

ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLÍNICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

PET y PET/TC en el manejo de linfomas

PET and PET/CT for the Management of Lymphoma

Informe de Respuesta Rápida N°348

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Mayo de 2014

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Ariel Bardach
Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida Nº 348

PET y PET/TC en el manejo de linfomas

Fecha de realización: Mayo de 2014
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dr. Alejandro Regueiro
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Marina Romano
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto
Lic. Daniela Moraes Morelli
Dra. María Calderón

Para Citar este informe:

Bardach A, Pichón Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A, López A. **PET y PET/TC en el manejo de linfomas**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 348, Buenos Aires, Argentina. Mayo 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN

PET y PET/TC en el manejo de linfomas

Introducción

Los linfomas son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos originarios de los linfocitos. El linfoma no Hodgkin (LNH) representa aproximadamente 90% de los casos y la Enfermedad de Hodgkin (EH) el 10%. La tomografía por emisión de positrones (PET/TC) se postula dentro del esquema de diagnóstico de estas condiciones por su potencial capacidad para detectar más tempranamente las lesiones ganglionares y medulares.

Tecnología

El PET/TC es una técnica de imagen funcional y anatómica combinada que utiliza la inyección en el paciente de radiofármacos marcados, como el 18-FDG, seguida por tomografía axial, lo que brinda el alto contraste metabólico del PET, junto con la alta resolución espacial de la TC.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura para el uso del PET y PET/TC en el manejo de linfomas.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de diversos sistemas de salud.

Resultados

Se incluyeron 15 revisiones sistemáticas (RS), dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), dos estudios observacionales comparativos, tres evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), seis políticas de cobertura, y cuatro recomendaciones o guías de práctica clínica. Se describen a continuación los resultados identificados para las distintas indicaciones.

Estadificación

Una RS publicada en 2012 exploró infiltración de la médula ósea en EH y LNH, identificando 32 estudios y comparando PET, PET/TC y RMN, en relación a biopsias de médula ósea como estudio de referencia. En el meta-análisis (MA) el PET/TC mostró mayor sensibilidad (91,6% IC95%: 85,1-95,9) y mayor especificidad (90,3% IC95%: 85,9-93,7). Otras seis RS meta-analíticas encontraron estimadores semejantes.

Valoración Pronóstica

No se identificaron estudios comparativos con otras técnicas de diagnóstico por imágenes. Una RS mostró que la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de progresión (SLP) resultaron peores en pacientes con un estudio de PET positivo portadores con EH refractaria

pretransplante, y en diversas series de LNH, tanto en el tipo específico de LNH, de células B grandes difusas (DLBCL) como en otros tipos.

Monitoreo de la respuesta al tratamiento/Re-estadificación

Una RS publicada en 2013 evaluó 8 estudios (577 pacientes) con LNH foliculares comparando PET vs TC, evaluando SLP. Encontró que los pacientes con PET positivo tuvieron en promedio un riesgo 5 veces mayor de presentar progresión que los que tenían PET negativo, mientras que los mismos pacientes con TC positiva mostraban sólo 3 veces ese riesgo. Otra RS publicada en 2010 sobre PET luego de quimioterapia para EH refractaria por recaída y para LNH agresivo identificó 12 estudios, incluyendo 630 pacientes afectados en su mayoría de LNH DLBCL. EL PET mostró una sensibilidad de 69% (IC95%: 56-81) y especificidad de 81% (IC95%: 73-87) en relación a biopsia para detectar afectación ganglionar. En cuatro de los estudios incluidos que realizaron comparaciones directas entre el PET y estudios convencionales, el PET tuvo una precisión superior para predecir los resultados del tratamiento. En linfomas tipo T/NK el rol del PET parece estar menos definido.

Seguimiento

Una RS publicada en 2013 que incluyó seis series de casos encontró que existía insuficiente evidencia para establecer el impacto de PET o PET/TC en la vigilancia del linfoma luego del tratamiento exitoso. Una serie de casos publicada en 2013 que incluyó 291 pacientes encontró que no hubo beneficio en términos de SLP o SG en pacientes con EH seguidos durante 3 años con PET versus seguimiento clínico habitual, resultando el costo 10 veces superior.

Guías de práctica clínica

La guías de práctica de la Sociedad Europea de Oncología Médica publicadas en 2012 expresan que el PET se recomienda en estadificación pre-tratamiento y para evaluar respuesta final a la terapia en LNH (DLBCL). También señalan que el uso de PET interino no se recomienda para guiar el tratamiento o reestadificación dada la alta tasa de resultados falsos positivos.

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Una ETS publicada por el sistema nacional de salud inglés, publicada en 2007, indicó que el uso rutinario de PET no es adecuada para diagnóstico inicial. En relación a la estadificación, PET mostró consistentemente una sensibilidad superior a la exploración corporal con Galio y un desempeño comparable o mejor que la TC en la evaluación de afectación ganglionar.

Políticas de cobertura

Un documento de los Centros para Servicios de Medicare y Medicaid estadounidenses en 2012 indicó que el PET/TC resulta una estrategia apropiada para estadificación pre-tratamiento en EH y en varios tipos de LNH incluyendo el DLBCL, y en re-estadificación/evaluación de la respuesta a la quimio/radioterapia. La Agencia Española de Medicamentos y Productos

Sanitarios, la Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en salud (CADTH), y otras instituciones establecen recomendaciones similares.

Conclusiones

Existe evidencia de moderada calidad metodológica que señala que el PET y PET/TC podrían desempeñar un papel complementario o reemplazar a los otros métodos como RNM y TC sobre todo en la estadificación inicial y evaluación de la respuesta al tratamiento y progresión, pero resultan de valor cuestionable para indicaciones como el seguimiento y para el diagnóstico inicial de enfermedad. La EH y el LNH de tipo DLBCL son las condiciones en las que las políticas de cobertura coinciden en considerar al PET más útil. En otros subtipos de linfoma su rol está menos definido.

ABSTRACT**PET and PET/CT for the Management of Lymphoma****Introduction**

Lymphomas are a heterogeneous group of lymphoproliferative disorders, originating in the lymphocytes. Non-Hodgkin lymphoma (NHL) represents near 90% of the cases and Hodgkin' Disease (HD), 10%. Positron emission tomography (PET/CT) is proposed within the diagnostic scheme for these conditions due to its potential to early detect lymph and bone marrow lesions.

Technology

PET/CT is a combined functional and anatomic imaging technique which uses radiotracer injections to the patient, such as 18-FDG, followed by computed tomography, thus resulting in PET's high metabolic contrast, together with CT's high spatial resolution.

Purpose

To assess the evidence available on the efficacy, safety and coverage policy related issues on the use of PET and PET/CT in the management of lymphomas.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), on Internet general search engines, in health technology assessment agencies and health systems. Priority was given to including systematic reviews, meta-analysis, randomized controlled clinical trials, clinical practice guidelines, health technology assessments, economic evaluations, and coverage policies from several health systems.

Results

Fifteen systematic reviews (SRs), two randomized clinical trials (RCTs), two comparative observational studies, three health technology assessments (HTAs), six coverage policies and four recommendations or clinical practice guidelines were included. The results found for the different indications are described below:

Staging

One SR published in 2012 analyzed bone marrow infiltration in HD and NHD, identifying 32 studies and comparing PET, PET/CT and MRI, versus bone marrow biopsies as reference study. In the meta-analysis (MA), PET/CT showed higher sensitivity (91.6% 95%CI: 85.1-95.9) and higher specificity (90.3% 95%CI: 85.9-93.7). Other six SRs with meta-analysis found similar estimates.

Prognosis Assessment

No comparative studies with other imaging diagnostic techniques were identified. One SR showed that overall survival (OS) and progression free survival (PFS) were worse in patients with a positive PET scan, in pre-transplant refractory HD and in several NHL series, in the diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) type, as well as in other NHL types.

Treatment response monitoring/Restaging

One SR published in 2013 evaluated eight studies (577 patients) with follicular NHL, comparing PET vs. CT, assessing PFS. It was found that patients with a positive PET had an average 5-fold higher risk of presenting progression than those who had a negative PET scan, while the same patients with a positive CT scan showed 3 times that risk only. Another SR published in 2010 about PET scan after chemotherapy for relapsed HD and for aggressive NHD identified 12 studies, including 630 patients mostly with DLBCL type NHL. PET scan showed a 69% sensitivity (95%CI: 56-81) and a specificity of 81% (95%CI: 73-87) in relation to biopsy to detect lymph node involvement. In four of the included studies, directly comparing PET scan and conventional studies, PET scan was more precise in predicting treatment results. In T/NK-type lymphomas, the role of PET seems to be less clear.

Follow-up

One SR published in 2013 which included six case series found there was not enough evidence to determine the impact of PET or PET/CT on lymphoma surveillance after a successful treatment. One case series published in 2013 which included 291 patients found there was no benefit in terms of PFS or OS in patients with HD followed-up for 3 years with PET versus standard clinical follow-up, resulting in a 10 times higher cost.

Clinical Practice Guidelines

The European Society for Medical Oncology 2012 Clinical Practice Guidelines state that PET scan is recommended for pre-treatment staging and to assess final response to NHD (DLBCL) therapy. They also point out that the use of interim PET scan is not recommended for treatment guidance or restaging, in view of the high rate of false positive results.

Health Technology Assessments

One HTA published by the United Kingdom National Health System in 2007 showed that the routine use of PET scan was not adequate for initial diagnosis. Regarding staging, PET scan consistently showed a higher sensitivity than Gallium body scan and had a performance comparable or better than CT for the assessment of lymph node involvement.

Coverage Policies

In 2012, one document by the US Centers for Medicare and Medicaid Services showed that PET/CT is an appropriate strategy for HD pretreatment staging and in several types of NHD, including DLBC and for restaging/reassessing response to chemo/radiotherapy. The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices, the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) and other institutions make similar recommendations.

Conclusions

There is evidence of moderate methodological quality pointing out that PET and PET/CT scans could play a supplementary role or replace other methods such as MRI and CT scan, specially for initial staging and assessment of treatment response and progression, but they have a

questionable role for indications such as disease follow-up and initial diagnosis. HD and DLBCL type HDL are conditions on which coverage policies agree PET is more useful. Its role is less clear in other subtypes of lymphoma.

RESUMO**PET/PET-TC para Câncer de Pâncreas y Vía Biliar****Introdução**

Estima-se que na Argentina se diagnosticam 4.000 casos de câncer de pâncreas ao ano. Os cânceres da via biliar são menos frequentes. Esses cânceres têm sobrevida menor a 5% aos 5 anos. O diagnóstico e a estadição se baseiam na história clínica, análise laboratorial e exames de imagens, incluindo ecografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética nuclear (RMN). A confirmação diagnóstica é realizada pela histopatologia.

Postula-se a tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada (PET-TC) como complemento ou alternativa a TC e a RMN para o câncer de pâncreas e da via biliar.

Tecnologia

A PET-TC é uma técnica de imagem funcional e anatômica combinada que utiliza a injeção de radio-fármacos marcados no paciente, como o 18-FDG, seguida por tomografia axial, o que brinda o alto contraste metabólico da PET, junto a alta resolução espacial da TC.

Objetivo

Avaliar a evidência disponível sobre a eficácia, utilidade diagnóstica e prognóstica, segurança e aspectos relacionados às políticas de cobertura do uso da PET e PET-TC no câncer de pâncreas e de via biliar.

Métodos

Realizou-se uma busca nas principais bases de dados bibliográficos (incluindo Medline, Cochrane e CRD), em buscadores genéricos de Internet, agências de avaliação de tecnologias sanitárias e financiadores de saúde. Priorizou-se a inclusão de revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos controlados aleatorizados (ECAs), avaliações de tecnologias em saúde (ATS) e econômicas, guias de práticas clínica (GPC) e políticas de cobertura de outros sistemas de saúde quando estavam disponíveis.

Incluíram-se estudos que tinham como padrão de referência a histopatologia ou pelo menos seis meses de seguimento clínico.

Resultados

Incluíram-se quatro RS, oito GPC, uma ATS, seis séries de casos e sete políticas de cobertura.

Câncer de Pâncreas*Diagnóstico*

Em duas RS dos anos 2013 (30 estudos, n=1582 pacientes) e 2012 (9 estudos, n=414) a sensibilidade e especificidade para a PET/ PET-TC foram 91% (IC 95%: 88-93) e 81% (IC 95% 75-85) e 87% (IC 95%: 82 - 81) e 83% (IC 95%: 71 - 91) respectivamente.

Uma RS de 2011 comparou a PET, PET-TC e eco-endoscopia (51 estudos, n=3857). As medidas de sensibilidade foram 88,4% (IC95% 86,3-90,3), 90,1% (IC95%CI 85,5-93,6) e 81,2% (IC95% 78,7-83,5) respectivamente. As de especificidade foram 83,1% (IC95% 79,0-86,3),

80,1% (IC95% 73,1-86,0) e 93,2% (IC95% 91,7-94,5) respectivamente.

Estadificação

Um RS (30 estudos, n=1582 pacientes) de 2013 reportou sensibilidade e especificidade de 64% (IC 95%: 50-76) e 81% (IC 95%: 25-85) para a estadificação de gânglio linfático e de 67% (IC95% 52-79) e 96% (IC95% 89-98) para detecção de metástase hepática.

Câncer de Vias Biliares

Diagnóstico

Um estudo transversal de 2008 avaliou em 123 pacientes o uso da PET-TC em comparação a TC e RMI/Colangiopancreatografia com RMN. A PET-TC apresentou sensibilidade e especificidade de 84% e 79,3%, sem resultar melhor que os outros métodos.

Uma série de casos de 99 pacientes, de 2010, avaliou PET-TC e TC multicorte. A sensibilidade e especificidade foram de 84,2% e 70,6% para PET-TC e de 90,2% y 70,6% para TC multicorte.

Estadificação

Duas séries de casos de 2008 e 2006 (123 e 61 pacientes) compararam o uso da PET-TC para a detecção de metástases locais. A sensibilidade e especificidade foram 31,6% e 88,2% para a PET-TC e de 47,4% y 64,7% para a TC no primeiro estudo e de 12% e 96% para a PET-TC e de 24% e 86% para a TC no segundo estudo.

Uma série de casos de 99 pacientes, de 2010, avaliou a PET-TC e a TC multicorte. No diagnóstico de metástases locais a sensibilidade e especificidade foram de 82,1% e 95,3% para a PET-TC e de 79,5% y 79,1% para a TC multicorte. Para o diagnóstico de metástase à distancia, a sensibilidade e especificidade foram de 94,7% e 95,2% para a PET-TC e de 63,2 y 93,7% para a TC multicorte.

Uma ATS dos EUA publicada em 2008 sobre a PET/PET-TC em câncer de pâncreas concluiu que são úteis no diagnóstico e estadificação inicial da doença;

Quatro financiadoras dos EUA brindam cobertura quando os métodos convencionais não estejam indicados ou não aporte informação conclusiva, enquanto Medicare provê cobertura com desenvolvimento de evidência. O Fundo Nacional de Recursos do Uruguay brinda cobertura com esses critérios em câncer de pâncreas. O Plano de Segura de Ontário não provê cobertura.

Conclusões

A qualidade da evidência sobre o uso da PET/PET-TC em câncer de pâncreas é alta e provêm principalmente de revisões sistemáticas cujos estudos permitem estabelecer valores elevados de sensibilidade e especificidade, mas não superiores em relação aos métodos convencionais (ecografia, TC e RMN).

Escassa evidência de baixa qualidade metodológica mostrou superioridade da técnica para a detecção de metástase à distância em câncer de via biliar, ainda que não para diagnóstico e

estadificação.

Os guias e os financiadores coincidem que a PET/PET-TC não devem ser utilizadas rotineiramente em câncer de pâncreas ou via biliar.

1. CONTEXTO CLÍNICO

Los linfomas son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos originarios de los linfocitos B (80-85% de los casos), linfocitos T (15-20% de los casos), o de las células asesinas naturales (<5%). El linfoma no Hodgkin (LNH) ocupa el séptimo sitio lugar entre nuevos casos de cáncer en hombres y mujeres. La Enfermedad de Hodgkin (EH) es menos común que el LNH, pero es curable en al menos el 80% de los pacientes. En 2013 se estimaron cerca de 80.000 nuevos casos en EEUU de linfoma (aproximadamente 1/7 EH y 6/7 LNH), y 20.000 muertes. El PET/TC se postula dentro del esquema de diagnóstico de estas condiciones en varias instancias, puesto que al detectar más tempranamente las lesiones ganglionares y medulares podría establecer cambios terapéuticos significativos. Se lo propone por ejemplo para diagnóstico inicial en diferentes fases de la terapia como estadiaje, re-estadiaje luego del tratamiento, monitoreo de la respuesta al tratamiento, planificación de campos de radiación y pronóstico, situaciones en las que habitualmente se utiliza tomografía computada (TC), resonancia nuclear magnética (RMN) o una combinación de ambas.

2. LA TECNOLOGÍA

El PET/TC es una técnica de imagen funcional y anatómica combinada que utiliza la inyección en el paciente de radiofármacos marcados, como FDG (fluorin-18 fluorodesoxiglucosa), seguido por tomografía axial, lo que permite la resolución de alto contraste de PET junto con una alta resolución espacial de la TC. Las células tumorales sobre expresan los transportadores de glucosa de membrana lo cual se traduce en mayor avidéz por el marcador. Esto se traduce en una mejora de la sensibilidad y la precisión anatómica en comparación con el PET simple. Las lesiones focales de las células plasmáticas demuestran alta tasa metabólica resultando en una utilización de glucosa aumentada.

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura para el uso del PET y PET/TC en el manejo de linfomas.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia:

(Lymphoma[Mesh] OR Lymphoma[tiab] OR Hodkin[tiab]) AND (Positron-Emission Tomography[Mesh] OR PET/CT [tiab] OR FDG PET[tiab] OR (Positron-Emission[tiab] AND Computed Tomograph*[tiab])) desde enero de 2005 a Febrero de 2014.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

5. RESULTADOS

Se utilizaron para este trabajo 15 revisiones sistemáticas (RS), dos ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), dos estudios observacionales comparativos, tres revisiones narrativas, tres evaluación de tecnología sanitaria (ETS), seis políticas de cobertura, y cuatro recomendaciones o guías de práctica clínica. Se describen a continuación los resultados identificados para distintas indicaciones en las patologías estudiadas (EH y LNH).

Estadificación

Una RS con meta-análisis (MA) realizada en pacientes con EH para evaluar infiltración de médula ósea publicada en 2013¹ incluyó 9 estudios con 955 sujetos. Encontró que la sensibilidad y especificidad del PET/TC para la detección de infiltración de médula ósea en relación a la biopsia, se ubicó entre 87,5%-100% y 86,7%-100% respectivamente en los diferentes trabajos incluidos. El porcentaje combinado de falsos negativos fue de 1,1%. Los estudios resultaron de moderada calidad metodológica.

Otra RS realizada por el mismo grupo en sujetos con un tipo específico de LNH, de células B grandes difusas (DLBCL)² que identificó 7 estudios, encontró que el PET/TC mostró un área bajo la curva ROC de 0,99 para detección de compromiso de médula ósea en este tipo de tumores, hecho que sugiere ante un hallazgo positivo se podría obviar la biopsia de médula ósea.

Otra RS realizada en 2012³ identificó 4 series de casos que evaluaban el rol de la RMN de cuerpo completo tomando como referencia el PET-TC en estadificación, y en general mostraron buen nivel de acuerdo entre ambos métodos. Otras dos RS sistemáticas previas también confirmaron la utilidad en esta indicación.^{4,5}

Otra RS exploró la utilidad del PET/TC para evaluar infiltración de la médula ósea en pacientes con LNH⁶. Identificó 8 estudios. La sensibilidad y especificidad agrupada para la detección fue de 0,74 (95% CI, 0,65-0,83) y 0,84 (95% CI, 0,80-0,89) versus histología, respectivamente en

linfomas agresivos y de 0,46 (95% CI, 0,33-0,59) y 0,93 (95% CI, 0,88-0,98) en linfomas indolentes. Las diferencias no resultaron estadísticamente significativas. La heterogeneidad encontrada entre estudios fue mayor al 50%.

Otra RS⁷ publicada en 2012 exploró el mismo resultado en salud (infiltración de la médula ósea) en linfomas (EH y LNH), identificando 32 estudios y comparando PET, PET/TC y RMN, en relación a biopsias de médula ósea como test de referencia. En el meta-análisis realizado el PET/CT tuvo la mayor sensibilidad, de 91,6% (IC del 95%: 85,1, 95,9) y la más alta especificidad combinada, de 90,3% (IC del 95%: 85,9, 93,7) en relación a los demás métodos. El área bajo la curva de PET, PET/TC y MRI fue de 0,94, 0,95 y 0,87 respectivamente. Existió importante heterogeneidad entre los estudios pero no hubo evidencia de sesgo de publicación.

Valoración Pronóstica

Una revisión sistemática con MA publicada en 2013⁸ sobre la realización de PET interino (i-PET, aquel que se realiza luego de unos pocos ciclos de quimioterapia) o final (f-PET) en sujetos DLBCL y no DLBCL mostró que los riesgos relativos (RR) combinados de i-PET para sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) en DLBCL fueron de 4,4 ($p = 0,11$) y 3,99 ($p = 0,46$), respectivamente. Los RRs combinados de F-FDG para la SLP y la SG en DLBCL fueron 5,91 ($p = 0,39$) y 6,75 ($p = 0,92$), respectivamente. En cuanto a los LNH no-DLBCL con f-PET, los RRs combinados para SLP y SG fueron de 4,05 ($p = 0,79$) y 5,1 ($p = 0,51$) respectivamente.

El valor predictivo en sujetos con linfoma refractario que reciben altas dosis de quimioterapia y TMO autólogo fue explorada en 2009⁹ en una RS con MA que identificó 16 estudios en pacientes pre-trasplante. Los datos de supervivencia agrupados de siete estudios elegibles sugirieron una peor SLP en pacientes con un estudio de PET positivo (HR 3,23, IC 95% 2,14-4,87). La sobrevida global en el estimador combinado de seis estudios también fue significativamente peor en los pacientes con PET positivo (HR 4,53, IC del 95%: 2,50 a 8,22).

Monitoreo de la respuesta al tratamiento

La RS antes mencionada de Ciliberto y col en 2012³ identificó tres series de casos adicionales que evaluaron el desempeño de la RM en relación al PET/TC en monitorear respuesta, en general con resultados comparables.

Otra RS publicada en 2013¹⁰ evaluó 8 estudios con un total de 577 pacientes con LNH foliculares comparando PET y TC para SLP y respuesta completa encontró que el RR central del meta-análisis fue de 5,1 [95% CI, 3,7-7,2] y 2,6 (95% CI, 1,2-5,8), respectivamente en cada resultado, sugiriendo que PET es mejor predictor de SLP luego de la quimioterapia que la TC.

El desempeño en respuesta completa también favoreció al PET por sobre TC. Dos RS previas también dan soporte a la utilidad en esta indicación^{11,12}

Una RS con MA que identificó 14 estudios con un total de 1328 pacientes¹³ evaluando iPET luego del tratamiento en pacientes adultos con EH mostró que el estimador combinado de sensibilidad fue de 0,67 (0,57-0,76) y especificidad 0,89 (0,84-0,93). El valor predictivo negativo fue de 0,93 (0,85-1,00).

Otra RS publicada por un grupo español¹⁴ exploró la utilidad del PET o PET/TC en la evaluación de respuesta a quimio e inmunoterapia en linfomas en general, en términos de precisión diagnóstica, haciendo foco en publicaciones prospectivas. En los pacientes con LH, el valor predictivo negativo de el PET-FDG después de 2-3 ciclos de quimioterapia, osciló entre el 93,4% (IC 95%, 92,6-94,3) y 100% (IC del 95%, 99,3-100%), y después del tratamiento, el valor predictivo negativo de el PET-FDG, fue de entre el 94,3% (IC 95%, 92,8-95,7) y 100% (IC del 95%, 97,1-100). En los pacientes con masas residuales y EH, el MA mostró una sensibilidad del 100% (IC del 95%, 0,75 a 1) y una especificidad del 84% (IC del 95%, 0,70 hasta 0,93).

Otra RS sobre iPET¹⁵ encontró que existe un nivel moderado de evidencia que sugiere que el iPET tiene una adecuada capacidad de pronóstico para predecir los fracasos del tratamiento en pacientes en estadio avanzado EH de riesgo bajo e intermedio. La evidencia fue insuficiente para DLBCL debido a la heterogeneidad clínica de los estudios primarios.

Re-estadificación

Un ECA cruzado¹⁶ evaluó el rol de la terapia radiante en EH en 80 pacientes seguidos durante 40 meses. La exactitud diagnóstica del PET para excluir futura recaída en pacientes no protegidos por la radioterapia fue de 86% con una tasa de falsos negativos del 14%.

Una RS publicada en 2010¹⁷ examinó la habilidad pronóstico de del PET luego de quimioterapia de salvataje para EH refractaria por recaída y para LNH agresivo. Identificó 12 estudios con un total de 630 pacientes afectados en su mayoría de LNH difuso de células B grandes y EH. La exactitud pronóstica fue heterogénea. EL PET tuvo una sensibilidad de 0,69 (95% [IC]: 0,56 a 0,81) y especificidad de 0,81 (IC 95%, 0,73-0,87). Las estimaciones generales se mantuvieron estables en los análisis de sensibilidad. En cuatro estudios que realizaron comparaciones directas entre el PET y modalidades re-estadificación convencionales, el PET tuvo una precisión superior para predecir los resultados del tratamiento.

Una revisión de estudios de PET en linfomas tipo T/NK (aproximadamente el 10% de los LNH) publicada en 2011¹⁸ encontró que el rol está menos definido y no puede ser recomendado para uso rutinario. Se podría usar para re-estadificación en situaciones donde la respuesta completa

es esperable. Reporta que el PET no parece ser lo suficientemente sensible ni específico para la evaluación de linfoma de tipo T cutáneo.

Vigilancia

Una serie de casos que incluyó 291 sujetos en Israel y Nueva Zelanda, publicada en 2013¹⁹ encontró que no hubo beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad o supervivencia total en pacientes con EH seguidos durante 3 años con imágenes que incluyeron PET versus seguimiento clínico, y el costo fue 10 veces superior.

Una RS publicada en 2013 que incluyó seis series de casos encontró que había insuficiente evidencia para establecer el impacto de PET o PET/TC en la vigilancia del linfoma luego del tratamiento exitoso.²⁰ Las principales desventajas para el uso en vigilancia identificadas fueron el posible sobre-tratamiento basado en los falsos positivos y la exposición innecesaria a la radiación. También la falta de una definición común sobre vigilancia (el tiempo mínimo desde el pasado mes de tratamiento y la ausencia de sospecha diagnóstica clínica u otro de recurrencia).

5.1 Guías de práctica clínica

La guías de práctica ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica) publicadas en 2012²¹ expresan que el PET se recomienda fuertemente en la evaluación pre-tratamiento y para dar cuenta de la respuesta final al tratamiento en LNH (Difuso de Células B grandes). También señalan que el uso de PET interino para guiar modificación de tratamiento o reestadificación no se recomienda dada la alta tasa de resultados falsos positivos. En relación al impacto del PET en la detección de la recidiva, la guía expresa que se ha estudiado en algunas series casos de un solo centro, que muestra una detección más temprana de las recaídas por PET en comparación con los hallazgos clínicos. La guía recomienda el PET para reestadiaje al final del tratamiento sistémico (no interino).

La Red estadounidense de cáncer (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), 2014²² establece las indicaciones según condición clínica específica. En relación a las indicaciones que señala para LNH expresa que:

- En linfoma folicular temprano: para estadificación inicial el PET/TC se considera "útil en casos seleccionados"; para reestadificación después de la finalización del tratamiento, se indica ante indicios clínicos. Si PET/TC se utiliza en el seguimiento, la enfermedad progresiva debe ser histológicamente documentada (por ejemplo mediante biopsia) para descartar transformación.
- En Linfoma MALT no gástrico y linfoma de la zona marginal (ganglionar, esplénico): para estadificación inicial el PET/TC se considera "útil en casos seleccionados".

- En linfoma de células del manto: para estadificación inicial: el PET/TC considera "útil en determinadas circunstancias".
- En linfoma difuso de células B: para la estadificación inicial: el PET/TC se considera "esencial", para reestadificación después de la finalización del tratamiento: se recomienda biopsia de sitios PET- positivos antes de cambiar el curso del tratamiento. Pueden ocurrir falsos positivos debido a los cambios luego del tratamiento, el uso del PET/TC temprano / intermedio en la re-estadificación (tras 2-4 ciclos de quimioterapia) puede llevar a un aumento de falsos positivos y debe ser considerado cuidadosamente, en casos seleccionados.
- En linfoma de Burkitt: para estadificación inicial el PET/TC considera "útil en casos seleccionados " porque es poco probable que altere el curso de la terapia. El tratamiento de inicio no se debe retrasar por obtener un PET/TC.
- En linfoma linfoblástico: para estadificación inicial: el PET/TC considera "útil en casos seleccionados".
- En la estadificación inicial del linfoma de células B relacionada con el SIDA: el estudio de PET/TC se considera "esencial".
- En Linfoma primario cutáneo de células B: para estadificación inicial: el PET/TC considera "útil en casos seleccionados".
- En Linfoma periférico de células T: para estadificación inicial: TC Tórax / Abdomen / Pelvis con contraste de calidad de diagnóstico y / o tomografía PET/TC se consideran "esenciales", para reestadificación después de la finalización del tratamiento: Si PET/TC fue positivo, se recomienda re- biopsia antes de cambiar el curso del tratamiento .
- En micosis fungoide / síndrome de Sézary: para estadificación inicial: el PET/TC considera "útil en casos seleccionados".
- En Leucemia de células T adultas / linfoma (ATLL): para estadificación inicial: el PET/TC considera "útil en casos seleccionados", para reestadificación después de la finalización del tratamiento: el uso de PET o PET/TC no se ha evaluado en la relación a la respuesta de ATLL.
- En linfoma NK extraganglionar / linfoma de células T, tipo nasal: para estadificación inicial: el PET se considera esencial, para evaluación posterior RT: repetir la imagen inicial de TC , RMN, o PET/TC. El papel de el PET no está bien establecida después de la RT de evaluación
- En Leucemia prolinfocítica de células T para estadificación inicial: PET/TC considera "útil en casos seleccionados"
- En Leucemia de células pilosas: No se recomienda PET.

- En la planificación de la radioterapia, la incorporación de PET mejora determinación del campo.

En EH las indicaciones de esta red para PET/TC son:

- Estadificación inicial: PET/TC se considera "esencial" . No es necesario llevar a cabo una tomografía computarizada de diagnóstico por separado si se hace como parte de la exploración de PET/CT integrada.
- En EH Temprano / Reestadificación Provisional: los estudios de PET/TC provisionales (después de 2-4 ciclos de quimioterapia de dosis estándar) se consideran útiles en pacientes con enfermedad avanzada o extraganglionar. La importancia de las primeras exploraciones de PET/TC provisionales en los pacientes con enfermedad en estadio temprano no es clara en muchos escenarios clínicos.
- Reestadificación después de la finalización de la quimioterapia: Se recomienda la exploración de PET/TC para evaluar la respuesta al tratamiento y/o para caracterizar las masas residuales al final del tratamiento.
- Reestadificación después de la radioterapia: PET/TC se recomienda, por lo general 3 meses
- después de la finalización de la radiación.
- Vigilancia: PET/TC no se debe realizar de manera rutinaria para la vigilancia debido al riesgo de falsos positivos. Las decisiones de manejo no deben basarse en el PET solo, es necesaria la correlación clínica o patológica.

El Proyecto de Armonización Internacional en Linfoma publicado en 2007²³ establece las siguientes recomendaciones:

Después de la finalización de la terapia debe ser realizado al menos a las 3 semanas y preferentemente a las 6-8 semanas, después de la quimioterapia o quimioinmunoterapia, y 8-12 semanas después de la radiación o la quimiorradioterapia. El papel del PET para la evaluación de la respuesta de los subtipos de LNH agresivos distintos de linfoma difuso de células B (DLBCL) y los linfomas indolentes y de células del manto, es menos claro. Pretratamiento: el PET no es obligatorio para la evaluación de la respuesta tras el tratamiento de pacientes con EH, LNH DLBCL, linfoma folicular, o linfoma de células del manto, porque estos linfomas son rutinariamente FDG-ávidos. Por el contrario, el PET previo al tratamiento se recomienda en linfomas que son variablemente ávidos si el PET se usa para evaluar respuesta al tratamiento. Durante el tratamiento de pacientes con EH y LNH agresivo el PET o PET/TC parece estar justificado si la información proporcionada por la exploración claramente se utiliza para modificarlo.

Las guías de la Sociedad de medicina nuclear estadounidense publicadas en 2008²⁴ señalan que el PET debería obtenerse rutinariamente además del esquema diagnóstico tradicional del linfoma. Destacan que el PET se considera más valioso en la EH y en etapas tempranas del LNH agresivo y resulta menos útil en los LNH indolentes. Además indica que el PET puede ser complementario a la biopsia de médula ósea en la evaluación de la infiltración de la médula ósea y que debe añadirse al esquema convencional para reestadificación o detectar recurrencia (de EH y LNH) en los pacientes que fueron tratados con intención curativa. El mayor beneficio constituye la detección más precisa de la extensión de la enfermedad, incluyendo una mejor diferenciación del tejido necrótico o cicatrizal de lo que es enfermedad activa, en pacientes con una masa residual. Sin embargo, si los resultados son positivos, una nueva confirmación por biopsia es obligatoria. El panel concluyó en contra del uso del PET en el seguimiento rutinario de los pacientes asintomáticos.

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Una ETS publicada por el Sistema nacional de salud inglés (NHS de sus siglas en inglés), publicada en 2007²⁵ subrayó las siguientes indicaciones en linfoma: no es adecuado que el PET se utilice de forma rutinaria para diagnóstico. En relación al estadiaje, el PET mostró consistentemente una sensibilidad superior a la exploración con Galio y comparable o mejor sensibilidad y especificidad que la TC en la evaluación de afectación ganglionar. Para reestadificación, en base a cinco estudios primarios el PET fue mejor predictor que la TC sobre recaída después de la terapia. También destaca que existe evidencia (una RS ocho estudios primarios de PET) sobre que después de la terapia de PET tiene una sensibilidad similar y una mejor especificidad que la exploración Ga y TAC para evaluar las masas residuales. Una evaluación económica en EH avanzada en el Reino Unido mostró que el PET fue altamente costo efectivo (5000 € por año de vida ajustado a calidad ganado). En cuanto a respuesta al tratamiento, existe evidencia a partir de nueve EPs sobre que escaneos en la mitad de la terapia pueden ser predictivos de resultados. En pacientes pediátricos, un estudio de 60 niños con LNH y LH mostró que el PET modificó el tratamiento en al menos el 25 % de los casos.

Otra ETS sobre PET/TC proveniente del país vasco publicada en 2012²⁶ para linfoma identificó solo una serie de casos publicada en 2007 (sobre planificación de radioterapia en 30 sujetos con linfoma) encontrando que en 20 de estos sujetos el curso de la RT no se afectó tras utilizar la tecnología. Se identificó otra ETS del instituto de ciencias clínicas evaluativas ICES de 2004²⁷, aunque no fue evaluada en el presente trabajo por contarse con evidencia más actual.

5.3 Políticas de cobertura

Un documento de cobertura perteneciente a los Centros para Servicios de Medicare y Medicaid estadounidenses²⁸ reflejó que la evidencia es suficiente para establecer la utilidad de la

tecnología como estrategia de diagnóstico inicial apropiada para los beneficiarios con sospecha de linfoma, como estadificación pre-tratamiento en EH y en varios tipos de LNH, y como re-estadificación/evaluación de la respuesta a la quimio o radioterapia.

La institución canadiense Cancer Care Ontario 2013²⁹ establece las siguientes recomendaciones para la cobertura de PET/TC en el linfoma: a) Situaciones en donde las imágenes anatómicas son equívocas y/o en casos potencialmente curables b) En linfomas indolentes en etapas iniciales, en situaciones en que las imágenes anatómicas son equívocas y las opciones de tratamiento pueden verse afectada c) Se recomienda un PET scan FDG / TC para la evaluación de la respuesta temprana en estadio temprano (I o II) el linfoma de Hodgkin, tras dos o tres ciclos de quimioterapia cuando la quimioterapia está siendo considerada como el tratamiento de modalidad única definitiva , para informar luego de la finalización de terapia o si es requerida terapia adicional d) En los casos potencialmente curables, cuando la imagen funcional se considera que es importante y la imagen convencional es equívoca para investigar la recurrencia de EH o LNH e) Se recomienda un PET scan FDG / TC para la evaluación de la masa residual después de la quimioterapia en un paciente con EH o LNH cuando se está considerando terapia adicional potencialmente curativa (como la radiación o trasplante de células madre) y cuando la biopsia no puede ser realizada de forma segura o fácil f) No se recomienda PET scan FDG / TAC para el control y la vigilancia cotidianas de linfoma.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2011³⁰ recomienda el uso de PET/TC para estadificación, valoración pronóstica, monitoreo de respuesta, re-estadificación y evaluación de recidiva y seguimiento. No la autoriza o recomienda el para diagnóstico de linfoma ya que se requiere siempre la confirmación histológica, ni para planificación de radioterapia.

Un documento de la Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en salud (CADTH)³¹ encontró que PET y PET/TC fueron igual o más precisos que la TC en la estadificación y reestadificación para valorar la enfermedad residual (EH y LNH) después de la terapia de inducción. Varios estudios mostraron que el PET fue útil en la predicción de la respuesta a la terapia a la quimioterapia. Por otro lado señala que es poco probable que el PET se utilice para el diagnóstico de rutina de linfoma sin confirmación histológica previa.

El Centro Federal de Especialización en Cuidados de la Salud de Bélgica (KCE)³², publicó en 2009 un documento en el que se cubren las siguientes indicaciones de PET/TC en linfomas: estadificación inicial del EH o LNH (intermedio o avanzado), evaluación de la masa o recurrente linfoma residual y pronóstico. Destaca que no existía al momento evidencia de la eficacia diagnóstica de el PET para el diagnóstico inicial.

La agencia internacional de energía atómica (IAEA) publicó un documento en 2008 sobre el rol de PET/TC en la planificación de la radioterapia para el paciente con cáncer³³ en el que sugiere que el PET para delinear los campos de RT resulta muy útil dado que en un gran porcentaje de casos el PET detecta más ganglios linfáticos afectados que los métodos habituales o demuestra tejido tumoral más allá del área inicialmente diagnosticada.

5.4 Evaluaciones Económicas:

No se identificaron evaluaciones relevantes realizadas sobre el tema en Latinoamérica.

5.5 Costos

En Argentina el costo aproximado de la PET/TC oscila entre los AR\$4.300 y AR\$10.600 (pesos argentinos abril/2014), equivalentes a aproximadamente U\$S530- U\$S1320 (dólares estadounidenses abril/2014). Estos valores incluyen materiales descartables y los medios de contraste.

6. CONCLUSIONES

Existe evidencia de moderada calidad metodológica que señala que el PET y PET/TC podrían desempeñar un papel complementario o reemplazar a los otros métodos como RNM y TAC sobre todo en la estadificación inicial y evaluación de la respuesta al tratamiento y progresión, pero resultan de valor cuestionable para indicaciones como el seguimiento y para el diagnóstico inicial de enfermedad. La EH y el LNH de tipo DLBCL son las condiciones en las que las políticas de cobertura coinciden en considerar al PET más útil. En otros subtipos de linfoma su rol está menos definido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, 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 / ESMO*. Dec 18 2013.
2. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Nievelstein RA. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. Mar 2014;41(3):565-574.
3. Ciliberto M, Maggi F, Treglia G, et al. Comparison between whole-body MRI and Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose PET or PET/CT in oncology: a systematic review. *Radiology and oncology*. 2013;47(3):206-218.
4. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, 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*. Feb 10 2007;25(5):571-578.
5. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Feb 10 2007;25(5):579-586.
6. Chen YK, Yeh CL, Tsui CC, Liang JA, Chen JH, Kao CH. F-18 FDG PET for evaluation of bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *Clinical nuclear medicine*. Jul 2011;36(7):553-559.
7. Wu LM, Chen FY, Jiang XX, Gu HY, Yin Y, Xu JR. 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *European journal of radiology*. Feb 2012;81(2):303-311.
8. Zhu Y, Lu J, Wei X, Song S, Huang G. The predictive value of interim and final [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography after rituximab-chemotherapy in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *BioMed research international*. 2013;2013:275805.
9. 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*. Jan 2010;37(1):156-162.
10. Pyo J, Won Kim K, Jacene HA, Sakellis CG, Brown JR, Van den Abbeele AD. End-therapy positron emission tomography for treatment response assessment in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Dec 1 2013;19(23):6566-6577.
11. Terasawa T, Nishashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. Jan 2008;49(1):13-21.
12. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen, II, Huijgens PC. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica*. Apr 2006;91(4):522-529.
13. Ziakas PD, Poulou LS, Voulgarelis M, Thanos L. The Gordian knot of interim 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for Hodgkin lymphoma: a meta-analysis and commentary on published studies. *Leukemia & lymphoma*. Nov 2012;53(11):2166-2174.
14. Ramos-Font C, Rebollo Aguirre AC, Villegas Portero R, Romero Tabares A, Gallego Peinado M, Llamas Elvira JM. [18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of therapy response assessment in lymphomas. Systematic literature review and meta-analysis]. *Revista española de medicina nuclear*. Mar-Apr 2009;28(2):48-55.

15. 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*. Nov 2009;50(11):1750-1752.
16. Picardi M, De Renzo A, Pane F, et al. Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. *Leukemia & lymphoma*. Sep 2007;48(9):1721-1727.
17. 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):750-759.
18. Zinzani PL. PET in T-Cell Lymphoma. *Current hematologic malignancy reports*. Dec 2011;6(4):241-244.
19. Dann EJ, Berkahn L, Mashiach T, 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*. Dec 7 2013.
20. Patel K, Hadar N, Lee J, Siegel BA, Hillner BE, Lau J. The lack of evidence for PET or PET/CT surveillance of patients with treated lymphoma, colorectal cancer, and head and neck cancer: a systematic review. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. Sep 2013;54(9):1518-1527.
21. 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). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Mar 2013;24(3):561-576.
22. NCCN network. Hodgkin Lymphoma v.1.2014 and Non-Hodgkin's Lymphoma v.1.2014 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hodgkins.pdf y http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf). 2014.
23. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, 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*. Feb 10 2007;25(5):571-578.
24. Fletcher JW DB, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, Coleman RE, Wahl R, Paschold JC, Avril N, Einhorn LH, Suh WW, Samson D, Delbeke D, Gorman M, Shields AF. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. <http://jnm.snmjournals.org/cgi/reprint/49/3/480.pdf>. *J Nucl Med*. 2008 2008;49(3):480-508.
25. Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess* 2007;11(44).
26. Bilbao P, Lekerika N, Arana-Arri E, Gutiérrez-Ibarluzea I, Peña JM, Boveda E. Indicaciones y recomendaciones de uso de PET-CT en planificación de tratamiento de oncología radioterápica. Revisión sistemática. Investigación Comisionada. Departamento de Salud. Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz 2013. Informe Osteba D-13-03.
27. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Health Technology Assessment of Positron Emission Tomography (PET) in Oncology - A Systematic Review. 2004.
28. Medicare. CMS Decision Memo for Positron Emission Tomography (FDG) for Solid Tumors (CAG-00181R).
29. Cancer Care Ontario. Evidence from Primary Studies and Systematic Reviews and Recommendations from Clinical Practice Guidelines January to June 2012. S. Henderson and the Program in Evidence-based Care Disease Site Group Reviewers. Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). . 2013.
30. MUFACE. Guía PET-TC. Protocolo de Prescripción. Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado. Madrid, 2011. <http://www.muface.es>.
31. Mujoomdar M, Moulton K, Nkansah E. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology: A Systematic Review of Clinical Effectiveness and Indications for Use. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010.

32. La tomographie par émission de positrons en Belgique: une mise à jour KCE reports 110B. 2009.
33. IAEA (International Atomic Energy Agency). The Role of PET/CT in Radiation Treatment Planning for Cancer Patient Treatment. IAEA-TECDOC-1603. Nuclear Medicine Section-International Atomic Energy Agency. Viena, October 2008.