JULIANO JULIO CERCI

A tomografia por emissão de pósitron com
18F-fluoro-desoxi-glicose (PET-FDG) na avaliação de
resposta precoce à quimioterapia em
pacientes portadores de linfoma de Hodgkin

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Radiologia

Orientador: Prof. Dr. José Cláudio Meneghetti

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cerci, Juliano Julio

A tomografia por emissão de pósitron com 18F-fluoro-desoxi-glicose (PET-FDG) na avaliação de resposta precoce à quimioterapia em pacientes portadores de linfoma de Hodgkin / Juliano Julio Cerci. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Radiologia.

Orientador: José Cláudio Meneghetti.

Descritores: 1.Tomografia por emissão de pósitrons 2.Doença de Hodgkin
3.Prognóstico 4.Sobrevida 5.

USP/FM/SBD-109/10

DEDICATÓRIA

Ao paciente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao Prof. Dr. José Cláudio Meneghetti pela orientação e amizade, responsável em boa parte por minha realização profissional.

À Dra. Valeria Buccheri que me permitiu freqüentar o ambulatório de Linfoma de Hodgkin, além da sabedoria, companhia e amizade que persiste desde então.

Ao Dr. Luís Fernando Pracchia e à Dra. Camila da Cruz Gouveia Linardi, pela amizade, carinho e paciência.

Ao Dr. José Soares Junior pelo coleguismo e revisão dos casos.

À Dra. Marisa Izaki pelas sugestões, parceria cotidiana e afeto.

À Dra. Anna Alice Rolim Chaves, minha irmã e eterna chefe.

À Dra. Glaucia Ito, pelas sugestões, apoio, incentivo, carinho e amizade.

A todos os colegas do Serviço de Medicina Nuclear, fundamentais na realização deste trabalho, especialmente à enfermeira Rosa Maria de Abreu Catapirra, aos biomédicos Eliana Mara Sala e Luis Fernando Tonello Gonçalves, ao residente Felipe Arriva Pitella e à secretária Andréia.

Aos colegas da Quanta, especialmente ao Dr. João Vicente Vitola e Dr. Carlos A. Cunha Pereira Neto pela amizade e apoio.

À minha família escolhida, Samuel Tolardo Junior, Julio Cesar Zem Cardoso, Daniella Bassi, Luciano Filgueiras Ribeiro Junior e Juliano T. de Andrade pela compreensão e carinho nos momentos difíceis, pela alegria e plenitude nos momentos felizes; e companheirismo em todos os momentos.

E finalmente, mas não menos importante, à minha família, pelo incentivo e apoio irrestrito, indispensáveis na execução desta tese e na minha vida. À minha mãe, por tudo, desde o começo; meu pai pelo modelo de profissionalismo; meus avôs, com orgulho; Cláudia minha segunda mãe, Rodrigo irmão com mais de um significado e André pelo amor incondicional.

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	1
1.1 Linfoma de Hodgkin	5
1.2 Classificação do Linfoma de Hodgkin.....	6
1.3 Estadiamento clínico	8
1.4 PET-FDG no estadiamento de Linfoma.....	11
1.5 Fatores prognósticos	15
1.6 Tratamento	17
1.7 Eficácia <i>versus</i> toxicidade	18
1.8 Avaliação de resposta terapêutica	21
1.9 Avaliação de resposta terapêutica precoce.....	28
2 OBJETIVOS.....	33
3 MATERIAL E MÉTODOS	35
3.1 Pacientes	36
3.2 Estadiamento clínico inicial	36
3.3 Avaliação prognóstica	37
3.4 Desenho de estudo	37
3.5 PET-FDG.....	38
3.6 Tratamento	39
3.7 Acompanhamento após tratamento de primeira linha	40
3.8 Análise Estatística	41
4 RESULTADOS.....	43
4.1 Pacientes.....	44
4.2 Resposta ao tratamento de primeira linha.....	46
4.3 Resultados da PET-FDG	47

4.4 Análises SUV	53
4.5 Sobrevida Global	55
4.6 Sobrevida livre de eventos	56
4.6.1 Sobrevida livre de eventos nos subgrupos de pacientes com IPI de alto e baixo risco	59
4.6.2 Sobrevida livre de eventos nos subgrupos de pacientes com estágio inicial e avançado	60
5 DISCUSSÃO	62
6 CONCLUSÕES	75
7 ANEXOS - PUBLICAÇÕES BASEADAS NO PRESENTE TRABALHO	77
7.1 Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy- D-glucose for initial staging of Hodgkin lymphoma: A single center experience in Brazil	78
7.2 Cost-effectiveness of positron emission tomography in Hodgkin lymphoma patients in unconfirmed complete response or partial remission after first-line therapy	86
7.3 Termo de consentimento livre e esclarecido	93
8 REFERÊNCIAS	95

LISTAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação histológica do linfoma de Hodgkin pela Organização Mundial de Saúde (OMS).....	8
Tabela 2 -	Estádios clínicos do linfoma de Hodgkin - Classificação de Ann Arbor (1971) modificada após Encontro de Cotswold (1988)	9
Tabela 3 -	Crterios IWG para avaliao da resposta em linfoma.....	24
Tabela 4 -	Características clínicas dos 104 pacientes com LH avaliados	45
Tabela 5-	Sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e negativo no grupo total de pacientes, subgrupos de estdio precoce e avanado e IPI de alto e baixo risco	50
Tabela 6 -	Sobrevida Global e sobrevida livre de eventos segundo as variáveis prognósticas avaliadas	58
Tabela 7 -	Valor prognóstico da PET na avaliao de resposta após 1 a 3 ciclos de QT.....	66
Tabela 8 -	Ensaos clínicos em andamento utilizando a PET em pacientes com LH.....	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estadiamento inicial com PET-FDG	13
Figura 2 -	Risco de mortalidade por linfoma e outras causas	20
Figura 3 -	Resultados do tratamento de primeira linha	46
Figura 4 -	Pacientes portador de LH com PET2 negativa em remissão completa	47
Figura 5 -	Paciente portador de LH com PET2 negativa e progressão de doença.....	48
Figura 6 -	Paciente portadora de LH e PET2, com mínima captação residual (MRU)	49
Figura 7 -	Paciente portador de LH e PET2, com progressão de doença.....	51
Figura 8 -	Resultados da PET2 nos pacientes com LH	52
Figura 9 -	Comparação da SUV2/SUV1 nos pacientes com PET2 positiva que apresentaram falha de tratamento e nos pacientes que permaneceram em remissão completa	54
Figura 10 -	Curva ROC da redução de SUV entre a PET2 e PET0 nos pacientes com PET2-positiva que apresentaram falha de tratamento de primeira linha e nos que permaneceram em remissão completa	54
Figura 11 -	Sobrevida Global dos 104 pacientes avaliados	55
Figura 12 -	Sobrevida livre de Evento dos 104 pacientes avaliados.....	56
Figura 13 -	Sobrevida livre de eventos em relação ao resultado da PET2	57
Figura 14 -	Sobrevida livre de eventos nos subgrupos de pacientes especificados, de acordo com os resultados da PET2	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABVD	Adriamicina, Bleomicina, Vincristina e Doxorrubicina
BEACOPP	Bleomicina, Etoposide, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Procarbazina, Prednisona
COPP	Ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona
CT	<i>Computed Tomography</i> (Tomografia computadorizada)
DL	Depleção linfocitária
EM	Esclerose nodular
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDG	2-[Fluoro18]-2-deoxi-D-glicose
GE	General Eletric
GLUT	Proteínas transportadoras de glicose
IGW	<i>International Working Group of National Cancer Institute</i>
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IPI	Índice de prognóstico Internacional
LH	Linfoma de Hodgkin
LNH	Linfoma não-Hodgkin
MBq	Megabecquerel
mCi	Milicurrie
MIP	<i>Maximum intensity projection</i>
MOPP	Mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazina e prednisona
MOPP-ABV	Mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazina, prednisona, adriamicina, bleomicina e vimblastina

MRU	Mínima captação residual
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	Tomografia por emissão de pósitron (Positron emission tomography)
QT	Quimioterapia
RC	Remissão completa
RCu	Remissão completa não confirmada
REAL	Estudo Europeu/Americano de linfoma
RM	Ressonância Magnética
RP	Remissão Parcial
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida livre de evento
SUV	<i>Standard uptake value</i>
SUVmax	<i>Standard uptake value maximum</i>
TC	Tomografia computadorizada
TMO	Transplante de medula óssea
USG	Ultrassonografia
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

RESUMO

Cerci JJ. *Tomografia por emissão de pósitron com fluorodesoxiglicose (PET-FDG) na avaliação de resposta após 2 ciclos de quimioterapia em pacientes portadores de linfoma de Hodgkin* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 111p.

Pacientes com linfoma de Hodgkin (LH) tratados com poliquimioterapia com adriamicina, bleomicina, vincristina e doxorubicina (ABVD) apresentam resposta terapêutica distinta. Para aprimorar a avaliação prognóstica e a abordagem terapêutica em LH objetivamos avaliar o valor prognóstico da PET-FDG após 2 ciclos de ABVD (PET2) em pacientes com LH. Foram incluídos nesse estudo prospectivo 115 pacientes com diagnóstico recente de LH no período de agosto de 2005 a dezembro de 2007. Os pacientes foram estadiados com exame clínico, laboratorial, tomografia computadorizada e PET-FDG (PET0). Todos os pacientes foram tratados com ABVD e aqueles com massa tumoral extensa foram tratados com radioterapia associada. Após dois ciclos de ABVD os pacientes foram submetidos a PET2. Nenhum tratamento foi alterado baseado na PET2. Foi avaliado o valor prognóstico dos fatores clínicos, Índice Prognóstico Internacional (IPI) e PET2 em relação à sobrevida livre de eventos (SLE) em três anos. Dos 104 pacientes que foram avaliados, 82 atingiram remissão completa e 22 pacientes apresentaram falha de tratamento durante a mediana de 36 meses de acompanhamento. A SG e SLE em três anos foi de 94,2% e 74,2% respectivamente. A SLE em três anos da PET2 positiva foi de 54,3%, enquanto da PET2 negativa foi de 90,5% ($p < 0.001$). Na análise de subgrupos de pacientes com estágio precoce, avançado, IPI baixo e alto risco, a PET2 também apresentou correlação estatisticamente significativa com o prognóstico. Concluímos que a PET2 é o melhor fator prognóstico independente na avaliação de pacientes com LH.

Descritores: PET-FDG, avaliação de resposta precoce, prognóstico, sobrevida livre de eventos, linfoma de Hodgkin.

SUMMARY

Cerci JJ. *Positron Emission Tomography with 2-[18F]-fluoro-2-desoxy-D-glucose assessing response after 2 cycles of chemotherapy in Hodgkin Lymphoma* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 111 p.

Patients with Hodgkin lymphoma (HL) treated with poliquimioterapia with adriamycin, bleomycin, vincristine and doxorubicin (ABVD) have distinct therapeutic response. In order to improve the prognostic assessment and therapeutic approach in HL we have evaluated the prognostic value of FDG-PET after 2 cycles of ABVD (PET2). Were included in this prospective study 115 patients with newly diagnosed LH in the period of August 2005 to December 2007. The patients were staged with physical examination, laboratory, CT and PET-FDG (PET0). All patients were treated with ABVD and those with extensive tumor were treated with radiotherapy associated. After two cycles of ABVD patients underwent PET2. No treatment was changed based on PET2. We assessed the prognostic value of clinical factors, international prognostic score (IPS) and PET2 in relation to event-free survival (EFS) in three years. Of the 104 patients who finalized the evaluation, 82 achieved complete remission and 22 patients experienced treatment failure during the median of 36 months of follow-up. The EFS at three years was 74.2%. EFS in three years of PET2 positive was 54.3%, while the PET2 negative was 90.5% ($p < 0.001$). In subgroup analysis of patients with early stage, advanced, low and high risk IPS, PET2 also showed significant correlation with the prognosis. We conclude that the PET2 is the best independent prognostic factor in the evaluation of overall patients with LH, or in subgroups of early, advance; low and high risk of HL.

Descriptors: Hodgkin lymphoma; FDG-PET; Computed tomography, residual mass.

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

Vive-se na medicina e principalmente na oncologia um novo paradigma, atribuindo-se especial importância para informações funcionais obtidas a partir de métodos de imagem baseados no metabolismo e fisiologia, além das tradicionais informações morfológicas obtidas a partir de métodos de imagem baseados em anatomia, como a tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM).

A tomografia por emissão de pósitron (PET) utilizando 2-[Fluoro18]-2-deoxi-D-glicose (FDG) é o único método de avaliação *in vivo* da atividade metabólica de glicose e promoveu um inegável avanço na área da oncologia. A principal vantagem do acompanhamento de pacientes oncológicos com a PET é que as alterações metabólicas podem ser detectadas precocemente em relação às alterações estruturais, tendo em vista o maior número necessário de células comprometidas e conseqüentemente maior tempo de evolução para detecção de alterações anatômico-estruturais. Assim, a PET auxilia (1) no diagnóstico de neoplasias diferenciando tumores benignos de malignos, (2) no estadiamento, (3) na avaliação da resposta terapêutica e também (4) na avaliação de recidiva tumoral de pacientes oncológicos.

A constatação dos excelentes resultados da PET repercutindo na tomada de decisão clínica de forma custo-efetiva contribuiu para a rápida disseminação desta tecnologia. Nos últimos anos, observou-se um aumento importante no número de equipamentos instalados em vários países, principalmente nos mais desenvolvidos e em instituições com acesso a aceleradores de partículas (ciclotrons), que produzem os traçadores emissores de pósitrons utilizados na realização de exames PET. No Brasil, a metodologia foi inicialmente introduzida em 1998 com gama-câmaras modificadas e a partir de 2003 com equipamentos PET-dedicados.

A PET é uma técnica tomográfica na qual são geradas imagens da distribuição do marcador radioativo (radiofármaco) no organismo. O radiofármaco é administrado aos pacientes e se concentra em tecidos relacionados às suas características farmacológicas específicas, com liberação concomitante de pósitrons. Quando o pósitron emitido encontra com um elétron, ocorre a aniquilação de ambos, e a massa destas duas partículas sub-atômicas transforma-se em dois fótons de mesma energia, projetados em sentidos opostos. São justamente estes fótons gerados que serão detectados pelos cristais do equipamento e serão utilizados no processo de formação de uma imagem. Esta é uma demonstração clara de como a matéria pode transformar-se em energia, conforme demonstrado na célebre equação ($E = M \times C^2$) formulada por Albert Einstein em 1905¹.

O radiofármaco mais utilizado na PET é a FDG marcada com Flúor-18 (2-[Fluoro18]-2-deoxi-D-glicose). A FDG é um análogo da glicose, e assim

como a glicose é transportada para o meio intracelular pelas proteínas transportadoras de glicose (GLUT). No intracelular a hexoquinase cataliza o processo de fosforilação tanto da glicose como da FDG, no entanto, diferentemente da glicose que prossegue na via glicolítica ou na formação de glicogênio, a FDG-6-P permanece no meio intracelular proporcionalmente à taxa glicolítica, como um composto relativamente estável. A maioria das células tumorais apresenta um número aumentado das GLUT e também das enzimas glicolíticas e por isso apresentam alta concentração de FDG quando comparadas às células normais.

No entanto, as imagens PET não apresentam definição anatômica rica em detalhes e durante muitos anos fez-se a correlação visual das imagens PET e TC para a interpretação conjunta dos dados. Apesar de historicamente os métodos de imagem anatômica e funcional terem se desenvolvido independentemente, foi justamente a busca por fornecer uma informação mais completa e precisa que determinou a integração destas duas modalidades em um único sistema². Em meados dos anos 90, o desenvolvimento do primeiro PET dedicado com TC integrado (PET-CT) por Beyer e cols³ representou uma evolução na tecnologia de imagens combinadas. Os primeiros pacientes foram avaliados em um protótipo de PET-CT na Universidade de Pittsburgh, em meados de 1998 e os resultados obtidos estimularam o interesse comercial de se desenvolver este conceito⁴⁻⁸.

Desde então houve uma rápida modernização dos equipamentos pelas mais variadas indústrias fabricantes de PET-CT. O desempenho exigido da TC e da PET depende do tipo de estudo que será realizado. Uma vez que o desempenho da PET é o maior fator limitante, em termos estatísticos de qualidade de imagem, resolução espacial, digitalização e duração do estudo, geralmente é indicado o equipamento com o melhor desempenho possível da PET.

1.1 Linfoma de Hodgkin

Linfoma é a quinta neoplasia mais frequente nos EUA⁹ e reúne um grupo heterogêneo de neoplasias da linhagem linfóide, distribuídas em duas principais categorias: Linfoma de Hodgkin (LH) e Linfoma não Hodgkin (LNH). De acordo com a média das taxas brutas encontradas nos 17 Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) do Brasil que possuem mais de três anos de informações consolidadas, estima-se que o número de casos novos de LH para o Brasil em 2009 foi de aproximadamente 1.600 para o sexo masculino e 1.270 para o sexo feminino¹⁰.

Descrito inicialmente por Thomas Hodgkin¹¹ em 1832 como uma condição letal envolvendo o sistema linfático, foram ainda necessários cerca de 40 anos para que essa entidade fosse definida como uma neoplasia por Virchow, Conheim e Billroth, no final do século XIX. As células diagnósticas típicas foram descritas independentemente por Carl Sternberg e Dorothy Reed, em 1898 e 1902, respectivamente. Apesar desses avanços havia

ainda uma grande dificuldade em se estabelecer a possível célula de origem dessa neoplasia. Em anos recentes, após estudos moleculares comprovarem que na maioria dos casos se trata de um tumor do tecido linfóide da linhagem B, pôde-se então corretamente classificá-lo como um linfoma, denominação ainda hoje presente na mais recente classificação dos tumores da Organização Mundial da Saúde^{12,13}.

A caracterização histopatológica da doença refere-se à presença das células tumorais de Reed-Sternberg e de um número variável de células mononucleares, as células de Hodgkin, dentro de um grande infiltrado inflamatório composto por células reacionais, sendo que apenas um pequeno número de células (cerca de 2%) das massas tumorais corresponde a células malignas.

A etiologia do LH ainda não é bem definida, entretanto a associação com Epstein-Barr vírus é conhecida. Existe uma distribuição bimodal com um pico de incidência em pacientes entre 15 e 34 anos e outro em pacientes acima dos 60 anos, sendo os homens ligeiramente mais acometidos que as mulheres¹⁴.

1.2 Classificação

Foram propostas inúmeras classificações histológicas para LH e durante a década de 80, com o avanço da imunohistoquímica foi possível demonstrar que o fenótipo das células neoplásicas de LH não era uniforme.

A maioria dos casos apresenta expressão dos antígenos CD30 e CD15, mas alguns, na ausência destes, apresentam expressão de CD20, um antígeno de linfócito B. Em decorrência destas observações, em 1994 Harris e cols¹⁵ propuseram uma nova classificação histológica para o LH, resultante da associação dos aspectos histomorfológicos com o fenótipo das células tumorais. Esta classificação denominada REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms) divide os pacientes com LH em duas categorias: LH clássico (com CD30 e CD15 positivos, CD 20 negativo) e LH com predominância linfocitária nodular (CD20 positivo com rara expressão de CD30). O LH clássico devido a diferenças na apresentação clínica foi ainda subdividido em três tipos histológicos de prognóstico similar – esclerose nodular, celularidade mista e depleção linfocitária – e um quarto tipo de aparente melhor prognóstico – LH rico em linfócitos (Tabela 1). Esta proposta de classificação, baseada em aspectos morfológicos e fenotípicos, foi publicada em 2001 pela Organização Mundial da Saúde, não tendo sido modificada até o presente momento¹³.

Após a confirmação histológica de LH é fundamental avaliar a extensão da doença (estadiamento) para a definição de conduta terapêutica mais adequada e determinação do prognóstico¹⁶.

Tabela 1 - Classificação histológica do linfoma de Hodgkin pela Organização Mundial de Saúde (OMS)

LINFOMA DE HODGKIN	Incidência
Linfoma de Hodgkin predominância linfocitária nodular (LHPL)	5%
Linfoma de Hodgkin clássico (LHC)	95%
Esclerose nodular	70%
Celularidade mista	20%
Depleção linfocitária	5%
Rico em linfócitos	5%

1.3 Estadiamento clínico

Os princípios básicos do sistema de estádios para o LH acordados durante a conferência de Ann Arbor em 1971 e modificados em Cotswolds em 1988 é utilizado até os dias atuais¹⁷. Baseado em avaliações realizadas ao momento do diagnóstico (Tabela 2), este sistema classifica os pacientes em quatro estádios: acometimento de um único linfonodo ou uma única cadeia linfonodal (estádio I); acometimento de duas ou mais cadeias linfonodais não contíguas do mesmo lado do diafragma (estádio II); acometimento de cadeias linfáticas em ambos os lados do diafragma ou baço (estádio III); e acometimento extranodal, mais frequentemente pulmão, fígado, ossos e medula óssea, com ou sem comprometimento linfonodal associado (estádio IV).

Acometimento extranodal (pulmão, pleura, pericárdio, pele, osso, entre outros) por contiguidade de cadeias linfonodais acometidas pode ocorrer nos estádios I a III e não caracteriza estágio IV. Este padrão de acometimento é designado pela letra “E”, por exemplo, IIE.

Para cada estágio, a ausência de sintomas sistêmicos é designada pela letra “A”, enquanto que a presença de sudorese noturna, febre acima de 38°C sem etiologia definida, perda de mais de 10% do peso em seis meses são designados pela letra “B”, por exemplo, IIIB. A presença de massas linfonodais com mais de 10 cm são chamadas de “*bulky*” e designadas pelo sufixo “X” (exemplo IV x).

O estadiamento clínico convencional inclui história clínica, exame físico, TC com contraste via oral e intravenoso (de pescoço, tórax, abdome e pelve) e biópsia bilateral de cristas ilíacas. No entanto nas últimas décadas a PET-FDG revolucionou o estadiamento de pacientes com linfoma¹⁸⁻²⁰.

Tabela 2 – Estádios clínicos do linfoma de Hodgkin - Classificação de Ann Arbor (1971) modificada após Encontro de Cotswold (1988)

Estádio	
I	Comprometimento de uma única região linfática ou estrutura linfóide (I) que pode estar acompanhado pelo envolvimento localizado de um órgão ou sítio extra-linfático por contigüidade (I _E)
II	Comprometimento de duas ou mais regiões linfáticas do mesmo lado do diafragma (II), que pode estar acompanhado pelo envolvimento localizado de um órgão ou sítio extra-linfático por contigüidade (II _E) Obs: Número de sítios anatômicos comprometidos deve ser anotado (ex.: II ₄)
III	Comprometimento de regiões linfáticas em ambos os lados do diafragma (III), que pode estar acompanhado pelo envolvimento localizado de um sítio ou órgão extra-linfático por contigüidade (III _E) III ₁ – comprometimento do baço e/ou de linfonodos hilares, esplênicos, celiacos e portais. III ₂ – comprometimento de linfonodos para-aórticos, ilíacos e mesentéricos.
IV	Comprometimento multifocal de um ou mais órgãos ou tecidos extra-linfáticos, com ou sem comprometimento linfonodal associado.
A	Ausência de sintomas sistêmicos
B	Presença de sintomas sistêmicos - febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$); sudorese noturna abundante; perda de mais de 10% do peso corporal nos últimos 6 meses
E	Envolvimento extra-nodal por contigüidade
X	<i>Bulky</i> – massa tumoral $\geq 10\text{cm}$ no maior diâmetro em qualquer sítio comprometido, ou massa mediastinal $>$ que $1/3$ do diâmetro transversal do tórax (nível T5 –T6)

1.4 PET-FDG no estadiamento de Linfoma

Apesar da TC ser um exame com excelente definição anatômica, agregando informações importantes sobre a relação entre os órgãos e as estruturas vasculares, a detecção de acometimento linfonodal pela TC apresenta limitações significativas por se basear em critérios exclusivamente morfológicos²¹⁻²⁵. Linfonodos não acometidos por linfoma podem estar aumentados de tamanho por outras patologias não neoplásicas assim como linfonodos acometidos por linfoma, mas ainda com tamanho dentro do limite da normalidade não serão classificados como acometidos.

A cintilografia com Gálio-67 foi amplamente utilizada como método de imagem funcional para caracterização de LH²⁶. No entanto a PET-FDG superou a cintilografia com Gálio devido a algumas vantagens importantes. A PET apresenta maior sensibilidade e especificidade que a cintilografia com Gálio no estadiamento em linfomas^{27,28}. Além de apresentar melhor resolução energética, espacial e consequentemente imagens de melhor qualidade, de mais fácil interpretação do que as imagens da cintilografia com Gálio-67. Apesar do custo da cintilografia com Gálio ser menor do que a PET, o menor tempo para realização da PET (cerca de 20 minutos *versus* 48 horas), é um importante aspecto prático que deve ser considerado. Além disso, a exposição cumulativa às radiações da PET é inferior a de Gálio-67, de particular importância em avaliações que sejam imprescindíveis em pacientes gestantes ou crianças, e em avaliações seriadas de acompanhamento.

Paul²⁹ em 1987 foi o primeiro a relatar a captação anormal de FDG em cinco pacientes com LNH utilizando uma gama-câmara convencional. Quatro anos após, em 1991, Okada e cols³⁰ e Leskinen-Kallio e cols³¹ demonstraram a correlação entre o grau de captação de FDG em pacientes com LNH, com o grau de malignidade e atividade proliferativa tumoral. Posteriormente, diversos outros autores confirmaram estes achados em pequenas séries de casos posteriormente. Em 1994, Newman²² confirmou os excelentes resultados da PET na avaliação de uma população mista de pacientes com linfoma (11 LNH e cinco LH).

No decorrer da década de 90, inúmeros trabalhos foram publicados indicando a superioridade da PET-FDG na avaliação dos pacientes com linfoma, em relação aos outros métodos de imagem^{28,29,31-42}. Como já dito, a vantagem do PET Scan sobre os outros métodos anatômicos reside no fato dos critérios PET-FDG para malignidade não serem baseados apenas em alterações morfológico-anatômicas, mas também na atividade metabólica tecidual. As células tumorais apresentam atividade metabólica bastante aumentada quando comparadas às células normais, tornando-se facilmente detectadas pela PET-FDG. No entanto como a FDG avalia a atividade glicolítica e não é específica para células neoplásicas, nos casos onde ocorre um aumento do consumo de glicose também apresentam concentração aumentada de FDG, como processos inflamatórios e infecciosos. A Figura 1 mostra o estadiamento inicial de quatro pacientes do estudo, cada um representando um dos estádios de doença pela PET-FDG.

É importante ressaltar que apenas cerca de 2% das massas linfomatosas em LH correspondem a tumor em si, sendo o restante decorrente do processo inflamatório desencadeado pelas células neoplásicas. Assim, é fundamental realizar a PET antes do início de qualquer tratamento, inclusive antes da administração de corticóides que reduz drasticamente a atividade metabólica do processo inflamatório associado ao linfoma.

Figura 1 - Estadiamento inicial com PET-FDG. Nota-se concentração de FDG em órgãos de acúmulo fisiológico como miocárdio e sistema pielocalicial. **A** – paciente portador de LH, estágio clínico I onde nota-se comprometimento de apenas um sítio linfonodal no mediastino (seta azul). **B** - paciente portador de LH estágio clínico II, notando-se comprometimento linfonodal no mediastino e peri-hilar bilateral (seta azul). **C** - paciente portador de LH, estágio clínico III com comprometimento em cadeias cervicais, mediastino (seta azul), axila esquerda e baço (seta vermelha). **D** - paciente portador de LH, estágio clínico IV com comprometimento em múltiplas cadeias linfonodais, mais evidentes no abdome, baço (seta vermelha), além de extensa infiltração em medula óssea (seta azul)

Nosso grupo, no maior estudo de pacientes com LH no Brasil, avaliou o papel da PET-FDG no estadiamento de 82 pacientes com LH (artigo na íntegra no anexo 1)⁴³. A PET-FDG apresentou excelentes resultados em

termos de sensibilidade e especificidade na detecção de LH tanto em cadeias linfonodais quanto nos órgãos extranodais. Além dos resultados superiores da PET em relação à TC, a PET indicou ainda acometimento de doença na medula óssea em 100% dos pacientes com biópsia de medula óssea positiva para LH. Sugeriu também acometimento de medula óssea em outros quatro pacientes com biópsia negativa sendo que três destes tiveram a confirmação de doença em atividade por ressonância magnética e/ou biópsia no local indicado pela PET. Tendo em vista que no Brasil a incidência de estádios avançados é expressivamente maior em relação aos países da Europa e América do Norte, questionou-se a realização da PET-FDG, um exame dispendioso, na avaliação de uma população já sabidamente de estágio avançado pelos métodos convencionais. No entanto, mesmo assim observou-se um número expressivo de mudança de estágio dos pacientes quando a PET foi incorporada ao estadiamento convencional, na ordem de 31%, sendo que 20% mudaram para estágio mais avançado e 11% foram definidos como estádios mais precoces. Ainda, caso fosse incorporada na prática clínica, a PET-FDG apresentaria impacto significativo na conduta terapêutica, resultando em mudança de tratamento em 15% dos pacientes.

A PET-FDG tem papel importante no estadiamento e reestadiamento de pacientes com LH, além de influenciar substancialmente na estratificação de risco e a conduta em pacientes com LH.

1.5 Fatores prognósticos

Desde a segunda metade do século XX, inúmeros fatores foram identificados como relacionados ao prognóstico no LH. Nas décadas de 40 e 50 Peters⁴⁴ e Rosenthal⁴⁵ demonstraram que certos fatores demográficos (como sexo masculino, idade acima dos 45 anos ao diagnóstico), assim como extensão de acometimento de doença, presença de sintomas sistêmicos e aspectos histológicos estavam relacionados com prognóstico pior.

Nas décadas seguintes, com a evolução dos estudos fisiopatológicos em LH, evidenciou-se a importância prognóstica de alterações inflamatórias mediadas pela liberação de citocinas com reflexos laboratoriais deste estado inflamatório como: aumento na velocidade de hemossedimentação (VHS), presença de anemia, alteração nos níveis de albumina sérica e anormalidade no número de leucócitos no sangue periférico; estavam relacionadas como fatores independentes de pior prognóstico por diversos autores⁴⁶⁻⁴⁸.

Devido à multiplicidade de fatores prognósticos descritos, em 1998 o *Internacional Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease* desenvolveu um índice, denominado Índice Prognóstico Internacional (IPI)⁴⁹ em um estudo multicêntrico que incluiu 5.141 pacientes. Foram avaliadas 19 características clínicas e laboratoriais e após análise multivariada, sete fatores independentes de mau prognóstico foram identificados: sexo masculino, idade maior que 45 anos, estágio clínico IV, presença de

sintomas B, albumina sérica menor que 4,0 g/dL, hemoglobina menor que 10,5 g/dL, leucócitos acima ou igual a 15.000/mm³ e linfócitos abaixo de 600/mm³.

Cada um destes fatores representa um ponto na escala de risco, portanto a quantidade de fatores de mau prognóstico ao diagnóstico define o índice de cada paciente. Quanto maior o índice, pior o prognóstico. A forma mais utilizada do IPI divide os pacientes basicamente em dois grupos de risco definidos como baixo risco (presença de até dois fatores) e alto risco (presença de três ou mais fatores). A comparação dos dois grupos demonstrou que o grupo de baixo risco apresentava sobrevida em cinco anos de 86%, enquanto que no grupo de alto risco a sobrevida era de 70%. Devido ao seu poder discriminatório, o IPI passou a ser utilizado para a definição do prognóstico dos pacientes com LH, de especial importância nos pacientes com estágio avançado de doença.

Uma das limitações deste índice é o fato de que apenas 7% dos pacientes enquadram-se na categoria de pior prognóstico, e ainda assim apresentam uma sobrevida global superior a 50%⁴⁹. Por este motivo, diversos estudos estão em curso na tentativa de identificar fatores biológicos que permitam aumentar o poder discriminador do IPI e de outras formas de avaliação.

Nos pacientes com LH em estádios iniciais, por meio de uma série de estudos prospectivos, a Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC)⁵⁰ identificou os pacientes com bom

prognóstico como aqueles com: ausência de grande massa mediastinal, VHS < 50mm e sem sintomas B ou VHS < 30 mm com sintomas B e no máximo 3 sítios linfonodais acometidos. O Grupo de Estudo Alemão do Linfoma de Hodgkin (GHSG)⁵¹ identificou pacientes com bom prognóstico com fatores semelhantes ao EORTC, sendo: ausência de grande massa mediastinal, VHS < 50 mm e sem sintomas B ou VHS < 30mm com sintomas B, idade < 50 anos, nenhuma doença extraganglionar, no máximo dois sítios linfonodais, envolvimento esplênico difuso ou mais de cinco lesões focais. Os pacientes em estádios iniciais podem ainda ser separados em dois grupos de prognóstico distinto: LH precoce de baixo risco - estádios I e II sem fatores prognósticos adversos - e LH precoce de alto risco - estádios I e II com um ou mais fatores de mau prognóstico.

1.6 Tratamento

No passado LH era uma patologia incurável e invariavelmente letal. Até os anos 40, cerca de 50% dos pacientes diagnosticados com LH morriam em até seis meses. Atualmente cerca de 80% dos pacientes com LH ficam curados em consequência dos avanços científicos que ocorreram nas últimas décadas^{52,53}.

A intensidade do tratamento varia de acordo com o estadiamento e os fatores prognósticos. Nos estádios iniciais (I e II) com fatores prognósticos favoráveis são realizadas terapias menos intensas, visando diminuir a toxicidade relacionada ao tratamento^{50,54,55}. Por outro lado, nos estádios

avancados (III, IV) com fatores prognósticos desfavoráveis são introduzidos esquemas mais agressivos com o objetivo de aumentar a chance de cura⁵⁶⁻⁵⁸. Atualmente, as principais modalidades terapêuticas são a quimioterapia (QT) e radioterapia (RT), frequentemente utilizadas em combinação. O esquema quimioterápico mais comumente utilizado é o ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina). Todos os fármacos são administrados por via endovenosa no 1º e 15º dia, em ciclos de 28 dias.

Nos pacientes com LH com doença localizada (estádio I) pode-se realizar apenas radioterapia com intenção curativa. Nos pacientes com doença “*bulky*” a RT pode ser realizada no local acometido após o tratamento quimioterápico. Entretanto ainda não há consenso sobre esta forma de abordagem.

Para os pacientes que apresentam recidiva ou doença refratária, o tratamento de escolha é a QT em altas doses, seguida de transplante autólogo de células progenitoras. Em casos selecionados a RT pode ser realizada ao término da QT em altas doses.

1.7 Eficácia *versus* toxicidade

É importante ressaltar que os avanços na terapia e o aumento da taxa de sucesso terapêutico nos pacientes com LH, tipicamente adultos jovens, permitiram que estes pacientes fossem acompanhados por um período de

tempo maior que o habitual para pacientes oncológicos⁵⁹. Nesse contexto de maior expectativa de vida, a toxicidade relacionada ao tratamento adquire importância ainda maior. Hope⁶⁰, em 1997, descreveu a evolução de 2.498 pacientes que receberam tratamento para LH em Stanford no período de 1960 a 1995, acompanhados para avaliação de recidiva e complicações relacionadas ao tratamento. Demonstrou que LH é a principal causa de morte durante os primeiros 15 anos após o tratamento. No entanto, uma proporção não desprezível dos pacientes morre nestes primeiros 15 anos em consequência do próprio tratamento, principalmente de outras neoplasias e complicações cardiovasculares (outros estudos confirmam esses achados, destacando-se as leucemias agudas e mielodisplasias, cujo risco é de dez a oitenta vezes maior nos indivíduos tratados do que na população geral. A incidência cumulativa de leucemia pode variar de 1,4% a 4,1%⁶¹⁻⁶⁴).

Passados 15 anos após o tratamento o risco de mortalidade por LH, segundo Hope⁶⁰, foi de 17% e aumentou muito pouco após esse período; já o risco de mortes de outras causas após 15 anos de tratamento também foi de 17%, no entanto houve um aumento considerável da mortalidade após 15 anos. Ou seja, embora os pacientes que sobrevivam mais de 15 anos após o tratamento apresentem mortalidade estável por LH, a mortalidade em decorrência da toxicidade do tratamento continuará crescendo, destacando-se segundas neoplasias, com predomínio de tumores sólidos de mama e tireóide (Figura 2).

Figura 2 - Risco de mortalidade por linfoma (curva 1) ou por outras causas (curva 2) entre os 2498 pacientes tratados por LH na Universidade Stanford entre 1960 e 1995. Adaptado de Hope⁶⁰

Mesmo com o acompanhamento clínico já atingindo trinta anos após o tratamento, estas curvas não mostram sinal de redução na mortalidade por outras causas⁶¹⁻⁶³. Outros efeitos colaterais não letais, em particular a indução de infertilidade permanente, também têm grande impacto na população jovem. Boa parte destes efeitos é atribuída ao uso de medicamentos com potencial oncogênico, dentre eles a mostarda nitrogenada e alquilantes, como a procarbazina e o etoposide. Além disso, doses elevadas de radioterapia em campos estendidos, que foi padrão de tratamento durante quase duas décadas, parece potencializar o risco de carcinogênese, sendo que adolescentes que receberam irradiação torácica apresentaram um risco de câncer de mama 56 vezes maior do que a população geral^{65,66}.

Por outro lado, sabe-se que cerca de 20% dos pacientes com LH não são curados com tratamento de primeira linha e estima-se que um número semelhante de pacientes seja supertratado. Com isso, a controvérsia atual da abordagem terapêutica do LH gira em torno deste dilema fundamental entre a eficácia e a toxicidade das diversas opções de tratamento disponíveis^{51,67,68}. O IPI, como já dito, é sem dúvida uma ferramenta que pode ser utilizada na avaliação do prognóstico, no entanto uma diferença tão pequena entre os grupos de alto e baixo risco na sobrevida livre de progressão em cinco anos, de apenas 16% não permite a sua utilização para decisão de tratamento baseado no risco do IPI do paciente individualmente.

1.8 Avaliação de resposta terapêutica

A resposta tumoral é um conceito fundamental em oncologia clínica, mas talvez seja um dos menos compreendidos. A necessidade de se classificar os tumores considerando a boa resposta ou não à terapia é uma consequência direta da compreensão limitada da biologia tumoral. Em essência, a resposta tumoral descreve o fenômeno no qual alguns pacientes se beneficiam de um tratamento particular, enquanto outros, apesar das características clínicas e histopatológicas aparentemente idênticas, não. Portanto, existem diferenças biológicas relevantes entre estes tumores que ainda não são compreendidas e que só se manifestam quando tratamentos específicos são administrados. O acompanhamento da resposta à terapia é consequentemente crucial na oncologia clínica⁶⁹.

A prova definitiva da eficácia de determinada terapia é a melhora dos sintomas clínicos e o aumento da sobrevida. Contudo, os métodos de imagem normalmente utilizados para avaliar os efeitos da terapia são uma alternativa mais precoce e mais objetiva. Atualmente os critérios de resposta são baseados principalmente nas alterações morfológicas das lesões, avaliadas pela TC ou outros métodos de imagem.

Em 1999, o grupo multidisciplinar *Internacional Workign Group* (IWG) convocado pelo *National Cancer Institute* publicou diretrizes para avaliação da resposta em LNH⁷⁰. Os critérios da IWG se tornaram o padrão mais aceito para avaliação da resposta em LNH e foram posteriormente estendidos também para avaliação em LH. A uniformização da classificação das respostas segundo os critérios da IWG permitiu uma melhor comparação entre os ensaios clínicos em LH e LNH, de modo bastante semelhante à classificação da *World Health Organization*⁷¹ (WHO) e *response evaluation criteria in solid tumors*⁷² (RECIST) em tumores sólidos.

Embora os critérios da IWG sejam baseados principalmente na avaliação da TC, também são consideradas as informações de biópsia de medula óssea, parâmetros clínicos e bioquímicos, conforme descritos resumidamente na Tabela 3. Destaca-se na avaliação da TC o conceito de soma do produto dos maiores diâmetros (aferição bidimensional) em vez de medidas de um único eixo que são comumente utilizados nos tumores sólidos (RECIST). A redução bidimensional de 50% corresponde aproximadamente a uma redução de 30% em um único eixo. Embora a

classificação de resposta da IWG tenha sido extremamente útil na padronização da resposta ao tratamento, seus critérios apresentam limitações. As principais críticas são a (1) pouca importância relevada à doença extranodal; e (2) a indefinição de presença ou ausência de doença em um número considerável de pacientes classificados como resposta completa não confirmada (CRu) ou resposta parcial (PR). Sabe-se que quase 60% dos pacientes apresentam massa residual, mas apenas cerca de 20% delas apresentam doença em atividade^{73,74}. Em relação a essa incerteza diagnóstica, o alto custo e o risco clínico associado ao grande número de exames consecutivos de TC ao se adotar uma conduta expectante ou de biópsias desnecessárias em boa parte dos pacientes com massa residual necessitam ser reavaliados.

Os critérios de resposta tumoral baseados em exames de caracterização morfológica foram aperfeiçoados por mais de 25 anos, no entanto as limitações fundamentais persistem^{72,75,76}. A variabilidade inter-observador na aferição das dimensões das lesões tumorais é alta pelas dificuldades na determinação dos limites do tumor e dos tecidos circunjacentes⁶⁹. Além disso, a CT é imprecisa na diferenciação de tumor viável e tecido necrótico ou fibrose. Assim, a resposta pode ser subestimada à CT. Inversamente, se a redução tumoral for expressiva, porém seguida de crescimento rápido, a TC pode superestimar os efeitos benéficos de um tratamento. Por fim, a TC é limitada na caracterização da resposta em tumores que não mudam de tamanho durante a terapia. Como a taxa de crescimento tumoral é muito variável, a ausência de modificações nas

dimensões das lesões após algumas semanas de terapia pode representar um efeito de drogas, mas também pode indicar um tumor de crescimento lento que não foi afetado pela terapia aplicada.

Portanto, com a necessidade de alternativas mais precisas para avaliação de resposta à terapia, a abordagem qualitativa e semiquantitativa da resposta baseada em critérios metabólicos apresentaram-se como uma alternativa bastante promissora.

Tabela 3 - Critérios IWG para avaliação da resposta em linfoma

Critério	Descrição
Resposta completa (CR)	Desaparecimento completo de todas as lesões detectadas à TC com linfonodos anteriormente envolvidos com dimensões maiores que 1,5 cm em seu maior diâmetro axial regredindo a menos de 1,5 cm, e linfonodos entre 1 e 1,5 cm regredindo a menos de 1 cm. Além disso, a resolução dos sintomas relacionados à doença, a normalização dos parâmetros bioquímicos e biópsia de medula óssea normal.
Resposta completa não confirmada (CRu)	Corresponde aos critérios de CR, mas com uma massa residual maior de 1,5 cm no maior diâmetro axial que tenha regredido mais de 75% na soma dos produtos dos maiores diâmetros.
Resposta parcial (RP)	Redução de pelo menos 50% da soma do produto dos maiores diâmetros das seis maiores lesões, sem qualquer aumento no tamanho dos outros e sem novas lesões detectadas. Nódulos hepáticos e esplênicos também devem ter apresentado redução em pelo menos 50% na soma dos produtos dos maiores diâmetros.
Doença estável (DP)	Com resposta inferior a uma RP, mas sem doença progressiva.
Doença progressiva (DP)	Mais de 50% de aumento na soma do produto dos maiores diâmetros de qualquer lesão previamente conhecida, ou o surgimento de qualquer nova lesão durante ou ao término da terapia.
Recidiva de doença (RD)	O aparecimento de qualquer nova lesão ou aumento no tamanho em pelo menos 50% das lesões previamente conhecidas ou lesões em pacientes que alcançaram RC ou CRu.

Os primeiros estudos utilizando FDG com imagens estáticas para avaliação da resposta terapêutica foram publicados há mais de 20 anos⁷⁷. No início da década de 90 outros estudos sugeriram que a avaliação da resposta por critérios metabólicos poderia ser mais precoce que a avaliação baseada em critérios morfológicos e a cintilografia com Gálio⁷⁸⁻⁸⁰.

Assim, muitos estudos sobre o acompanhamento do tratamento com PET-FDG foram publicados. Com a disseminação da tecnologia PET e sua disponibilidade na prática clínica, houve um grande interesse no uso de avaliação de resposta à PET para o manejo do paciente e em ensaios clínicos. Juweid e cols⁸¹ investigaram a integração dos resultados da PET com os critérios IWG. Em uma análise retrospectiva de 54 pacientes com LNH agressivo, a comparação entre apenas os critérios IGW e os critérios IGW combinados com a PET-FDG demonstrou apenas 61% de concordância na classificação da resposta. Os pacientes com PET-negativa foram classificados como RC, enquanto paciente com PET-positiva foram classificados como doença estável ou resposta parcial pelos critérios da TC. Um número substancialmente maior de pacientes foi classificado como resposta completa (RC) quando a PET foi incorporada ao sistema de classificação (35/54 vs 17/54). A utilização da PET na classificação também discriminou melhor os pacientes com RC/RCu e RP: a sobrevida livre de progressão em dois anos foi de 91% para RC e 42% para RP segundo a classificação PET+IGW e de 88% e 68% respectivamente no grupo classificado apenas com IGW.

No Brasil, nosso grupo avaliou 127 pacientes com HL (Cerci e cols⁸² Anexo 2). Após o término do tratamento os pacientes foram reestadiados segundo os critérios da IGW. Os 50 pacientes em CRu e RP foram submetidos à PET-FDG. Pacientes com PET-negativa foram acompanhados clinicamente e aqueles com PET-positiva foram submetidos à biópsia. A sensibilidade, especificidade, o valor preditivo positivo e negativo da PET-FDG foi de 100%, 92,0%, 92,3% e 100% (acurácia de 95,9%). O custo da estratégia de reestadiamento sem PET seria de \$ 350.050 e de \$283.235 com a PET incorporada nesse cenário de reestadiamento, economizando 19%. Dadas as probabilidades observadas, apesar de seu custo a PET-FDG é altamente rentável e reduziria os custos para o programa de saúde pública no Brasil.

Com a finalidade de se incorporar esses avanços da PET, em fevereiro de 2007, o Projeto de Harmonização Internacional do Grupo Internacional de Critérios de Resposta⁷⁰ publicou um consenso estabelecendo critérios bem definidos de resposta à QT em pacientes com LH e LNH levando em conta os resultados da PET, citometria de fluxo e imunohistoquímica, permitindo assim que futuramente os trabalhos possam ser comparados e metanálises confiáveis possam ser realizadas.

Este consenso recomenda (1) a realização de PET no estadiamento de todos os pacientes com linfoma, porém não sendo mandatário, tendo em vista os custos e disponibilidade do método. (2) No momento da formulação do consenso, a realização da PET após um ou dois ciclos de QT deve se

restringir a estudos clínicos, já que ainda não foram apresentados resultados consistentes em relação à mudança de tratamento baseados nas informações da PET realizada durante a QT. (3) PET é essencial na avaliação após o tratamento de LNH difuso de células B e LH para definição de resposta completa. Nos pacientes com outros tipos de linfoma, recomenda-se a PET após o tratamento para definição de resposta completa somente se for demonstrado que o paciente apresentava lesões ávidas ao FDG previamente ao tratamento (PET de estadiamento).

Segundo o consenso, a avaliação da PET é realizada levando-se em conta critérios de análise visual, sendo a análise semi-quantitativa com SUV desnecessária. Resumidamente, um exame positivo é definido quando se observa uma captação focal ou difusa mais intensa que a captação de fundo em uma localização incompatível com captação normal fisiológica, sem um valor definido de corte do SUV. Exceto em áreas de captação discreta e difusa em regiões de massas tumorais de moderada à grande extensão (*bulky*) com captação menos intensa que a concentração de fundo no mediastino; nódulos hepáticos ou esplênicos com 1,5cm, com captação menor que o tecido circundante (do fígado ou do baço); e aumento difuso da captação em medula óssea até quatro semanas após o tratamento. Critérios específicos para nódulos pulmonares baseados no tamanho das lesões também foram definidos.

Como a incidência de doenças inflamatórias é mais frequente nesta população e podem ser causa de falso-positivos, correlação clínica e

eventualmente anatomopatológica, se faz necessária em casos de PET-positiva após o término do tratamento. A padronização da resposta proposta pelo consenso facilita a realização de meta-análises futuras, levando-se em conta a dificuldade de se avaliar grandes grupos de pacientes pela relativa raridade do LH.

Com os excelentes resultados da PET-FDG na avaliação ao término da terapia, postulou-se a hipótese de se utilizá-la para avaliação de resposta precoce. A captação de FDG é relacionada à capacidade proliferativa e ao número de células tumorais viáveis. A terapia efetiva, resultando em morte celular ou redução na capacidade proliferativa tumoral, reduz a captação de FDG tornando-o um excelente marcador de resposta terapêutica. Vários estudos de PET-FDG após 1-3 ciclos de QT para LH têm demonstrado que as alterações metabólicas apresentam excelente valor preditivo da resposta ao tratamento final e sobrevida livre de progressão⁸³⁻⁸⁷.

1.9 Avaliação de resposta terapêutica precoce

Vários estudos com população mista de LNH e LH analisaram o papel da PET na avaliação da resposta precoce à QT. Mas apenas em 2005 Hutchings e cols⁸³ do Guy's e Hospital Saint Thomas, Londres, em uma análise retrospectiva investigaram a resposta precoce à PET em 85 pacientes com LH após dois ou três ciclos de QT (ABVD, MOPP ou MOPP/ABV). Na maioria dos estudos anteriores, os autores utilizaram a ausência de atividade metabólica de uma lesão que concentrava FDG

previamente, ou a redução da sua intensidade a não mais do que a atividade de fundo, ou do “pool” sanguíneo, para denotar uma resposta metabólica completa. No entanto, neste estudo, foi incluída a categoria de captação residual mínima (*minimal residual uptake* - MRU) nos casos em que apenas uma captação de FDG de grau discreto em pequena área foi observada, sendo improvável que esta concentração representasse atividade tumoral. Esta categoria foi considerada como RC para efeitos de análise estatística. Após dois ou três ciclos de QT, 63 (74%) pacientes apresentaram PET-negativa, nove (11%) pacientes apresentaram MRU e 13 (15%) pacientes apresentaram PET-positiva. Três pacientes com PET-negativa e um paciente do grupo MRU apresentaram recidiva. Já no grupo de pacientes com PET-positiva, nove pacientes apresentaram falha de tratamento e dois foram a óbito. As análises de sobrevida mostraram associação altamente significativa entre a PET precoce e a sobrevida livre de progressão ($p < 0,0001$) e sobrevida global ($p < 0,03$). Apenas dois dos sete pacientes com estágio precoce e PET-positiva apresentaram falha de tratamento, enquanto todos os pacientes com estágio avançado e PET precoce positiva apresentaram falha de tratamento em até dois anos. Os autores concluíram que a PET precoce é um forte preditor independente para sobrevida livre de progressão e sobrevida global principalmente em pacientes com LH em estágio avançado.

Em 2006, Hutchings e cols⁸⁴ em um estudo multicêntrico, investigaram o valor prognóstico da PET na avaliação de resposta precoce em 77 pacientes com LH após dois ciclos de QT, sendo utilizado

principalmente ABVD, mas também outros esquemas como ABV/MOPP, ABVD/COPP, BEACOPP escalonado (bleomicina, etoposide, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, procarbazina, prednisona). Após dois ciclos de QT, 58 (75%) foram classificados como PET2-negativa, 3 (4%) PET2 MRU (considerados negativos) e 16 (21%) pacientes com PET2-positiva. Até o momento da última consulta de seguimento, 11 dos 16 pacientes com PET2-positiva apresentaram progressão de doença e dois pacientes vieram a óbito. Apenas três dos 61 pacientes com PET2-negativa apresentaram progressão e todos estavam vivos na última consulta de acompanhamento. A PET precoce apresentou correlação significativa com a sobrevida livre de progressão ($p < 0,0001$) e sobrevida global ($p < 0,01$). Para a predição de sobrevida livre de progressão, a PET foi tão exata após dois ciclos como a PET realizada após quatro ciclos ou ao término do tratamento, e foi superior à avaliação da TC em todos estes momentos. Os autores verificaram que tanto a avaliação visual quanto a resposta baseada no *maximum standard uptake value* – SUVmax – uma medida quantitativa de concentração da FDG apresentavam significado prognóstico. Um SUVmax de 4 como corte apresentou ponto ótimo de equilíbrio entre sensibilidade e especificidade para a predição de progressão. No entanto, a análise visual da PET apresentou informações prognósticas mais úteis (HR 43,82, $p < 0,0001$) do que as informações correspondentes ao SUV (HR 1,131, $p < 0,001$).

Resultados semelhantes foram descritos por Gallamini e cols⁸⁶ na avaliação de 108 pacientes com diagnóstico de LH em estádios considerados por avançados (estádio II com fatores prognósticos

desfavoráveis ou estágio IIB a IVB). A maioria dos pacientes foi submetida à QT com ABVD, porém alguns pacientes foram tratados com COPP/EBV/CAD. Oitenta e oito pacientes apresentaram RC por imagem convencional, 20 pacientes apresentaram progressão de doença durante o tratamento ou em até seis meses após o diagnóstico de RC e um paciente recidivou. A PET2 foi positiva em 20 pacientes dos quais 17 evoluíram durante o tratamento, uma recidiva e dois permaneceram em RC. Em contrapartida, 85/88 (97%) dos pacientes com uma PET2-negativa permaneceram em RC e três apresentaram resistência ou recidiva precoce após o término da QT. Assim, o valor preditivo positivo da PET2 para a recidiva foi de 90% e valor preditivo negativo de 97%. A sensibilidade, especificidade e acurácia da PET2 foram 86%, 98% e 95%, respectivamente. A probabilidade de sobrevida livre de doença em dois anos da PET2-negativa e positiva foi de 96% e 6%, respectivamente (log rank test = 116,7, $p < 0.01$).

Os pacientes com estágio avançado de HL destes dois estudos foram agrupados e acrescidos de mais 97 casos novos atingindo uma coorte de 260 pacientes⁸⁷. Nestes pacientes o valor prognóstico da PET2 foi muito superior ao IPI, com prognóstico pior para os pacientes com PET2-positiva independentemente do alto ou baixo risco segundo o IPI. Da mesma forma pacientes com PET2-negativa apresentaram sobrevida excelente independente do IPI.

Estudos recentes têm apresentado questionamentos em relação à possibilidade do valor preditivo positivo da PET2 ser menor em pacientes tratados com regime de terapia mais intensa como BEACOPP escalonado (bleomicina, etoposide, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, procarbazina, prednisona) do que em pacientes tratados com ABVD^{88,89}. Assim torna-se mais importante a avaliação de pacientes submetidos ao mesmo tipo de tratamento de forma padronizada.

2 OBJETIVOS

---

1. Avaliar o valor prognóstico dos resultados da PET-FDG após dois ciclos de ABVD na sobrevida livre de eventos em três anos nos pacientes brasileiros com LH.
2. Comparar os fatores prognósticos clínicos e laboratoriais com a PET-FDG após dois ciclos de ABVD na determinação da sobrevida livre de eventos em três anos nos pacientes brasileiros com LH.
3. Avaliar o valor prognóstico da PET-FDG após dois ciclos de ABVD na determinação da sobrevida livre de eventos em três anos nos subgrupos de pacientes portadores de LH de IPI de baixo e alto risco.
4. Avaliar o valor prognóstico da PET-FDG após dois ciclos de ABVD na sobrevida livre de eventos em três anos nos subgrupos de pacientes portadores de LH com estágio precoce e avançado.
5. Avaliar o impacto da redução do SUVmax da PET2-positiva em relação à PET0 nos pacientes com e sem falha de tratamento.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Este estudo prospectivo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Foram incluídos 115 pacientes consecutivos do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo com diagnóstico recente, comprovado por biópsia, de LH clássico, no período de agosto de 2005 a dezembro de 2007.

Todos os pacientes obtiveram explicações, pelos pesquisadores principais, de todas as etapas da pesquisa e foram orientados a ler e assinar o termo de consentimento livre e informado (Anexo 3). Os critérios de exclusão foram gravidez e diabetes mellitus não controlada.

3.2 Estadiamento inicial

Baseado nas avaliações realizadas ao momento do diagnóstico, os pacientes foram estadiados segundo os critérios de Ann Arbor modificados em Cotswolds em quatro estádios: I a IV (Tabela 2). Todos os pacientes foram avaliados com história clínica, exame físico, TC de pescoço, tórax,

abdome e pelve com contraste administrado por via oral e intravenosa (TC0), PET-FDG (PET0) e biópsia bilateral de cristas ilíacas.

3.3 Avaliação prognóstica

O IPI de cada paciente foi definido de acordo com a presença dos seguintes fatores independentes associados a prognóstico desfavorável: sexo masculino, idade maior que 45 anos, estágio clínico IV, albumina sérica menor que 4,0 g/dL, hemoglobina menor que 10,5 g/dL, leucócitos acima ou igual a 15.000/mm³ e linfócitos abaixo de 600/mm³. Sendo que a presença de cada um destes fatores representa um ponto na escala de risco, foram considerados como baixo risco aqueles pacientes com IPI de 0 a 2 e alto risco aqueles com IPI de 3 a 7.

3.4 Desenho de estudo

Após dois ciclos de quimioterapia com ABVD os pacientes foram submetidos à PET (PET2) antes de iniciar o terceiro ciclo de QT, preferencialmente no dia anterior à primeira etapa do terceiro ciclo de quimioterapia. Após quatro ciclos de ABVD e ao término de todos os ciclos de ABVD programados, todos os pacientes foram submetidos à avaliação com TC da região cervical, tórax, abdome e pelve com contraste por via oral e intravenoso.

3.5 PET-FDG

Imagens PET de corpo inteiro foram adquiridas 60 minutos após a administração intravenosa de 296 - 444 MBq (8-12mCi) do FDG. As imagens foram adquiridas utilizando modo de aquisição 2D em PET Advance GE (GE Advance, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, EUA), com correção de atenuação utilizando fontes de Germânio-68.

Dois médicos nucleares com título de especialista em medicina nuclear analisaram visualmente, de forma independente, as imagens da PET2, correlacionando com os achados da PET0. Os resultados da PET2 foram classificados de acordo com os critérios propostos por Gallamini⁸⁷. PET2-negativa foi definida como ausência qualquer área de concentração patológica de FDG, incluindo todos os sítios de concentração anormais observados na PET0. Considerou-se PET2-positiva quando observado presença de captação de FDG de grau moderado ou acentuado que não pode ser atribuída a biodistribuição fisiológica. PET2 com mínima captação residual (MRU) foi definida como captação de FDG discreta com concentração menor, igual ou discretamente aumentada em relação à concentração das estruturas do mediastino.

O SUVmax foi calculado para os pacientes com PET positivo e MRU em regiões de interesse representando áreas com aumento de concentração de FDG em regiões linfonodais e órgãos extranodais nos cortes transaxiais. As regiões de interesse foram normalizadas para a dose de injeção e da superfície corporal, sendo registrado o valor máximo no voxel/voxels em

cada região ou órgão com concentração anormal de FDG. Foi utilizado o valor máximo para minimizar os efeitos de volume parcial e aumentar a reprodutibilidade das aferições.

Pacientes na PET2 com SUVmax entre 2,0 e 4,0 foram considerados coerentes como MRU. Pacientes com PET2 demonstrando MRU foram considerados PET2-negativas para a análise.

Foi calculada a porcentagem de redução da SUVmax nos pacientes com PET2-positiva, dividindo-se a SUVmax da PET2/PET0.

Interpretações diferentes entre os médicos nucleares que avaliaram a PET ocorreram em sete (6,7%) dos 104 pacientes, todos elas discordantes em relação a PET-MRU e PET2-positiva. Estes casos foram revisados e definidos em conferências de consenso entre os médicos nucleares, hematologistas e onco-hematologistas cegos aos dados clínicos dos pacientes, sendo ao final três considerados PET2-positiva e quatro PET-MRU (teste de Kappa de Cohen, $\kappa = 0,8$).

3.6 Tratamento

O esquema quimioterápico de primeira linha utilizado foi o ABVD (doxorubicina 25mg/m², bleomicina 10mg/m², vinblastina 6mg/m², dacarbazina 375mg/m²). Todos os fármacos foram administrados por via endovenosa no 1º e 15º dia, em ciclos de 28 dias. Todos os pacientes foram pré-medicados com cloridrato de ondansetron 8 mg e dexametasona 20 mg

para profilaxia de náuseas e vômitos decorrentes da quimioterapia. Ocorrendo neutropenia (inferior a $1.500/\text{mm}^3$) pós QT, associou-se profilaticamente fator estimulador de colônias de granulócitos humanos (filgrastima).

Pacientes com estágio I e II foram submetidos a quatro ou seis ciclos de ABVD. Pacientes com estágio III foram tratados com seis a oito ciclos de ABVD. Pacientes com estágio IV foram tratados com oito ciclos de ABVD. RT de campo envolvido foi incluída no tratamento de pacientes com estágio I e II e que realizaram quatro ciclos de QT e naqueles com presença de doença *bulky*, independente do seu estágio clínico.

3.7 Acompanhamento após tratamento de primeira linha

Após o tratamento de primeira linha, todos os pacientes foram reestadiados de acordo com *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma by the International Harmonization Project*⁷⁰. Os pacientes em remissão completa foram acompanhados com exame clínico, laboratorial e TC (pescoço, tórax, abdome e pelve com contraste por via oral e intravenoso) trimestralmente nos primeiros dois anos e semestralmente nos anos seguintes. Pacientes com suspeita da doença durante o seguimento foram submetidos à PET, aqueles com PET-positiva foram submetidos à biópsia do sítio de doença sugerido pela PET para confirmar a presença de HL. Pacientes com PET-negativa foram acompanhados clinicamente.

Já os pacientes que não apresentaram RC na avaliação após o término do tratamento, foram submetidos à PET-FDG (estudo relatado no anexo 2). Pacientes com PET-negativa foram acompanhados clinicamente seguindo o protocolo habitual de acompanhamento de pacientes em RC. Pacientes com PET-positiva foram submetidos à biópsia do sítio de doença indicada pela PET-FDG para avaliação anátomo-patológica.

3.8 Análise Estatística

O valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) foram calculados a partir dos resultados de pacientes com progressão, recidiva ou falha no tratamento de qualquer causa de 12 meses após a PET2. Um intervalo de confiança de 95% para o VPN foi calculado usando a aproximação normal à distribuição binomial. Kaplan-Meier⁹⁰ e análise do teste log-rank⁹¹ foram utilizados para comparar valores de sobrevida livre de eventos (SLE) nos subgrupos diferentes de pacientes.

Três anos de sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (OS) foram escolhidos como pontos finais. SLE foi definido como o tempo desde o diagnóstico até a falha do tratamento ou última consulta de acompanhamento. A falha foi definida como ausência de resposta completa após o tratamento de primeira linha, progressão de doença durante a terapia, recidiva ou morte. Os dados foram censurados nos pacientes vivos e livres de progressão/recidiva na última consulta de acompanhamento. OS foi definida como o tempo desde o diagnóstico até a morte por qualquer causa.

Os dados foram censurados se os pacientes permanecessem vivos na última consulta de acompanhamento. As curvas de sobrevida foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier. A associação entre fatores de prognóstico clínico (idade, sexo, estadiamento inicial, presença de sintomas B, presença de bulky, VHS, albumina, hemoglobina, contagem de linfócitos e IPI) e a probabilidade de falha do tratamento foi avaliado pelos testes de log-rank bem como análises de regressão univariada. Todas as análises foram realizadas usando SPSS versão 13,0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

4 RESULTADOS

4.1 Pacientes

Após o estadiamento inicial com o exame clínico, laboratorial, TC e PET, todos os 115 pacientes foram tratados com ABVD. Após dois ciclos de QT os pacientes foram submetidos a PET2. Sete pacientes morreram antes do término do tratamento de primeira linha e foram excluídos do estudo. Quatro pacientes não foram submetidos a PET2: um paciente não compareceu para o exame e três perderam a avaliação devido a problemas técnicos no equipamento ou no ciclotron.

Dos 104 pacientes avaliados 53% eram do sexo masculino e 83% tinham menos de 45 anos. Após dois ciclos de QT os pacientes foram submetidos a PET2. As demais características clínicas e laboratoriais dos 104 pacientes são mostradas na Tabela 4.

Tabela 4 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos 104 pacientes com LH avaliados

Características	n (%)
Idade	
Média	28 (13 - 82 anos)
Idade Categorizada	
≤ 45 anos	86 (82,7)
>45 anos	18 (17,3)
Sexo	
Masculino	55 (52,9)
Feminino	49 (47,1)
Tipo Histológico	
Rico em Linfócitos	11 (10,6)
Esclerose Nodular	59 (56,7)
Celularidade Mista	10 (9,6)
Depleção Linfocitária	3 (2,9)
LH Clássico não classificado	21 (20,2)
Estádio	
I	2 (1,9)
II	41 (39,4)
III	25 (24,0)
IV	36 (34,6)
Sintomas B	
Ausentes	38 (36,5)
Presentes	66 (63,5)
Bulky	
Presente	60 (57,7)
Ausente	44 (42,3)
VHS	
≤ 50	49 (47,1)
> 50	55 (52,9)
Albumina	
≥ 4,0	36 (34,6)
< 4,0	68 (65,4)
Hemoglobina	
≥ 10,5	75 (72,1)
<10,5	29 (27,9)
Leucócitos	
< 15000	91 (87,5)
≥ 15000	13 (12,5)
Linfócitos	
≥ 600	93 (89,4)
< 600	11 (10,6)
IPI	
Baixo Risco (0 a 2)	62 (59,6)
Alto Risco (3 a 7)	42 (40,4)

4.2 Resposta ao tratamento de primeira linha

Dos 104 pacientes avaliados, 93 (89,4%) apresentaram RC após o tratamento de primeira linha, entretanto 11 deles apresentaram recidiva confirmada por avaliação anátomo-patológica durante o seguimento médio de 36 meses (28 a 42 meses). Três pacientes apresentaram progressão de doença antes do término da QT e oito pacientes não atingiram RC. Considerando esses últimos e os 11 pacientes em RC que recidivaram, um total de 22 (21%) pacientes apresentaram falha ao tratamento de primeira linha. Todas as falhas do tratamento foram confirmadas por biópsia. Três pacientes que não entraram em RC morreram durante o seguimento devido a complicações de LH.

Na figura 3 apresentamos os resultados do tratamento de primeira linha.

Figura 3 - Resultados do tratamento de primeira linha

4.3 Resultados da PET-FDG

Após dois ciclos de ABVD, 62/104 (59,6%) pacientes foram considerados PET2-negativa (Figura 4), cinco deles apresentaram falha de tratamento com progressão de doença ou recidiva durante o seguimento (Figura 5). No momento da detecção da progressão ou na suspeita de recidiva à TC todos os pacientes foram submetidos à avaliação com PET e apresentaram PET-positiva. Um paciente PET2 negativo foi a óbito 30 meses após a QT, devido à complicação de LH recidivado.

Figura 4 - Paciente de 48 anos, do sexo masculino portador de LH com IPI 5. A imagem de *maxime intensity projection* (MIP) do estadiamento (A) demonstra estágio III com múltiplas áreas de acometimento linfonodal em cadeias cervicais, supra e infraclaviculares, axilas, mediastino, paraórtica, ilíacas e inguinal esquerda. Após 2 ciclos de ABVD, a imagem MIP da PET2 (B) mostra regressão completa com desaparecimento de todas as lesões observadas na PET0. O paciente permanece em RC até a última consulta de acompanhamento aos 36 meses

Figura 5 - Paciente de 24 anos, do sexo masculino portador de LH e IPI 2. Corte coronal da PET0 (A) demonstra múltiplas áreas de acometimento linfonodal, destacando-se *bulky* cervical à esquerda e à direita (seta), mediastino e abdome. Após dois ciclos de ABVD corte coronal da PET2 (B) demonstra desaparecimento de todas as lesões detectadas na PET0. Ao término da QT, o paciente persistiu com massa residual à TC, sendo submetido à nova avaliação com PET-FDG. A imagem MIP (C) demonstra doença em atividade na região cervical esquerda e direita (seta) sugestiva de LH em atividade, confirmado por biópsia de linfonodo cervical à esquerda. O paciente foi encaminhado para tratamento de segunda linha com QT de resgate, seguido de TMO

Doze (11,5%) pacientes apresentaram PET2 MRU com pequena área de grau discreto de captação de FDG não considerada representativa de doença maligna (Figura 6). Um destes pacientes apresentou recidiva durante o seguimento. Pacientes com PET2 MRU foram consideradas negativas para a análise estatística. Considerando o grupo PET2 MRU e PET2-negativa, um total de 74 pacientes (71,1%) foram considerados como estudos negativos, resultando em um valor preditivo negativo (VPN) de 91,8% da PET2.

Figura 6 - Paciente do sexo feminino com 47 anos, portadora de LH com IPI 3. As imagens coronais da PET0 de estadiamento (A) demonstram acometimento linfonodal extenso no mediastino (seta) e região supraclavicular esquerda. Após 2 ciclos de ABVD a paciente foi submetida à PET2, cujas imagens coronais (B) demonstram concentração acentuada do radiofármaco no miocárdio e redução importante na extensão e intensidade das lesões observadas à PET0, mas com persistência de pequena área focal de captação discreta de FDG no mediastino à direita da linha mediana (seta), com SUVmax de 3,0 considerada como MRU. A paciente estava em RC até a última consulta de acompanhamento após 29 meses do término do tratamento

Do grupo total de 104 pacientes, 30 (28,8%) pacientes apresentaram PET2-positiva (Figura 7) e 16 pacientes evoluíram ou recidivaram em três anos e foram submetidos à terapia de segunda linha com QT de resgate e TMO. Dois pacientes foram a óbito por sepse após a terapia de segunda linha. Em todos os pacientes com PET2-positiva que apresentaram falha de tratamento, o local da biópsia confirmando doença em atividade apresentava concentração aumentada de FDG na PET2. Treze pacientes com PET2-positiva não apresentaram evidências de doença no seguimento até a última consulta.

A sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e negativo da PET2 para falha de tratamento em 3 anos no grupo total de pacientes e subgrupos está representada na Tabela 5.

Tabela 5 - Sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e negativo no grupo total de pacientes, subgrupos de estágio precoce e avançado e IPI de alto e baixo risco

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Pacientes totais	72,2%	82,9%	53,3%	91,8%
Estádio precoce (I-II)	66,7%	86,5%	44,4%	94,1%
Estádio avançado (III-IV)	75,0%	80,0%	57,1%	90,0%
IPI baixo risco (0-2)	76,9%	83,7%	55,6%	93,2%
IPI alto risco (3-7)	66,7%	81,8%	50,0%	90,0%

Na figura 8 apresentamos os resultados da PET2.

Figura 7 - Paciente do sexo feminino com 26 anos, portadora de LH com IPI 3. A imagem MIP da PET0 de estadiamento (A) nota-se acometimento em múltiplas cadeias linfonodais, destacando-se bulky cervical bilateral, região supraclavicular esquerda (seta) e direita, mediastino e cavo axilar esquerdo, assim como acometimento no baço. Após 2 ciclos de ABVD a paciente foi submetida à PET2 (B) a imagem MIP demonstrou redução importante no número e intensidade das lesões observadas à PET0, mas com persistência de áreas focais com concentração aumentada de FDG na região supracavicular esquerda (seta) e mediastino. Ao término da QT com 8 ciclos de ABVD, a paciente apresentou massa residual à TC de controle e foi submetida à PET (C) cuja imagem MIP demonstrou progressão de doença em relação à PET2 com aumento no número e intensidade nas lesões em região cervical bilateral, supraclavicular esquerda (seta) e mediastino

Figura 8 - Resultados da PET2 nos pacientes com LH

4.4 Análises SUV

Na análise semiquantitativa dos 30 pacientes com PET2-positiva, a percentagem média na redução do SUVmax na PET2 em relação à PET0 foi de 41,7%. A percentagem média de redução SUVmax nos 16 pacientes com falha de tratamento de primeira linha foi de 44,6% (DP: 17%), enquanto para os 14 pacientes com uma PET2-positiva que permaneceram em RC a redução do SUVmax foi de 38,3% (DP: 18%), sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,24$).

Na figura 9 o gráfico apresenta os resultados da percentagem média na redução de SUV da PET2 em relação à PET0 (SUV_2/SUV_1) nos pacientes com PET2-positiva que apresentaram falha de tratamento e nos pacientes que permaneceram em remissão completa.

Na figura 10, a curva ROC da relação da SUV_2/SUV_1 nos pacientes com PET2-positiva que apresentaram falha de tratamento de primeira linha e nos que permaneceram em remissão completa. A análise da área sob a curva ROC (Figura 10) para determinar demonstrou como melhor ponto de corte de redução de SUV para a detecção de falha de tratamento, a redução maior de 57% (IC95%: 0,41-0,78; $p = 0,29$). Para esse ponto de corte os valores para sensibilidade e especificidade foram de 37,5% e 85,7%, respectivamente.

Figura 9 - Comparação da $SUV2/SUV1$ nos pacientes com PET2-positiva que apresentaram falha de tratamento e nos pacientes que permaneceram em remissão completa

Figura 10 – Curva ROC da redução de SUV entre a PET2 e PET0 nos pacientes com PET2-positiva que apresentaram falha de tratamento de primeira linha e nos que permaneceram em remissão completa

4.5 Sobrevida Global

Em uma mediana de acompanhamento de 36 meses (28 a 40 meses) foram observados três óbitos entre os 104 pacientes. Não foi possível estimar o tempo mediano de sobrevida global, pois ocorreram menos de que 50% dos óbitos durante o período do estudo. A probabilidade estimada de sobrevida global em 3 anos foi de 94,2%. A curva de Kaplan-Meier da sobrevida global está representada na Figura 11.

Figura 11- Sobrevida Global dos 104 pacientes avaliados

A análise univariada de todas as variáveis prognósticas avaliadas em apenas três eventos presentes demonstrou que a idade acima de 45 anos e o IPI de alto risco estiveram associados com uma pior sobrevida dos pacientes (Tabela 5). Devido à baixíssima incidência de óbitos foi impossibilitada a realização de análise multivariada da sobrevida global.

4.6 Sobrevida livre de eventos

Nos 104 pacientes avaliados ocorreram 22 eventos caracterizados como falha do tratamento de primeira linha. Não foi possível estimar a mediana de SLE, pois ocorreram menos de 50% de eventos durante o período do estudo. A probabilidade estimada de SLE em 3 anos foi de 74,2%. A curva de Kaplan-Meier da SLE está representada na Figura 12.

Figura 12- Sobrevida livre de evento em três anos dos 104 pacientes avaliados

A análise univariada da relação das variáveis prognósticas com a SLE em três anos demonstrou que apenas a PET2 está relacionada a um maior risco de ocorrência de falha de tratamento. A probabilidade estimada de SLE em 3 anos foi de 90,5 % no grupo PET-negativa e 53,4 % no grupo PET-positiva. Na figura 13, a representação das curvas de Kaplan-Meier da SLE segundo os resultados da PET2. Não houve associação significativa em relação à idade, sexo, estágio, bulky, presença de sintomas B, VHS, albumina, hemoglobina, contagem de leucócitos, contagem de linfócitos e IPI (Tabela 6).

Figura 13 - Sobrevida livre de eventos em relação ao resultado da PET2

Tabela 6 - Sobrevida Global e sobrevida livre de eventos segundo as variáveis prognósticas avaliadas

Características	Sobrevida Global em 3 anos (%)	p	Sobrevida livre de eventos em 3 anos (%)	p
Idade				
≤ 45 anos	97,7	0,01	77,6	0,82
> 45 anos	56,3		78,8	
Sexo				
Masculino	88,3	0,63	73,6	0,47
Feminino	95,6		84,2	
Estádio				
I / II	100,0	0,18	83,1	0,24
III / IV	87,0		76,7	
Sintomas B				
Não	97,1	0,15	88,3	0,4
Sim	77,8		74,4	
Bulky				
Presente	85,6	0,76	86,9	0,15
Ausente	97,6		73,4	
VHS				
≤ 50	95,9	0,59	82,5	0,22
> 50	87,2		76,0	
Albumina				
≥ 4,0	100,0	0,26	90,3	0,29
< 4,0	88,4		74,1	
Hemoglobina				
≥ 10,5	90,3	0,82	83,8	0,27
< 10,5	93,3		67,8	
Leucócitos				
< 15000	100,0	0,45	79,4	0,94
≥ 15000	89,8		76,0	
Linfócitos				
≥ 600	92,1	0,22	90,4	0,82
< 600	90,5		77,7	
IPI				
Baixo risco (0-2)	100,0	0,04	78,4	0,99
Alto risco (3-7)	82,1		80,2	
PET2				
Negativa	90,1	0,22	90,5	< 0,001
Positiva	91,3		53,4	

4.6.1 Sobrevida livre de eventos nos subgrupos de pacientes com IPI de alto e baixo risco

No subgrupo de 62 pacientes de IPI de baixo risco 18 pacientes apresentaram PET2-positiva, dentre os quais 10 apresentaram falha de tratamento, enquanto apenas três dos 44 pacientes com PET2-negativa apresentaram falha de tratamento. A SLE em três anos no grupo PET2-negativa foi de 89,0%, enquanto no grupo PET2-positiva foi de 53,8% ($p < 0,001$).

Já no subgrupo de 42 pacientes com IPI de alto risco, seis dentre os 12 pacientes com PET2-positiva apresentaram falha de tratamento, enquanto apenas três dos 30 pacientes com PET2-negativa apresentaram falha de tratamento. A SLE em três anos nos pacientes com PET2-negativa foi de 92.9% e em pacientes com PET2-positiva de 54.3% ($p=0,01$).

4.6.2 Sobrevida livre de eventos nos subgrupos de pacientes com estágio inicial e avançado

Quando os pacientes foram divididos em estágio inicial (I e II) e avançado (III e IV), a PET2 também demonstrou correlação significativa. No subgrupo de 43 pacientes de estágio inicial, quatro dos nove pacientes com PET2-positiva apresentaram falha de tratamento, enquanto apenas dois dos 35 pacientes com PET2-negativa apresentaram falha de tratamento. A SLE em três anos no grupo PET2-negativa foi de 91,8%, enquanto no grupo PET2-positiva foi de 53,4% ($p = 0,002$).

Já no subgrupo de 61 pacientes com estágio avançado, 12/21 dos pacientes com PET2-positiva apresentaram falha de tratamento, enquanto apenas quatro dos 40 pacientes com PET2-negativa apresentaram falha de tratamento. A SLE em três anos nos pacientes com PET2-negativa foi de 89,5% e em pacientes com PET2-positiva de 21,6% ($p < 0,001$).

Na figura 14, a representação das curvas de Kaplan-Meier da SLE segundo os resultados da PET2 nos subgrupos de pacientes.

Figura 14 - Sobrevida livre de eventos nos subgrupos de pacientes especificados, de acordo com os resultados da PET2

5 DISCUSSÃO

LH corresponde a cerca de 1% das doenças oncológicas e apresenta alta taxa de cura, com SLE em cerca de 80% dos pacientes em cinco anos^{92,93}. No entanto a mortalidade por efeitos tóxicos do tratamento, como uma segunda neoplasia ou doença cardiovascular é bastante expressiva⁶³. Nesse contexto, a terapia adaptada ao risco individual do paciente é cada vez mais considerada como um meio de se alcançar uma maior taxa de cura com um risco igual ou preferencialmente menor de morbidade e mortalidade relacionado ao tratamento em si.

O estágio clínico e outros fatores prognósticos determinam a estratégia de tratamento inicial. Grandes estudos de coorte demonstraram a correlação destes fatores com a sobrevida dos pacientes^{17,49}. O IPI leva em conta diferentes fatores clínicos para avaliar o prognóstico e se tornou o parâmetro mais utilizado na estratificação de risco. A diversidade de fatores clínicos incorporados ao IPI reflete não só a heterogeneidade da doença, mas também a diferença de como os pacientes respondem ao tratamento. Entretanto o IPI possui uma acurácia diagnóstica bastante limitada para ser utilizado na terapia adaptada ao risco individual de cada paciente. Estudos indicam que o período de duração da RC e outros resultados a longo prazo

podem ser mais afetados pela quimiossensibilidade do tumor do que por fatores clínicos prognósticos presentes ao estadiamento^{45,49,50}.

Antigamente, os métodos convencionais de avaliação de resposta ao tratamento eram baseados em critérios morfológicos, sendo a redução no tamanho do tumor à TC o fator determinante mais importante⁹⁴⁻⁹⁶. No entanto, a alteração na dimensão do tumor não permite uma previsão precisa do resultado. Em LH as células malignas representam apenas cerca de 1 a 2% do volume tumoral, o restante das massas é composto por células inflamatórias reativas que não são diretamente afetadas pela terapia antineoplásica⁹⁷. Mais importante, a redução no volume tumoral requer tempo e depende de vários fatores clínicos do paciente, assim, a taxa de regressão estrutural não pode servir de base para a terapia adaptada ao risco em tempo precoce durante o tratamento.

Nosso estudo ao avaliar 104 pacientes com LH, tratados de forma padronizada, sendo todos submetidos à QT com ABVD, a PET2 se mostrou como o melhor fator prognóstico para a SLE nos pacientes, enquanto o IPI não apresentou correlação significativa. Dos 30 pacientes que apresentaram PET2-positiva, 16 apresentaram falha ao tratamento de primeira linha no acompanhamento de três anos. Em relação aos 74 pacientes com PET2-negativa, apenas seis pacientes apresentaram falha de tratamento no acompanhamento médio de três anos. A SLE em três anos foi de 90,5 % no grupo PET-negativa e 53,4 % no grupo PET-positiva.

Na Tabela 7 são apresentados os resultados agrupados dos cinco principais estudos com PET-FDG na avaliação após um a três ciclos de QT em populações compostas apenas por pacientes com LH com dados de SLE, incluindo os dados da presente tese. Vale ressaltar que todos esses trabalhos foram publicados durante a coleta de dados deste estudo. No total foram relatados 634 pacientes com LH, sendo que foi observada uma SLE média de 18% (variando de 0 a 46%) nos pacientes com PET-positiva após dois ou três ciclos de QT e uma de SLE média de 95% (variando de 90 a 96%) nos pacientes com PET-negativa.

No entanto esses grupos não são exatamente comparáveis. Enquanto nos dois estudos de Hutchings e cols^{72,76} foram incluídos pacientes de todos os estádios clínicos, no entanto nos dois estudos de Gallamini e cols^{78,79} foram incluídos apenas pacientes com estágio IIA com fatores adversos e pacientes IIB-IVB, sendo portanto excluídos aqueles pacientes de muito bom prognóstico.

Tabela 7 - Valor prognóstico da PET na avaliação de resposta após um a três ciclos de QT

Estudo	Ano	Número de ciclos	Pacientes	PET positiva	PET negativa	Tempo de seguimento (meses)
				Sobrevida livre de evento	Sobrevida livre de evento	
Hutchings et al. ⁸³	2005	2 or 3	85	46%	96%	6-125
Hutchings et al. ⁸⁴	2006	2	77	0%	96%	2-41
Gallamini et al. ⁸⁶	2006	2	108	6%	96%	2-47
Gallamini et al. ^{87 *}	2007	2	97	13%	95%	4-62
Presente estudo**	2010	2	104	24%	90%	28-40
Total			471	18%	95%	

* Somente 97 casos novos, ** Estudo no prelo.

Além disso em nosso estudo, com tempo mínimo de seguimento dos pacientes avaliados de 28 meses, bastante maior do que nos outros estudos, observou-se uma incidência de cerca de 35% dos pacientes com estágio clínico IV e cerca de 57% dos pacientes com lesão *bulky*; numa incidência significativamente maior do que a descrita em populações norte-americanas e europeias^{43,98}. No estudo de Hutchings e cols⁸⁴ com população de apenas 20% com estágio IV e 38% apresentando *bulky*, boa parte dos pacientes com estágio precoce e PET2-positiva permaneceu em RC durante o seguimento. Isso pode justificar a maior incidência de pacientes com falso positivo, reduzindo assim o VPP no presente estudo. No entanto, mesmo com uma população menor de estágios precoces em nosso estudo, neste subgrupo a SLE em três anos foi significativamente maior nos

pacientes com PET2-negativa (91,8%) do que nos pacientes com PET2-positiva (53,3%).

Seguindo a tendência de maior relevância da PET na avaliação após dois ciclos de ABVD em pacientes com estágio avançado, descrita por Hutchings e cols.⁸³ demonstrando o alto valor preditivo de progressão em pacientes com estágio avançado, Gallamini e cols.⁸⁶ avaliaram 108 pacientes com LH avançado ou precoce com fatores adversos após dois ciclos de QT. A maioria dos pacientes foram tratados com ABVD. A SLE em dois anos foi de 6% para pacientes com PET2-positiva e 96% para pacientes com PET2-negativa. Os pacientes portadores de LH com estágio avançado ou estágio IIA com fatores adversos destes dois estudos foram agrupados e acrescidos de mais 97 pacientes atingindo uma coorte de 260 pacientes relatados por Gallamini e cols.⁸⁷. Nestes pacientes o valor prognóstico da PET2 foi muito superior ao IPI, com prognóstico pior para os pacientes com PET2-positiva independentemente da estratificação do IPI e da mesma forma prognóstico melhor para pacientes com PET2-negativa tanto em pacientes com IPI de alto e baixo risco.

De forma concordante, em nosso estudo a PET2 foi o melhor fator prognóstico isolado em pacientes com LH. Inclusive quando os pacientes foram divididos em subgrupos de IPI de baixo e alto risco, pacientes com PET-positiva e PET-negativa apresentaram prognóstico bastante distintos. No subgrupo de baixo risco, a sobrevida livre de eventos em três anos no grupo PET2-positiva foi de 89,0%, enquanto no grupo PET2-negativa foi de

53,8%. Assim como no subgrupo de pacientes com IPI de alto risco a sobrevida livre de eventos em três anos nos pacientes com PET2-negativa foi de 92.9% e em pacientes com PET2-positiva de 54.3%. Portanto nem a estratificação do risco segundo o IPI, nem a estratificação de pacientes com estágio precoce e avançado influenciaram na sobrevida livre de eventos nos pacientes avaliados no presente estudo.

Em nosso estudo todos os pacientes foram submetidos a tratamento com ABVD ou ABVD associado à RT nos pacientes com *bulky*. Nos demais estudos publicados uma série de combinações de quimioterápicos foi utilizada, mesmo que em alguns estudos a maioria dos pacientes tenham sido tratados com ABVD este tratamento não foi utilizado em todos os pacientes. Portanto este estudo é o único que avalia a resposta de pacientes submetidos apenas a QT com ABVD. Isso é de especial importância tendo em vista que estudos têm demonstrado que o valor preditivo positivo da PET2 pode ser menor em pacientes tratados com regime de terapia intensiva BEACOPP escalonado do que nos pacientes tratados com ABVD^{88,89}.

Römer e cols⁴² documentaram as modificação na concentração de FDG em 11 pacientes com LNH, descrevendo uma rápida redução na concentração já no sétimo dia após o início da QT. Entretanto a concentração de FDG em 42 dias após a QT se correlacionou melhor com o desfecho dos pacientes do que a PET em sete dias. Isso provavelmente reflete que uma avaliação mais precoce reflete a quimiosensibilidade do

tumor à QT, enquanto a avaliação mais próxima ao término do tratamento deve refletir a presença ou ausência de grupos tumorais quimiorresistentes.

Spaepen e cols⁹⁹ demonstraram que o aumento da captação de FDG nos macrófagos em 7-10 dias após a QT pode resultar em estudos falso-positivos. Além disso em LH, sabe-se que as massas tumorais são compostas por quase 98% de células inflamatórias. Assim, recomenda-se que a avaliação de resposta durante o tratamento pela PET-FDG seja realizada com o maior intervalo de tempo possível. No presente estudo, todas as PET2 foram realizadas com no mínimo 10 dias após o término do segundo ciclo de ABVD para minimizar a possibilidade de PET2 falso-positivo. No entanto é possível que áreas de captação residual mínima (MRU) reflitam a atividade inflamatória residual, ou ainda um aumento da resposta inflamatória causada pela própria QT ao invés de LH em atividade. Particularmente, como já dito em nossa população avaliada, observou-se um número maior de pacientes com bulky e estágio avançado, estes pacientes possivelmente podem demorar mais para responder à terapia do que pacientes sem bulky ou com estágio precoce de doença. Ainda não há consenso sobre a melhor definição para MRU, enquanto Hutchings e cols⁸³ utilizaram um critério puramente visual, Gallamini e cols⁸⁷ revisaram esse conceito e concluíram que uma captação menor, igual ou discretamente mais acentuada que a concentração de fundo no mediastino é mais consistente com MRU. Os melhores resultados em termos de acurácia para a PET2 em LH são quando se considera PET-MRU como um estudo negativo.

No estudo de Hutchings e cols⁸⁴, comparou-se a PET2 com a PET após 4 e 6 ciclos de QT, sendo que todas elas apresentaram prognóstico semelhantes. A PET após dois ciclos de QT parece ser o momento preferencial para a avaliação da resposta precoce, por provavelmente refletir a melhor relação entre administração suficiente de QT para separar os pacientes que irão entrar ou não em RC após o término da QT⁶⁸. No entanto também ainda não há um consenso bem definido sobre qual o melhor momento para a avaliação da PET precoce.

Embora existam vários métodos de avaliação quantitativa pela PET da resposta à QT^{100,101}, nenhum destes métodos foi amplamente adotado clinicamente, pois a maioria dependente de aquisições dinâmicas e utiliza modelos cinéticos muitas vezes complexos. O parâmetro de medida da avaliação da intensidade de captação de maior aceitação na prática clínica é o valor padrão de captação SUV, mais comumente SUV máximo (SUVmax). O SUV nada mais é do que a quantificação da atividade (captação) de FDG em um único ponto (voxel) ou em um grupo de voxels, normalizados para a dose injetada de FDG após determinado tempo. A medida do SUV depende do período entre injeção e a aquisição das imagens, do tempo de equilíbrio do radiofármaco na circulação/concentração celular e da variação da inclinação na curva de captação antes e após a terapia. O valor do SUV é influenciado pelo nível de glicemia, pelo fator de correção utilizado (peso versus superfície corporal), além de depender da calibração do equipamento. Assim diferentes aparelhos podem apresentar diferentes resultados. Por isso, o SUV deve ser utilizado com cuidado na avaliação da

resposta terapêutica. Para isso a varredura pré e durante o tratamento precisam ser realizadas no mesmo equipamento em condições idênticas. Ainda se deve considerar que reações inflamatórias (de etiologia inflamatória, infecciosa, actínica, etc.) em tecidos normais, podem apresentar valor alto de SUV sugestivo de malignidade.

Não há relatos em LH de avaliação da redução do SUV da PET2 em relação à PET0 para melhorar a diferenciação dos pacientes com PET2-positiva que apresentaram falha de progressão daqueles com PET2-positiva que entraram em RC. Em nosso estudo não houve variação estatisticamente significativa na redução do SUV da PET2 em relação a PET0 ($p=0,2$). Achado concordante com a maioria dos estudos inclusive o *Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas*⁷⁰ que afirma que a avaliação visual da PET é suficiente para a caracterização de resposta.

Uma das limitações do estudo foi a realização da PET em equipamento sem CT acoplado (PET-CT), no entanto a ausência do CT não foi de especial importância já que muito mais importante do que a correlação anatômica, é a correlação da PET2, sítio a sítio com a PET0 de estadiamento.

Julgamos importante a continuação de estudos como esse, pois com casuística maior, poderemos ter mais condições de entender a utilidade da avaliação da quimiossensibilidade do tumor. A combinação de mais fatores prognósticos além da PET2 deve melhorar a estratificação de risco destes

pacientes permitindo que cada paciente possa receber a melhor terapia para o seu caso e a identificação de outros fatores só acontecerá a partir de metanálises com grupos de pacientes significativamente maiores.

Além disso, extremamente importante, é que ainda não há evidências de que pacientes com LH se beneficiarão de um tratamento adaptado de acordo com os resultados da PET2^{68,102}. Vários estudos estão investigando o valor da PET2 para terapia adaptada ao risco, em pacientes com estágio inicial de LH. O *U.K. National Cancer Research Institute (NCRI) Lymphoma Group RAPID* para pacientes com doença em estágio inicial, bem como o *German Hodgkin Study Group (GHSG) HD16* estão investigando os efeitos da redução da intensidade do tratamento excluindo a RT em pacientes com estágio inicial e PET2-negativa¹⁰³. No estudo da *European Organization for Research and Treatment of Cancer–Groupe d’Etudes des Lymphomes de l’Adulte–Intergruppo Italiano dei Linfomi H10* protocol os braços experimentais também estão avaliando a exclusão da radioterapia nos pacientes com PET2-negativa, e o tratamento com BEACOPP escalonado seguido de RT para pacientes com PET2-positiva¹⁰⁴.

Da mesma forma nos pacientes com pior prognóstico que não atingiram RC contínua têm um prognóstico muito mais pobre e precisam ser identificados o mais precocemente possível para reduzir o risco de insucesso do tratamento, evitando a toxicidade de um tratamento ineficaz e agilizando o encaminhamento para tratamento de segunda linha para aumentar a chance de sobrevivência a longo prazo¹⁰⁵. Portanto a

identificação destes pacientes é crucial já que a intensificação com BEACOPP escalonado pode apresentar toxicidade desnecessária em pacientes que seriam curados com a terapia padrão menos tóxica. Vários estudos estão investigando a utilidade da PET2 em terapia adaptada a pacientes de pior risco (Tabela 8) A maioria dos ensaios envolve a intensificação do tratamento em pacientes com PET-positiva após dois ciclos de ABVD, com BEACOPP escalonado (*Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi trial*¹⁰⁶ e o *European trial of response-adapted therapy in LH*¹⁰⁴) ou mesmo com transplante autólogo de medula óssea O (*Intergruppo Italiano dei Linfomi trial*¹⁰⁷). Em contrapartida, no estudo *GHSB HD18*¹⁰⁸ com pacientes em estágio avançado no braço em que serão tratados com BEACOPP escalonado serão randomizados para um curso de tratamento abreviado se apresentarem PET2-negativa após dois ciclos de BEACOPP escalonado.

Tabela 8 - Ensaios clínicos em andamento utilizando a PET em pacientes com LH

Título do Estudo	Grupo de estudo	Estádio	Intervenção principal	Tipo de estudo
RAPID trial	U.K. NCRI lymphoma Group	Estádio precoce de LH	Randomização de RT vs sem RT em pacientes com PET3 negativa	Fase III
HD16 protocol for early-stage LH	German Hodgkin Study Group	Estádio precoce de LH	Sem RT no braço tratado com ABVD e PET2-negativa	Fase III
18F-FDG PET-guided therapy or standard therapy for stage I or II LH (H10 protocol)	EORTC-GELA-IIL	Estádio precoce de LH	Sem RT no braço tratado com ABVD e PET2-negativa	Fase III
PET-adapted chemotherapy for advanced LH	GITIL	Estádio avançado de LH	Intensificação com BEACOPP escalonado em PET2-positiva com ABVD.	
18F-FDG PET response-adapted therapy for advanced-stage LH (RATLH)	U.K. NCRI Lymphoma Group	Estádio avançado de LH	Intensificação com BEACOPP escalonado em PET2-positiva com ABVD.	Fase III
HD 1 ASCT in patients with positive results of PET after 2- ABVD and RT vs. no RT in patients with negative results of PET (HD0801)	IIL	Estádio avançado de LH	QT resgate e TMO em PET2-positiva com ABVD.	Fase III
HD18 protocol for advanced-stage LH	German Hodgkin Study Group	Estádio avançado de LH	4 vs 8 ciclos de BEACOPP escalonado em PET2-negativa.	Fase III

6 CONCLUSÕES

Na análise univariada o único fator de impacto foi a PET2 na sobrevida livre de doença em 3 anos nos pacientes portadores de LH.

Não houve correlação significativa na sobrevida livre de eventos em três anos na distribuição de idade, sexo, estágio, presença de sintomas B, velocidade de hemossedimentação, albumina sérica, leucometria, linfometria, hemoglobina e risco segundo o IPI entre os pacientes portadores de LH.

Nos subgrupos de pacientes analisados com IPI de alto e baixo risco e estágio precoce e avançado a PET2 foi o único fator prognóstico significativo na sobrevida livre de doença em três anos nos pacientes portadores de LH.

Nos pacientes com PET2-positiva não houve diferença significativa na redução da SUV daqueles que apresentaram falha de tratamento em comparação aos pacientes que permaneceram em RC.

7 ANEXOS

7.1 ANEXO 1

Cerci JJ, Pracchia LF, Soares Jr J, Linardi CCG, Meneghetti JC, Buccheri V. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose for initial staging of Hodgkin lymphoma: A single center experience in Brazil. *Clinics*. 2009;64(6): 491-498.

CLINICS 2009;64(6):491-8

CLINICAL SCIENCE

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY WITH 2-[18F]-FLUORO-2-DEOXY-D-GLUCOSE FOR INITIAL STAGING OF HODGKIN LYMPHOMA: A SINGLE CENTER EXPERIENCE IN BRAZIL

Juliano Julio Cerci,¹ Luis Fernando Pracchia,^{II} José Soares Junior,¹ Camila da Cruz Gouveia Linardi,^{II} José Claudio Meneghetti,¹ Valeria Buccheri^{II}

doi: 10.1590/S1807-59322009000600002

Cerci JJ, Pracchia LF, Soares-Junior J, Linardi CCG, Meneghetti JC, Buccheri V. Positron emission tomography with 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose for initial staging of hodgkin lymphoma: a single center experience in brazil. *Clinics*. 2009;64(6):491-8.

BACKGROUND: 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose (FDG-PET) is a well established functional imaging modality for the initial staging of Hodgkin lymphoma (HL) in patients from Western Europe and North America. The reliability of FDG-PET in populations of different ethnic groups is unclear, as all investigations published to date have come from developed countries.

PURPOSE: The aim of the present study was to investigate the effectiveness of FDG-PET in the initial staging of HL patients in a Brazilian population.

METHODS: Eighty-two patients with newly diagnosed HL were prospectively included in the study. All patients were staged with both conventional clinical staging (CCS) methods, including computed tomography (CT) and whole-body FDG-PET methods. A standard of reference for the nodal regions and the extranodal organs was determined using all available information, including the CCS methods, FDG-PET, the diagnostic histology and the follow-up examinations. The results of the CCS were then compared to the FDG-PET results.

RESULTS: The sensitivity of FDG-PET was higher for nodal staging than that of CT (87.8% vs. 61.6%, respectively). FDG-PET was also more sensitive than CT in regard to evaluating the extranodal organs for lymphomatous involvement (96.2% vs. 40.0%, respectively). FDG-PET detected all 16 patients who were characterized by a positive bone marrow biopsy and identified an additional 4 patients with bone marrow disease. The incorporation of FDG-PET coupled with CCS in the staging procedure upstaged 20% (17/82) of the patients and downstaged 11% (9/82) of the patients. As a result of these changes in staging, 15% (13/82) of the patients would have received a different therapeutic regimen.

CONCLUSIONS: The FDG-PET method is superior to CT for the detection of nodal and extra-nodal HL. The observation that the FDG-PET method upstaged the disease was the most common result (20% of patients) brought about by the addition of PET to the staging algorithm, even in a population of patients with a high incidence of advanced disease. However, changes in stages based on FDG-PET results should be confirmed by biopsy.

KEYWORDS: FDG-PET; computed tomography; Hodgkin; lymphoma; initial staging.

INTRODUCTION

Over the last several decades, the Hodgkin lymphoma

(HL) cure rates have remained among the highest in oncologic patients, mainly due to the improvement of treatment strategies, which include chemotherapy and radiotherapy. A precise staging of HL patients is essential for selecting an appropriate treatment, as well as for determining the prognosis. The Ann-Arbor system modified in Cotswolds¹ is widely used to define the conventional clinical stage (CCS) of HL patients.

Conventional staging procedures include a physical examination, computed tomography (CT), and a bone

^I Serviço de Radioisótopos do Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo/SP, Brasil.

^{II} Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo/SP - Brasil.

Email: juliano.cerci@incor.usp.br

Tel : 55 11 3069-5091

Received for publication on January 29, 2009

Accepted for publication on March 02, 2009

marrow (BM) biopsy. Although CT provides important anatomic details, it cannot reliably distinguish between malignant and benign lesions because the definition of nodal or organ involvement is based only on morphological criteria. The correlation of CT findings with pathological staging demonstrated that the size of the lymph nodes was not always associated with the presence of HL.² In addition, CT has a limited sensitivity for the detection of splenic, hepatic and bone marrow involvement. Therefore, the clinical staging of patients may be underestimated and thus lead to inappropriate therapy, or clinical staging may overestimate the severity and lead to overtreatment.

In recent years, positron emission tomography (PET) with 2-[18F]-fluoro-2-Deoxy-D-glucose (FDG) has become an established modality for staging HL in the United States and Europe.³⁻⁶ Besides HL staging, FDG-PET is also useful for evaluating the treatment response and the post-treatment remission status of HL patients, both of which are matters beyond the scope of this paper. Guidelines for its use in lymphomas were recently proposed by an international group.⁷ However, the spectrum of HL varies across different ethnic populations and environments, with different frequencies of Epstein Barr Virus detectable in the tumor, different grades of disease aggressiveness and later diagnoses. In developing countries, such as Brazil, the incidence of the advanced stages is considerably higher than in the United States and Europe.⁸ Although upstaging of the disease is the most common result when PET is integrated into the staging procedure, the performance of FDG-PET staging in populations with a high frequency of advanced HL stages is still unknown.

MATERIAL AND METHODS

Patients

Eighty-two consecutive patients presenting newly diagnosed, biopsy proven, classical HL from the Hematology Division of the São Paulo University Clinics Hospital were eligible for this prospective study performed between August 2005 and January 2008. The only exclusion criterion was pregnancy. Notably, none of the patients had diabetes mellitus. The study was approved by the Ethical Board of the São Paulo University Clinics Hospital, and written informed consent was obtained from all participating patients.

Conventional staging

All patients were subjected to CCS procedures that included a physical examination, complete blood cell counts, blood chemistry analysis, CT scans (cervical, thoracic,

abdomen and pelvic), and a bilateral BM biopsy. CT scans were sectioned at a thickness of 5 mm, and oral and intravenous contrast agents were administered to all patients. The nodal or organ involvement, as determined by CT, was defined by the modified Ann Arbor criteria.¹ All patients had undergone a BM biopsy performed at the posterior iliac crest. Bone marrow involvement was defined as positive only for cases in which the presence of Reed-Sternberg cells or its variants were unequivocally observed. The CCS of each patient was assigned according to the Ann Arbor staging system.¹

FDG-PET Imaging

Whole-body PET images were acquired following a 60-minute uptake period after the intravenous administration of 296 to 444 MBq (8 to 12 mCi) of FDG. Imaging was then performed via 2-D acquisition with a GE Advance PET scanner (General Electric Medical Systems Advance; Milwaukee, Wisconsin, USA). Attenuation correction was performed using ⁶⁸Ge sources. Prior to FDG administration, the fasting glucose level was measured in order to verify a blood glucose level < 160mg/dL. Diazepam was given orally to the majority of patients in order to avoid muscular and brown fat uptake.

Visual interpretation of the images was performed independently by two experienced observers who were not aware of the CCS results. Areas of nonphysiological abnormalities increased the FDG uptake over the background and were classified as positive for the disease. Nodal and extranodal lymphoma involvement was defined according to the criteria established by the Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma.⁷

The time between the staging CT and PET scan was no longer than two weeks.

Treatment

All patients were treated based on the CCS, regardless of the FDG-PET results. Stage I and II patients were treated with four to six cycles of the ABVD regimen (doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine). Stage III patients were treated with six to eight cycles of ABVD. Stage IV patients were treated with eight cycles of ABVD. Radiotherapy was included in all stage I or II patients and patients with bulky disease, regardless of their stage.

Data analysis

In order to establish the diagnostic accuracy of the

FDG-PET and the CT results obtained by both methods in all of the nodal regions and organs, these results had to be compared to a gold standard technique, such as histological examination. However, for obvious practical and ethical reasons, this was not possible. Instead of the histological gold standard, a reference standard was used for this analysis. The reference standard for all nodal regions and organs was obtained by combining the initial FDG-PET and CT results with the results of the FDG-PET performed after the second chemotherapy cycle and CT scans performed after the fourth cycle of chemotherapy. If the initial FDG-PET and CT scans were positive, the region was defined as a true positive for lymphoma involvement, while negative findings gleaned from both of these initial methods were regarded as a true negative. Discordant cases were retrospectively analyzed by an interdisciplinary team consisting of radiologists, nuclear physicians and hemato-oncologists. The status of a region or organ was determined using data from an interim FDG-PET performed after the second chemotherapy cycle, CT scans performed after the fourth cycle, CT and/or FDG-PET analyses obtained at the end of treatment, and, if available, a biopsy of the suspected lesion. For example, if a small lesion (< 1 cm) was radiologically normal and the PET positive lymph node changed to PET negative during follow-up scans, this lesion was labeled as "committed." Alternatively, a large lymph node was considered "not committed" if it was PET negative and did not shrink during treatment while other enlarged nodes regressed and were PET negative at the end of treatment. To study BM involvement, the FDG-PET results were compared with the results of the bilateral BM biopsy. Notably, all of these patients had at least one year of follow-up evaluation after the completion of chemotherapy.

In the analysis of clinical stage, the results of both methods were compared (CCS and FDG-PET alone). This analysis indicated that the PET would lead to a change in the clinical strategy if the patient stage moved from an early to advanced disease stage and vice-versa (either I or II up to III or IV or III or IV down to I or II).

The diagnostic accuracies are given in terms of sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV). SPSS 10.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL) was used for the statistical analysis.

RESULTS

Patients

Of the 82 patients evaluated, 40 were male. The median age at diagnosis was 32 years (16 to 82 years), and the most frequent histological subtype was nodular sclerosis, which

was observed in 45 (54.8%) of the patients. The demographic and clinical characteristics of the patients as well as their corresponding CCS methods are listed in Table 1.

Table 1 - Demographic and clinical characteristics of the Hodgkin's lymphoma patients

Characteristics	N = 82 (%)
Sex	
Female	42 (51.2%)
Male	40 (48.8%)
Age - median (range)	32 (16 to 82)
Race	
White	39 (47.5%)
Black	2 (0.2%)
Asian	1 (0.1%)
Mixed	40 (48.7%)
Pathological subtype	
Nodular sclerosis	45 (54.8%)
Mixed cellularity	22 (26.8%)
Lymphocyte rich	3 (3.7%)
Lymphocyte-depleted	3 (3.7%)
Not classified	9 (11.0%)
Ann Arbor Clinical Stage	
I	8 (9.7%)
II	23 (28.0%)
III	22 (26.9%)
IV	29 (35.4%)
B Symptoms	50 (60.9%)
Bulky Disease	48 (58.5%)

Staging accuracy in nodal sites

A total of 535 nodal regions had initial involvement according to the reference standard. CT scans could detect HL in 336 of the 535 regions analyzed, and FDG-PET detected involvement in 477 of the 535 regions. The observed frequency of nodal disease as a function of the site is listed in Table 2. The overall sensitivity, specificity, PPV and NPV for nodal staging of CT and FDG-PET/CT are provided in Table 4.

Staging accuracy in extranodal sites

The spleen, liver, lungs, bone marrow/bone and soft tissue were evaluated. HL was observed in 43 of the 92 regions analyzed (46.7%) using CT and 86 of the 92 regions (93.4%) using FDG-PET. The frequency of involvement as a function of the site is listed in Table 3. Table 4 shows the sensitivity, specificity, PPV and NPV of the CT and the FDG-PET methods for detection of organ involvement.

PET Comparison to BM Biopsy

Of the 82 patients, bilateral BM biopsy indicated marrow infiltration in 16 (19.5%) patients. Notably, all of these cases

Table 2 - Region-based analysis of lymph nodes sites using CT and FDG-PET in 82 patients during the initial staging

Sites	Reference Standard	FDG-PET	TC
Cervical	113	100	66
Supraclavicular	107	96	68
Mediastinal	69	68	65
Axillary	55	49	42
Pulmonar Hilar	56	44	24
Paraortic/Mesenteric	61	53	42
Iliac	17	17	7
Inguinal	32	31	12
Others	25	19	10
TOTAL	535	477	336

Table 3 - Region-based analysis of extranodal sites using CT and FDG-PET in 82 patients during initial staging

Sites	Reference Standard	FDG-PET	TC
Lungs	29	26	22
Spleen	31	30	14
Liver	8	6	5
Bone/Bone Marrow*	21	21	1
Soft Tissue	3	3	1
TOTAL	92	86	43

* Bones includes bone marrow involvement.

Table 4 - Assessment of the overall accuracy rates using CT and FDG-PET on nodal and extranodal sites

	Nodal sites		Extranodal sites	
	PET	TC	PET	TC
Sensitivity	87.8%	61.6%	96.2%	40.0%
Specificity	98.8%	99.0%	99.5%	98.7%
PPV*	98.5%	98.2%	97.4%	86.4%
NPV*	90.3%	74.8%	99.2%	86.4%

* PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

had multiple focal bone uptake of FDG, including the iliac crest region. Five other patients had a positive scan in the bone/BM as observed using FDG-PET in conjunction with negative BM biopsy results. Three patients had positive results in multiple bone/bone marrow areas including the posterior iliac crest FDG uptake, while one patient had a positive FDG uptake in multiple bone/BM areas but only limited uptake in the posterior iliac crest. The other patient had only one focal area of uptake located on a costal arch.

Of the five patients with PET positive scans in the bone/BM, the latter case was considered as a false positive due to the fracture of a costal bone observed on the CT results. Regarding the former four patients, two had magnetic resonance imaging results indicating focal BM alterations compatible with lymphoma infiltration, while another patient had bone involvement detected on a bone scintigraphy. In all of these patients, the bone/BM FDG-avid lesions disappeared in the interim PET scan performed after the second cycle of chemotherapy.

Change in clinical stage and therapy

Upon comparison of both methods used in the staging of patients, the method that included the FDG-PET was concordant with CCS in 56 (68.2%) of the patients. In these concordant cases, additional committed lymph nodes were identified by FDG-PET in 48 (85.7%) of the patients. In 26 (31.7%) patients, the results obtained using FDG-PET scans were discordant with CCS. Seventeen patients (20.7%) were upstaged, while nine patients (10.9%) were downstaged. Of the seventeen upstaged patients, two moved from clinical stage I to II, one patient moved from stage I to IV, three patients moved from stage II to III, three patients moved from stage II to IV, and eight patients moved from stage III to IV. Of the nine downstaged patients, one moved from clinical stage II to I, four patients moved from stage III to II, one patient moved from stage IV to I, one patient moved from stage IV to II, and two patients moved from stage IV to III (Table 5).

If the FDG-PET results were included in the initial staging procedure, 13 (15.8%) of the 82 patients would have had a change in the therapy strategy. The status of seven patients would have been modified from early to advanced stages, and six patients would have been modified from advanced to early stages. Consequently these patients would have received a more or less aggressive treatment regimen, respectively (Table 5).

As an example, Figure 1 shows images of a patient upstaged after FDG-PET analysis from stage II to III. The PET images demonstrated that FDG-PET positive foci in the spleen were not observed in the CT. While the biopsies of these lesions were not performed, the FDG positivity in the spleen disappeared when an early interim FDG-PET was completed after two cycles of chemotherapy (ABVD). Therefore, these images were considered FDG-PET true positive and CT false negative.

DISCUSSION

The reliability of FDG-PET in populations of different ethnic groups has not been investigated, as all studies

Table 5 - Initial staging distribution for Conventional Clinical Staging (CCS) and FDG-PET according to the Ann Arbor staging system and the corresponding up- and down-staging

	PET Stage I	PET Stage II	PET Stage III	PET Stage IV	Total CCS Stage (n° of cases)
CCS Stage I	5	2	0	1	I (8)
CCS Stage II	1	16	3	3	II (23)
CCS Stage III	0	4	10	8	III (22)
CCS Stage IV	1	1	2	25	IV (29)
Total PET Stage (n° of cases)	I (7)	II (23)	III (15)	IV (37)	82

Figure 1 - A 22-year old male patient with conventional clinical stage II disease. A) FDG-PET coronal, axial and maximum intensity projection (MIP) images showed additional splenic lesions (arrows) not observed in the CT axial image (1). B) After two ABVD cycles, all lesions, including the splenic foci, disappeared; normal CT axial image (2).

published to date came from Western Europe and North America. In this unselected patient cohort, there was a high frequency of advanced stages of the disease, mainly stage IV (35.4% by conventional staging and 43.9% by FDG-PET). This particularly distinctive stage distribution provided an opportunity to compare the usefulness of FDG-PET with

conventional methods not only for staging nodal regions but also for extranodal sites.

Although the most important indication of FDG-PET is in the evaluation of the treatment response and post-treatment evaluation of HL, all of which are matters beyond the scope of this paper, FDG-PET may be used in the initial

staging and may help classify patients into the appropriate stages of the disease, which can thus change the type and duration of the administered therapy.

In this study, FDG-PET had a higher sensitivity than CT for the detection of nodal sites (87.8% vs. 61.6%, respectively), in agreement with other reports.^{3-6,10-13} Metabolic testing with fluorine-18-fluorodeoxyglucose has also been described for detecting residual tumor or recurrence.¹⁴ The sensitivity of PET for detecting organ involvement was also higher than that determined for CT (96.2% vs. 40.0%, respectively), particularly for the evaluation of splenic involvement. The modified Ann Arbor system indicates that spleen infiltration is positive only when palpable splenomegaly is present or when there is radiological evidence gleaned from the CT results that are indicative of the presence of multiple focal defects. For detecting spleen lesions, the higher PET sensitivity compared to CT is probably related to the ability of FDG-PET to detect metabolic changes in areas involved with HL before anatomical changes become visible.¹⁵

The diagnostic accuracy of FDG-PET for the detection of bone/BM involvement was also high when compared with results from the BM biopsy. FDG-PET identified all patients with a positive BM biopsy. In addition, another five patients were identified as positive using FDG-PET in bone/bone marrow sites but showed negative results in the BM biopsy. Only one of these discordant cases was considered as a false positive FDG-PET result due to the presence of a bone fracture. In all other discordant cases, the BM FDG-positive foci observed at staging disappeared during treatment. This discrepancy can be explained due to the existence of focal marrow infiltration by HL and biopsy sampling errors, even with bilateral sampling. As a consequence, the focal iliac BM involvement or infiltration at locations other than the posterior iliac crest could be missed by BM biopsy. Early studies have also demonstrated the usefulness of FDG-PET in the evaluation of BM involvement in lymphoma.¹⁵⁻¹⁸ In a recent meta-analysis, a good correlation was demonstrated between the results from FDG-PET and the BM biopsy in regard to the detection of BM involvement during the staging of patients with malignant lymphoma. However, the study involved a mixed population of different lymphoma types that have distinct patterns of BM infiltration and FDG avidity.¹⁹ Therefore, there is no consensus in regard to the idea that FDG-PET significantly reduces the need for BM biopsies as an initial staging procedure in HL stages II to IV.⁷

Computed tomography is the most commonly used imaging modality for staging HL due to its widespread availability and relatively low cost.¹² Therefore, CT remains the standard imaging modality for initial staging of

malignant lymphoma. However, an important limitation of CT is its failure to detect pathological changes in normal-sized structures and lesions that have poor contrast with the surrounding tissue. An additional drawback of CT is that this method is not reliable for the detection of BM disease.^{12,20}

Within recent years, FDG-PET has become the most important nuclear medicine and radiology imaging modality in the management of lymphoma. FDG-PET detects more disease sites and involved organs than conventional staging procedures, including CT, and it has a large influence on staging.^{12,20,21}

The major drawback of all studies that invoke FDG-PET analyses for the staging of HL is the absence of a histological confirmation of all the FDG-avid lesions, which then requires the use of a reference standard instead of the gold standard. This limitation must also be considered in our study, due to the possibility of biasing the results in favor of PET. Consequently, caution must be invoked for cases that are upstaged by FDG-PET because it is well known that benign processes may cause FDG uptake, such as rebound thymic hyperplasia, infection, inflammation and muscular or brown fat uptake.⁷ It is also important to consider the normal bio-distribution of FDG and the lack of anatomical detail of PET scans alone. The FDG-PET/CT fusion, using a combined PET/CT scanner, provides an accurate coregistration between the two modalities, allows for optimal interpretation of both modalities, and produces more accurate localization of the foci with increased FDG uptake than the stand-alone PET; this fusion may reduce the problems of physiological FDG uptake being misinterpreted as pathological and false localization of the disease.¹² However, the results of this study are similar to the studies reported using PET/CT equipment.⁹

Another limitation of the current study is the analysis of a patient population from a single health center. Several authors have extensively studied the performance of PET and PET/CT compared with CT over the past five years; as such, the compilation of multiple studies with larger series is required to substantiate literature results.

Besides the abovementioned limitations, numerous investigations have focused on the prospective impact of FDG-PET on staging and the choice of therapy in HL.¹⁹ These studies show that 11 to 41% of patients are upstaged by FDG-PET compared with conventional staging procedures and that 0 to 28% of patients are downstaged.

The proportion of patients for whom the FDG-PET findings would potentially have changed the treatment strategy ranges from 3 to 25%. Similar to these aforementioned results, this study of a Brazilian population with a high rate of advanced stages of disease that have already been established by conventional methods indicates

CLINICS 2009;64(6):491-8

PET-FDG for Initial Staging of Hodgkin Lymphoma
Cerci JJ et al.

that 20.7% of these patients would have been upstaged and 10.9% would have been downstaged by implementation of the FDG-PET. If the stage were defined using the FDG-PET results, it would have led to a change in the treatment strategy in 15.8% (13/82) of the patients, whereby seven patients would have received more aggressive treatment strategies and six patients would have received less aggressive treatment strategies.

CONCLUSION

The results of the present study indicate that FDG-PET has a high accuracy for the detection of nodal and extranodal HL and is superior to CT analysis alone. In addition, an

excellent sensitivity for the detection of BM disease was observed using FDG-PET. The detection of additional lesions using FDG-PET imaging improves the accuracy of HL staging. Even in a Brazilian population that is characterized by a high rate of advanced stages of the disease using conventional methods, the FDG-PET most often upstages the disease and leads to a change in the treatment strategy in a significant number (16%) of patients. However, changes in the clinical stage based only upon FDG-PET results should be performed with caution, and subsequent biopsy of the site in question may be necessary depending on the clinical context. The results of the modification of HL therapy based on initial FDG-PET findings are still an open question that will only be answered with controlled clinical trials.

REFERENCES

- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin disease. *J Clin Oncol*. 1989;7:1630-6.
- Stein RS, Golomb HM, Diggs CH, Mauch P, Hellman S, Wiernik PH, et al. Anatomic substages of stage IIIA Hodgkin's disease. A collaborative study. *Ann Intern Med*. 1980;92:159-65.
- Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E, et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology*. 1997;203:795-800.
- Schoder H, Meta J, Yap C, Ariannejad M, Rao J, Phelps ME, et al. Effect of whole-body 18F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med*. 2001;42:1139-43.
- Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hänel A, Bredow J, et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 2004;90:620-25.
- Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner M, et al. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 1998;9:1117-22.
- Juwaid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus recommendations of the Imaging Subcommittee of the International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:571-8.
- Spector N, Costa MA, Pulcheri W, Salgado RC, Nucci M, Andrade CA, et al. CMOPP/ABV yields good results in a public hospital population with Hodgkin disease in Brazil. *Cancer*. 1993;71:2823-7.
- Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006;91:482-9.
- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Wholebody positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica*. 2001;86:266-73.
- Weihrach MR, Re D, Bischoff S, Dietlein M, Scheidhauer K, Krug B, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol*. 2002;81:20-5.
- Menzel C, Döbert N, Mitrou P, Mose S, Diehl M, Berner U, et al. Positron emission tomography for the staging of Hodgkin's lymphoma - increasing the body of evidence in favor of the method. *Acta Oncol*. 2002;41:430-6.
- Kwee TC, Kwee RM, Rutger AJN. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*. 2008;111:504-16.
- Pracchia LF, Chaves AA, Cerci JJ, Soares Junior J, Meneghetti JC, Buccheri V. Metabolic test with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in staging and detection of residual tumor or recurrence in Hodgkin lymphoma. *Clinics*. 2007;62:121-6.

PET-FDG for Initial Staging of Hodgkin Lymphoma
Cerci JJ et al.

CLINICS 2009;64(6):491-8

15. Wang J, Weiss LM, Chang KL, Slovak ML, Gaal K, Forman SJ, et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy. *Cancer*. 2002;94:1522-31.
16. Carr R, Barrington SF, Madan B, Carr R, Barrington SF, Madan B, et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood*. 1998;91:3340-6.
17. Schaefer NG, Strobel K, Taverma C, Hany TF. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:60-7.
18. Jerusalem G, Silvestre RM, Beguin Y. Does 18F-FDG PET replace bone marrow biopsy (BMB) in patients with Hodgkin's disease (HD) or non-Hodgkin's lymphoma (NHL)? *Blood* 2002;100:768a.
19. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med*. 2005;46:958-63.
20. Vinnicombe SJ, Reznick RH. Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30: Suppl 1:S42-55.
21. Podaloff DA, Macapinlac HA. PET and PET/CT in Management of the Lymphomas. *Radiol Clin N Am*. 2007;45:689-96.

7.2 ANEXO 2

Cerci JJ, Trindade E, Pracchia LF, Pitella FA, Linardi CCG, Soares Jr J, Delbeke D, Topfer LA, Buccheri B, Meneghetti JC. 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.

Published Ahead of Print on February 8, 2010 as 10.1200/JCO.2009.25.4367
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2009.25.4367>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Cost Effectiveness of Positron Emission Tomography in Patients With Hodgkin's Lymphoma in Unconfirmed Complete Remission or Partial Remission After First-Line Therapy

Juliano J. Cerci, Evelinda Trindade, Luis F. Pracchia, Felipe A. Pitella, Camila C.G. Linardi, José Soares Jr, Dominique Delbeke, Leigh-Ann Topfer, Valeria Buccheri, and José C. Meneghetti

From the Department of Nuclear Medicine and Health Technology Assessment/Executive Direction, Heart Institute (InCor), Division of Hematology, Clinical Hospital, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil; Department of Radiology and Radiological Sciences, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN; and Research Transition Facility, Health Policy and Management, School of Public Health, University of Edmonton, Alberta, Canada.

Submitted August 10, 2009; accepted November 16, 2009; published online ahead of print at www.jco.org on February 8, 2010.

Supported by the Brazilian Health Ministry.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Juliano J. Cerci, MD, Division of Nuclear Medicine, Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Avenida Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44, AB, CEP 05403-000, São Paulo, Brazil; e-mail: cercijuliano@hotmail.com.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2899-1/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4367

A B S T R A C T

Purpose

To assess the cost effectiveness of fluorine-18–fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with Hodgkin's lymphoma (HL) with unconfirmed complete remission (CRu) or partial remission (PR) after first-line treatment.

Patients and Methods

One hundred thirty patients with HL were prospectively studied. After treatment, all patients with CRu/PR were evaluated with FDG-PET. In addition, PET-negative patients were evaluated with standard follow-up, and PET-positive patients were evaluated with biopsies of the positive lesions. Local unit costs of procedures and tests were evaluated. Cost effectiveness was determined by evaluating projected annual economic impact of strategies without and with FDG-PET on HL management.

Results

After treatment, CRu/PR was observed in 50 (40.0%) of the 127 patients; the sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of FDG-PET were 100%, 92.0%, 92.3%, and 100%, respectively (accuracy of 95.9%). Local restaging costs without PET were \$350,050 compared with \$283,262 with PET, a 19% decrease. The incremental cost-effectiveness ratio is −\$3,268 to detect one true case. PET costs represented 1% of total costs of HL treatment. Simulated costs in the 974 patients registered in the 2008 Brazilian public health care database showed that the strategy including restaging PET would have a total program cost of \$56,498,314, which is \$516,942 less than without restaging PET, resulting in a 1% cost saving.

Conclusion

FDG-PET demonstrated 95.9% accuracy in restaging for patients with HL with CRu/PR after first-line therapy. Given the observed probabilities, FDG-PET is highly cost effective and would reduce costs for the public health care program in Brazil.

J Clin Oncol 28. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

New technologic developments and growth in medical imaging are challenges for health care providers because they must balance patient care and health care costs. Positron emission tomography (PET) with fluorine-18–fluorodeoxyglucose (FDG) has been established as a tool for restaging Hodgkin's lymphomas (HL).¹ Meta-analyses have shown PET to be more accurate than anatomic imaging (computed tomography [CT] and magnetic resonance imaging [MRI]) in differentiating viable tumor from benign fibrotic tissue in residual masses after therapy.²⁻⁹

Although the widespread use of PET restaging is a reality in some countries, it is not included as a tool for the evaluation of patients without complete remission in the Brazilian public health system. Clinical observation only for noncomplete responders may lead to disease progression and delay in second-line curative treatment. Early definition of disease activity may be feasible with the use of FDG-PET after treatment. The purpose of this prospective study, sponsored by the Health Ministry of Brazil, is to investigate the health care costs of including FDG-PET imaging in the evaluation of patients with HL with unconfirmed complete remission (CRu) or partial remission (PR) after first-line therapy.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology 1

Downloaded from jco.ascopubs.org on February 9, 2010. For personal use only. No other uses without permission.

Copyright © 2010 by the American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.
Copyright 2010 by American Society of Clinical Oncology

PATIENTS AND METHODS

Patients

Between August 2005 and December 2007, 130 consecutive patients presenting with newly diagnosed, biopsy-proven, classical HL from the Hematology Division of the São Paulo University Clinics Hospital were prospectively entered onto this study. Exclusion criteria included pregnancy and diabetes mellitus. The institutional and ethical review boards approved the study, and written informed consent was obtained from all patients. After diagnosis, patients were treated based on clinical staging (clinical and laboratory examinations, CT, bone marrow biopsy, and FDG-PET).

First-Line Treatment

Stage I and II patients were treated with four to six cycles of chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine. Stage III patients were treated with six to eight cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine, and all stage IV patients were treated with eight cycles. Radiotherapy of involved fields was included in patients with clinical stage I and II submitted to four cycles of chemotherapy and when bulky disease (mass > 7 cm) was present, regardless of the clinical stage.

Definition of Response After First-Line Treatment

After first-line therapy, disease response was evaluated by CT and bone marrow biopsy (only for patients with previous bone marrow involvement). CT was interpreted by two board-certified radiologists, and analysis discrepancies were resolved by consensus. Bone marrow biopsy was evaluated by one expert hematopathologist and included immunohistochemical analysis. Complete remission (CR), CRu, PR, and relapsed/progressive disease were defined according to the International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas.¹⁰ Briefly, CR was defined as complete disappearance of all detectable clinical evidence of disease and disease-related symptoms, if present before therapy. CRu was defined as the presence of a residual mass greater than 1.5 cm in greatest transverse diameter that has regressed by more than 75% in the sum of the products of the greatest diameters. PR was defined as a more than 50% decrease in the sum of the products of the greatest diameters of the six largest dominant nodes or nodal masses.

Standard Follow-Up Protocol

All patients with CRu or PR after first-line treatment had a post-treatment FDG-PET scan; according to the protocol, patients with a positive test were evaluated with biopsy of the positive lesion, if feasible. Three patients died during first-line treatment and were excluded from the study. A biopsy could not be performed in one patient with PR, but the patient was considered as being positive because of the strong clinical evidence of disease. This patient was excluded from the accuracy analyses but not from the costs analysis.

All patients with CR and CRu/PR with a negative FDG-PET study were observed by means of physical examination and laboratory tests (every 2 months in the first year, every 3 months in the second year, every 4 months in the third year, every 6 months in the fourth year, and once a year thereafter). CT of neck, chest, abdomen, and pelvis with intravenous contrast was performed every 6 months in the first 3 years and then once a year until the end of the fifth year. All patients with biopsy-proven active HL, progression of disease on treatment, or no response and relapse underwent high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation (ASCT) according to local protocols.

FDG-PET Imaging Procedure

All patients in CRu or PR underwent FDG-PET imaging for restaging at least 1 month after the completion of chemotherapy and 3 months after radiotherapy. The interval between the restaging CT and PET scans was 2 ± 12 days. These patients were not treated with second-line therapy before FDG-PET imaging.

Before FDG administration, the fasting glucose level was measured to document a blood glucose level less than 160 mg/dL. Whole-body PET imaging was performed after a 60-minute uptake period after the intravenous administration of 296 to 444 MBq (8 to 12 mCi) of FDG. Imaging was

performed using two-dimensional acquisition in a GE Advance PET scanner (GE Health Care, Waukesha, WI). Attenuation maps for attenuation correction were obtained using germanium-68 sources.

Two experienced, board-certified, nuclear medicine physicians interpreted PET images independently with side-by-side CT correlation. The restaging FDG-PET was classified as positive or negative according to the consensus recommendations of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma.¹

The diagnostic accuracy of PET was measured using clinical follow-up in PET-negative patients and biopsy results in PET-positive patients, as reference standards. In PET-positive patients, the maximum standard uptake value (SUV) was compared with histopathology results. The SUVs of the biopsy-proven HLs were compared with false-positive lesions.

Cost-Effectiveness Analysis

A decision tree with clinical standard pathway (Fig 1) was used to prospectively observe and quantify the health care tests and treatment resources required per stratum. Medications, procedures, and all other resources used local costs per unit. The Clinics Hospital is a state facility acquiring materials and medications through electronic or in-person statewide bids. The presented resources costs are annualized 2008 unit costs (rate of US\$1.00 = R\$1.00 [R\$ represents real, the Brazilian currency]). Physician fees are not included.

Costs were averaged per group, annual economic impact of strategies with and without FDG-PET were projected on the public health care HL program, and cost effectiveness was estimated. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated by dividing the difference in costs of restaging with CT, PET, and biopsy versus with only CT and biopsy by the difference in positive predictive value between PET and CT.

Statistics

SPSS 10.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL) was used for the statistical analysis. Statistical significance was evaluated using the χ^2 or *t* test. $P < .05$ was considered statistically significant; 95% CIs were used to assess parameter uncertainty.

RESULTS

CT and PET Results

Of the 130 patients included, 127 were restaged with the standard follow-up protocol (three patients were excluded as a result of death during treatment). Of these 127 patients, 74 (58.2%) were considered in CR, with a median follow-up time of 29 months (mean, 31.2 ± 9.6 months, with a total of 2,305.8 patient-months of observation); four of them developed recurrence of disease confirmed by biopsy. Three patients (2.4%) demonstrated progressive disease at the end of first-line treatment and were submitted to biopsy. All three patients had histologically confirmed HL and underwent high-dose chemotherapy followed by ASCT.

Fifty patients (39.4%) were considered to be in CRu/PR after first-line treatment and underwent restaging FDG-PET. An interpretation discrepancy occurred in one of the 50 patients and was resolved by consensus (Cohen's κ test, $\kappa = 0.91$). FDG-PET was negative in 23 patients (46%); the 1-year disease-free survival rate of these patients was 100%, with a follow-up time of at least 18 months (mean, 34 ± 12 months, with 666.5 patient-months of observation). FDG-PET was positive in 27 patients (54%); these patients were also observed for at least 18 months (mean, 26.5 ± 12 months, with 713.8 patient-months of observation). Twenty-four of 27 patients had confirmation of disease by a positive biopsy, and only one patient had confirmation of disease by clinical evidence of post-treatment progression; the average median time between restaging FDG-PET and biopsy was 48 ± 12

Cost Effectiveness of PET in Patients With HL in PR and CRu

Fig 1. Study clinical decision tree. ABVD, doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine; CT, computed tomography; PET, positron emission tomography; ASCT, autologous stem-cell transplantation; HL, Hodgkin's lymphoma.

days. In the remaining two patients, histopathologic examination revealed inflammatory changes; one patient had pulmonary tuberculosis, and the other patient had a foam cell accumulation in the mediastinal lymph nodes. There was no evidence of recurrence of disease in these two patients during subsequent follow-up. Table 1 lists demographic and clinical data of the PET-positive and PET-negative groups.

Table 1. Demographics and Clinical Characteristics of 50 Patients in CRu/PR in the PET-Negative and PET-Positive Groups

Characteristics	PET Negative		PET Positive	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Sex				
Female	10	43.5	18	66.7
Male	13	56.5	9	33.3
Age, years				
Median	27.9		30.7	
Standard deviation	11.6		11.5	
Pathologic subtype				
Nodular sclerosis	16	69.6	19	70.4
Lymphocyte rich	2	8.7	3	11.1
Mixed cellularity	0	0	3	11.1
Not classified	5	21.7	11	40.6
Ann Arbor clinical stage				
I	1	4.4	2	7.4
II	8	34.8	7	26.0
III	7	30.4	7	26.0
IV	7	30.4	11	40.6
"B" symptoms	17	73.9	20	74.0
Bulky disease	18	78.2	20	74.0

Abbreviations: CRu, unconfirmed complete remission; PR, partial remission; PET, positron emission tomography.

The mean maximum SUV of the histopathologically proven malignant lesions was $6.4 (\pm 3.2)$, whereas the mean maximum SUV of the tissues with only inflammatory changes was $5.9 (\pm 3.1)$, resulting in a nonsignificant difference of 0.5 (t test, $P = .21$).

Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of CT in HL restaging were 87.0%, 73.6%, 51.9%, and 94.5%, respectively. In this study, the sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of FDG-PET in patients with HL in CRu/PR were 100%, 92.0%, 92.3%, and 100%. Overall accuracy rates for CT and FDG-PET are 77.7% and 95.9%, respectively.

Local Institutional Costs Analysis

Treatment strategies with and without PET are shown in Figure 2. Costs of different restaging programs are listed in Table 2. Costs of the treatment of HL patients are listed in Table 3. Average costs were as follows: first-line therapy, \$33,094; CT, \$1,200; FDG-PET, \$1,330; biopsy, \$1,386; hospital admissions and procedures, \$4,420; and salvage chemotherapy followed by ASCT, \$50,800. For both strategies, the cost of patients with CR and patients with progressive HL is the same.

Without PET in the restaging strategy, the 50 patients in CRu/PR would be submitted to surgical biopsy, summing \$350,300. However, the use of PET in the 50 patients with CRu/PR would cost \$66,500, and the additional biopsy in 27 PET-positive patients and hospital procedures would cost \$156,735, implying a total cost of \$283,262, which is a 19% cost savings in the restaging program with PET (Table 2).

The ICER comparing the restaging strategy of CT, PET, and biopsy with the restaging strategy of only CT and biopsy (without PET) would be $-\$3,268 [(\$5,665 - \$7,005)/(0.92 - 0.51)]$ per true case detected. This means that compared with existing technology, it

Fig 2. Strategy costs analysis with and without positron emission tomography (PET). CT, computed tomography; CR, complete remission; CRu, unconfirmed complete remission; PR, partial remission.

would cost \$3,268 less to detect one true case using PET in the decision analysis.

The local program cost was \$7,259,191 (Table 3) to treat and follow-up patients until the last visit, with an average cost of \$57,160 per patient. Approximately two thirds of this estimate consists of

unavoidable first-line treatment costs. In addition, the PET imaging costs represented 1% of the total program cumulative costs.

Impact Projected on the Health Care System

During 2008, the Brazilian public health care database recorded 974 patients with HL who were enrolled onto the Brazilian public health care system. If the empirical results of the study (58.2% of patients in CR, 39.4% of patients in CRu/PR, and 2.4% of patients with progressive disease after the first-line treatment) are projected to the health care system, there would be 567 patients with CR, 23 patients with progressive disease, and 384 patients with CRu/PR with suspicious masses. Table 4 shows the projection of costs to these 974 patients.

First-line therapy would cost \$32,233,556. The estimated 558 patients in CR observed according to the standard protocol would have an uneventful course valued at \$4.5 million. Among the 384 patients in CRu/PR, 218 patients would be submitted to second-line therapy, summing approximately \$11 million in addition to the \$4.5 million of the standard follow-up tests. The total cost of the program would be \$57,015,256 in these 974 patients.

If the strategy of treatment included PET in these 974 patients, first-line treatment would not change, including the standard tests for

Table 2. Summary of Restaging Program Costs for CRu/PR Patients With or Without PET

Cost Center	Average Cost (\$)	Costs of Restaging With PET (\$)		Costs of Restaging Without PET (n = 50, \$)
		PET Negative (n = 23)	PET Positive (n = 27)	
Restaging CT	1,200	27,600	32,400	60,000
Restaging PET	1,330	30,590	35,910	—
Biopsy	1,386	—	37,422	69,300
Hospital and procedures	4,420	—	119,340	221,000
Subtotal		58,190	225,072	
Cumulative cost		283,262	350,300	

Abbreviations: CRu, unconfirmed complete remission; PR, partial remission; PET, positron emission tomography; CT, computed tomography.

Cost Effectiveness of PET in Patients With HL in PR and CRu

Table 3. Summary of Study Program Cumulative Costs for CR and CRu/PR Patient Groups With and Without PET, Considering 25 Patients With Resistant/Relapsed Disease

Cost Center	Average Cost (\$)	All Patients (N = 127)		Cost of Restaging With PET (\$)				Cost of Restaging Without PET (\$)		
		Cost (\$)	% of Total Costs	CR (n = 74)	Progression (n = 3)	CRu/PR		CR (n = 74)	Progression (n = 3)	PR (n = 50)
						PET Negative (n = 23)	PET Positive (n = 27)			
First-line treatment	33,094	4202,938	57.9	2,448,956	99,282	761,162	893,538	2,448,956	99,282	1,654,700
Restaging CT	1,200	152,400	2.1	88,800	3,600	27,600	32,400	88,800	3,600	60,000
Restaging PET	1,330	66,500	0.9	—	—	30,590	35,910	—	—	—
Biopsy	1,386	47,124	0.6	5,544	4,158	—	37,422	5,544	4,158	69,300
Hospital and procedures	4,420	150,280	2.1	17,680	13,260	—	119,340	17,680	13,260	221,000
Second-line treatment	50,800	1,625,600	22.4	203,200	152,400	—	1,270,000	203,200	152,400	1,270,000
Standard follow-up and tests	7,987	1,014,349	14.0	591,038	23,961	183,701	215,649	591,038	23,961	399,350
Subtotal				3,355,218	296,661	1,003,053	2,604,259	3,355,218	296,661	3,674,350
Cumulative cost	100,217	7,259,191	100			7,259,191				7,326,229

Abbreviations: CR, complete remission; CRu, unconfirmed complete remission; PR, partial remission; PET, positron emission tomography; CT, computed tomography.

the estimated 567 patients in CR. However, the 384 patients in CRu/PR would be eligible to undergo PET imaging, adding \$510,720 to the restaging protocol. Assuming the empirical probability observed of 46%, 177 PET-negative patients would undergo only standard follow-up, costing \$1.5 million. The remaining 207 patients, with positive PET, would require biopsy. Projecting the 4% rate of patients with false-positive PET, approximately 192 patients with biopsy-proven HL would receive second-line therapy. Projecting costs estimated during the study for PET-positive patients, second-line therapy would cost almost \$21 million. The strategy including the restaging PET would have a total cost of \$56,498,314, showing a 1% cost saving (\$516,942 less than the strategy without restaging PET).

DISCUSSION

Conventionally, response to treatment is assessed by measuring the change in tumor volume on CT, although reduction in size alone is not a reliable sign of treatment effectiveness.^{2,11} Approximately two thirds of patients have residual masses on CT after first treat-

ment, and 40% are considered in CRu/PR (in our study, 60% patients presented with residual masses on CT, and 39.4% were considered in CRu/PR). However, CT cannot differentiate viable tumor from fibrosis in residual masses, and the positive predictive value of CT is poor.¹²⁻¹⁷

Our data show better results than the published literature regarding the effectiveness of restaging FDG-PET after first-line treatment for HL, with sensitivity, specificity, negative predictive value, and positive predictive value of 100%, 92%, 100%, and 92.5%, respectively. The meta-analysis by Zijlstra et al³ reported a pooled sensitivity and specificity for detection of residual disease in HL of 84% and 90%, respectively. PET has consistently demonstrated a high diagnostic accuracy, helping to exclude persistent disease.^{6,18} FDG-PET has also consistently been shown to have a high negative predictive value, which was greater than 90% in the current study and exceeds 80% in virtually all reported studies.¹⁹ However, these data are derived from all patients and not exclusively from patients judged to be in CRu/PR by CT criteria. In addition, the majority of published trials also included patients

Table 4. Projection of Empirical Evidence and Costs Into the Brazilian Unified Public Healthcare System in 974 Patients With Hodgkin's Lymphoma During 2008 for CR and CRu/PR Patient Groups With and Without PET, Considering 209 Patients With Resistant/Relapsed Disease

Cost Center	Average Cost (\$)	All Patients (N = 974)		Cost of Restaging With PET (\$)				Cost of Restaging Without PET (\$)		
		Cost (\$)	% of Total Costs	CR (n = 567)	Progression (n = 23)	PR		CR (n = 567)	Progression (n = 23)	PR (n = 384)
						PET Negative (n = 177)	PET Positive (n = 207)			
First-line treatment	33,094	32,233,556	57.1	18,764,298	761,162	5,857,638	6,850,458	18,764,298	761,162	12,708,096
Restaging CT	1,200	1,168,800	2.1	680,400	27,600	212,400	248,400	680,400	27,600	460,800
Restaging PET	1,330	510,720	0.9	—	—	235,410	275,310	—	—	—
Biopsy	1,386	360,360	0.6	41,580	31,878	—	286,902	41,580	31,878	532,224
Hospital and procedures	4,420	1,135,940	2.0	119,340	101,660	—	914,940	119,340	101,660	1,697,280
Second-line treatment	50,800	13,309,600	23.6	1,524,000	1,168,400	—	10,617,200	1,524,000	1,168,400	10,617,200
Standard follow-up and tests	7,987	7,779,338	13.8	4,528,629	183,701	1,413,699	1,653,309	4,528,629	183,701	3,067,008
Subtotal				25,658,247	2,274,401	7,719,147	20,846,519	25,658,247	2,274,401	29,082,608
Cumulative cost	100,217	56,498,314	100			56,498,314				57,015,256

Abbreviations: CR, complete remission; CRu, unconfirmed complete remission; PR, partial remission; PET, positron emission tomography; CT, computed tomography.

Cerci et al

with aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Thus, these data are not strictly comparable because patients with residual masses but in CR were not evaluated in our study. This previous selection with CT possibly allowed the reduction of potentially false-positive incidence in our results.

Our results show that 19% of the patients (24 of 123 patients) had histopathologically proven disease. Of the 26 PET-positive patients submitted to biopsy, only two patients had false-positive findings; 92.3% of patients had true-positive results. This is similar to the 3% prevalence of false-positive results reported by Castellucci et al²⁰ in a study of 1,000 consecutive PET scans in patients with lymphoma. Because of the false-positive results, FDG-positive lesions need to be confirmed by biopsy.

The mean maximum SUV of the HL lesions with proven recurrence by histopathology was not significantly different from that of the false-positive lesions with only inflammatory changes. This confirms that maximum SUV cannot differentiate between HL and inflammation, which is in agreement with Dittman et al,²¹ who reported that SUV was not superior to visual assessment to detect the presence of residual disease.

Moreover, our prospective collection of costs demonstrates that FDG-PET imaging after first-line therapy for HL optimizes the use of health care resources. The impact of FDG-PET in the restaging program represents 1% of total costs of care for patients with HL. In addition, the costs of a program using restaging FDG-PET were 1% lower than a program without PET.

There are few studies regarding PET in Brazil.^{22,23} To our knowledge, this is the first prospective report of local hospital costs for management of patients with HL in a developing country. Other approaches to cost effectiveness have been performed by European groups using different patient populations. A study in France reported costs similar to those in this study; the mean unit cost of PET was approximately €800 per patient.²⁴ Other groups have reported models with simulated costs, for example, the Scottish Health Technology Assessment Program.²⁵ The Scottish model predicted that with CT, 36% of patients would receive unnecessary consolidation radiotherapy, increasing costs. If CT node-positive patients were also imaged by PET, only 6% of patients would receive consolidation therapy; and if CT was not used at all, only 4% of patients would receive unnecessary radiotherapy. This model showed that PET without CT or in CT node-positive patients was highly cost effective. Probabilistic sensitivity analysis showed that across a range of input values, the willingness to pay needed only to be £5,000 per life-year (as shown by the 95% or 99% point on the cost-effectiveness acceptability curves for three age sectors and each sex). Similar conclusions were reached by a Greek group reproducing the Scottish model.²⁶ Both models also recommend that optimal stratification of post-therapy response should include FDG-PET. Biopsies do have morbidity, and the clinical impact of PET results that would prevent patients from undergoing unnecessary surgical procedures must be considered. The use of PET in the CRu/PR setting does not involve higher costs in the public health system economy. In contrast, PET would reduce costs to the public health system, with an ICER of −\$3,268 to detect one true case. Usually, the ICER is considered acceptable if the cost is less than \$50,000 to \$100,000 per life saved.²⁷

PET-CT scanners may optimize interpretation of both imaging modalities and allow more accurate localization of foci with increased

FDG uptake than PET alone. However, our results are similar to some reports with PET-CT.²⁸ This may be because PET and CT were carefully correlated side by side in this study.

The major drawback of all studies that analyze FDG-PET in HL is the small sample size. Our study also reflects the rather low incidence of this disease and its well-defined patient population. Furthermore, the 30-month average follow-up time was short; it is well known that HL can relapse after longer disease-free intervals. However, this is a preliminary report of an ongoing longitudinal study. Another limitation is the lack of histopathologic data in patients with negative FDG-PET findings but persistent residual masses because of ethical reasons.

The results of our study indicate that FDG-PET has a high negative predictive value. PET has been able to confirm all patients with absence of HL after first-line therapy. However, FDG-avid lesions need biopsy confirmation because false-positive results may occur in 4% of patients, usually as a result of comorbid inflammatory/infectious diseases. Optimal stratification of post-therapy response should include FDG-PET combined with pathology assessment. For patients with HL presenting in CRu/PR with suspicious residual masses after first-line therapy, restaging FDG-PET is highly cost effective, providing 19% cost savings to the local restaging program and 1% cost savings to the total public HL health care program.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Although all authors completed the disclosure declaration, the following author(s) indicated a financial or other interest that is relevant to the subject matter under consideration in this article. Certain relationships marked with a "U" are those for which no compensation was received; those relationships marked with a "C" were compensated. For a detailed description of the disclosure categories, or for more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to the Author Disclosure Declaration and the Disclosures of Potential Conflicts of Interest section in Information for Contributors.

Employment or Leadership Position: Dominique Delbeke, Society of Nuclear Medicine (U) **Consultant or Advisory Role:** Dominique Delbeke, GE Health Care (U) **Stock Ownership:** None **Honoraria:** None **Research Funding:** None **Expert Testimony:** None **Other Remuneration:** None

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Juliano J. Cerci, Evelinda Trindade, Luís F. Pracchia, Valeria Buccheri, José C. Meneghetti
Provision of study materials or patients: Luís F. Pracchia, Felipe A. Pitella, Camila C.G. Linardi, José Soares Jr, Valeria Buccheri
Collection and assembly of data: Juliano J. Cerci, Evelinda Trindade, Luís F. Pracchia, Felipe A. Pitella, Camila C.G. Linardi, Valeria Buccheri
Data analysis and interpretation: Juliano J. Cerci, Evelinda Trindade, Luís F. Pracchia, Felipe A. Pitella, Camila C.G. Linardi, José Soares Jr, Valeria Buccheri
Manuscript writing: Juliano J. Cerci, Evelinda Trindade, Luís F. Pracchia, Camila C.G. Linardi, Dominique Delbeke, Leigh-Ann Topfer, Valeria Buccheri
Final approval of manuscript: Juliano J. Cerci, Evelinda Trindade, Luís F. Pracchia, Camila C.G. Linardi, Leigh-Ann Topfer, Valeria Buccheri, José C. Meneghetti

Cost Effectiveness of PET in Patients With HL in PR and CRu

REFERENCES

1. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al: Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus recommendations of the Imaging Subcommittee of the International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 25:571-578, 2007
2. Isasi CR, Ping L, Blafoux D: A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 104:1066-1074, 2005
3. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, et al: 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: A systematic review. *Haematologica* 91:522-529, 2006
4. Facey K, Bradbury I, Laking G, et al: Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess* 11:iii-iv, xi-267, 2007
5. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al: Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose (18F-FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: Is 18F-FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 19:414-419, 2001
6. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al: Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 94:429-433, 1999
7. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al: Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 112:3989-3994, 2008
8. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, et al: 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 39:543-553, 2000
9. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, et al: Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood* 98:2930-2934, 2001
10. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin lymphomas. *J Clin Oncol* 17:1244, 1999
11. Weber WA: Assessing tumor response to therapy. *J Nucl Med* 50:1S-10S, 2009 (suppl 1)
12. Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M, et al: Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy. *Br J Haematol* 145:369-372, 2009
13. Oza AM, Ganesan TS, Leahy M, et al: Patterns of survival in patients with Hodgkin's disease: Long follow up in a single centre. *Ann Oncol* 4:385-392, 1993
14. Hasenclever D, Diehl V: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 339:1506-1514, 1998
15. Juweid ME, Cheson BD: Role of positron emission tomography in lymphoma. *J Clin Oncol* 23:4577-4580, 2005
16. Juweid ME, Cheson BD: Positron emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 354:496-507, 2006
17. Canellos GP: Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *J Clin Oncol* 6:931-933, 1988
18. Poulou LS, Karianakis G, Ziakas PD: FDG PET scan strategies and long-term outcomes after first-line therapy in Hodgkin's disease. *Eur J Radiol* 70:499-506, 2009
19. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, et al: Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med* 35:186-196, 2005
20. Castellucci P, Nanni C, Farsad M, et al: Potential pitfalls of 18F-FDG PET in a large series of patients treated for malignant lymphoma: Prevalence and scan interpretation. *Nucl Med Commun* 26:689-694, 2005
21. Dittman H, Solder M, Kolmannsberger C, et al: Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rep* 8:1393-1399, 2001
22. Cerri JJ, Pracchia LF, Soares-Junior J, et al: Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose for initial staging of Hodgkin lymphoma: A single center experience in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 64:491-498, 2009
23. Sebastianes FM, Cerri JJ, Zanoni PH, et al: Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative assessment of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4485-4488, 2007
24. Remonnay R, Morelle M, Pommier P, et al: Assessing short-term effects and costs at an early stage of innovation: The use of positron emission tomography on radiotherapy treatment decision making. *Int J Technol Assess Health Care* 24:212-220, 2008
25. Bradbury I, Bonell E, Boynton J, et al: Health Technology Assessment Report 2: Positron emission tomography (PET) imaging in cancer management. Report No. 1903961319. Glasgow, Scotland, Health Technology Board for Scotland, 2002
26. Nishizawa S, Kojima S, Teramukai S, et al: Prospective evaluation of whole-body cancer screening with multiple modalities including 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in a healthy population: A preliminary report. *J Clin Oncol* 27:1767-1773, 2009
27. Tarride JE, Blackhouse G, Bischof M, et al: Approaches for economic evaluations of health care technologies. *J Am Coll Radiol* 6:307-316, 2009
28. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al: Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 91:482-489, 2006

7.3 - ANEXO 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE : .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE .....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2. RESPONSÁVEL LEGAL .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : ..... SEXO: M F
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "Estudo do custo/benefício para o SUS sobre o exame de metabolismo de glicose pela tomografia por emissão de positrons – PET"

PESQUISADOR: José Cláudio Meneghetti

CARGO/FUNÇÃO: .diretor

.. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 23639

UNIDADE DO HCFMUSP: .Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular...

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO X	RISCO MAIOR	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Esse exame foi solicitado pelo seu médico e ele é novo no Brasil. O governo (MS) quer saber se o exame é realmente útil no país já que é muito caro. Nosso objetivo é demonstrar se esse exame influenciou seus médicos de forma positiva, melhorando a conduta que seria tomada. O procedimento é uma tomografia (exame de imagens em fatias) feita com glicose marcada com flúor-18 que é um elemento radioativo de meia vida muito rápida (a cada 110 min a atividade cai a metade). Nossos propósitos são estudar melhor sua doença e fornecer mais dados para ajudar seu médico a entender o grau de comprometimento de sua doença (se for confirmada). Seu desconforto é vir em jejum, levar uma picada na veia para introduzir o material e ficar imóvel na máquina por 30 a 45 minutos. Os benefícios existirão toda vez que esse exame trouxer dados novos para o médico. Dessa forma a conduta será tomada usando uma avaliação mais acurada (mais próxima do real). Não há procedimentos alternativos que possam trazer vantagens para você a não ser a mudança de conduta se e quando houver.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

Os pacientes voluntários terão :

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Serviço de Medicina Nuclear tel R – 5402/5328/51945

José Cláudio Meneghetti meneghetti@incor.usp.br / Juliano Julio Cerci sjuliano.cerci@incor.usp.br

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 2010 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
José Claudio Meneghetti CRM 23639

8 REFERÊNCIAS

---

1. Einstein A. Does the inertia of a body depend upon its energy content? *Annalen der Physik*. 1905;18:639-41.
2. Lang TF, Hasegawa BH, Soo Chin L, Keenan Brown J, Blankespoor SC, Reilly SM, et al. Description of a prototype emission-transmission computed tomography imaging system. *J Nucl Med*. 1992;33:1881-7.
3. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A combined PET-CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*. 2000;41:1369-1379.
4. Charron M, Beyer T, Bohnen N, Kinahan PE, Dachille MA, Jerin J, Nutt R, Meltzer CC, Villemagne V, Townsend DW. Image analysis in patients with cancer studies with a combined PET and CT scanner. *Clin Nucl Med*. 2000;25(11):905-910.
5. Townsend DW, Beyer T, Kinahan PE, Charron M, Dachille MA, Meltzer CC, Brun T, Jerin J, Byars LG, Nutt R. Recent studies with a combined PET-CT scanner: a synergistic approach to patient management. In: Tamaki N., Tsukamoto E. (Eds). *Positron Emission Tomography in the Millenium*. 2000. p. 229-244.
6. Kluetz PG, Meltzer CC, Villemagne MD, Kinahan PE, Chander S, Martinelli MA, Townsend DW. Combined PET-CT imaging in oncology: impact on patient management. *Clin Posit Imaging*. 2001;3(3):1-8.

7. Meltzer CC, Martinelli MA, Beyer T, Kinahan PE, Charron M, McCook B, Townsend DW. Whole-body FDG PET imaging in the abdomen: value of combined PET-CT. *J Nucl Med*. 2001;42: 35P.
8. Meltzer CC, Snyderman C H, Fukui MB, Bascom DA, Chander S, Johnson JT, Myers EN, Martinelli MA, Kinahan PE, Townsend DW. Combined FDG PET-CT imaging in head and neck cancer: impact on patient management. *J Nucl Med*. 2001; 42: 36P.
9. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:43-66.
10. Ministério da saúde. Registro de Câncer de Base Populacional. http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=458
11. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans*. 1832; 17: 69-97.
12. Cossman J, Annunziata CM, Barash S, Staudt L, Dillon P, He WW, Ricciardi-Castagnoli P, Rosen CA, Carter KC. Reed-Sternberg cell genome expression supports a B-cell lineage. *Blood*. 1999;94:411-6.
13. Stein H, Delsol G, Pileri S, Said J. Hodgkin lymphoma. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, Lyon, France, 2001, p. 237-54.
14. Young GAR. Lymphoproliferative disorders. *Pathology*. 2005;37:407-550.

15. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink H-K, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms. A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84:1361-92.
16. Connors J. State-of-the-Art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 6400-408.
17. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting [published erratum appears in J Clin Oncol. 1990 Sep;8(9):1602]. *J Clin Oncol*. 1989;7(11):1630-1636.
18. Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Fishman EK, Wahl RL. Direct comparison of FDG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. *Radiology*. 2005; 237:1038-1045.
19. Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, Obrzut S, Crawford T, Silverman DH, Ratib O, Phelps ME, Czernin J. Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol Imaging Biol*. 2004;6:411-416.
20. Schiepers C, Filmont JE, Czernin J. PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30 (Suppl 1):S82-S88.

21. Castellino RA, Blank N, Hoppe RT, Cho C. Hodgkin's disease: contribution of chest CT in the initial staging evaluation. *Radiology*. 1986;160:603-605.
22. Newman JS, Francis IR, Kaminske MS, Wahl RL. Imaging of lymphoma with PET with 2-[f-18]-fluoro-2-deoxyglucose: correlation with CT. *Radiology*. 1994;190:111-116.
23. Neumann CH, Robert NJ, Canellos G, Rosenthal D. Computed tomography of the abdomen and pelvis in non-Hodgkin lymphoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1983;7:846-850.
24. Munker R, Stengel A, Stabler A, Hiller E, Brehm G. Diagnostic accuracy of ultrasound and computed tomography in the staging of Hodgkin's disease. *Cancer*. 1995;76:1460-1466.
25. Front D, Bar-Shalom R, Epelbaum R, Haim N, Ben-Arush MW, Ben-Shahar M, Gorenberg M, Kleinhaus U, Parmett S, Kolodny G. Early detection of lymphoma recurrence with gallium-67 scintigraphy. *J Nucl Med*. 1993;34:2101-2104.
26. Even-Sapir E, Israel O. Gallium-67 scintigraphy: a cornerstone in functional imaging of lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30: (Suppl 1): S65-81.
27. Friedberg JW, Fischman A, Neuberg D, Kim H, Takvorian T, Ng AK, Mauch PM, Canellos GP, van den Abbeele AD. PET-FDG is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. *Leuk Lymphoma*. 2004; 45: 85-92.

28. Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, Ware R, Fisher R, Prince M, MacManus MP, Ryan G, Januszewicz H, Wolf M. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med*, 2002; 112: 262-8.
29. Paul R. Comparison of fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma. *J Nucl Med*. 1987;28:288-92.
30. Okada J, Yoshikawa K, Imazeki K, Minoshima S, Uno K, Itami J, Kuyama J, Maruno H, Arimizu N. The use of PET-FDG in the detection and management of malignant lymphoma: correlation of uptake with prognosis. *J Nucl Med*. 1991;32:686-91.
31. Leskinen-Kallio S, Ruotsalainen U, Nagren K, Teras M, Joensuu H. Uptake of carbon-11-methionine and fluorodeoxyglucose in non-Hodgkin's lymphoma: a PET study. *J Nucl Med*. 1991;32:1211-8.
32. Okada J, Yoshikawa K, Itami M, Imaseki K, Uno K, Itami J, Kuyama J, Mikata A, Arimizu N. Positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma: a comparison with proliferative activity. *J Nucl Med*. 1992;33: 325-9.
33. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer*. 2002;94:879-88.
34. Hutchings M, Eigtvad AI, Specht L. PET-FDG in the clinical management of Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;52(1):19-32.

35. Lapela M, Leskinen S, Minn HR, Lindholm P, Klemi PJ, Söderström KO, Bergman J, Haaparanta M, Ruotsalainen U, Solin O, Joensuu H. Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's lymphoma: a study with positron emission tomography and fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *Blood*. 1995;86:3522-3527.
36. Rodriguez M, Rehn S, Ahlström H, Sunolstrom C, Glimelius B. Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med*. 1995;36:1790-1796.
37. Hoh CK, Gaspy J, Rosen P, Dahlbom M, Lee SJ, Kunkel L, Hawkin RA, Maddahi J, Phelps ME. Whole body PET-FDG imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med*. 1997;38:343-348.
38. Moog F, Bangerter M, Diedrichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E, Kolokythas O, Herrmann F, Reske SN. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology*. 1997;203:795-800.
39. Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van der Walt J, Timothy AR. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood*. 1998;91:3340-3346.
40. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol*. 1998;16:603-609.
41. de Wit M, Bumann D, Beyer W, Herbst K, Clausen M, Hossfeld DK. Whole-body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma. *Ann Oncol*. 1997;8 Suppl 1:57-60.

42. Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thödtmann R, Weber W, Fuchs C, Enne W, Herz M, Nerl C, Garbrecht M, Schwaiger M. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood*. 1998;91:4464-4471.
43. Cerci JJ, Pracchia LF, Soares Junior J, Linardi Cda C, Meneghetti JC, Buccheri V. Positron emission tomography with 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose for initial staging of hodgkin lymphoma: a single center experience in Brazil. *Clinics* (Sao Paulo, Brazil). 2009;64(6):491-8.
44. Peters MV, Middlemiss KC. A study of Hodgkin's disease treated by irradiation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 79:114-21,1958.
45. Rosenthal S. Significance of tissue lymphocytes in prognosis of lymphogranulomatosis. *Arch Path*. 1936;21:628-46.
46. MacLennan KA, Vaughan Hudson B, Jelliffe AM, Haybittle JL, Vaughan Hudson G, The pretreatment peripheral blood lymphocyte count in 1100 patients with Hodgkin's disease: The prognostic significance and the relationship to the presence of systemic symptoms. *Clin Oncol*. 1981; 7: 333-339.
47. MacLennan KA, Vaughan Hudson B, Easterling MJ, Jelliffe AM, Vaughan Hudson G, Haybittle JL. The presentation haemaglobin level in 1103 patients with Hodgkin's disease. *Clin Radiol*. 1983;34:491-495.
48. Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, Bonfichi M, Galeone F, Inzoli A, Ascari E. Prognostic significance of serum albumin in Hodgkin's disease. *Haematologica*. 1986;71(2):95-102.

49. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1506-1514.
50. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, Monconduit M, Thomas J, Burgers MJ, Noordijk EM, Tanguy A, Meerwaldt JH, Le Fur R, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1993;11:2258-2272.
51. Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 2000;11 Suppl 1:81-85.
52. Raemaekers J, Kluin-Nelemans H, Teodorovic I, Meerwaldt C, Noordijk E, Thomas J, Glabbeke M, Henry-Amar M, Carde P. The achievements of the EORTC Lymphoma Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer*. 2002;38:(Suppl 4): S107-13.
53. Brandt L, Kinby E, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in Hodgkin's disease. *Acta Oncologica*. 2001;40:185-97.
54. Nissen NI, Nordentoft AM. Radiotherapy versus combined modality treatment of stage I and II Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep*. 1982; 66:799-803.
55. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol*. 2004; 22:2835-41.

-
56. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Viviani S, Villani F, Pagnoni AM, Bonfante V, Musumeci R, Crippa F, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol*. 1987;5:27-37.
  57. Somers R, Carde P, Henry-Amar M, Tarayre M, Thomas J, Hagenbeek A, Monconduit M, de Pauw BE, Breed WP, Verdonck L, et al. A randomized study in stage IIIB and IV Hodgkin's disease comparing eight courses of MOPP versus an alteration of MOPP with ABVD: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group and Groupe Pierre-et-Marie-Curie controlled clinical trial. *J Clin Oncol*. 1994; 12:279-87.
  58. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol*. 2002; 20:630-7.
  59. Marrett LD, Froot J, Nishri D, Ugnat AM; Cancer in Young Adults in Canada (CYAC) Working Group. Cancer incidence in young adults in Canada: preliminary results of a cancer surveillance project. *Chronic Dis Can*. 2002; 23:58-64.
  60. Hope RT. Hodgkin's disease: Complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol*. 1997;8 (Suppl. 1): S115-S118.
  61. Ng AK, Bernardo MV, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, Tarbell NJ, Stevenson MA, Friedberg JW, Mauch PM. Second malignancy after Hodgkin's disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood*. 2002;100:1989-96.

62. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, van Leeuwen FE, Holowaty EJ, Andersson M, Wiklund T, Joensuu T, van't Veer MB, Stovall M, Gospodarowicz M, Travis LB. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol.* 2002;20:3484-94.
63. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term causespecific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2003; 21:3431-3439.
64. DeVita V, Canellos G. The lymphomas. *Semin Hematol.* 1999;36:84-94.
65. Deniz K, O'Mahony S, Ross G, Purushotham A. Breast cancer in women after treatment for Hodgkin's disease. *Lancet Oncol.* 2003; 4:207-214.
66. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, Van't Veer MB, Noordijk EM, Crommelin MA, Aleman BM, Broeks A, Gospodarowicz M, Travis LB, Russell NS. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:971-980.
67. Spector N. Abordagem atual dos pacientes com doença de Hodgkin. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004;26(1):35-42.
68. MacManus MP, Seymour JF, Hicks RJ. Overview of early response assessment in lymphoma with PET-FDG. *Cancer Imaging.* 2007;7: 10-18.
69. Weber WA. Assessing Tumor Response to Therapy. *J Nucl Med.* 2009; 50:1S-10S.

70. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999;17:1244-53.
71. World Health Organization. *WHO handbook for reporting results of cancer treatment*. Albany, NY: WHO Publications Centre USA; 1979.
72. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:205-216.
73. Stewart FM, Williamson BR, Innes DJ, Hess CE. Residual tumour masses following treatment for advanced histiocytic lymphoma. *Cancer.* 1985;55:620-3.
74. Surbone A, Longo DL, DeVita Jr VT, Ihde DC, Duffey PL, Jaffe ES, Solomon D, Hubbard SM, Young RC. Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy: significance and management. *J Clin Oncol.* 1988;6:1832-7.
75. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47:207-214.

-
76. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-247.
  77. Minn H, Paul R, Ahonen A. Evaluation of treatment response to radiotherapy in head and neck cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med*. 1988;29:1521-1525.
  78. Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol*. 1993;11:2101-2111.
  79. Hoekstra OS, van Lingen A, Ossenkoppele GJ, Golding R, Teule GJ. Early response monitoring in malignant lymphoma using fluorine-18 fluorodeoxyglucose single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 1993;20:1214-1217.
  80. Zijlstra JM, Hoekstra OS, Raijmakers PG, Comans EF, van der Hoeven JJ, Teule GJ, Jonkhoff AR, v Tinteren H, Lammertsma AA, Huijgens PC. 18FDG positron emission tomography versus 67Ga scintigraphy as prognostic test during chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2003;123:454-62.
  81. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2005; 23:4652-61.

-
82. Cerci JJ, Trindade E, Pracchia LF, Pitella FA, Linardi CC, Soares J Jr, Delbeke D, Topfer LA, Buccheri V, Meneghetti JC. Cost-effectiveness of positron emission tomography in Hodgkin lymphoma patients in unconfirmed complete response or partial remission after first-line therapy. *J Clin Oncol*. 2010; 28(8):1415-1421.
  83. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim PET-FDG after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16:1160-1168.
  84. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, Buus S, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Berthelsen AK, Specht L. PET-FDG after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107:52-59.
  85. Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Alinari L, Musuraca G, Marchi E, Stefoni V, Castellucci P, Fina M, Farshad M, Pileri S, Baccarani M. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol*. 2006;17:1296-1300.
  86. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, Luminari S, Vitolo U, Sancetta R, Iannitto E, Trentin L, Stelitano C, Tavera S, Biggi A, Castagnoli A, Versari A, Gregianin M, Pelosi E, Torchio P, Levis A. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica*. 2006;91:475-481.

-
87. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, Patti C, Loft A, Di Raimondo F, D'Amore F, Biggi A, Vitolo U, Stelitano C, Sancetta R, Trentin L, Luminari S, Iannitto E, Viviani S, Pierri I, Levis A. 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;25:3746-3752.
  88. Gallamini A, Viviani S, Bonfante V, et al. Early interim PET-FDG during intensified BEACOPP therapy shows a lower predictive value than during conventional ABVD chemotherapy. *Haematologica*. 2007;92(suppl 5):71.
  89. Avigdor A, Bulvik S, Dann EJ, et al. Combined ESCBEACOPP-ABVD therapy for advanced Hodgkin's lymphoma patients with high IPI score: an effective regimen and low positive predictive value of early PET-FDG/CT [abstract]. *Haematologica*. 2007;92(suppl 5):66.
  90. Kplan EI, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-81.
  91. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistical arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50:163-70.
  92. Diehl V, Mauch P, Harris NL. Hodgkin's disease. In De Vita V (ed): *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.2339-2387.
  93. Mauch P, Armitage JP, Diehl V et al. Hodgkin's Disease. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
  94. Rankin SC. Assessment of response to therapy using conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(suppl 1):S56-S64.

95. Armitage JO, Weisenburger DD, Hutchins M, Moravec DF, Dowling M, Sorensen S, Mailliard J, Okerbloom J, Johnson PS, Howe D, et al. Chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma: rapidly responding patients have more durable remissions. *J Clin Oncol*. 1986;4:160-164.
96. Gupta RK, Gospodarowicz MK, Lister TA. Clinical evaluation and staging. In: Mauch P, Armitage JO, DieLH V, Hoppe R, Weiss LM, eds. *Hodgkin's Disease*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.223-240.
97. Canellos GP. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *J Clin Oncol*. 1988;6:931-933.
98. Fransilla KO, Kalima TV, Voutilainen A. Histologic classification of Hodgkin's disease. *Cancer*. 1967;20:1594-601.
99. Hoekstra CJ, Paglianiti I, Hoekstra OS, Smit EF, Postmus PE, Teule GJ, Lammertsma AA. Monitoring response to therapy in cancer using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:731-43.
100. Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Stroobants SG, Vansteenkiste J, Nuyts J, Smit EF, Boers M, Twisk JW, Lammertsma AA. Methods to monitor response to chemotherapy in non-small cell lung cancer with 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2002;43:1304-9.
101. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Bormans G, Balzarini J, Verhoef G, Mortelmans L, Vandenberghe P, De Wolf-Peeters C. [(18)F]FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [(18)F]FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30:682-688.

-
102. Hutchings M, Barrington SF. PET-CT for Therapy Response Assessment in Lymphoma. *J Nucl Med*. 2009; 50:21S-30S.
103. HD16 for early stage Hodgkin lymphoma. ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00736320>. Accessed February 25, 2009.
104. Fludeoxyglucose F 18 PET scan-guided therapy or standard therapy in treating patients with previously untreated stage I or stage II Hodgkin's lymphoma. ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00433433>. Accessed February 25, 2009.
105. Oza AM, Ganesan TS, Leahy M, Gregory W, Lim J, Dadiotis L, Barbounis V, Jones AE, Amess J, Stansfeld AG, et al. Patterns of survival in patients with Hodgkin's disease: long follow up in a single centre. *Ann Oncol*. 1993;4:385-392.
106. Positron emission tomography (PET)-adapted chemotherapy in advanced Hodgkin lymphoma (LH). ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00795613>. Accessed February 25, 2009.
107. High-dose chemotherapy and stem cell transplantation, in patients PET-2 positive, after 2 courses of ABVD and comparison of RT versus no RT in PET-2 negative patients (HD0801). ClinicalTrials.gov. Accessed February 25, 2009.
108. HD18 for advanced stages in Hodgkins lymphoma. ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00515554>. Accessed February 25, 2009.