτταρομετρικών μεθόδων [38]. Η PET/CT έχει καθιερωθεί ως το πλέον αξιόπιστο απεικονιστικό

Πίνακας 2. Κλίμακα αξιολόγησης των ευρημάτων PET/CT κατά Deauville

Βαθμός	Κριτήρια
1	Απουσία αυξημένης πρόσληψης
2	Πρόσληψη \leq των αγγειακών δομών του μεσοθωρακίου
3	Πρόσληψη $>$ των αγγειακών δομών του μεσοθωρακίου, αλλά \leq του ήπατος
4	Πρόσληψη $>$ του ήπατος (ηπίως αυξημένη)
5	Πρόσληψη $>$ του ήπατος (σημαντικά αυξημένη)
X	Νέες εστίες πρόσληψης, το πιθανότερο δεν σχετίζονται με ενεργό νόσο

εργαλείο για τον έλεγχο των τύπων λεμφώματος που προσλαμβάνουν επαρκώς το ραδιοφάρμακο [15]. Η κλινική αξία της PET/CT στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης της πάθησης στη θεραπεία βασίζεται στην πρωιμότερη μεταβολική απάντησή της συγκριτικά με την ανατομική αλλαγή [36]. Η PET βρίσκει εφαρμογή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πριν από τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (Εικόνα 2). Εάν κατά την αρχική σταδιοποίηση δεν προκύπτουν επιπρόσθετα ευρήματα από την CT με σκιαγραφική ενίσχυση, ο επακόλουθος έλεγχος με PET/CT χαμηλής δόσης ακτινοβολίας, χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση, κρίνεται επαρκής [12],

Ερμηνεία PET/CT ευρημάτων

Η ανάγκη δημιουργίας ενός κοινώς αποδεκτού συστήματος βαθμονόμησης των αποτελεσμάτων PET, όσον αφορά την ανταπόκριση της νόσου στη θεραπεία, οδήγησε στη συνείνεση για την ποιοτική αξιολόγηση των ευρημάτων, σύμφωνα με την κλίμακα Deauville [39]. Η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στις εστίες της νόσου συγκρίνεται με την πρόσληψη στις αγγειακές δομές του μεσοθωρακίου και του ήπατος (Πίνακας 2).

Η εφαρμογή της κλίμακας Deauville έχει αξιολογηθεί κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της θεραπείας με επιτυχία [40-42], συστήνεται όμως η συνεκτίμησή της με την αρχική PET για την ελαχιστοποίηση των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων [27].

Πλέον απαιτείται αρνητική PET για τον ορισμό της πλήρους ύφεσης της πάθησης, ανεξάρτητα από την τυχόν παρουσία υπολειμματικής βλάβης [43]. Οι βαθμοί 1 και 2 της κλίμακας αντιστοιχούν σε πλήρη μεταβολική ανταπόκριση στη θεραπεία. Ο βαθμός 3 αντιστοιχεί σε αρνητική PET κατά τη διάρκεια της θεραπείας σύμφωνα με πρόσφατες βιβλιογραφικές [44, 45] ενώ μετά το πέρας της θεραπείας ερμηνεύεται ως καλή πρόγνωση [41, 42]. Οι βαθμοί 4 και 5 μεταφράζονται σε μερική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας αντιστοιχούν σε υπολειπόμενη νόσο. Αποτυχία της θεραπείας ή/και εξέλιξη της νόσου θεωρείται η παραμονή ή η αύξηση της μεταβολικής ενεργότητας βαθμού 5 και η ανεύρεση νέων εστιών, σχετιζόμενων με τη νόσο [37].

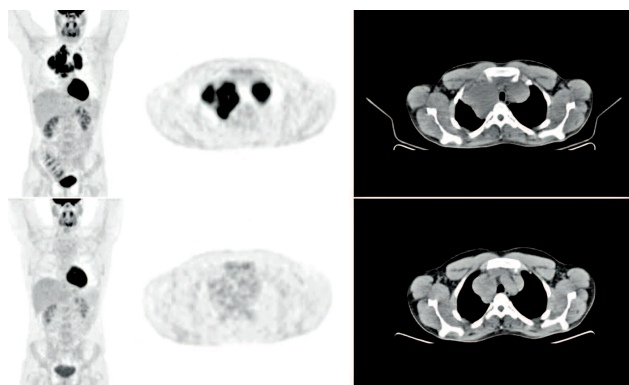
Απεικόνιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Ο σκοπός της απεικόνισης PET πριν την ολοκλήρωση της θεραπείας (interim PET-iPET) είναι να κατευθύνει τον θεράποντα ιατρό να προσαρμόσει τη θεραπεία, σύμφωνα με την πρώιμη μεταβολική συμπεριφορά της νόσου. Πληθώρα μελετών περιγράφουν την απεικόνιση iPET σαν έναν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα στο HL [46-48] και στην εκτεταμένη νόσο NHL [49, 50] με καλύτερα αποτελέσματα, συγκριτικά με το διεθνές προγνωστικό σύστημα ταξινόμησης (international prognostic score-IPS) και το διεθνή προγνωστικό δείκτη (international prognostic index-IPI) [51]. Η διαγνωστική αξία της iPET/CT έχει μελετηθεί κυρίως μετά από 2 κύκλους χημειοθεραπείας και συστήνεται η διενέργεια της απεικόνισης σε όσο το δυνατόν μικρότερη χρονική απόσταση από τον επόμενο κύκλο [47, 48, 52].

Πληθώρα βιβλιογραφικών αναφορών υποστηρίζουν την προγνωστική αξία της PET/CT κατά τη διάρκεια της θεραπείας της νόσου HL [40, 56-58]. Ειδικότερα σε ασθενείς με HL αρχικού σταδίου μελετάται η αξιοποίηση της iPET για τη δυνατότητα παράλειψης της ακτινοθεραπείας σε επιλεγμένους ασθενείς, με σκοπό την ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης μακροχρόνιων επιπλοκών [53, 54]. Προς το παρόν δε συνιστάται η αποφυγή ακτινοθεραπείας με μοναδικό κριτήριο την αρνητική iPET, λόγω της σχετικά χαμηλής ευαισθησίας της μεθόδου (65.5%) [55]. Η προγνωστική αξία της iPET στην εκτεταμένη νόσο HL αποδεικνύεται σημαντικότερη και επιπρόσθετα προκύπτει πως η θετική PET αποτελεί τον ισχυρότερο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα [56, 57]. Έτσι, υπάρχουν πλέον ενδείξεις για τη συνέχιση της θεραπείας με το σχήμα ABVD σε ασθενείς εκτεταμένης νόσου με αρνητική PET και την κλιμάκωση της θεραπείας με το σχήμα esc BEACOPP σε ασθενείς με θετική PET [58, 59].

Η προγνωστική αξία της PET στη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με NHL χαμηλής κακοήθειας είναι αμφίβολη, καθώς παραμένει ασαφές αν η αλλαγή της θεραπευτικής προσέγγισης προσφέρει καλύτερη πρόγνωση στους ασθενείς [60]. Αντίθετα οι ασθενείς με εκτεταμένη NHL νόσο θα ωφελούνταν εάν η πιθανή αποτυχία της θεραπείας γινόταν έγκαιρα γνωστή [59]. Παρά τα αρχικά ενθαρρυντικά στοιχεία για το ρόλο της PET [51-61], νεότερες μελέτες αποδίδουν μειωμένη προγνωστική αξία στην iPET σε ασθενείς με εκτεταμένη πάθηση NHL, ενδεχομένως λόγω της αύξησης των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων από τη νεοεισαχθείσα ανοσοχημειοθεραπεία [62, 63]. Συνεπώς δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την αλλαγή της θεραπευτικής στρατηγικής με βάση τα αποτελέσματα της iPET, εκτός εάν υπάρχει σαφής ένδειξη για εξέλιξη της νόσου [59].

Πολλές μελέτες βρίσκονται επί του παρόντος σε εξέλιξη με αντικείμενο την αξιολόγηση διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, βασιζόμενων στα αποτελέσματα της iPET [64-67] και την αξιοποίηση της διαφοράς της μέγιστης μεταβολικής δραστηριότητας της νόσου (Δ SUVmax) μεταξύ της baseline PET και της iPET [68, 69]. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν σημαντική αύξηση της θετικής προγνωστικής αξίας (PPV) της iPET, χρησιμοποιώντας ως κατώφλι Δ SUVmax το ποσοστό 66% για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων [70]. Ειδικότερα, οι υπεύθυνοι της προοπτικής μελέτης PETAL 757 ασθενών DLBCL προτείνουν την ερμηνεία των ευρημάτων με βάση το κατώφλι Δ SUVmax, αντί τα κριτήρια Deauville, εφόσον η αρχική μεταβολική δραστηριό-



Εικόνα 3. Η αρχική σταδιοποίηση ασθενή με HL αναδεικνύει block λεμφαδένων στο ανώτερο και στο πρόσθιο μεσοθωράκιο (πρώτη σειρά εικόνων). Πλήρης ύφεση της νόσου, μετά από 4 κύκλους ΧΜΘ, παρά την ύπαρξη υπολειπόμενου ιστού στις αρχικές εστίες στην CT. Ιατροβιολογικό Τμήμα της Ακαδημίας Αθηνών, Μονάδα PET/CT.

τητα στην baseline PET είναι σημαντικά αυξημένη [71]. Αναφέρεται ότι το ποσοστό 66% αποτελεί το ιδανικό κατώφλι ΔSUVmax για την ερμηνεία των ευρημάτων μετά από δύο θεραπείες, ενώ το ποσοστό 70% χρησιμοποιείται συνήθως για την ερμηνεία των ευρημάτων μετά από τέσσερις θεραπείες [72].

Απεικόνιση μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας

Ποσοστό 80% των ασθενών με HL και 40% των ασθενών με NHL παρουσιάζει, μετά το πέρας της θεραπείας, υπολειπόμενη ανατομική βλάβη στη CT [73, 74]. Εντούτοις μονάχα το ένα τέταρτο αυτών υποτροπιάζει. Ο έλεγχος για την ύφεση της νόσου με PET/CT έχει αποδειχθεί ακριβέστερος στους ασθενείς με HL [75], DLBCL [61, 62] και FL [76] υψηλής κακοήθειας, συγκριτικά με τη μεμονωμένη εφαρμογή της CT, καταγράφοντας ευαισθησία 79%-100% και ειδικότητα 69%-100% [77]. Ο ορισμός της πλήρους ύφεσης της πάθησης HL και NHL έχει τροποποιηθεί, ώστε να απαιτείται πλέον αρνητική PET, ανεξάρτητα από την τυχόν παρουσία υπολειμματικής βλάβης (Εικόνα 3) [38].

Σύμφωνα με το πρόσφατο Διεθνές Συνέδριο Λεμφώματος (ICML, 2014), ο έλεγχος για την ύφεση της πάθησης προτείνεται να γίνεται πλέον με PET/CT σε όλα τα λεμφώματα [37], εκτός των υποτύπων που δεν προσλαμβάνουν σημαντικά το ραδιοφάρμακο, όπως είναι το εξωλεμφαδενικό Β-λέμφωμα οριακής ζώνης, το λέμφωμα εκ μικρών Β-κυττάρων και τη σπογγοειδή μυκητίαση του δέρματος. Συστήνεται η ελάχιστη μεσολάβηση 3 εβδομάδων, μετά τον τελευταίο κύκλο χημειοθεραπείας, (ιδανικά 6-8 εβδομάδες) και 3 μηνών, μετά την τελευταία συνεδρία ακτινοθεραπείας, για την ελαχιστοποίηση των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων [78, 79].

Αναλυτικότερα, στην πάθηση HL, ο έλεγχος για την ύφεση της γίνεται συνήθως μεταξύ της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας. Κοινώς αποδεκτή είναι πλέον η ανάγκη ακτινοθεραπείας των ασθενών με εντοπισμένη πάθηση HL και θετική PET μετά το πέρας της χημειοθεραπείας [80]. Αν και προτείνεται η αποφυγή της ακτινοθεραπείας επί αρνητικής PET μετά τη χημειοθεραπεία, ωστόσο υπάρχουν ενστάσεις, ιδίως για την ογκώδη μορφή [81]. Αντιθέτως, είναι πλέον αποδεκτό να μην υποβάλλονται οι ασθενείς με εκτε-

ταμένη πάθηση HL και αρνητική μεταθεραπευτική PET σε ακτινοθεραπεία [79, 82].

Η PET/CT εμφανίζει μεγαλύτερη ειδικότητα στον έλεγχο για την ύφεση του NHL και ειδικότερα η αρνητική προγνωστική αξία της κυμαίνεται μεταξύ 80% και 100% [61, 62, 83]. Εξαιτίας του μεγαλύτερου εύρους θετικής προγνωστικής αξίας στις μελέτες, συνίσταται η ιστολογική επιβεβαίωση των θετικών ευρημάτων, όταν εξετάζεται η διενέργεια μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων [37].

Παρά την εξέλιξη των θεραπευτικών σχημάτων, οι ασθενείς με νόσο υψηλού κινδύνου HL και NHL μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής δεν έχουν επιτυχή έκβαση σε ποσοστό 30%-50% [84, 85]. Συνήθως οι ασθενείς με ανθεκτική μορφή λεμφώματος υποβάλλονται σε αλληπάλληλα σχήματα διάσωσης, στην προσπάθεια να μειωθεί το φορτίο της πάθησης, προκειμένου να υποβληθούν σε αυτόλογη ή αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία συστήνεται η επίτευξη αρνητικής PET μετά τη θεραπεία διάσωσης προτού γίνει η μεταμόσχευση των κυττάρων [16, 86], ενώ σε περίπτωση θετικής PET συστήνεται η κλιμάκωση ή η αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος [87]. Σύμφωνα με το ισοζύγιο όφελος/κόστος, δεν συστήνεται η παρακολούθηση των ασθενών μετά την ύφεση της νόσου με PET/CT [16], ενδεχομένως όμως, ο θεράπων ιατρός να επιλέξει τη διενέργεια PET/CT σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής ή σε παρουσία υπολειπόμενης μάζας [88].

Συμπερασματικά, η PET/CT έχει αναδειχθεί ως το σημαντικότερο απεικονιστικό εργαλείο για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των περισσότερων υπότυπων λεμφώματος. Η κλινική υπεροχή της PET/CT έναντι της CT έγκειται στην αποκόμιση διαγνωστικών πληροφοριών σχετικά με τη μεταβολική ενεργότητα του λεμφώματος πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η αρχική σταδιοποίηση και ο επανέλεγχος μετά το πέρας της θεραπείας με βάση την PET/CT και το σύστημα Lugano έχει πλέον ένδειξη σε όλους τους υπότυπους λεμφώματος, εκτός αυτών που δεν προσλαμβάνουν σημαντικά το ραδιοφάρμακο, όπως αναφέρεται παραπάνω. Ερωτήματα σχετικά με την αλλαγή της θεραπευτικής στρατηγικής με βάση τα αποτελέσματα της iPET παραμένουν. Επίσης, μένει να απαντηθεί εάν η ερμηνεία των ευρημάτων PET/CT με βάση το κατώφλι ΔSUVmax ή με άλλα κριτήρια προσφέρει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια σε σχέση με τα κριτήρια Deauville. Νέα στοιχεία αναμένονται τόσο από νεότερες κλινικές μελέτες σε εξέλιξη, όσο και από την ενσωμάτωση νέων ραδιοφαρμάκων, όπως είναι η 18-φθόριο θυμιδίνη (¹⁸F-fluorothymidine), στην κλινική πράξη.

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν έχουν αλληλοσυγκρουόμενα συμφέροντα.

Βιβλιογραφία

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Geneva, Switzerland, WHO Press, 2008.
2. Hare SS, Souza CA, Bain G et al. The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *Br J Radiol.* 2012; 85 (1015): 848-64.
3. Ko PJ, Kramer LE. PET/CT in Evaluating Lymphoma. In: Kramer LE, Ko PJ, Ponzio F et al. Eds. Positron emission tomography-computed

- tomography: a disease-oriented approach. *Informa Healthcare New York*, 2008; 429-60.
4. Grulich AE, Vajdic CM. The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Pathology* 2005; 37(6): 409-19.
 5. Ilica AT, Kocacelebi K, Savas R, Ayan A. Imaging of extranodal lymphoma with PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2011; 36(10): e127-38.
 6. Ferreri AJ. Risk of CNS dissemination in extranodal lymphomas. *Lancet Oncol*. 2014; 15(4): e159-69.
 7. Ellis D, Eaton M, Fox R et al. Diagnostic pathology of lymphoproliferative disorders *Pathology* 2005; 37(6): 434-56.
 8. Montoto S, Fitzgibbon J. Transformation of indolent B-cell lymphomas. *J Clin Oncol*. 2011; 29(14): 1827-34.
 9. Gallamini A, Borra A. Role of PET in lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2014; 15(2): 248-61.
 10. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989 Nov; 7(11): 1630-6.
 11. Armitage JO, Bierman PJ, Bociek RG et al. Lymphoma 2006: classification and treatment. *Oncology*. 2006; 20(3): 231-9.
 12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27): 3059-68.
 13. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R et al. ¹⁸F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med*. 2010; 51(1): 25-30.
 14. Elstrom R, Guan L, Baker G et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood*. 2003; 101(10): 3875-6.
 15. Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol*. 2015 Mar; 4(1): 5.
 16. Kostakoglu L, Cheson BD. Current role of FDG PET/CT in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41(5): 1004-27.
 17. Blasé PE, Pasker-de Jong PC, Hagenbeek A et al. Predictive Potential of FDG-PET/CT for Histological Transformation in Patients with Indolent Lymphoma. *Advances in Molecular Imaging*. 2014; 4(1): 1-10.
 18. Schöder H, Noy A, Gönen M et al. Intensity of (18)fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23(21): 4643-51.
 19. Granov A, Tiutin L, Schwarz T. Lymphoproliferative Diseases. In: Granov A, Tiutin L, Schwarz T. Eds. *Positron Emission Tomography*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013; 183-94.
 20. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A meta analysis 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.
 21. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003; 348(24): 2386-95.
 22. Ufford QH, Hoekstra O, de Haas M et al. On the added value of base line FDG-PET in malignant lymphoma. *Mol Imaging Biol*. 2010; 12(2): 225-32.
 23. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol*. 2013; 24(3): 561-76.
 24. Eichenauer DA, Engert A, André M et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014; 25(Suppl 3): iii70-5.
 25. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A et al. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41(9): 1735-43.
 26. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41(11): 2017-22.
 27. Meignan M, Itti E, Gallamini A et al. FDG PET/CT imaging as a biomarker in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Apr; 42(4): 623-33.
 28. Even-Sapir E, Lievshitz G, Perry C et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT patterns of extranodal involvement in patients with Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin's disease. *Radiol Clin North Am*. 2007; 45(4): 697-709.
 29. Berkman N, Breuer R, Kramer MR et al. Pulmonary involvement in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1996; 20(3-4): 229-37.
 30. Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA et al. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Radiographics*. 2010; 30(1): 269-91.
 31. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med*. 1999; 40(9): 1407-13.
 32. Galán L, Sánchez AC, Cantos B, Provencio M. Central nervous system involvement in Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol*. 2011; 28(Suppl 1): S505-8.
 33. Brepoels L, Stroobants S, De Wever W et al. Positron emission tomography in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49(9): 1693-701.
 34. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ 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. *J Clin Oncol*. 2012; 30(36): 4508-14.
 35. Cho SF, Chang CC, Liu YC et al. Utilization of (18)F-FDG PET/CT as a staging tool in patients with newly diagnosed lymphoma. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015; 31(3): 130-7.
 36. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. ¹⁸F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med*. 2005; 46(6): 958-63.
 37. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27): 3048-58.
 38. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25(5): 579-86.
 39. Meignan M, Gallamini A, Haioun C et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50(8): 1257-60.
 40. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med*. 2013; 54(5): 683-90.
 41. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A et al. Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Grouped 'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol*. 2012; 30(35): 4317-22.
 42. Martelli M, Ceriani L, Zucca E 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. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 10; 32(17): 1769-75.
 43. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25(5): 579-86.
 44. Hutchings M, Kostakoglu L, Zauha JM et al. In vivo treatment sensitivity testing with positron emission tomography/computed tomography after one cycle of chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014; 32(25): 2705-11.
 45. Mamot CK, Renner C, Pabst T et al. Final results of a prospective evaluation of the predictive value of interim PET in patients with DLBCL under R-CHOP14 (SAKK 38/07). *Hematol Oncol*. 2013; 31(suppl 1): 100-1.
 46. Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V et al. Early interim ¹⁸F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39(1): 4-12.
 47. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC et al. ¹⁸F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med*. 2010; 51(9): 1337-43.
 48. Hutchings M, Loft A, Hansen M 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.
 49. Zinzani PL, Gandolfi L, Broccoli A et al. Midtreatment ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2011; 117(5): 1010-8.
 50. Safar V, Dupuis J, Itti E et al. Interim [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *J Clin Oncol*. 2012; 30(2): 184-90.
 51. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA et al. FDG-PET after two to

- three cycles of chemotherapy predicts progression-free and over all survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16(9): 1514-23.
52. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al. Early interim 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol*. 2007; 25(24): 3746-52.
 53. Rigacci L, Puccini B, Zinzani PL et al. The prognostic value of positron emission tomography performed after two courses (in terim-PET) of standard therapy on treatment outcome in early stage Hodgkin lymphoma. A multicentric study by the fondazione italiana linfomi (FIL). *Am J Hematol*. 2015 Feb 26. [Epub ahead of print].
 54. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus in volved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2007; 357(19): 1916-27.
 55. Crump M, Herst J, Baldassarre F et al. Evidence-based focused review of the role of radiation therapy in the treatment of early-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015; 125(11): 1708-16.
 56. Le Roux PY, Gastinne T, Le Gouill 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38(6): 1064-71.
 57. Avigdor A, Bulvik S, Levi I et al. Two cycles of escalated BEACOPP followed by four cycles of ABVD utilizing early-interim PET/CT scan is an effective regimen for advanced high-risk Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2010; 21(1): 126-32.
 58. Ganesan P, Rajendranath R, Kannan K et al. Phase II study of Interim PET-CT guided response adapted therapy in advanced Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2015 Feb 20.pii: mdv077. [Epub ahead of print].
 59. Gallamini A, Patti C, Viviani S et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with an interim-PET positive after two ABVD courses. *Br J Haematol*. 2011; 152(5): 551-60.
 60. El-Galaly TC, Hutchings M. Imaging of non-Hodgkin lymphomas: diagnosis and response-adapted strategies. *Cancer Treat Res*. 2015; 165: 125-46.
 61. Haioun C, Itti E, Rahmouni A 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.
 62. Pregno P, Chiappella A, Bellò M et al. Interim ¹⁸FDG-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.
 63. Micallef IN, Maurer MJ, Wiseman GA 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.
 64. Fludeoxyglucose F-18 positron emission tomography in predicting risk of relapse in patients with non-Hodgkin's lymphoma who are undergoing combination chemotherapy with or without autologous stem cell or bone marrow transplant. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00238368>. Accessed: 2015-04-04. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6XXW95Qar>).
 65. Study evaluating the non-inferiority of a treatment adapted to the early response evaluated with ¹⁸F-FDG PET compared to a standard treatment, for patients aged from 18 to 80 years with low risk (aa IPI = 0) diffuse large B-cells non-Hodgkin's lymphoma CD20+. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285765>. Accessed: 2015-04-04. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6XXWq9bod>).
 66. Tailoring treatment for B cell non-Hodgkin's lymphoma based on PET scan results mid treatment. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00324467>. Accessed: 2015-04-04. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6XXWXUZPd>).
 67. FDG-PET-stratified R-DICEP and R-beam/ASCT for diffuse large B-cell lymphoma (PET CHOP). URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00530179>. Accessed: 2015-04-04. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6XXWhMFcT>).
 68. Dührsen U, Hüttmann A, Jöckel KH, Müller S. Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas - the PETAL trial. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50(11): 1757-60.
 69. Casanovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A et al; Grouped'étude des lymphomes de l'adulte (GELA).SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118(1): 37-43.
 70. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A 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 ΔSUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(9): 1312-20.
 71. Duehrsen U, Hüttmann A, Müller S et al. Positron emission tomography (PET) guided therapy of aggressive lymphomas - a randomized controlled trial comparing different treatment approaches based on interim PET results (PETAL Trial). *Proceedings of the 56th ASH Annual Meeting, San Francisco, 6-9 December 2014. Abstract 391*.
 72. Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology. *Cancers (Basel)*. 2014; 6(4): 1821-89.
 73. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005; 23(21): 4652-4661.
 74. Meyer RM, Ambinder RF, Stroobants S. Hodgkin's lymphoma: evolving concepts with implications for practice. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; (1): 184-202.
 75. Erci JJ, Trindade E, Pracchia LF et al. Cost effectiveness of positron emission tomography in patients with Hodgkin's lymphoma in unconfirmed complete remission or partial remission after first-line therapy. *J Clin Oncol*. 2010; 28(8): 1415-21.
 76. Trotman J, Fournier M, Lamy T 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. *J Clin Oncol*. 2011; 29(23): 3194-200.
 77. Reske S. PET and restaging of malignant lymphoma including residual masses and relapse. *Eur J Nucl Med* 2003; 30(suppl 1): S89-S96.
 78. Kostakoglu L, Cheson BD. State-of-the-Art Research on "Lymphomas: Role of Molecular Imaging for Staging, Molecular Evaluation, and Treatment Response". *Front Oncol*. 2013; (3): 212.
 79. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37(1): 181-200.
 80. Follows GA, Ardesna KM, Barrington SF et al. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014; 166(1): 34-49.
 81. Vassilakopoulos TP, Boutsikas G, Sarris A et al. Hodgkin Lymphoma: First line treatment and prognostic factors. *Haema* 2012; 3(3): 212-30.
 82. Engert A, Haverkamp H, Kobe C 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.
 83. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica*. 2006; 91(4): 522-9.
 84. Qudus F, Armitage JO. Salvage therapy for Hodgkin's lymphoma. *Cancer J*. 2009; 15(2): 161-3.
 85. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009; 20(Suppl 4): 108-9.
 86. Svoboda J, Andreadis C, Elstrom R et al. Prognostic value of FDG-PET scan imaging in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(3): 211-216.
 87. Gisselbrecht C, Vose J, Nademanee A et al. Radioimmunotherapy for stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma: in pursuit of a complete response. *Oncologist*. 2009; 14(Suppl 2): 41-51.
 88. El-Galaly T, Mylam KJ, Brown P 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*. 2012; 97(6): 931-6.a