

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Indicaciones de PET/TC en Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
		Ed: 01 Fecha: 4/10/2016

Tabla de contenido

Introducción	2
Indicaciones del PET en LBDCG	3
1. PET/TC al diagnóstico	3
2. PET/TC intermedio	4
3. PET/TC de final de tratamiento	5
4. PET/TC tras quimioterapia y antes de radioterapia en estadios precoces favorables.	6
5. PET/TC previo a trasplante hematopoyético.	7
6. PET/TC de seguimiento.	7
7. PET/TC en la recaída.	8
Bibliografía	9
APÉNDICE	11
Escala de 5 puntos de Deauville	11
Valoración de la respuesta por PET	11


REGISTRO DE EDICIÓN DEL DOCUMENTO		
AUTOR/ES	REVISADO	APROBADO
Dr. Manuel Vargas Pabón Adjunto Servicio de Hematología Hospital de Jarrio	Comité de Tumores Oncohematológicos	Dirección de Atención Sanitaria y SP Área Sanitaria IV
REGISTRO DE CAMBIOS		

 <p>SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</p>	<h2>Indicaciones de PET/TC en Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)</h2>	<p>GERENCIA ÁREA SANITARIA IV</p>	
Ed: 01	Fecha: 4/10/2016	Código: GPC-O11.4 -93	Página 2 de 11

Introducción

El linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) es el tipo de linfoma más frecuente aunque es heterogéneo desde el punto de vista clínico y biológico. El tratamiento estándar habitual para la mayoría de los casos consiste en inmunoterapia tipo R-CHOP (Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), con el que se consiguen unas remisiones duraderas en torno al 60% de los pacientes; en aquellos pacientes que recaen se pueden inducir de nuevo respuestas prolongadas en algunos casos, con tratamientos más intensivos habitualmente que incluyan un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

El estadiaje inicial se ha realizado habitualmente con TC, pero en los últimos tiempos se está imponiendo el PET/TC como método de imagen. Tanto al diagnóstico como para valoración de la respuesta al final del tratamiento está claro que el PET/TC es mejor que TC sólo, aunque hay algunas consideraciones que conviene recordar. Más dudas existen con respecto a la utilidad del PET intermedio.

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Indicaciones de PET/TC en Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
	Ed: 01 Fecha: 4/10/2016	Código: GPC-O11.4 -93

Indicaciones del PET en LBDCG

1. PET/TC al diagnóstico

- a. PET/TC es el estándar como método de estadiaje inicial. Es superior al TC a la hora de valorar tanto la enfermedad nodal como extranodal. Se calcula que cambia la actitud terapéutica en el 9% de los pacientes al elevarlos de estadio.
- b. Hacer de forma simultánea TC con contraste especialmente si se contempla dar radioterapia, o para delimitar mejor la enfermedad a nivel abdominal y pélvico. En las revisiones se puede hacer el PET/TC con TC de baja definición.
- c. El PET/TC no es ideal para valorar linfoma en el SNC o infiltración leptomenígea; en este caso el método de elección es la RM además del análisis por citometría del LCR. Sólo en algunos casos excepcionales con dudas diagnósticas por los otros métodos de imagen, el PET/TC puede tener cierta utilidad.
- d. Si hay captación focal o focal y difusa de médula ósea se puede evitar la realización de biopsia ósea. Si no hay captación o es sólo difusa conviene realizar biopsia de médula ósea porque infiltraciones menores del 20% o por células menos proliferativas pueden dar falsos negativos. En las últimas guías NCCN se considera oportuno no hacer biopsia si no hay ningún tipo de captación ósea, salvo que se sospeche infiltración por un tipo celular distinto que cambie la actitud terapéutica.


Recomendaciones:

- PET/TC con TC con contraste de alta calidad es esencial para el estadiaje del LBDCG.
- Para valorar afectación del SNC por el linfoma la prueba de imagen ideal es la RM.
- Si hay captación evidente de médula ósea en PET, no es necesario realizar biopsia ósea.

 <p>SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</p>	<h2>Indicaciones de PET/TC en Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)</h2>	<p>GERENCIA ÁREA SANITARIA IV</p>	
Ed: 01	Fecha: 4/10/2016	Código: GPC-O11.4 -93	Página 4 de 11

2. PET/TC intermedio

- a. No está claro cuándo es el momento ideal para hacerlo, algunos estudios se realizaron después de 2 ciclos aunque tan precoz puede haber más falsos positivos relacionados con necrosis del tumor con componente inflamatorio, especialmente con el uso de rituximab, por lo que en la tendencia es hacerlo después de 4 ciclos, donde hay menos componente inflamatorio y se detecta mejor la enfermedad residual.
 - b. Tampoco se ha establecido cómo medir adecuadamente la respuesta. Las guías NCCN recomiendan utilizar la escala visual de Deauville, que es la que está estandarizada como método para valorar la respuesta. Sin embargo hay estudios donde se ha visto que \square SUVmax tiene mayor calidad y reproducibilidad entre observadores. Además hay diferentes puntos de corte que ha sido usados en los ensayos clínicos para incorporar el resultado del PET en los esquemas de tratamiento; así cuando los ensayos están diseñados para evaluar una escalada de dosis en los pacientes que no están en remisión completa en un momento determinado puede ser preferible un punto de corte más alto (Deauville 3) a partir del cual se realice escalada de dosis; en cambio en los estudios que analizan desescalada de tratamiento podría elegirse un punto de corte más bajo (Deauville 2).
 - c. PET/TC es mejor que TC para evaluar respuesta aunque hay bastantes falsos positivos sobre todo relacionados con el uso de inmunoterapia (rituximab). El valor predictivo del test negativo está por encima del 80% pero el valor predictivo del test positivo, que es el más importante en este caso, es bajo (en torno al 40-60%) por lo que no se deben programar regímenes precoces de intensificación del tratamiento en base a los resultados del PET/TC.
 - d. En un estudio prospectivo se observó que sólo 5/37 pacientes con PET interim positivo tenían linfoma demostrable en biopsia y además los pacientes con PET positivo, biopsia negativa tenían una evolución clínica similar a los pacientes PET negativos.
 - e. Tiene utilidad pronóstica precoz. Los pacientes que tienen un PET/TC intermedio negativo y además no tienen otros factores de riesgo como LDH elevada o mal PS, tienen una SLE muy favorable, en torno al 98%.
 - f. Hacer lo más separado posible de la quimioterapia, sobre todo del rituximab, que puede dar falsos positivos. Este punto tiene la limitación de que los esquemas de tratamiento habituales tienen una periodicidad de 3 semanas.
-

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Indicaciones de PET/TC en Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
	Ed: 01 Fecha: 4/10/2016	Código: GPC-O11.4 -93

- g. No está indicado modificar el esquema de tratamiento por los resultados del PET/TC intermedio excepto que haya progresión evidente. Hasta ahora los ensayos que se han realizado explorando la intensificación precoz el tratamiento basada en los resultados del PET/TC intermedio han fracasado a la hora de demostrar mejorías en la supervivencia.

Recomendaciones:

- Durante el tratamiento de los LBDCG se debe realizar una valoración clínica de la respuesta al tratamiento; si se necesita alguna prueba de imagen se hará con TC.
- El PET/TC intermedio todavía no está estandarizado y puede tener bastantes falsos positivos; debería ser hacerse sólo en casos muy seleccionados o dentro de ensayos clínicos. Si se realiza y es positivo hay que rebiopsiar las lesiones captantes antes de cambiar el esquema de tratamiento.

3. PET/TC de final de tratamiento

- a. Es el recomendado como método estándar de valoración de la respuesta.
 - b. Aunque tampoco está claro el momento de realizar el PET final de tratamiento, se recomienda hacer 4 semanas después de la quimioterapia, 3 meses después de la radioterapia o 2 semanas después de G-CSF.
 - c. Si no se realizó biopsia ósea al diagnóstico por infiltración de médula ósea en PET, realizar la biopsia ahora para constatar que ya no hay infiltración.
 - d. Si queda enfermedad residual metabólicamente activa en PET/TC, antes de plantearse un tratamiento adicional, se recomienda biopsia de la lesión o PET/TC de seguimiento a los 2-3 meses.
-

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Indicaciones de PET/TC en Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
		Código: GPC-O11.4 -93
Ed: 01	Fecha: 4/10/2016	

Recomendaciones:

- Se recomienda PET/TC con TC con contraste para evaluar la respuesta al final del tratamiento en los LBDCG.
- Realizar 4 semanas después de finalizado el tratamiento inmunquimioterápico, 3 meses después de la radioterapia y 2 semanas después del uso de factores de crecimiento.
- Si PET positivo es muy recomendable repetir la biopsia antes de administrar tratamiento adicional; si la biopsia es negativa, considerarlo como PET-negativo y realizar un seguimiento con PET a los 2-3 meses.

4. PET/TC tras quimioterapia y antes de radioterapia en estadios precoces favorables.

- a. Las guías NCCN recomiendan realizar PET/TC en este momento porque la dosis de radioterapia puede estar influenciada por el resultado del PET.

Recomendaciones:

- Realizar PET/TC al finalizar la inmunquimioterapia, antes de comenzar la Radioterapia:
 - Si PET negativo:
 - Continuar con el esquema terapéutico previsto.
 - Si respuesta parcial:
 - Continuar con el esquema terapéutico a dosis más altas de radioterapia.
 - Si PET positivo tras 6 R-CHOP realizar TASPE con/sin radioterapia pre/post trasplante.
 - Si no respuesta o progresión:
 - Manejar como enfermedad refractaria.

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Indicaciones de PET/TC en Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
		Ed: 01 Fecha: 4/10/2016

5. PET/TC previo a trasplante hematopoyético.

- a. El trasplante hematopoyético, habitualmente autólogo, se suele utilizar como parte del tratamiento de rescate en los pacientes con este tipo de linfomas que recaen.
- b. Hay estudios que demuestran la utilidad pronóstica de la respuesta según el PET/TC antes de la realización de un trasplante hematopoyético; según estos estudios los pacientes con Deauville 4 van claramente peor que los que tienen un índice 1-3.

Recomendaciones:

- Realizar PET/TC tras el tratamiento de inducción y antes de realizar un procedimiento de trasplante hematopoyético.

6. PET/TC de seguimiento.

- a. Actualmente ninguna guía recomienda hacer PET en el seguimiento de los pacientes en remisión completa. Las guías NCCN recomiendan sólo TC cada 6 meses durante 2 años en los estadios avanzados y ninguna prueba de imagen en los estadios localizados si se ha alcanzado la remisión completa. Incluso en un estudio de los países nórdicos no se vio ninguna ventaja de supervivencia por hacer o no estudios de imagen programados en el seguimiento por lo que no se recomienda en ningún LBDCG en remisión completa.

Recomendaciones:

- No recomendado solicitar PET o TC de rutina en los pacientes en estadios I-II que alcanzan remisión completa tras el tratamiento inicial.
 - Para pacientes estadios III-IV que alcanzan remisión completa con el tratamiento inicial se recomienda TC cada 6 meses durante dos años.
-


 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Indicaciones de PET/TC en Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV	
Ed: 01	Fecha: 4/10/2016	Código: GPC-O11.4 -93	Página 8 de 11

7. PET/TC en la recaída.

- a. Se recomiendan los mismos estudios diagnósticos y de extensión que al inicio en todos aquellos pacientes que vayan a ser tratados con una intención curativa.

Recomendaciones:

- Realizar los mismos estudios que al diagnóstico en todos aquellos pacientes que vayan a ser tratados con una intención curativa.

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Indicaciones de PET/TC en Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
		Página 9 de 11
Ed: 01	Fecha: 4/10/2016	Código: GPC-O11.4 -93

Bibliografía

1. Adams HJA, Kwee TC. Both interim and end-of-treatment 18F-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scans have low value in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2016 (en prensa).
 2. Adams HJA, Kwee TC, Fijnheer R, et al. Bone marrow 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography cannot replace bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2014;89:726-731.
 3. Adams HJA, Kwee TC, de Keizer B, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncology* 2014;25:921-927.
 4. Barrington SF, Quian W, Somer EJ. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1824.1833.
 5. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the stage and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3048-3058.
 6. Carr R, Fanti S, Paez D, et al. Prospective international cohort study demonstrates inability of interim PET to predict treatment failure in diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med* 2014;55:1936-1944.
 7. Chen-Liang TH, Martin-Santos T, Jerez A, et al. The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of High Grade Non-Hodgkin B-cell Lymphoma. Accuracy in a multicentre series of 372 patients. *Am J Hematol* 2015 (en prensa).
 8. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3067.
 9. El-Galaly TCh, Jakobsen LH, Hutchings M, et al. Routine imaging for diffuse large B-cell lymphoma in first complete remission does not improve post-treatment survival: a Danish-Swedish population-based study. *J Clin Oncol* 2015;33:3993-3998.
 10. Jamar F y Lhommel R. Interim 18F-FDG PET in diffuse large B-cell lymphoma: emerging worldwide? *J Nucl Med* 2015;56:655-656.
 11. Huntington SF, Nasta SD, Schuster SJ, et al. Utility of interim and end-of-treatment [18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in frontline therapy of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015;56:2579-2584.
 12. Mamot Ch, Klingbiel D, Hitz F, et al. Final results of a prospective evaluation of the predictive value of interim positron emission tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol* 2015;33:2523-2529.
 13. Moskowitz CH y Schöder H. Current status of the role of PET imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *Sem Hematol* 2015;52:138-142.
 14. Pardal E, Coronado M, Martín A, et al. Intensification treatment based on early FDG-PET in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a phase II GELTAMO trial. *Br J Haematol* 2014;167:327-336.
 15. Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2015;125:2579-2581.
-

 <p>SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</p>	<h2>Indicaciones de PET/TC en Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)</h2>	<p>GERENCIA ÁREA SANITARIA IV</p>	
Ed: 01	Fecha: 4/10/2016	<p>Código: GPC-O11.4 -93</p>	<p>Página 10 de 11</p>

16. Swinnen LJ, Li H, Quon A, et al. Response-adapted therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas based on early [18F] FDG-PET scanning: ECOG-ACRIN Cancer Research Group study (E3404). *Br J Haematol* 2015 (en prensa).
17. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo V, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(supl 5):116-125.
18. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. NCCN Diffuse Large B-cell lymphoma version 1.2016. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:196-231.

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Indicaciones de PET/TC en Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV	
Ed: 01	Fecha: 4/10/2016	Código: GPC-O11.4 -93	Página 11 de 11

APÉNDICE

Escala de 5 puntos de Deauville

- 1- No captación.
- 2- Captación menor o igual que mediastino.
- 3- Captación mayor que mediastino pero menor o igual que hígado
- 4- Captación moderadamente mayor que hígado.
- 5- Captación claramente mayor que hígado y/o nuevas lesiones.
- X- Nuevas áreas de captación con improbable relación con linfoma

Valoración de la respuesta por PET

- **Scores 1-2:** Respuesta metabólica completa.
 - **Score 3:** Probable respuesta metabólica completa en pacientes que han recibido tratamiento estándar. En PET intermedio puede indicar respuesta subóptima.
 - **Scores 4-5:** Con reducción de la captación respecto al basal, probablemente representa respuesta parcial. Al final del tratamiento se considera enfermedad residual.
 - **Score 5:** Sin reducción de la captación respecto al basal o con nuevos focos de captación sugestivos de linfoma es fallo del tratamiento o progresión.
-