

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	<h1>Indicaciones del PET en Linfoma Folicular</h1>	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
		Ed: 01      Fecha: 14/06/2016

## Tabla de contenido

---

<b>Introducción</b>	<b>2</b>
<b>Indicaciones del PET en Linfoma Folicular (LF)</b>	<b>3</b>
1. Antes del tratamiento	3
2. Durante el tratamiento (PET-TAC interim / PETi).	4
3. Al finalizar el tratamiento	5
4. Al finalizar el mantenimiento con rituximab.	6
5. Seguimiento	6
6. Recaída	6
<b>Resumen (Linfoma Folicular, grados 1 y 2)</b>	<b>6</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>7</b>

---

REGISTRO DE EDICIÓN DEL DOCUMENTO		
AUTOR/ES	REVISADO	APROBADO
Dr. Ángel González Ordóñez Jefe de Servicio de Hematología Hospital San Agustín	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>	<h1>Indicaciones del PET en Linfoma Folicular</h1>	<p>GERENCIA ÁREA SANITARIA IV</p>	
Ed: 01	Fecha: 14/06/2016	Código: GPC-O11.4 - 87	Página 2 de 7

## Introducción

---

El LF es una variedad de Linfoma no Hodgkin (LNH) de curso clínico muy variable (aunque generalmente encuadrado entre los LNH indolentes) para la que **no existe un tratamiento estandarizado**. Las opciones terapéuticas oscilan entre la vigilancia inicial “*watch and wait*” (en sujetos asintomáticos con enfermedad extensa de baja carga tumoral) hasta diversos regímenes inmuno-quimioterápicos basados en rituximab.

Según la actividad de los diferentes regímenes se obtendrán tasas de remisión completa (RC) o parcial (RP) variables y que tampoco correlacionan bien con la supervivencia global (SG), dado que una mayoría de pacientes experimentarán una sucesión de recaídas, con posibles tratamientos de rescate, resultando habitual que el paciente fallezca –a menudo- como consecuencia de su enfermedad pero de forma muy diferida (actualmente 12-15 años). Recientemente –además- están irrumpiendo nuevas opciones terapéuticas con tendencia a cronificar aún más este proceso, lo que hará más difícil evaluar la efectividad de algunas intervenciones concretas, como sería el empleo de la PET (o PET-TAC) en los momentos más significativos de su evolución.

Desde el punto de vista teórico es uno de los linfomas que muestra mayor **avidez por la <sup>18</sup>FDG** (95-100%) junto al Linfoma de Hodgkin y al B Difuso de Célula Grande (LBDCG) (1) y ello independientemente de su grado histológico (2). Revisaremos las posibles indicaciones de la técnica en los **grados histológicos 1 y 2** de este proceso, ya que los grados 3a y 3b deben ser manejados como auténticos LBDCG (3).

 <p>SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</p>	<h1>Indicaciones del PET en Linfoma Folicular</h1>	<p>GERENCIA ÁREA SANITARIA IV</p>	
<p>Ed: 01</p>	<p>Fecha: 14/06/2016</p>	<p>Código: GPC-O11.4 - 87</p>	<p>Página 3 de 7</p>

## Indicaciones del PET en Linfoma Folicular (LF)

---

### 1. Antes del tratamiento

---

#### 1.A. En Fase Diagnóstica: ESTADIAJE INICIAL

- **TAC con contraste esencial. PET opcional:** No existe consenso acerca del uso de PET-TAC de estadiaje en LF. Podría tener **utilidad en pacientes seleccionados**.

En estos linfomas indolentes detecta lesiones con alta sensibilidad (94-98%) y especificidad (88-100%), tendiendo a mostrar más áreas nodales y extranodales afectas que la TAC, lo que reduce las posibilidades de infraestadiaje.

Esto indica el subestudio retrospectivo de la Fundación Italiana de Linfoma (FIL) efectuado sobre el ensayo randomizado FOLL-05 (el 32% de 142 LF tenían más áreas nodales afectadas que habían sido ignoradas por la TAC cambiando el estadio a 15 de 24 pacientes con enfermedad localizada)(4). Otro estudio retrospectivo, afirma que la PET hubiera cambiado el estadio localizado a 13 de 42 enfermos considerándolos enfermedad avanzada y en otros seis hubiera ampliado el campo de radiación aunque se reconoce que algunos hallazgos pudieran ser inespecíficos y no se evalúa la supervivencia (5).

- **Útil para asegurar la naturaleza localizada del LF si se va a emplear la Radioterapia.**

Considerando que un 15-20% de LF pueden debutar como enfermedad localizada (estadios I y II) para los que diversos estudios (de la era pre-rituximab) habían demostrado curabilidad potencial con **radioterapia** local (o incluso extendida), cabría exigir la demostración previa de enfermedad localizada por medio de esta técnica. Sin embargo, el mismo concepto de microdiseminación (frecuente desde el inicio en el LF) y las excelentes respuestas obtenidas con esquemas basados en rituximab condicionan que **la práctica clínica se aparte de las recomendaciones de las Guías Internacionales** como las del NCCN (3). Así, la base de datos americana (*National LymphoCare Study*) reconoce que menos de un tercio de pacientes con estadio I recibieron radioterapia y que menos del 44% fueron rigurosamente estadiados (con biopsia medular y TAC o PET-TAC). Además, aunque encuentran diferencias significativas en las supervivencia libres de progresión (SLP) a favor del estadiaje riguroso, desaparecieron al considerar la supervivencia global (SG) (6).

- **Útil para definir enfermedad voluminosa.** Un área afecta **>6 cm** de diámetro mayor (por TAC) tiene influencia predictiva y aparece en el "score" pronóstico *FLIPI-2*.

Diversos estudios sugieren la necesidad de mejorar los marcadores de agresividad biológica y progresión disponibles para delimitar mejor los pacientes candidatos a

---

 <p>SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</p>	<h1>Indicaciones del PET en Linfoma Folicular</h1>	<p>GERENCIA ÁREA SANITARIA IV</p>	
<p>Ed: 01</p>	<p>Fecha: 14/06/2016</p>	<p><b>Código: GPC-O11.4 - 87</b></p>	<p>Página 4 de 7</p>

cada tratamiento: RTX sola, RTX+rituximab, rituximab+QMT (o incluso *watch and wait* en pacientes ancianos o frágiles).

➔ Ante la citada **carencia de consenso** acerca del uso de PET-TAC de estadiaje en LF, se admite que **su principal utilidad sería proporcionar un estudio basal de avidéz para contribuir a interpretar el PET-TAC final** (especialmente necesario en el contexto de ensayos clínicos).

**BIOPSIA DE MEDULA OSEA (BMO)**. A diferencia de otras histologías más agresivas (LH y LBDCG) donde especialmente la afectación medular (y hepática) puede ser focal y la captación de <sup>18</sup>FDG tan destacada que puede obviar la necesidad de estudio histológico, en LF la frecuente afectación medular difusa y con una actividad metabólica (o avidéz) muy similar a la del entorno hematopoyético, se admite que la **PET no evitará efectuar la BMO**.

**1.B. Antes del tratamiento por PROGRESION (REESTADIAJE) Y TRANSFORMACIÓN (a LBDCG)** en pacientes inicialmente asintomáticos sometidos a vigilancia activa ("*watch and wait*") ante la aparición de síntomas sistémicos u orgánicos relacionados, citopenias o crecimiento local (clínicamente evidente o por TAC). La PET **puede expresar un incremento de avidéz** por la <sup>18</sup>FDG medido por la SUVmax, ya que se ha demostrado buena correlación con el índice de proliferación medido por Ki-67 (7), aunque los límites (*cut-off*) óptimos no están bien definidos por lo que no evitará realizar la biopsia. Sin embargo, la **PET podría ser utilizada para mejorar la rentabilidad diagnóstica de la progresión al elegir el lugar de la biopsia (*hot spot biopsy*)(7)**.

## **2. Durante el tratamiento (PET-TAC interim / PETi).**

A diferencia de otras histologías más agresivas (LH y LBDCG) donde la respuesta metabólica precoz al tratamiento (quimio o inmunquimioterápico), no solo tiene valor pronóstico sino que (especialmente en LH) podría llegar en el futuro a guiar la intensificación del tratamiento (en función de las conclusiones de las investigaciones en curso) en el LF la captación de <sup>18</sup>FDG en los períodos intermedios aunque muestra cierto valor pronóstico (*el primer estudio prospectivo del valor de la PET en una muestra amplia de LF indica que de 111 con estudio tras 4 ciclos de R-CHOP en primera línea, pudo diferenciar dos grupos de pacientes con SLP de 86 y 61% a los dos años, sin rituximab de mantenimiento. con una p<0.01*)(8) carece de utilidad práctica por las diversas razones ya expuestas. La **utilidad de la PET-TAC no ha sido evaluada para dirigir cambios de tratamiento en LF**, que pudieran brindar mayor efectividad y **no se considera en la práctica clínica**.

 <p>SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</p>	<h1>Indicaciones del PET en Linfoma Folicular</h1>	<p>GERENCIA ÁREA SANITARIA IV</p>	
<p>Ed: 01</p>	<p>Fecha: 14/06/2016</p>	<p>Código: GPC-O11.4 - 87</p>	<p>Página 5 de 7</p>

### 3. Al finalizar el tratamiento

A diferencia de otras histologías más agresivas (LH y LBDCG) donde la respuesta metabólica precoz al tratamiento (quimio o inmunoterápico) no solo tiene valor pronóstico sino que (especialmente en LH) podría llegar en el futuro a guiar la intensificación del tratamiento (en función de las conclusiones de las investigaciones en curso) en el LF la captación de  $^{18}\text{F}$ FDG en los períodos intermedios aunque muestra cierto valor pronóstico (*el primer estudio prospectivo del valor de la PET en una muestra amplia de LF indica que de 111 con estudio tras 4 ciclos de R-CHOP en primera línea, pudo diferenciar dos grupos de pacientes con SLP de 86 y 61% a los dos años, sin rituximab de mantenimiento, con una  $p < 0.01$* )(8) carece de utilidad práctica por las diversas razones ya expuestas. **La utilidad de la PET-TAC no ha sido evaluada para dirigir cambios de tratamiento en LF, que pudieran brindar mayor efectividad y no se considera en la práctica clínica.**

- ➔ Utilidad avalada por múltiples estudios: La PET negatividad al final del tto. correlaciona con **mayores supervivencias libres de progresión (SLP)** aunque –generalmente- sin impacto en la supervivencia global (SG) debido a las características de esta enfermedad.

En 106 pacientes con estudio final tras 6 ciclos de R-CHOP y 2 de rituximab en primera línea, se demostró una SLP a los dos años (sin rituximab de mantenimiento) de 87% para los que mostraban PET-TAC final (-) frente a solo 51% con PET-TAC (+) ( $p < 0.001$ ); estas diferencias se trasladaron -aunque con menor significación- a la SG (100% vs. 88%,  $p < 0.05$ )(8). Similares conclusiones a las de un subestudio retrospectivo del ensayo PRIMA con SLP de 71% frente a 33%, a los 42 meses, con riesgo de muerte siete veces superior en pacientes con PET-TAC final (+)(SG de 96.5% frente a 78.5%,  $p = 0.001$ ) (9) y a un subestudio italiano del ensayo randomizado FOLL-05 con SLP de 66 frente a 35% ( $p < 0.001$ )(10). En general, la SLP fue superior en casos PET-TAC final (-) que PET-TAC final (+) con 48 meses frente a 17 ( $p < 0.001$ ) (11).

Un metanálisis revela que PET-TAC final fue más eficiente que TAC en distinguir la RC con una razón de riesgos de 5.1 frente a 2.6 (12). Se deberá aplicar la Escala de Deauville donde una puntuación de 5 indica enfermedad resistente. Ambas recomendaciones se confirman en la conferencia de Lugano de 2013 (13).

- ➔ Se ha sugerido que la evaluación por PETf predice mejor la progresión que la división convencional en respuesta completa (RC) y respuesta parcial (RP)(9) y **debería ser incorporada a la práctica clínica habitual** junto a la monitorización molecular de la enfermedad mínima residual por PCR (oncogen BCL-2).

Se debe considerar la posibilidad de obtener falsos positivos por rituximab (dejar transcurrir cuatro semanas) o G-CSF (dos semanas) y especialmente cuando el tratamiento empleado ha incluido radioterapia en estadios localizados, donde se recomienda esperar tres meses. En caso de duda, se puede rebiopsiar o repetir el estudio en dos semanas (13).

Existe otra modalidad de uso de PET-TAC aplicable a los LF de alto grado histológico (3b) de forma equivalente a su empleo en el Linfoma de Hodgkin y en el LBDCG, como es el **PET-TAC de Simulación de Radioterapia** aplicable a las 3-4 semanas de

 <p>SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</p>	<h1>Indicaciones del PET en Linfoma Folicular</h1>	<p>GERENCIA ÁREA SANITARIA IV</p>	
Ed: 01	Fecha: 14/06/2016	Código: <b>GPC-O11.4 - 87</b>	Página 6 de 7

finalizar el tratamiento con R-quimioterapia en caso de Remisión Parcial con persistencia de enfermedad localizada.

#### 4. Al finalizar el mantenimiento con rituximab.

---

Datos insuficientes para su recomendación (9)(14)

#### 5. Seguimiento

---

Aunque pudiera contribuir a detectar algunas recaídas de forma más precoz, no hay evidencia de impacto favorable en supervivencia. Comporta falsos positivos, altos costes y radiación innecesaria. **PET no recomendada** (Guías NCCN v.4.2014) en ausencia de síntomas.

#### 6. Recaída

---

Se aplican los conceptos expresados en el punto 1º. Utilidad de PET-TAC en casos seleccionados para guiar la biopsia (a la que nunca reemplaza).

### Resumen (Linfoma Folicular, grados 1 y 2)

**Estadaje inicial:** TAC imprescindible. PET no requerida. Útil si se opta por la radioterapia en estadios localizados. No reemplaza a la biopsia de médula ósea.

**Progresión o Transformación** (en caso sometidos a *vigilancia activa*): TAC requerido, PET-TAC no (podría ser útil para conocer el área más rentable a biopsiar).

**PET *interim*:** no indicado

**PET pos-tratamiento:** recomendable.

**PET pos-mantenimiento con rituximab y durante el seguimiento:** no recomendado.

**PET-TAC en recaída:** no recomendada (utilidad en casos seleccionados para guiar la biopsia)

 <p>SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</p>	<h1>Indicaciones del PET en Linfoma Folicular</h1>	<p>GERENCIA ÁREA SANITARIA IV</p>	
Ed: 01	Fecha: 14/06/2016	Código: GPC-O11.4 - 87	Página 7 de 7

## Bibliografía

- 1.- Elstrom R, Guan L, Baker G, et al. Utility of FDG-PET in lymphoma by WHO classification. *Blood*. 2003; 101: 3875-6
- 2.- Wöhrer S, Jaeger U, Kletter K, et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. *Ann Oncol* 2006; 17: 780-4.
- 3.- NCCN Guidelines vs. 4.2014. Non-Hodgkin´s Lymphomas
- 4.- Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, et al. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol* 2013; 24: 2108-12
- 5.- Wirth A, Foo M, Seymour JF, et al. Impact of [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71: 213-9
- 6.- Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3368-75
- 7.- Watanabe R, Tomita N, Takeuchi K, et al. SUVmax in FDG-PET at the biopsy site correlates with the proliferation potential of tumor cells in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 279-83
- 8.- Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al. Impact of [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4317-22
- 9.- Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3194-200
- 10.- Luminari S, Biasoli I, Versari A, et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol* 2014; 25: 442-7
- 11.- Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2307-14
- 12.- Pyo J, Won Kim K, Jacene HA, et al. End-therapy positron emission tomography for treatment response assessment in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2013; 19: 6566-77.
- 13.- 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: 3059-68
- 14.- Barrington SF, Mikhaeel NG Imaging follicular lymphoma using positron emission tomography with [(18)F]fluorodeoxyglucose: to what purpose? *J Clin Oncol* 2012; 30: 4285-7.