

악성림프종에서 PET의 유용성

연세대학교 의과대학 핵의학교실

이 종 두

서 론

새로운 영상 기술의 등장으로 악성 림프종 환자의 정확한 병기 결정과 치료 후 추적 관리가 용이해졌으며 환자의 생존율 증가에 기여하는 역할을 하게 되었다. 특히 F-18 FDG (fluorodeoxyglucose) 를 이용한 양전자 단층 촬영은 가장 주목할 만한 변화라 하겠다. 1930년 대 초 Warberg등은 악성 조직에서 당 대사가 증가된 것을 발견하였다¹⁾. 그 후 포도당 유사체인 F-18 FDG는 양전자 단층 촬영 기법과 함께 인체 내 악성 조직을 발견하는 데 활발히 이용되어 왔다. 이중 악성 림프종은 FDG PET(positron emission tomography)의 유용성이 가장 잘 검증된 종양의 하나로 이를 임상 적용증에 따라 고찰하고자 한다.

림프종 진단 후 병기 결정은 적절한 치료의 선택, 치료 후 효과 판정, 또는 추적 관리에 기초가 되며 예후를 결정하는 중요한 요소이다. 림프종 병기 결정에 있어 보편적으로 이용되고 있는 영상 방법은 computed tomography(CT)를 들 수 있고, 기타 단순 x-ray나 ultrasonography(US), magnetic resonance imaging(MRI), gallium-67 scintigraphy(gallium scan), whole body bone scintigraphy(WBBS) 등이 쓰여지고 있다. 그러나 FDG PET의 출현과 함께 하나의 검사에서 전신 영상이 비교적 빠른 시간에 가능하며 조직의 종류에 상관없이 악성 조직을 비교적 높은 민감도와 특이도로 평가하는 것이 가능하여 졌다. 해부학적 영상에 의한 병기 결정과 FDG PET에 의한 병기 결정의 정확도를 비교하는 많은 연구가 이루어져 왔으며 FDG PET이 고식적인 방

법에 비해 적어도 비슷하거나 우위의 결과를 보였다²⁻¹⁰⁾.

병기 결정은 림프절과 림프절 이외의 조직으로 나누게 되는데 림프절을 평가하는 데 있어 CT는 주로 림프절의 크기를 지표로 사용하여 왔다. 그러나 정상 림프절의 크기는 위치에 따라 다양하여 후횡격막각(retrocrural) 림프절의 경우 정상의 단축 최대치는 0.6cm, 상복부의 경우 1cm, 일부 두경부 또는 골반의 림프절의 경우 1.5cm에 이를 수 있는 등 다양하다¹¹⁻¹²⁾. 뿐만 아니라 크기가 작더라도 림프종의 침범이 있을 수 있으며 크더라도 림프종의 침범이 없을 수 있다는 것은 이미 잘 알려진 사실이다. 이러한 크기 기준은 CT를 기반으로 하는 림프절 병기 결정의 결정적인 약점이라 하겠다. MRI도 마찬가지로 CT에 비해 큰 장점은 없다 하겠다.

림프종의 병기 결정에 이용되는 핵의학적 영상 방법은 gallium 스캔이나 FDG PET을 들 수 있다 (Fig 1). Gallium 스캔의 경우 gallium 섭취 정도가 종양의 분화 정도와 잘 연관되며 호지킨병(HD)나 고등급의 비호지킨병(NHL)에서는 섭취가 높으나 낮은 등급의 림프종에서는 섭취가 낮아 민감도가 떨어지며 해상도가 낮아 작은 병변은 쉽게 놓칠 수 있는 문제점이 있다¹³⁻¹⁴⁾. 반대로 FDG PET은 고식적 진단 방법에 비해 림프종성 림프절을 발견하는 데 있어 최소한 비슷하거나 더 우수한 것으로 알려져 있다²⁻¹⁰⁾. 그러나 우리나라 환자에서 드물지 않은 빈도로 보이는 폐문과 종격동 부위의, 원인은 알 수 없으나 염증성으로 생각되는 림프절은 림프종성 림프절과의 감별이 필요하리라 생각된다. 림프종에서 보이는 FDG 섭취 정도가 림프종의 조직학적 등급과 상관 관계가 있는 지에 대해서는 논란이 있다.

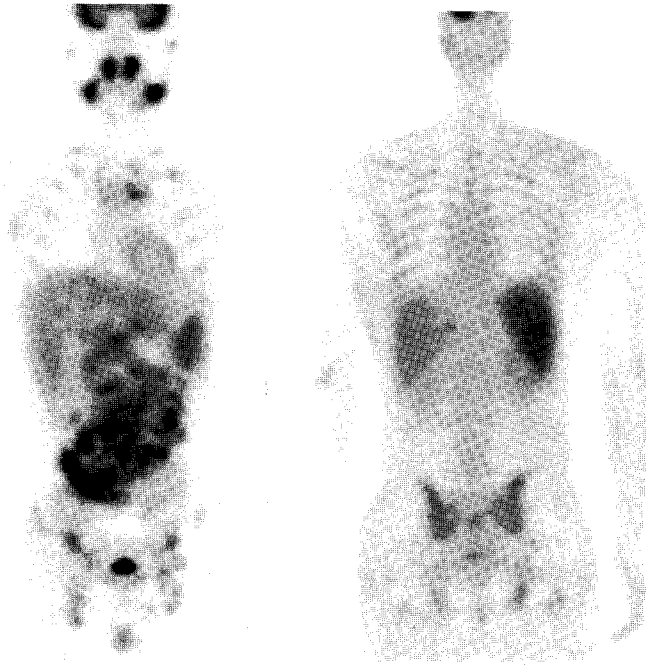


Fig. 1. A 28 year-old patient with newly diagnosed follicular lymphoma of stage IV. A) A coronal view of FDG PET showed extensive nodal lymphomatous involvement below and above the diaphragm. B) There was a focus of increased FDG uptake in the left iliac crest that was confirmed by follicular lymphoma by biopsy. There was also diffusely increased FDG uptake in the spleen, which was of unknown significance.

FDG PET은 림프종 등급과 관계 없이 유용하다는 보고들이 있는 반면 일부 저등급 림프종은 FDG 섭취 정도가 낮고 간과될 수 있으므로 이러한 림프종의 병기 결정에는 FDG PET과 고식적인 방법을 모두 이용하는 것이 예민도를 높일 수 있다 하였다^{2,15-20}. 진단시 림프종의 FDG 섭취 정도가 치료 효과를 예측하는 지 대해서도 아직 논란이 있다^{15,21}.

HD 환자에 있어 간, 비장 침범은 각각 3.2%, 23%, NHL 환자에 있어서는 15.1%와 22% 정도의 빈도를 보인다²². 이학적 소견이나 Lab 결과는 간, 비장 침범 평가에 있어 비특이적이며, 장기의 종대는 종양뿐 아니라 다양한 원인에 의해 유발되므로 좋은 평가 지표가 될 수 없다. 간 생검 조직을 대상으로 한 연구에서 보면 가장 흔한 종대의 원인은 47%에서 보인 양성 림프구 침습에 의한 것이었다²³. 비장 종대도 마찬가지로 크기는 낮은 민감도와 특이도로 림프종 침범에 대한 신뢰할 수 있는 지표는 아니다²⁴⁻²⁵. CT의 경우, 간, 비장의 일정 크기 이상의 국소적 병변을 발견하는 데 도움이 될 수 있으

나 미만성 침습이나 크기가 작은 경우에는 발견이 어려워 전반적으로 낮은 정확도를 보인다. 간 침범에 대한 CT 민감도는 약 19-33% 정도, 비장 침범에 대한 CT 민감도는 약 15-37% 정도로 알려져 있다²⁶⁻²⁸. 초음파 또한 림프종에 의한 간, 비장 침범을 발견하는데 제한된 유용성이 있으나 조직의 불균일성이나 작은 결절성 병변을 발견하는 데는 CT 보다 유리하다. MRI의 경우 비장의 국소 결절을 찾는 데 있어 세망내피계에 의해 탐식되는 조영제를 이용할 수 있는 데 이 방법에 대해서는 추후 좀 더 연구가 필요하겠다²⁹.

장기의 크기나 형태학적 변화를 통하여 림프종의 침범 여부를 판단하는 해부학적 영상 방법에 비해 FDG PET은 종양에 의한 대사 변화를 직접 평가한다. 일반적인 평가 기준은 국소적으로 증가된 FDG 섭취이다. 비장의 경우 FDG 섭취가 간에서 보이는 것보다 전반적으로 높은 경우도 침범이 있는 것으로 간주하여 고식적인 진단 방법에 비해 우수한 결과가 보고되었다³⁰. 그러나 전반적인 비장 FDG 섭

취 증가는 골수 성장 인자를 사용한 경우 등에서도 관찰되며 악성 질환만의 특이적인 소견은 아니다³¹⁾. 비장의 미만성 FDG 섭취 증가의 성상에 대해서는 조직학적 소견과의 연관된 연구가 더 필요하다.

HD의 경우 진단시 골수 침범은 5-14%로 드물며 병의 경과에 따라 약 5-32%의 환자에서 나타난다³²⁾. 한 개 또는 여러 개의 국소 결절형이거나 미만성일 수 있으며 국소 결절형 경우 골수 생검이 흔히 이루어지는 장골능이 아닌 경우도 흔하다³³⁻³⁶⁾. NHL의 경우 국소 결절형부터 미만성 침범등 다양한 형태를 보이는데 초진시 세포 등급이 낮은 경우 50-80%에서 골수 침범이 보일 수 있으며, 세포 등급이 높은 경우는 25-40%에서 보일 수 있다³⁷⁾. 저등급에 비해 고등급인 경우 장골능 이외의 국소 골수 병변이 더 흔히 보일 수 있다^{36,38)}. 골수 침범은 낮은 병기를 갖는 환자에서 더욱 큰 예후 인자이며 3기 또는 4기의 병기를 갖는 환자에 있어서는 그 중요성이 상대적으로 낮다³³⁾. 골수 침범 여부를 확인하는 방법으로는 양측 장골능 골수 생검이 gold standard로 이용되어 왔다. 골수 생검을 통해 침범 림프종의 세포형과 정상 골수 세포의 전반적인 상태를 평가할 수 있으나 전체 골수의 극히 일부만을 평가한다는 단점이 있다. 따라서 골수 생검이 음성일지라도 종양 침범의 가능성을 완전히 배제하기 어려우며 특히 골수 침범을 시사하는 영상 소견이 있는 경우엔 더욱 그러하다^{30,36,38-39)}.

이에 따라 조직 생검의 보조적인 수단으로 전체 골수를 평가할 수 있는 전신 영상이 이용되어 왔다. 이중 Tc-99m 골 스캔은 고형암에서와 달리 악성 림프종에서 골수 침범을 발견하는 데 있어서는 제한적인 유용성이 있다⁴⁰⁾. 골 스캔 이외에도 방사성 교질을 이용한 골수 스캔이 사용되었으나 MRI에 비해 낮은 민감도를 보였다³⁹⁾. 과립구에 대한 단일 클론 항체를 이용한 면역 골수 스캔의 등장은 골수 침범을 발견하는 데 있어 골수 스캔의 민감도를 MRI에 비교될 정도로 증가시켰다. 특히 골수 생검의 민감도가 낮은 고등급의 NHL나 HD에 있어 골수 침범을 발견하는 데 면역 골수 스캔이나 MRI가 도움이 되었다³⁸⁾.

FDG PET은 병변 자체에 의한 대사 이상을 보여

주므로 특이도가 높고 평면 영상에 비해 고해상도를 갖는 장점이 있어 림프종 환자의 골수 침범을 평가하는 새로운 영상 방법으로 대두되었다^{30,40-41)}. FDG PET은 골수 생검의 필요성을 감소시킬 수 있으며, 적당한 골수 생검 부위를 선택하는 데 도움이 될 수 있고, 고등급 NHL나 HD에서 추가 정보를 제공하는 데 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 반면 저등급 림프종이나 골수 침범의 용적이 적을 때 흔히 위음성을 유발함으로써 이러한 경우 골수 생검이 반드시 필요하다는 견해도 있다^{18,20,42)}.

FDG PET은 뇌신경계 림프종을 진단하는데도 유용한데 뇌신경계 림프종의 경우 뇌 회백질과 같거나 높은 FDG 섭취를 보여 대체적으로 낮은 FDG 섭취를 보이는 toxoplasmosis 등의 양성 감염성 질환과는 양상이 다르다⁴³⁻⁴⁶⁾.

치료후 효과를 판정하는데 병기 결정에서와 마찬가지로, CT가 흔히 사용되어 왔다. 치료 전후 병변의 크기 변화가 주 평가 기준으로 이에 따른 진단적 한계가 쉽게 예상된다. 실제 상당수의 림프종 환자는 치료후 CT상 잔존 종괴를 남기는 데 이는 섬유화등의 양성 변화이거나 잔존 림프종일 수 있고 CT로는 이 둘 사이의 감별이 어렵다⁴⁷⁾. 따라서 치료후 CT상 보이는 잔존 종괴 자체로는, 특히 그 크기가 작은 경우, 재발 위험 정도를 예측하기 어렵다⁴⁹⁾.

고식적인 방법으로 gallium 스캔이 치료 효과를 판정하는 데 유용하게 이용되었다⁴⁹⁻⁵³⁾. 그러나 낮은 해상도, 저등급 림프종에서의 낮은 민감도, 장에 의한 복부 림프절 평가의 어려움, 비특이적 폐문 섭취, thymus에 의한 가양성 섭취등 제한점이 많아 FDG PET에 의해 gallium 영상의 역할이 대체되어 왔다⁴²⁾.

FDG PET은 CT 상 보이는 잔존 종괴가 아직 살아있는 종양에 의한 것인지 판단하는 데 큰 가치를 발휘하여 왔다^{9,54-58)}. FDG PET은 치료 효과를 아주 조기에 평가할 수 있는 데, 단지 한두 차례의 항암 치료후에 생긴 FDG 섭취 감소 정도로 치료 반응을 예측한 제한된 보고가 있다^{54-55,58)}. 치료 반응의 조기 평가는 반응하지 않는 환자군을 발견, 적절히 치료하는 데 기여할 수 있으리라 기대된다. 항암 치료가 모두 끝난 뒤 양성 FDG 섭취가 있는 경우 잔존 질환과 높은 재발율을 예측할 수 있으며, 더 이상의



Fig 2. A coronal view of FDG PET demonstrated multiple foci of increased FDG uptake in the retroperitoneum after the completion of standard chemotherapy in this patient with anaplastic lymphoma. The findings suggest residual lymphoma and warrant further therapeutic intervention.

FDG 섭취를 보이지 않는 경우 조기 재발 가능성이 낮다라는 것이 통상적인 결과이다(Fig 2)^{56,59-61)}. 그러나 현미경학적 잔존 질환을 발견하는 데는 그 민감도에 한계가 있으므로 FDG PET으로는 조기 재발이나 악화를 예측할 수는 있으나 일정 시간이 지난 후에 재발하는 것을 예측하기는 어렵다⁵⁶⁾.

FD성장 인자 사용에 의한 과증식이 있는 경우는 골수 침범 여부를 판단하는데 주의가 필요하다. 이는 미만성 골수 침범과 유사하게 보일 수 있으며 병변이 과증식에 의한 FDG 섭취에 가려 간과될 수 있다. 따라서 이러한 환자에서는 골수 성장 인자를 마지막 사용한 날부터 적어도 5일 후에 FDG PET을 시행하기를 제안하였다^{62,63)}. 또한 thymus의 과증식(hyperplasia)에 의한 FDG 섭취는 항암 치료후 동반될 수 있으며 어린 아이에서 더 흔히 보일 수 있다. 이는 종격동 잔존 질환과 감별을 요하며 특징적인 모양이나 위치, 낮은 FDG 섭취 그리고 치료 병력과

의 관계를 전반적으로 평가하는 것이 필요하다.^{7) 64-65)}

결론적으로, FDG PET은 병기 결정에 있어 고식적 방법과 비슷하거나 우수하며 일부에서 치료 방침에 영향을 미치는 비용 대비 효과가 뛰어난 방법으로 평가되어 지고 있다. 특히, 림프종은 수술을 요하는 종양과 달리 주변 구조와의 구체적인 해부학적 정보가 필요치 않으므로 FDG PET이 시행된 경우 따로 해부학적 영상을 추가 시행해야 할 필요성이 거의 없다 하겠다. FDG PET의 가치가 더욱 높게 평가되는 적응증은 치료 효과 판정이다. 해부학적 영상으로는 치료에 따른 양성 변화와 잔존 종양의 구별이 어려운 경우가 있으며 효과 판정에 오랜 시간이 걸리는 반면 FDG PET은 이러한 감별에 도움이 되는 뿐 아니라 치료 효과의 조기 평가나 환자의 재발 예측등에도 도움이 된다.

참고 문헌

1. Warburg O, Wind F, Negleis E. On the metabolism of tumors in the body. London: Constable; 1930. p254-70
2. Newman J, Francis I, Kaminski M, Wahl R. Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology* 1994; 190: 111-6.
3. Hoh C, Glaspy J, Rosen P, Dahlbom M, Lee S, Kunkel L, et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med* 1997; 38: 343-8.
4. Moog F, Bangerter M, Diederichs C, 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.
5. Stumpe K, Urbinelli M, Steinert H, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess G. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J*

- Nucl Med* 1998; 25: 721-8.
6. Jerusalem G, Warland V, Najjar F, Paulus P, Fassotte M, Fillet G, et al. Whole-body 18F-FDG PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun* 1999; 20: 13-20.
 7. Bangerter M, Kotzerke J, Griesshammer M, Elsner K, Reske S, Bergmann L. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma in the chest. *Acta Oncol* 1999; 38: 799-804.
 8. Kostakoglu L, Goldsmith S. Positron emission tomography in lymphoma: comparison with computed tomography and Gallium-67 single photon emission computed tomography. *Clin Lymphoma* 2000; 1: 67-74.
 9. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte M, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001; 86: 266-73.
 10. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl M, Lang O, Maul F, Fischer J, Mergenthaler H, et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 2001; 91: 302-10.
 11. Ingram C, Belli A, Lewars M, Reznik R, Husband J. Normal lymph node size in the mediastinum: a retrospective study in two patient groups. *Clin Radiol* 1989; 40: 35-9.
 12. Einstein D, Singer A, Chilcote W, Desai R. Abdominal lymphadenopathy: spectrum of CT findings. *Radiographics* 1991; 11: 457-72.
 13. Anderson K, Leonard R, Canellos G, Skarin A, Kaplan W. High-dose gallium imaging in lymphoma. *Am J Med Aug;(2):* 1983; 75: 327-31.
 14. Gallamini A, Biggi A, Fruttero A, Pugno F, Cavallero G, Pregno P, et al. Revisiting the prognostic role of gallium scintigraphy in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1499-506.
 15. Okada J, Yoshikawa K, Imazeki K, Minoshima S, Uno K, Itami J, et al. The use of FDG-PET in the detection and management of malignant lymphoma: correlation of uptake with prognosis. *J Nucl Med* 1991; 32: 686-91.
 16. Rodriguez M, Rehn S, Ahlstrom H, Sundstrom C, Glimelius B. Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med* 1995; 36: 1790-6.
 17. Lapela M, Leskinen S, Minn H, Lindholm P, Klemi P, Soderstrom K, et al. Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's lymphoma: a study with positron emission tomography and fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *Blood Nov 1;(9):* 1995; 86: 3522-7.
 18. Najjar F, Hustinx R, Jerusalem G, Fillet G, Rigo P. Positron emission tomography (PET) for staging low-grade non-Hodgkin's lymphomas (NHL). *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16: 297-304.
 19. Reske S, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1707-23.
 20. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte M, Rigo P, et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 2001; 12: 825-30.
 21. Talbot J, Haioun C, Rain J, Meignan M, Wioland M, Misset J, et al. [18F]-FDG positron imaging in clinical management of lymphoma patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 38: 193-221.
 22. Fishman E, Kuhlman J, Jones R. CT of lymphoma: spectrum of disease. *Radiographics*

- 1991; 11: 647-69.
23. Skovsgaard T, Brinckmeyer L, Vesterager L, Thiede T, Nissen N. The liver in Hodgkin's disease--II. Histopathologic findings. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18: 429-35.
 24. Ahmann D, Kiely J, Harrison EJ, Payne W. Malignant lymphoma of the spleen. A review of 49 cases in which the diagnosis was made at splenectomy. *Cancer* 1966; 19: 461-9.
 25. Castellino R. Imaging techniques for staging abdominal Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 697-700.
 26. Castellino R, Hoppe R, Blank N, Young S, Neumann C, Rosenberg S, et al. Computed tomography, lymphography, and staging laparotomy: correlations in initial staging of Hodgkin disease. *AJR* 1984; 143: 37-41.
 27. Mansfield C, Fabian C, Jones S, Van Slyck E, Grozea P, Morrison F, et al. Comparison of lymphangiography and computed tomography scanning in evaluating abdominal disease in stages III and IV Hodgkin's disease. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1990; 66: 2295-9.
 28. Munker R, Stengel A, Stabler A, Hiller E, Brehm G. Diagnostic accuracy of ultrasound and computed tomography in the staging of Hodgkin's disease. Verification by laparotomy in 100 cases. *Cancer* 1995; 76: 1460-6.
 29. Harisinghani M, Saini S, Weissleder R, Rubin D, deLange E, Harms S, et al. Splenic imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide ferumoxtran-10 (AMI-7227): preliminary observations. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25: 770-6.
 30. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske S. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol* 1998; 16: 603-9.
 31. Sugawara Y, Zasadny K, Kison P, Baker L, Wahl R. Splenic fluorodeoxyglucose uptake increased by granulocyte colony-stimulating factor therapy: PET imaging results. *J Nucl Med* 1999; 40: 1456-62.
 32. Kim C, Reske S, Alavi A. Bone marrow scintigraphy. Saint Louis: Mosby; 1995.
 33. Papac R. Bone marrow metastases: a review. *Cancer* 1994; 74: 2403-13.
 34. Munker R, Hasenclever D, Brosteanu O, Hiller E, Diehl V. Bone marrow involvement in Hodgkin's disease: an analysis of 135 consecutive cases. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 403-9.
 35. Bonner H. The blood and the lymphoid organs. Philadelphia: Lipinkott; 1988.
 36. Hoane B, Shields A, Porter B, Shulman H. Detection of lymphomatous bone marrow involvement with magnetic resonance imaging. *Blood* 1991; 78: 728-38.
 37. McKenna R. The bone marrow manifestations of Hodgkin's disease, the non-Hodgkin's lymphomas, and lymphoma-like disorders. Baltimore: Williams & Wilkins; 1992. p1135
 38. Althoefer C, Blum U, Bathmann J, Wustenberg C, Uhrmeister P, Laubenberger J, et al. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and immunoscintigraphy for detection of bone marrow involvement in patients with malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1754-60.
 39. Linden A, Zankovich R, Theissen P, Diehl V, Schicha H. Malignant lymphoma: bone marrow imaging versus biopsy. *Radiology* 1989; 173: 335-9.
 40. Moog F, Kotzerke J, Reske S. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med* 1999; 40: 1407-13.
 41. Carr R, Barrington S, Madan B, O'Doherty M, Saunders C, van der Walt J, et al. Detection of

- lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood* 1998; 91: 3340-6.
42. Kostakoglu L, Goldsmith S. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1564-78.
 43. Hoffman J, Waskin H, Schifter T, Hanson M, Gray L, Rosenfeld S, et al. FDG-PET in differentiating lymphoma from nonmalignant central nervous system lesions in patients with AIDS. *J Nucl Med* 1993; 34: 567-75.
 44. Villringer K, Jager H, Dichgans M, Ziegler S, Poppinger J, Herz M, et al. Differential diagnosis of CNS lesions in AIDS patients by FDG-PET. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 532-6.
 45. Heald A, Hoffman J, Bartlett J, Waskin H. Differentiation of central nervous system lesions in AIDS patients using positron emission tomography (PET). *Int J STD AIDS* 1996; 7: 337-46.
 46. O'Doherty M, Barrington S, Campbell M, Lowe J, Bradbeer C. PET scanning and the human immunodeficiency virus-positive patient. *J Nucl Med* 1997; 38: 1575-83.
 47. Surbone A, Longo D, DeVita VJ, Ihde D, Duffey P, Jaffe E, et al. Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy: significance and management. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1832-7.
 48. Smith D, Shaffer K, Kirn D, Canellos G, Mauch P, Shulman L. Mediastinal large cell lymphoma: prognostic significance of CT findings at presentation and after treatment. *Oncology* 1998; 55: 284-8.
 49. McLaughlin A, Magee M, Greenough R, Allman K, Southee A, Meikle S, et al. Current role of gallium scanning in the management of lymphoma. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: 755-71.
 50. Zinzani P, Zompatori M, Bendandi M, Battista G, Fanti S, Barbieri E, et al. Monitoring bulky mediastinal disease with gallium-67, CT-scan and magnetic resonance imaging in Hodgkin's disease and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1996; 22: 131-5.
 51. Vose J, Bierman P, Anderson J, Harrison K, Dalrymple G, Byar K, et al. Single-photon emission computed tomography gallium imaging versus computed tomography: predictive value in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2473-9.
 52. Janicek M, Kaplan W, Neuberg D, Canellos G, Shulman L, Shipp M. Early restaging gallium scans predict outcome in poor-prognosis patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with high-dose CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1631-7.
 53. Front D, Bar-Shalom R, Mor M, Haim N, Epelbaum R, Frenkel A, et al. Aggressive non-Hodgkin lymphoma: early prediction of outcome with ⁶⁷Ga scintigraphy. *Radiology* 2000; 214: 253-7.
 54. Hoekstra O, Ossenkoppele G, Golding R, van Lingen A, Visser G, Teule G, et al. Early treatment response in malignant lymphoma, as determined by planar fluorine-18-fluorodeoxyglucose scintigraphy. *J Nucl Med* 1993; 34: 1706-10.
 55. Romer W, Hanauske A, Ziegler S, Thodtmann R, Weber W, Fuchs C, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998; 91: 4464-71.
 56. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte M, Najjar F, Paulus P, Rigo P, 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* 1999; 94: 429-33.
57. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte M, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000; 85: 613-8.
58. Mikhaeel N, Timothy A, O'Doherty M, Hain S, Maisey M. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 543-53.
59. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Osieka R, Buell U. Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 1055-63.
60. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P, Balzarini J, et al. Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol* 2001; 115: 272-8.
61. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe 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* 2001; 19: 414-9.
62. Hollinger E, Alibazoglu H, Ali A, Green A, Lamonica G. Hematopoietic cytokine-mediated FDG uptake simulates the appearance of diffuse metastatic disease on whole-body PET imaging. *Clin Nucl Med* 1998; 23: 93-8.
63. Yao W, Hoh C, Hawkins R, Glaspy J, Weil J, Lee S, et al. Quantitative PET imaging of bone marrow glucose metabolic response to hematopoietic cytokines. *J Nucl Med* 1995; 36: 794-9.
64. Rini J, Leonidas J, Tomas M, Chen B, Karaylcin G, Palestro C. 18F-FDG Uptake in the Anterior Mediastinum. Physiologic Thymic Uptake or Disease? *Clin Positron Imaging* 2000; 3: 115-25.
65. Brink I, Reinhardt M, Hoegerle S, Althoefer C, Moser E, Nitzsche E. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy. *J Nucl Med* 2001; 42: 591-5.