

Utilidad de la ^{18}F -FDG PET/CT en linfoma folicular

Utility of the ^{18}F -FDG PET/CT in follicular lymphoma

Gustavo Vázquez-Cardoso, María Ameyali Pérez-Huitrón*, Carlos M. Galindo-Sarco y Belén Rivera-Bravo

Unidad PET/CT, Facultad de Medicina, Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

RESUMEN

Introducción: El linfoma folicular es la segunda forma más común de los linfomas no Hodgkin. La realización de tomografía por emisión de positrones y tomografía helicoidal multidetector con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG) se recomienda antes del tratamiento para mejorar la estadificación inicial, demostrando la extensión de la enfermedad, identificar el sitio más ávido de FDG y realizar una biopsia dirigida o para valorar la respuesta al tratamiento. **Objetivo:** Determinar si existe relación entre el grado histológico del linfoma no Hodgkin folicular y la avidéz por ^{18}F -FDG. **Material y Métodos:** Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal realizado en nuestra unidad. Revisando expedientes electrónicos de 107 pacientes, de junio de 2011 a julio de 2016. **Resultados:** Se obtuvo una sensibilidad del 97%, una especificidad del 96%, un valor predictivo positivo del 99%, un valor predictivo negativo del 90% y una exactitud diagnóstica del 96%. Se aplicaron medidas estadísticas para las variables cuantitativas. En el análisis estadístico no existió correlación entre el Valor Estandarizado Máximo de la Absorción (SUV_{máx}) y el grado histológico, el estadio clínico ni con el tamaño de las lesiones. **Conclusión:** Se demostró una alta sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica. No se encontró relación entre el grado histológico del linfoma y la avidéz de estas lesiones por la ^{18}F -FDG.

Palabras clave: ^{18}F -fluorodesoxiglucosa. Linfoma folicular. Imagen molecular. Tomografía por emisión de positrones.

Correspondencia:

*María Ameyali Pérez-Huitrón
E-mail: ameyali_ph@hotmail.com

Recibido: 01-12-2018

Aceptado: 02-04-2019

DOI: 10.24875/ARM.19000082

1665-2118/©2019 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permalyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: The follicular lymphoma is the second most common of Non-Hodgkin lymphoma. An ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) Positron Emission Tomography/Computed Tomography imaging is recommended previous to treatment to improve the initial stadification, the extension of the disease, identify the most avid site of FDG as well as carry out an addressed biopsy or assess the response to treatment. **Objective:** To determine whether there is a relationship between the histologic degree of FL and its ^{18}F -FDG avidity. **Material and Methods:** This is an observation, descriptive, retrospective and transversal study carried out at our unit. 107 files from June 2011 to July 2016 were analyzed. **Results:** We found a 0.97 (97%) sensitivity, 0.89 (89%) specificity, positive predictive value (PPV) of 0.91 (91%), negative predictive value (NPV) of 0.97 (97%), and diagnostic accuracy of 0.94 (94%). Statistical measures for quantitative variables were applied. The statistical analysis did not show any correlation between the Standarized uptake value maximum (SUVmax) and the histological degree, neither with the clinical stadium nor with the size of lesions. **Conclusion:** A high sensibility and specificity were shown in the diagnostic test. The ^{18}F -FDG did not show any relationship between the follicular lymphoma histological degree nor with the aggressiveness of these lesions.

Key words: Fluorodeoxyglucose F18. Lymphoma follicular. Molecular imaging. Positron emission tomography computed tomography.

INTRODUCCIÓN

Linfoma no Hodgkin

Los linfomas no Hodgkin (LNH) están comprendidos por un grupo de entidades que tienen relación entre sí, y que tienen su origen en el tejido linfoide. Se han descrito más de 30 tipos de LNH^{1,2}.

Los LNH son la sexta causa de muerte por cáncer en el mundo y representan el 3% de los casos nuevos de cáncer al año. La edad promedio de diagnóstico es entre los 45 y los 55 años; el curso clínico es variable, y la tasa de curación es aproximadamente del 30%³.

Diagnóstico

El diagnóstico de los LNH debe realizarse mediante biopsia del tejido ganglionar o extraganglionar, y realizar pruebas de inmunohistoquímica mínimas obligatorias que consisten en: CD45, CD20 y CD3, complementada con BCL-2, BCL-6, NUM-1, CD10, CD30 y ALK⁴.

Presentación clínica y estadificación

La presentación clínica de los LNH depende de la presencia de síntomas B (pérdida mayor del 10% de peso corporal total en un período de 6 meses, sudores nocturnos, fiebre mayor de 38.3°C). La mayoría de los

linfomas resentan adenopatías que tienen un crecimiento indolente y que en etapas tempranas no producen sintomatología, los linfomas más agresivos tienen una tasa de crecimiento más rápida y pueden llegar a ser sintomáticos rápidamente^{5,6}.

Linfoma folicular

El linfoma folicular (LF) es la segunda forma más común de LNH, representa el 22% de todos los casos⁷. El tumor surge desde las células B germinales que en la mayoría han adquirido una translocación t(14;18), que produce alteración en la regulación del *BCL-2*, que es un gen clave para la regulación de la muerte celular. En algunos casos, esto desencadena un número mayor de aberraciones oncogénicas, que se han asociado a la transformación a linfoma difuso de células grandes B⁸⁻¹⁰.

Uso de la PET/CT con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa en linfoma folicular

La realización de PET/CT con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG) se recomienda antes del tratamiento para mejorar la valoración de la respuesta al mismo. El uso de esta técnica no solo es importante para estadificar la enfermedad o para valorar la respuesta a la terapia, ya que la PET/CT con ¹⁸F-FDG puede demostrar mayor número de lesiones que la tomografía¹¹.

Se calcula que el 11% de los pacientes catalogados en las etapas I y II en la clasificación de Ann Arbor mediante técnicas convencionales, en la PET/CT corresponden realmente a etapas III y IV¹², lo que demuestra la importancia de la

imagen molecular, que puede generar cambio en la terapia empleada y ser un predictor temprano de respuesta al tratamiento, ya que los cambios metabólicos suelen preceder a los cambios anatómicos demostrables por tomografía computada (TC). El estudio PET/CT con ¹⁸F-FDG puede predecir la respuesta al tratamiento desde el primero al cuarto ciclos de quimioterapia¹³.

Para los linfomas de curso indolente y poco ávidos de FDG, es de interés solo si resultaron positivos antes del tratamiento^{5,14}.

Algunos autores sugieren que existe relación entre el SUV_{máx} y el grado histológico en el linfoma folicular, así como en el linfoma de células B de alto grado, Ki67 y LDH¹⁵.

Criterios de respuesta al tratamiento en linfoma no Hodgkin

Los avances con respecto a la evaluación de respuesta al tratamiento del linfoma se basan en índices pronósticos^{16,17}, perfiles moleculares y en la obtención más precisa de imágenes^{14,18}.

Actualmente, existen una serie de revisiones creadas con la finalidad de estandarizar los hallazgos de la PET/CT, en 2009 se crea una clasificación de 5 puntos, conocida como los criterios de Deauville, que consisten en dar un puntaje a una zona focal con metabolismo glucolítico aumentado:

1. Sin captación.
2. Captación menor o igual que el mediastino.
3. Captación mayor al mediastino, pero menor que la de la glándula hepática.

4. Captación moderadamente elevada con respecto al hígado.
5. Captación elevadamente marcada con respecto al hígado y/o aparición de nuevas lesiones.
6. Nuevas áreas de captación con poca probabilidad de estar relacionadas con el linfoma.

Las lesiones con valores del 1 al 3 se consideran negativas y las lesiones con valores del 4 al 5 se consideran positivas¹⁹.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal realizado en la Unidad PET/CT, donde se revisaron expedientes electrónicos de pacientes con diagnóstico confirmado por histopatología de linfoma folicular del 1 de junio de 2011 al 31 de julio de 2016, y se evaluaron todos los estudios existentes de cada paciente.

Se incluyeron todos los pacientes con este diagnóstico con uno o más estudios con ^{18}F -FDG de PET/CT, sin importar la etnia, ni la edad, ni el género.

Las variables encontradas fueron la etapa clínica, el grado histológico, el motivo del estudio, ya sea etapificación o postratamiento, la localización y el tamaño de la lesión más metabólica.

Se excluyeron todos aquellos pacientes en los que no se podía comprobar la estirpe histológica y a aquellos con menos de 2 semanas de recibir radioterapia o quimioterapia antes de realizar estudio.

Se evaluaron un total de 176 estudios de 107 pacientes.

RESULTADOS

Se revisaron estudios de 107 pacientes, el 53.2% fueron mujeres y el 45.7% hombres. La edad máxima fue de 88 años y la mínima de 23, con un promedio de 55 años. En referencia al grado histológico, el 6.5% fue grado I, el 17.75%, grado II, el 7.47%, grado III, y en el 68.22% no estaba especificado. El 54.2% fueron considerados positivos y el 45.7% negativos. Se realizó la prueba de coeficiente de relación entre el grado histológico y el SUVmáx, con un coeficiente de correlación de Pearson de $r^2 = -0.125$; entre el estadio clínico y el SUVmáx de las lesiones, con una $r^2 = 0.160$; y entre el SUVmáx de las lesiones y el tamaño de las mismas, con un $r^2 = 0.268$.

En relación con la localización de las lesiones, el sitio de mayor frecuencia fue el retroperitoneo (24%), seguido de la región cervical (13.79%), mediastino (13.79%) y mesenterio (13.79%), con el mismo porcentaje, y en otras localizaciones (23%). El SUVmáx mínimo considerado como positivo de acuerdo a los criterios de Deauville fue de 1.52 y el máximo fue de 25.6, con un promedio de 23.5.

Solo 45 pacientes se presentaron para un segundo estudio, la mayoría de ellos fueron mujeres (57.7%), y el resultado fue que el 40% se consideraron positivos y el 60% negativos. La lesión más pequeña fue de 3 mm y la más grande de 73 mm, con un promedio de 18.97 mm. En relación con las regiones anatómicas, el comportamiento fue el mismo que en el estudio inicial, y fue el retroperitoneo el

más común, seguido del mediastino. El SUVmáx más bajo considerado positivo de acuerdo a los criterios de Deauville fue de 2.2 y el mayor de 16.2, con un promedio de 5.6 y una desviación estándar de 4.59.

Se presentaron para una tercera valoración 15 pacientes. De estos, el 73.33% mujeres y el resto hombres. El 46.6% fue positivo y el 53.33% fue negativo. La lesión más pequeña considerada positiva midió 4 mm, mientras que la mayor fue de 30 mm, con un promedio de 14.73 mm. En cuanto al SUVmáx obtenido en las lesiones en el tercer estudio, el valor más bajo fue de 1.4 y el más alto de 13.79, con un promedio de 4.96 y una desviación estándar de 4.20, los mismos valores que en el segundo estudio.

Continuaron su seguimiento con un cuarto estudio 7 pacientes, con un predominio de mujeres (85.74%) y un solo hombre (14%). El 42.8% fue positivo y el 57.14% fue negativo. La lesión más pequeña considerada positiva tenía un tamaño de 4 mm, mientras que la mayor fue de 33 mm, con un promedio de 12.6 mm. Metabólicamente, los valores de SUVmáx obtenidos en esta serie fueron de 1.87 el más bajo y de 10.5 el más alto, con un promedio de 4.56 y una desviación estándar de 4.03, que concuerdan con el segundo y tercer estudio.

Hubo un solo paciente, de sexo femenino, que se presentó a un quinto y un sexto estudio en esta unidad, en el quinto la lesión era de 13 mm, con un SUVmáx de 2.3, localizada en el tejido celular subcutáneo en el hemitórax derecho y en la región lumbar izquierda. En su último estudio registrado, la paciente continuaba con actividad tumoral en el tejido

celular subcutáneo, aumentado tanto en tamaño como en actividad metabólica (18.2 mm y SUVmáx de 4.2, respectivamente).

Se revisaron 107 pacientes, y no hubo gran diferencia entre los resultados, ya que 87 (49.3%) fueron positivos y 89 (56.6%) negativos, una de ellos no recibió tratamiento posterior al estudio, ya que se consideró como falso positivo por el médico tratante. Una prueba negativa, en el seguimiento resultó positiva, por lo que se consideró como falsa negativa.

DISCUSIÓN

La PET/CT con ^{18}F -FDG presentó altos índices de sensibilidad y especificidad, así como valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN)^{20,21}. Teniendo en cuenta que no es posible realizar estudios histopatológicos de todas las lesiones, los riesgos elevados de complicación y las implicaciones éticas que conlleva, se consideraron falsos positivos aquellos pacientes en los que el médico tratante no administró tratamiento de ningún tipo, aun con el reporte positivo del estudio, y se consideraron falsos negativos aquellos que no recibieron tratamiento, ya que el estudio arrojó un resultado negativo, pero que en el seguimiento se observó progresión de la enfermedad²². Tomando en cuenta estos datos, se realizaron un total de 107 pruebas, de las cuales, 87 fueron consideradas positivas, de estas, un caso no recibió tratamiento posterior al estudio. Por otro lado, tres de estas pruebas fueron consideradas como negativas y en posteriores estudios se observó progresión de la enfermedad. Con estos datos se obtuvo una sensibilidad del 97%, una especificidad del 96%, un VPP del 99%, un VPN del 90% y una

TABLA 1. Valor diagnóstico de la PET/CT en linfomas en diferentes estudios.

Autor	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Exactitud diagnóstica
Lopci, et al., 2012 ²³	100%	99%	89%	100%	-
*Chaitra, et al., 2013 ²⁴	43%	93%	-	-	68%
UNAM, 2016	97%	96%	99%	90%	96%

*Este estudio hace referencia específicamente a la búsqueda de lesiones en médula ósea en pacientes con linfoma.

UNAM: Universidad Nacional Autónoma de México; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

exactitud diagnóstica de 96%, lo cual es similar a lo reportado en la literatura^{19,23} (Tabla 1).

En la valoración de la respuesta al tratamiento, el tamaño de las lesiones y su localización tuvieron un comportamiento similar al estudio inicial en tamaño, con una disminución del 37.3% del SUV_{máx}. Esto, relacionado con el hecho de que existe disminución generalizada de la captación de las lesiones como respuesta al tratamiento; siendo la respuesta metabólica más rápida, además precede a los cambios anatómicos¹⁴. En el tercer estudio la disminución del tamaño de las lesiones y el SUV_{máx} también fue menor con respecto al primer estudio.

La edad promedio fue de 55.0 años, dato que concuerda con lo reportado en la literatura, ya que esta reporta como edad de diagnóstico entre los 45 y los 50 años. El género predominante fue el femenino, lo cual también concuerda, aunque los LNH son más frecuentes en el género masculino, el linfoma folicular tiene una relación hombre: mujer de 1:1.7^{3,24}.

Del total de 107 pacientes analizados, solo 34 de ellos contaban con grado histológico confirmado, el grado predominante correspondió al grado II, lo cual concuerda con lo reportado por la International Working Formulation, y de riesgo intermedio de acuerdo a la *Revised European-American Lymphoma Classification* (REAL)^{3,25}.

Al 85.9% se les realizó el estudio PET/CT después de haber recibido tratamiento y solo en el 14.0% restante para realizar una etapificación previa al tratamiento. Aunque el estudio PET/CT ha demostrado tener mayor sensibilidad y especificidad para localizar afección a cadenas ganglionares y extraganglionares, no suele realizarse de forma rutinaria para la etapificación¹².

De acuerdo a los datos obtenidos, el grado histológico no tuvo correlación con el SUV_{máx}^{26,27}. No existió correlación entre el SUV_{máx} y el estadio clínico de los pacientes. Tampoco existió relación entre el tamaño de las lesiones y el SUV_{máx}, lo cual difiere con lo reportado por algunos autores^{23,28}.

En el primer estudio, los valores del SUV_{máx} fueron de 1.52, valor considerado como positivo al aplicarse los criterios diagnósticos de Deauville^{14,15}, y un promedio de 5.5, lo cual podría considerarse una baja intensidad de captación. El linfoma, a pesar de considerarse agresivo, se presenta con una intensidad de captación de FDG de moderada a alta^{29,30}.

CONCLUSIONES

Se demostró una alta sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica, similar a la reportada en la literatura. Y aunque no se

encontró relación entre el grado histológico del linfoma folicular y la avidéz de las lesiones por la ^{18}F -FDG, se encontró que existe disminución en la concentración de la misma en las lesiones después de recibir tratamiento, hecho que puede estar en relación con la disminución en el metabolismo y la agresividad del comportamiento del linfoma, cambios que preceden a la disminución de tamaño y a las modificaciones anatómicas de las lesiones.

La avidéz por la FDG de las células tumorales es variable, dependiendo de las características metabólicas que estas presenten, y esta puede estar alterada después de la administración de tratamiento o en el caso de lesiones indolentes o de bajo grado histológico. Aunque la ^{18}F -FDG ha mostrado alta sensibilidad y especificidad en este tipo de linfomas, existe la posibilidad de realizar la comparación con otros radiofármacos que permitan la valoración de otras rutas metabólicas, como la proliferación celular, independientemente del metabolismo glucolítico, tal es el caso de la fluorotimidina marcada con ^{18}F (^{18}F -FLT) que ha demostrado en algunos modelos mayor sensibilidad y especificidad para la detección de padecimientos indolentes y en respuesta temprana a la terapia, con la finalidad de evitar falsos negativos y positivos, e incrementar la precisión diagnóstica.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO

El costo total de los estudios fue absorbido por la Unidad PET/CT de la Universidad

Nacional Autónoma de México. No se requirió soporte con recursos del sector privado o entidades sin ánimo de lucro.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murrieta GH, Villalobos PA, García CS. Linfoma: Aspectos clínicos y de imagen. *An Radiol Mex.* 2009;1:81-97.
2. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 2012;380(9844):848-57.
3. Labardini-Méndez JR, Cervera-Ceballos E, Corrales-Alfaro C, Balbuena Martínez M, Barbosa Ibarra AA, Espinoza Zamora JR, et al. Onco guía. Linfoma No Hodgkin. *Cancerología.* 2011;139-52.
4. Márquez MZN, Nieto CMA. Tratamiento del linfoma no Hodgkin con rituximab y quimioterapia CHOP. Experiencia de 6 años en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" ISSSTE. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2007;5(1):17-22.
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014; 32(27):3059-68.
6. Guerra-Soto AJ, Reboloso-Zuñiga E, González-Sánchez AG, Rubio Jurado B, Nava A. Linfoma no Hoodgkin. Conceptos generales. *Medigraphics.* 2013; 8(1):23-34.
7. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 1998;16: 2780-95.
8. Lossos IS, Levy R. Higher grade transformation of follicular lymphoma: phenotypic tumor progression associated with diverse genetic lesions. *Semin Cancer Biol.* 2003;13(3):191-202.
9. Sandeep S, Dave MD. Prediction of Survival in Follicular Lymphoma Based on Molecular Features of Tumor-Infiltrating Immune Cells. *N Engl J Med.* 2004;351(21):2159-69.

10. Freedman A. Follicular lymphoma: 2015 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2015;90(12):1171-8.
11. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med.* 2005;46(6):958-63.
12. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, Devillers A, Houot R, Rolland Y, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(12):2307-14.
13. Lee H, Kim SK, Kim YI, Kim TS, Kang SH, Park WS, et al. Early Determination of Prognosis by Interim 3'-Deoxy-3'-18F-Fluorothymidine PET in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *J Nucl Med.* 2014;55(2):216-22.
14. Barrington SF, Mikhael NG, Kostaloglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3048-58.
15. Novelli S, Briones J, Flotats A, Sierra J. PET/CT Assessment of Follicular Lymphoma and High Grade B Cell Lymphoma - Good Correlation with Clinical and Histological Features at Diagnosis. *Adv Clin Exp Med.* 2015; 24(2):325-30.
16. Gallamini A, Borra A. Role of PET in lymphoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2014;15(2):248-61.
17. Solal-Célgny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004; 104(5):1258-65.
18. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4555-62.
19. Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. *J Nucl Med.* 2009;50(1):21s-30s.
20. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P, et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol.* 2001;12(6):825-30.
21. Bodet-Milin C, Eugene T, Gastinne T, Frampas E, Le Gouill S, Kraeber-Bodéré F, et al. FDG-PET in Follicular Lymphoma Management. *J Oncol.* 2012;2012:370272.
22. Bodet-Milin C, Kraeber-Bodéré F, Moreau P, Campion L, Dupas B, Le Gouill S. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. *Haematologica.* 2008;93(3):471-2.
23. Lopci E, Zanoni L, Chiti A, Fonti C, Santi I, Zinzani PL, et al. FDG PET/CT predictive role in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(5):864-71.
24. Ujjani CS, Hill E, Nassif S, Esposito G, Ozdemirli M, Cordova C, et al. The Utility of 18f-FDG PET/CT in assessing bone marrow involvement in lymphoma. *Blood.* 2013;122(21):2981.
25. Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 2003;362(9378): 139-46.
26. Jiménez-Londoño GA, García-Vicente AM, Poblete-García VM, Amosalas M, Calle Primo C, Ibáñez-García A, et al. Basal 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma: A comparison of metabolic and clinical variables in the prognostic assessment. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016;35(5):298-305.
27. Edwards AL. The Correlation Coefficient. En: *An Introduction to Linear Regression and Correlation.* Capítulo. 4. San Francisco, CA; 1976; p. 33-46.
28. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(8):1257-60.
29. Barrington SF, Mikhael NG. PET scans for Staging and Restaging in Diffuse Large B-Cell and Follicular Lymphomas. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11(3):185-95.
30. Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Prognostic value of interim and end-of-treatment FDG-PET in follicular lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol.* 2016;95(1):11-18.