

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**HEMATOLOGÍA**



**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**IMPACTO PRONÓSTICO DE LA EVALUACIÓN PRECOZ CON  
TOMOGRFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) EN EL  
TRATAMIENTO AJUSTADO AL RIESGO DE LOS  
LIFOMAS NO HODGKIN B DE CÉLULA GRANDE**

**EMILIA PARDAL DE LA MANO**

**2014**





**Universidad de Salamanca**

**Departamento de Medicina**

---

**Dra. M<sup>a</sup> DOLORES CABALLERO BARRIGÓN**

**PROFESORA ASOCIADA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA Y DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA:**

**CERTIFICA:**

Que el trabajo doctoral realizado bajo mi dirección por D<sup>a</sup> Emilia Pardal de la Mano titulado “IMPACTO PRONÓSTICO DE LA EVALUACIÓN PRECOZ CON TOMOGRAFÍA POR EMISION DE POSITRONES (PET) EN EL TRATAMIENTO AJUSTADO AL RIESGO DE LOS LIFOMAS NO HODGKIN B DE CÉLULA GRANDE” reúne las condiciones de originalidad requeridas para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación en Salamanca a 12 de mayo de 2014

Fdo. Dra. M<sup>a</sup> Dolores Caballero Barrigón





**Universidad de Salamanca**

**Departamento de Medicina**

---

**D. ALEJANDRO MARTÍN GARCÍA-SANCHO**

**DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA:**

**CERTIFICA:**

Que el trabajo doctoral realizado bajo mi dirección por D<sup>a</sup> Emilia Pardal de la Mano titulado “IMPACTO PRONÓSTICO DE LA EVALUACIÓN PRECOZ CON TOMOGRAFÍA POR EMISION DE POSITRONES (PET) EN EL TRATAMIENTO AJUSTADO AL RIESGO DE LOS LIFOMAS NO HODGKIN B DE CÉLULA GRANDE” reúne las condiciones de originalidad requeridas para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación en Salamanca a 12 de mayo de 2014

Fdo. Dr. Alejandro Martín García-Sancho



**A Antonio**





## Agradecimientos

A la Dra Dolores Caballero y al Dr. Alejandro Martín por toda la confianza que han puesto en mí para realizar este trabajo, por la ayuda y dirección proporcionadas, por haberme enseñado tantas cosas y dado todo su apoyo.

A la Dra. Coronado sin cuyo inestimable conocimiento y esfuerzo, este estudio no habría podido ver la luz.

A todos los profesionales del Servicio de Hematología del Hospital General de Segovia, en especial al Dr. José Hernández y a mis compañeros de residencia Carmen y José Manuel.

Al Servicio de Medicina Interna del Hospital Virgen de la Concha de Zamora y sobre todo al Dr. Palomar. A los residentes de familia de Zamora del año 93, Chus, Eva, Jose.

A mis compañeros del Hospital Campo Arañuelo, del Hospital San Pedro de Alcántara y del Hospital Virgen del Puerto, especialmente al Dr. Martín Núñez, siempre se han interesado por mi trabajo y me han animado a continuar.

A todos mis amigos, que han estado soportado agobios y malos momentos y han ayudado en todo lo que han podido (Antonio, Marisa, Nacho.....todos)

A mi familia por estar siempre presentes y ser como son, sobre todo a los “peques” Martina y Julián, y a los no tan pequeños, Gene, Carlos, Isabel, Marichu, Valentina y Antonio. A los que desgraciadamente no están, Martín.

## **ABREVIATURAS**

**ABC:** Perfil génico de linfocito activado

**a-IPI:** Índice pronóstico internacional ajustado a la edad

**Ac Mo:** Anticuerpo Monoclonal

**BEAM:** Quimioterapia con BCNU (carmustina), etopósido, citarabina y melfalán

**BNLI:** British National Lymphoma Investigation Group

**CHOEP:** Quimioterapia con CHOP-Etopósido

**CHOP:** Quimioterapia con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona

**CMF:** Citometría de flujo

**CG:** Perfil génico de Centro Germinal

**CPH:** Células progenitoras hematopoyéticas

**DHAP:** Quimioterapia con Dexametasona, citarabina y cisplatino

**DSHNHL:** Grupo alemán de estudio de linfoma no Hodgkin de grado alto

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

**EE:** Enfermedad estable

**EORTC:** European Organisation for Research and Treatment of Cancer

**EP:** Enfermedad progresiva

**ESHAP:** Quimioterapia con etopósido, solumoderín, citarabina y cisplatino

**FISH:** Fluorescence in situ hybridization

**G-CSF:** Granulocyte- Colony Stimulating Factor (Factor de crecimiento granulopoyético)

**GEL/TAMO:** Grupo Cooperativo Español de Linfoma/Trasplante autólogo de médula ósea

**GELA:** Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

**GITIL:** Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi

**GLUT:** Enzimas transportadoras de glucosa en los tejidos

**GOELAMS:** Groupe Ouest-Est des Leucémies et des Autres Maladies du Sang

**ICE:** **Quimioterapia con** Ifosfamida, carboplatino y etopósido

**IFE:** Quimioterapia con ifosfamida y etopósido

**IH:** Inmunohistoquímica

**IHP:** International Harmonized Project

**IPI:** Índice Pronóstico Internacional. Se asigna una puntuación 0 o 1 a cada una de las siguientes variables: Edad (<60 vs >60 años), nº de áreas extra ganglionares (0-1 vs >2), estadio Ann-Arbor (I-II vs III-IV), estado general (ECOG 0-1 vs >2) y LDH (normal vs aumentada). Las tres últimas variables forman parte del IPI ajustado a edad (para pacientes menores de 60 años).

**LB:** Linfoma de Burkitt

**LBDCG:** Linfoma difuso de célula grande B

**LH:** Linfoma de Hodgkin

**LNH:** Linfomas no Hodgkinianos

**MACOP-B:** Quimioterapia con Metotrexate, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, bleomicina.

**M-BACOD:** Quimioterapia con Metotrexate, Bleomicina, Adriamicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Dexametasona

**MegaCHOP:** Quimioterapia tipo CHOP, intensificando las dosis de ciclofosfamida y adriamicina

**MRU:** Minimal Residual Uptake (Captación mínima residual de glucosa de los tejidos)

**NCRI:** National Cancer Research Institute

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PET:** Tomografía por emisión de positrones

**PET/TAC:** PET con TAC incorporado

**ProMACE/CytaBOM:** Quimioterapia con Ciclofosfamida, Adriamicina, Etopósido, Citarabina, Bleomicina, Vincristina, Metotrexate y prednisona

**QT:** Quimioterapia

**RC:** Remisión completa

**REAL:** Revised European-American Lymphoma (REAL) classification

**R-CHOP:** Quimioterapia con Rituximab-CHOP

**R-IFE:** Quimioterapia con Rituximab-IFE

**R-IPI:** IPI revisado y ajustado al tratamiento con Rituximab

**R-MegaCHOP:** Quimioterapia con Rituximab-MEGACHOP

**RP:** Respuesta parcial

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear

**RT:** Radioterapia

**SG:** Supervivencia global

**SLE:** Supervivencia libre de evento

**SLP:** Supervivencia libre de progresión

**SUV:** Standardized Uptake Value: valor de captación de glucosa de un tejido respecto al organismo y calculado con referencia a dosis de radiotrazador y peso del paciente

**SUV<sub>max</sub>:** SUV máximo dentro del tejido estudiado (región de estudio)

**SWOG:** Southwest Oncology Group

**TAC:** Tomografía axial computerizada

**TAPH:** Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

**VACOP-B:** Quimioterapia con Etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, Vincristina, prednisona, bleomicina

**VIM:** Quimioterapia con Etopósido, ifosfamida y metotrexate

**VPN:** Valor predictivo negativo

**VPP:** Valor predictivo positivo

**<sup>18</sup>F-FDG:** 18 fluorodesoxiglucosa

# INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	2
1.1- El Linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG). Diagnóstico y Clasificación .....	2
1.2.- Factores pronósticos en el LBDCG .....	5
1.2.1.- Índices Pronósticos IPI y R-IPI .....	6
1.2.2.- Perfiles de expresión génica.....	8
1.2.3.- Marcadores moleculares y biológicos .....	9
1.3.- Tratamiento de primera línea en el LBDCG .....	13
1.3.1.- Tratamiento estandarizado en el LBDCG .....	13
1.3.2.- Pacientes jóvenes con riesgo alto. Nuevas estrategias de tratamiento .....	16
1.4.- Fundamento para la utilización del TAPH en el tratamiento de primera línea en el LBDCG.....	17
1.5.- Estudios de imagen para la valoración de la extensión de la enfermedad al diagnóstico y para la evaluación del tratamiento en el LBDCG. ....	22
1.5.1.- Tomografía Axial Computerizada (TAC) .....	23
1.5.2.- Técnicas isotópicas o funcionales .....	24
1.6.- Estudios Clínicos con PET y PET/TAC en el LBDCG.....	42
1.6.1.- Estudios de la extensión de la enfermedad al diagnóstico .....	42
1.6.2.- Estudios de la evaluación de la respuesta al tratamiento. ....	44
1.6.3.- Estudios de la evaluación precoz de la respuesta al tratamiento. ....	47
1.6.4.- Estudios de la situación de la enfermedad antes del TAPH .....	52
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS .....	56
3. MATERIAL Y MÉTODOS .....	60
3.1.- Pacientes.....	60
3.2.- Tratamiento .....	61
3.2.1.- Esquema R-MegaCHOP.....	62
3.2.2.- Esquema R-IFE .....	63
3.2.3.- Movilización y Recogida de Células Progenitoras de Sangre Periférica .....	64
3.2.4.- Régimen de acondicionamiento (BEAM) .....	64

3.2.5.- Resumen del esquema de tratamiento modificado según los resultados de la PET precoz (PET1) .....	65
3.3.- Metodología PET.....	65
3.3.1.- Preparación de los pacientes.....	66
3.3.2.- Adquisición de las imágenes .....	66
3.3.3.- Interpretación de las imágenes .....	67
3.3.4.- Revisión Centralizada de la PET/TAC .....	67
3.4.- Revisión centralizada Inmunohistopatológica.....	68
3.5.- Criterios de Respuesta y Supervivencia.....	69
3.5.1.- Criterios de Respuesta al Tratamiento.....	69
3.5.2.- Criterios de Valoración de Supervivencia.....	70
3.6.- Valoración de la Toxicidad.....	71
3.7.- Consideraciones Estadísticas .....	71
3.7.1.- Cálculo del tamaño muestral.....	71
3.7.2.- Población de estudio .....	71
3.7.3.- Variables en estudio.....	72
3.7.4.- Análisis estadístico .....	72
4. RESULTADOS .....	75
4.1.- Pacientes.....	75
4.2.- Resultados de acuerdo a la evaluación de la PET precoz .....	77
4.3.- Resultados de acuerdo a la evaluación de la PET final.....	80
4.4.- Resultados del Trasplante de progenitores de sangre periférica.....	82
4.5.- Análisis de la supervivencia. ....	82
4.6.- Valores predictivos de la PET1 precoz .....	85
4.7.- Revisión Centralizada de la PET/TAC .....	85
4.7.1. Evaluación de la PET0/PET1 (Resultados de evaluación precoz) .....	87
4.7.2.- Evaluación por métodos semicuantitativos de la PET/TAC inicial (PET0) .....	90
4.7.3.- Evaluación de la PET final (PET3) .....	90
4.8.- Revisión Inmunohistopatológica .....	93

4.8.1.- Relación entre valores semicuantitativos de la PET/TAC centralizada y los patrones inmunohistoquímicos.....	93
4.9 Toxicidad .....	94
4.9.1.- Toxicidad durante el tratamiento inicial (R-MegaCHOP, 3 ciclos) .....	94
4.9.2.- Toxicidad en el grupo de pacientes con la PET precoz negativa (R-MegaCHOP) ...	94
4.9.3.- Toxicidad en el grupo de pacientes con la PET precoz positiva (R-IFE/TAPH) .....	95
5. DISCUSIÓN.....	97
6. CONCLUSIONES .....	107
7. BIBLIOGRAFÍA.....	109





## **INTRODUCCIÓN**

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1- El Linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG). Diagnóstico y Clasificación

Clasificar las neoplasias linfoides ha supuesto un reto durante décadas. Desde la primera clasificación de Rappaport <sup>(Rappaport H, 1996)</sup> hasta la actual OMS <sup>(Swerdlow et al, 2008)</sup>, ha habido grandes avances en técnicas diagnósticas y en la comprensión de la biología de los linfomas. Esto ha hecho posible que, del diagnóstico inicialmente basado en la microscopía óptica, pasemos a un diagnóstico donde se integran aspectos inmunofenotípicos, citogenéticos, moleculares y clínicos. Estos avances han permitido al clínico utilizar un lenguaje común y desarrollar esquemas terapéuticos centrados en grupos específicos de pacientes, buscando estrategias adaptadas a las necesidades individuales.

El LBDCG procede de linfocitos B en diferentes estadios. Dentro de este grupo se encuentran entidades diferentes en su biología, clínica y pronóstico. En la clasificación OMS 2008 (Tabla 1), a pesar de existir un único epígrafe donde se incluye el LBDCG, la amplia variedad morfológica, de patrones de expresión proteica y de expresión génica, nos indican la gran heterogeneidad de esta entidad. Esta variabilidad a nivel biológico se traduce en los diferentes comportamientos clínicos, respuesta a los tratamientos y supervivencia según los subtipos. Su diagnóstico específico y una valoración pronóstica certera nos permitirá llegar a identificar un perfil individualizado de los pacientes y así poder seleccionar los tratamientos más adecuados a cada perfil.

**Tabla 1. Clasificación REAL / OMS de las neoplasias de origen linfoide (2008)**

<b>Neoplasias de células B</b>
I.- Derivadas de precursores de células B: Leucemia / Linfoma linfoblástico B
II.- Derivadas de células B maduras: Leucemia linfática crónica B / Linfoma linfocítico de células pequeñas Leucemia prolinfocítica B Linfoma linfoplasmocítico Linfoma B de la zona marginal ganglionar (con o sin células monocitoides) Linfoma B de la zona marginal extraganglionar tipo MALT Linfoma B de la zona marginal esplénico (linfocitos vellosos circulantes) Linfoma/leucemia esplénico B inclasificable (equivalente a esplénico marginal variante difusa, linfoma linfocítico simulando tricoleucemia variante, linfoma esplénico de la pulpa roja con linfocitos vellosos basófilos) Tricoleucemia Enfermedades de células plasmáticas e Inmunosecretoras

Tabla 1. Clasificación REAL / OMS de las neoplasias de origen linfoide (2008)

<b>Neoplasias de células B (cont.)</b>
Linfoma folicular grado 1
grado 2
grado 3A y 3B
Linfoma de células del manto
<b>Linfoma B difuso de célula grande (sin otras especificaciones)</b>
<b>Variantes morfológicas:</b> Centroblastico, Inmunoblastico, Anaplásico y variantes morfológicas raras (pseudorrosetas, uniones intercelulares)
<b>Subgrupos moleculares:</b> Centro Germinal y no Centro Germinal
<b>Subgrupos inmunohistoquímicos:</b> LBDCG CD 5 +, Centro germinal like y No centro germinal like
<b>Linfoma B difuso de célula grande, Subtipos</b>
Linfoma B de células grande de ancianos asociado a EVB
LBDCG primario de SNC
LBDCG primario cutáneo de la pierna
Linfoma B rico en células T.
<b>Otros Linfomas B difusos de células grandes</b>
Linfoma B primario mediastínico
Linfoma de células grande asociado a HHV8 y Castleman
Granulomatosis linfomatoide (angiocéntrico, asociado a EVB)
Linfoma de células grande asociado a inflamación crónica
Linfoma de células grandes ALK positivo
Linfoma intravascular de células grandes
Linfoma plasmablastico
Linfoma de cavidades
<b>Linfoma B Difuso de célula grande inclasificable</b>
Forma intermedia entre LBDCG y L Burkitt
Forma intermedia entre LBDCG y L Hodgkin
Linfoma de Burkitt
<b>Neoplasias de células T y células NK</b>
I.- Derivadas de precursores de células T:
Leucemia / Linfoma linfoblástico T
II.- Derivadas de células maduras T y NK:
Leucemia prolinfocítica T
Leucemia linfocítica de células grandes granulares T
Trastornos linfoproliferativos crónicos de células NK
Leucemia agresiva de células NK
Linfoma de células NK / T extranodal, tipo nasal
Micosis fungoide / Síndrome de Sézary
Linfoma angioinmunoblastico de células T
Linfoma de células T periféricas (sin especificar)
Leucemia / Linfoma de células T del adulto
Linfoma anaplásico de célula grande ALK positivo
Linfoma anaplásico de célula grande ALK negativo
Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios de células T CD30 positivos
Linfoma primario cutáneo de células T gamma-delta
Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea
Linfoma de células T asociado a enteropatía
Linfoma hepatoesplénico de células T
<b>Linfoma de Hodgkin (Enfermedad de Hodgkin)</b>
I.- Linfoma de Hodgkin tipo predominio linfocítico nodular
II.- Linfoma de Hodgkin clásico
Esclerosis nodular (grados I y II)
Celularidad mixta
Rico en linfocitos
Depleción linfocitaria

El LBDCG y los Linfomas No Hodgkin B Foliculares grado 3B (LF 3B), aunque por sus características biológicas son considerados como entidades diferentes, pueden entenderse como estadios histológicos diferentes de la misma entidad, ya que tienen similar pronóstico y características clínicas, comportándose como linfomas agresivos <sup>(Hiddemann et al, 1996)</sup> (Tabla 2). En total suponen entre un 30 y 40% de los linfomas diagnosticados a nivel global según las series, y representan el mayor contingente de este grupo de neoplasias. Son linfomas potencialmente curables, por lo que todos los esfuerzos deben ir encaminados a la optimización de los tratamientos, individualizando las estrategias según los factores pronósticos. Muchos de estos factores pronósticos, están aún pendientes de validar, en un tiempo en que los nuevos avances en todos los campos de la medicina hacen que los estudios clínicos en marcha queden obsoletos rápidamente a pesar de la solidez de sus resultados.

**Tabla 2. Clasificación clínica de las neoplasias linfoides**

<b>Neoplasias de células B</b>	<b>Neoplasias de células T y NK</b>
<b><i>Linfomas indolentes (bajo riesgo)</i></b>	
Linfoma linfocítico pequeño / LLC	Leucemia linfocitos grandes granulares
Linfoma linfoplasmocítico	Tipos T y NK
Tricoleucemia	Micosis fungoide
Linfoma B zona marginal ganglionar	Leucemia / Linfoma T del adulto
Linfoma B zona marginal MALT	Tipo “smoldering”
Linfoma B zona marginal esplénico	
Linfoma folicular grados I y II	
<b><i>Linfomas agresivos (riesgo intermedio)</i></b>	
Leucemia prolinfocítica	Leucemia prolinfocítica
Mieloma / Plasmocitoma	Linfoma T periférico (sin especificar)
Linfoma folicular grado III	Linfoma angioinmunoblástico
Linfoma de células del manto	Linfoma de células T intestinal
Linfoma B difuso de célula grande	Linfoma anaplásico de célula grande
	Tipos T y nulo
<b><i>Linfomas muy agresivos (alto riesgo)</i></b>	
Leucemia / Linfoma linfoblástico B	Leucemia / Linfoma linfoblástico T
Linfoma de Burkitt	Leucemia / Linfoma T del adulto
Leucemia de células plasmáticas	
<b>Linfoma de Hodgkin (enfermedad de Hodgkin)</b>	

Modificado de Hiddemann et al, 1996

El diagnóstico del LBDCG debe realizarse mediante el análisis de una biopsia de tejido tumoral (ganglionar o extra ganglionar) representativa del tumor. En dicha biopsia se realizarán estudios morfológicos para determinar las características del tumor así como estudios inmunohistoquímicos.

El inmunofenotipo debe ser establecido adecuadamente por un panel de Inmunohistoquímica (IH) que debe contener al menos CD45, CD20, CD 5 y CD3; complementada con BCL-2, BCL-6, MUM-1, CD-10, Ki 67 e IRF4/MUM1. El análisis de marcadores de superficie puede ser útil por citometría de flujo (CMF) con marcadores kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10 y CD20. Siempre que sea posible se realizarán estudios de citogenética o FISH (Fluorescence in situ hybridization) para detectar reordenamientos de *BCL2*, *BCL6* y *MYC*. En algunos casos pueden ser útiles estudios inmunohistoquímicos adicionales para establecer el subtipo de linfoma como ciclina D1, kappa/lambda, CD30, CD138, EBER-ISH, ALK, HHV8 <sup>(Swerdlow et al, 2008; National CCN. Clinical practice guidelines in oncology, 2014)</sup>.

## 1.2.- Factores pronósticos en el LBDCG

La gran heterogeneidad de los LBDCG ha obligado a la búsqueda de factores pronósticos que permitan de la manera más exacta y simple posible separar los pacientes en grupos de riesgo y así poder desarrollar estrategias terapéuticas adecuadas a cada grupo. La identificación de los pacientes que no se benefician de los tratamientos actuales constituye la base para los tratamientos individualizados ajustados al riesgo.

Muchos han sido los factores estudiados a lo largo del tiempo que han mostrado influencia en la supervivencia en los pacientes con LBDCG. Entre estos destacan los relacionados con las propias características del paciente como son los Síntomas B (pérdida de peso, aumento de la temperatura  $>38^{\circ}$  sin justificación, sudoración nocturna), el estado general <sup>(Shipp MA, 1994)</sup> o la edad avanzada <sup>(Shipp et al, 1993)</sup>, esto último debido principalmente a una peor tolerancia al tratamiento y/o a las comorbilidades asociadas.

Otros factores están relacionados con la extensión de la enfermedad (estadios de Ann-Arbor), aunque si bien parecen ser de menor utilidad que en el caso de los Linfomas de Hodgkin debido a su forma de diseminación, han sido muy estudiados y de gran utilidad hasta

el momento actual <sup>(Coiffier et al, 1991)</sup>, aportando un lenguaje común y formando parte de todos los sistemas pronósticos. La presencia de grandes masas (mayores de 10 cm de diámetro) también parece influir en el pronóstico <sup>(Rodríguez et al, 1992; Feugier et al, 2005)</sup>. La afectación de la médula ósea e incluso el grado de afectación, puede ser, según autores, un factor pronóstico <sup>(Campbell et al, 2006; Robertson et al, 1991; Chung et al, 2007)</sup>, así como la presencia de enfermedad extra nodal <sup>(Coiffier et al, 1991; Shipp et al, 1993; Castillo et al, 2013)</sup>. Además, factores biológicos como el incremento en los niveles séricos de la Lactato Deshidrogenasa, LDH <sup>(Rodríguez et al, 1992; Shipp et al, 1993)</sup> y de la Beta 2 microglobulina <sup>(Rodríguez et al, 1992; Shipp et al, 1993)</sup> son variables que nos indican la magnitud de la masa tumoral. Más recientemente, la cifra de linfocitos y/o monocitos al diagnóstico (reflejo del sistema inmune del paciente) también parece conformar el pronóstico <sup>(Cox et al, 2008; Porrata et al, 2014; Watanabe et al, 2014)</sup>.

### **1.2.1.- Índices Pronósticos IPI y R-IPI**

La valoración conjunta de algunos de los factores previamente descritos llevó en 1993 a publicar el Índice Pronóstico Internacional (IPI) (The International Non-Hodgkin lymphoma Prognostic Factors Project) <sup>(Shipp et al, 1993)</sup>, siendo este modelo el más utilizado en la actualidad. Este índice fue establecido en un análisis realizado sobre más de 2000 pacientes con linfoma agresivo, tratados la mayoría con regímenes que incluían antraciclinas, siendo cinco las variables que tenían influencia estadística independiente al diagnóstico: edad > 60 años, LDH > normal, estadios III y IV de Ann Arbor, afectación de más de un área extra nodal, y la afectación del estado general propuesta por el grupo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) superior o igual a 2. Con ello se establecieron 4 grupos pronósticos con diferente respuesta al tratamiento, supervivencia libre de recaída/progresión (SLP) y supervivencia global (SG). En pacientes menores de 60 años, el IPI puede limitarse a 3 variables (a-IPI o IPI ajustado a la edad): LDH, estado general y estadio de Ann Arbor, estableciéndose de nuevo 4 grupos con diferente pronóstico <sup>(Shipp et al, 1993; Shipp MA, 1994)</sup> (Tabla 3).

Este índice pronóstico modificado también se ha propuesto para la enfermedad en estadios iniciales <sup>(Miller et al, 1998; Moller et al, 2003)</sup>, ya que estos pacientes tienen marcadas diferencias pronósticas. Así mismo el IPI también parece ser útil como marcador en LBDCG en recaída o refractariedad al tratamiento <sup>(Blay et al, 1998; Moskowitz et al, 1999; Hamlin et al, 2003; Perales et al, 2010;</sup>

Este índice tiene más influencia en el pronóstico que cualquiera de los factores tomados individualmente y, aunque se utiliza fundamentalmente en pacientes con LDCGB, también es aplicable en los Linfomas no Hodgkin (LNH) del Manto <sup>(Diebold et al, 1998)</sup> y algunos subtipos de Linfomas T periféricos <sup>(Rüdiger et al, 2002; Weisenburger et al, 2011)</sup>.

**Tabla 3. Índice Pronóstico Internacional (IPI) e IPI ajustado a la edad (a-IPI)**

Grupo de riesgo	Factores de riesgo	Respuestas Completas (%)	Supervivencia Global a los 5 años (%)
<i>IPI</i>			
Bajo	0 o 1	87	73
Intermedio / Bajo	2	67	51
Intermedio / Alto	3	55	43
Alto	4 o 5	44	26
<i>a-IPI (pacientes ≤ 60 años)</i>			
Bajo	0	92	83
Intermedio / Bajo	1	78	69
Intermedio / Alto	2	57	46
Alto	3	46	32

Shipp et al, 1993.

IPI y Factores de riesgo: Se adjudica 1 punto por cada variable o factor de riesgo

- 1) Edad > 60 años
- 2) LDH > normal
- 3) Estado general (ECOG) ≥ 2
- 4) Estadio de Ann Arbor III o IV
- 5) Áreas extra nodales afectas >1

a-IPI y Factores de Riesgo: Se adjudica 1 punto por cada variable o factor de riesgo

- 1) LDH > normal
- 2) Estado general (ECOG) ≥ 2
- 3) Estadio de Ann Arbor III o IV

A pesar de que el IPI es capaz de clasificar a los pacientes en grupos pronósticos, más del 25% de los pacientes con bajo riesgo no sobreviven a los 5 años del diagnóstico, y otro 25% de los pacientes con alto riesgo siguen vivos en ese período, como se muestra en la tabla 3. Es decir, la heterogeneidad de los resultados del tratamiento refleja la necesidad de hallar

nuevos marcadores que identifiquen y ajusten el riesgo dentro de cada grupo.

Con la incorporación a los esquemas terapéuticos (CHOP- ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona- y similares) del Ac. Monoclonal (Ac Mo) anti-CD20 (rituximab) desde el año 2002 <sup>(Coiffier et al, 2002)</sup>, la supervivencia de los pacientes con LBDCG ha mejorado significativamente y ha puesto en tela de juicio algunos de los antiguos marcadores pronósticos. El IPI mantiene su valor predictivo <sup>(Ziepert et al, 2010)</sup> pero, algunos autores <sup>(Sehn et al, 2007; Bari et al, 2010)</sup> abogan por un modelo de IPI Revisado (R-IPI), en el que los factores se redistribuyen y se identifican sólo tres grupos pronósticos con muy buena, buena y pobre respuesta, eliminado el grupo de peor pronóstico en que la probabilidad de supervivencia a largo plazo era menor del 40% de los pacientes (Tabla 4).

**Tabla 4. IPI en pacientes tratados con rituximab (R-IPI)**

R-IPI	Factores de riesgo	Supervivencia Libre de Progresión a los 4 años (%)	Supervivencia Global a los 4 años (%)
<b>Muy Bueno</b>	0	94	94
<b>Bueno</b>	1, 2	80	79
<b>Pobre</b>	3,4, 5	53	55

Sehn et al, 2007

### 1.2.2.- Perfiles de expresión génica

Actualmente, utilizando técnicas de microarrays de DNA, se han podido definir tres perfiles de expresión génica con características pronósticas distintas: subtipo de centro germinal (CG), subtipo linfocito B activado (ABC) y linfoma mediastínico primario <sup>(Rosenwald et al, 2002; Alizadeh et al, 2000; Shipp et al, 2002; Savage et al, 2003)</sup>, quedando algunos aún como inclasificables por el perfil génico.

Estos tres subtipos de LBDCG difieren en la expresión de sus genes, se originan desde el linfocito B en los diferentes estadios de maduración y son diferentes en su presentación clínica, la proporción de curaciones después de la quimioterapia y la respuesta a los tratamientos. Así pues, cada subtipo podría ser considerado como entidades separadas <sup>(Lenz et al, 2010)</sup>.



Se han desarrollado diferentes modelos mediante microarrays que incorporan entre 6 y 17 genes, observándose mejor SG de forma independiente al IPI en el subtipo centro germinal respecto al subtipo de linfocito activado en pacientes con LBDCG tratados con R-CHOP (Lenz et al, 2008; Lossos et al, 2004; Jais et al, 2008).

Dada la complejidad y el coste de los estudios de expresión génica, varios autores han intentado definir estos perfiles a partir de la expresión de proteínas determinadas por inmunohistoquímica (IH). El algoritmo de Hans (Hans et al, 2004) utiliza CD10, BCL6 y MUM1, mientras que más recientemente Choi (Choi et al, 2009) ha publicado un nuevo algoritmo utilizando GCET1, CD10, BCL6, MUM1 y FOXP1 con una concordancia con la expresión génica del 93% y valor pronóstico independiente al IPI en pacientes tratados o no con rituximab (SG a los 3 años del 87% y 44% en perfiles CG y ABC, respectivamente,  $p < 0,001$ ). Otros algoritmos como el utilizado por Visco-Young (Visco et al, 2012) usa tres (CD10, FOXP1 y BCL6) o cuatro (CD10, FOXP1 y BCL6 y GCET1) marcadores, intentando simplificar la estrategia, con una concordancia del 92-93% con el perfil génico y manteniendo el valor pronóstico de los distintos subtipos. Sin embargo, algunos autores utilizando estos algoritmos no han encontrado estas diferencias en la supervivencia entre los subtipos inmunohistoquímicos en pacientes tratados con Rituximab-CHOP (Nyman et al, 2007; Zu-Guang Xia et al, 2010; Gutiérrez-García et al, 2011;); Además, la concordancia entre los diferentes algoritmos inmunohistoquímicos no es muy elevada, por lo que algunos autores reivindican la estandarización de estas técnicas antes de que puedan considerarse una alternativa real a las técnicas genéticas de microarrays y puedan utilizarse en la práctica clínica habitual (Culpin et al, 2013; Coutinho et al, 2013).

A pesar de no existir un consenso en cuanto a qué algoritmo inmunohistoquímico se debe utilizar y la controversia en cuanto a la concordancia entre perfil génico e IH, hay autores que aconsejan utilizar la IH en la práctica clínica habitual donde el perfil de expresión génica no pueda ser realizado (Vaidya et al, 2014) debido a su simplicidad y la relativamente alta concordancia con el perfil génico demostrada por varios autores.

### **1.2.3.- Marcadores moleculares y biológicos**

En los últimos años se han descrito translocaciones en el oncogén MYC en el LBDCG (Barrans et al, 2010) (típicamente descritas en el Linfoma de Burkitt- LB-) y la sobreexpresión de la

proteína o la translocación del gen parece implicar una inferior supervivencia en pacientes tratados con inmunoterapia (SLP 31% vs 66%,  $p=0,006$  y SG 33% vs 72%,  $p=0,016$ ) (Savage et al, 2009). El impacto pronóstico negativo de las translocaciones de *MYC* aumenta con la presencia simultánea de translocaciones en *BCL2* o *BCL6* determinadas por FISH. Este subgrupo de linfomas, denominados “doble hit” (5-10% de los LBDCG) tienen un curso clínico agresivo y malos resultados con los tratamientos convencionales. Muchos de ellos corresponden a la categoría de linfoma B inclasificable con rasgos intermedios entre el LBDCG y el LB (OMS 2008). Suelen tener características de mal pronóstico, como LDH elevada, afectación de MO y SNC e IPI elevado, y tienen muy mal pronóstico con el tratamiento con R-CHOP, con supervivencia generalmente inferior a 1 año (Vaydia et al, 2014). No se sabe si regímenes de tratamiento más intensivos, como los utilizados en el LB podrían mejorar los resultados.

La sobreexpresión del *BCL2*, que tradicionalmente se asociaba a un pronóstico desfavorable independiente del IPI (Hermine et al, 1996; Barrans et al, 2002) ha perdido su valor en los pacientes tratados con rituximab (Copie-Bergman et al, 2009; Mounier et al, 2003), sugiriendo que *BCL2* sólo tendría carácter pronóstico en el subtipo no-centro germinal (Iqbal et al, 2006). Sin embargo, estudios recientes han puesto de manifiesto que la expresión simultánea de *MYC* y *BCL2* (doble hit inmunohistoquímico, presente en el 20-30% de pacientes con LBDCG) se asocia con un pronóstico desfavorable (Johnson et al, 2012) como se explica más adelante.

El reordenamiento de *BCL6* (no correlacionado con la expresión de la proteína) definido tradicionalmente como factor pronóstico favorable, ligado a las células de origen Centro Germinal (Barrans et al, 2002) ha sido discutido como marcador pronóstico (Jerkeman et al, 2002); El reordenamiento de *BCL6* no siempre se asocia al perfil génico Centro Germinal (Shutstik et al, 2010), y a pesar de correlacionarse con IPI alto no alcanza valor pronóstico independiente. El significado pronóstico de este marcador se pierde en la era de la inmunoterapia ya que en algunos estudios, el rituximab beneficia sólo a los LBDCG *BCL6* -, mejorando sus resultados (efecto citotóxico directo del anticuerpo monoclonal). El reordenamiento único de *BCL6* no puede definir un subtipo génico, así como tampoco la expresión de su proteína, y probablemente no pueda tener valor pronóstico independiente aislado (Lossos et al, 2006) en la era de la inmunoterapia. Sin embargo en algunos estudios se está considerando la asociación de

la presencia de BCL6 con MYC (doble hit) o BCL6, BCL2 y MYC (triple hit) como factores de mal pronóstico (Barrans et al, 2010; Horn et al, 2013).

El impacto pronóstico de estos marcadores (MYC, BCL2 y BCL6), determinados tanto por FISH como por IH y en asociación al perfil génico es también un tema de debate (Visco et al, 2013; Valera et al, 2013). Tres estudios recientes (Johnson et al, 2012; Green et al, 2012; Horn et al, 2013) han investigado específicamente la asociación de la expresión de MYC por inmunohistoquímica con los resultados clínicos. En estos estudios la co-expresión de BCL2 con MYC (Double hit) confería peor pronóstico tras tratamiento con R-CHOP. En el estudio de Horn y cols (Horn et al, 2013) se identificó un subgrupo de pacientes ancianos con alta expresión de MYC, BCL2 y baja expresión de BCL6 con mal pronóstico. En estos estudios la capacidad de la inmunohistoquímica como predictor de resultado clínico se mantuvo incluso en ausencia de translocaciones detectadas por FISH.

Actualmente es razonable la realización de MYC y BCL2 por FISH en todos los pacientes diagnosticados de LBDCG por su implicación pronóstica. La determinación de la sobreexpresión de MYC y BCL2 por IH no se aconseja de rutina pues aún no está bien establecido su papel como factor pronóstico (Vaidya et al, 2014)

Además de la actualidad de los marcadores moleculares descritos, no debemos olvidar la capacidad pronóstica de los marcadores biológicos clásicos (LDH, Beta2 microglobulina), y otros en estudio, determinados tanto por IH como molecularmente, que también han demostrado impacto pronóstico (Westin et al, 2009). En la tabla 5 se expone un resumen de los marcadores inmunohistoquímicos con influencia pronóstica y su validez en la era del rituximab.

**Tabla 5: Biomarcadores más estudiados en LBDCG**

Marcador determinado por IH	Valor Pronóstico	Validez en la era de la Inmunoterapia
Ki 67 (+)	Negativo	No concluyente
P53 (+)	Negativo	No concluyente
BCL2 (+)	Negativo	Pierde valor pronóstico
BCL6 (+)	Favorable	Pierde valor pronóstico
CD 5 (+)	Negativo	Negativo
LMO2 (+)	Favorable	Favorable
Survivina (+)	Negativo	No concluyente
CD 44 (+)	Favorable	No concluyente
VEGF (+)	Negativo	No concluyente
P 21 (+)	Favorable	Favorable
Receptor de IL 2	Negativo	Negativo

La expresión de p53 y la expresión elevada de Ki 67 (Lossos et al, 2006) determinadas inmunohistoquímicamente mostraban relevancia pronóstica antes de la era del rituximab, pero esto no han sido confirmado posteriormente, probablemente debido a la metodología empleada y a que la mutación genética de TP53 no se corresponde exactamente con la detección inmunohistoquímica de p53. En cuanto a las mutaciones genéticas de TP53, si se ha confirmado que confieren un peor pronóstico en los pacientes que las portan (alrededor del 20% de los pacientes con LBDCG) pero no hay suficientes evidencias para proponer un tratamiento más ajustado al riesgo en estos pacientes (Xu-Monette et al, 2012; Gisselbrecht C, 2012; Jardin et al, 2013)

La expresión inmunofenotípica de CD5 en los LBDCG (10% de los LBDCG, más frecuente en mujeres de edad avanzada y con afectación de SNC) se asocia a mal pronóstico (Yamaguchi et al, 2008; Ennishi et al, 2008); Con la adición de rituximab al tratamiento no se ha mejorado la SG de estos pacientes, aunque sí la SLP, que es pobre a pesar de tratamientos agresivos (Niitsu et al, 2010; Miyazaki et al, 2011)

La expresión de la proteína LMO2 aislada se asociaría independientemente del IPI a una SLP y SG aumentada (Natkunam et al, 2008) en pacientes tratados con R-CHOP

La expresión de p21 (expresión controlada en parte por p53) en pacientes tratados con R-CHOP mejora la SLP pero no lo hace en los pacientes tratados con CHOP solo, sugiriendo que este marcador puede definir grupos de buen pronóstico en la era de la inmunoterapia (Winter et al, 2007 y 2010).

La determinación del receptor soluble de la IL 2 (SIL2R) tiene valor pronóstico independiente del IPI y de la utilización de Inmunoterapia (Ennishi et al, 2009), aunque serán necesarios estudios más amplios para confirmar estos resultados.

Otros marcadores biológicos pronósticos son: el Índice Proliferativo MIB-1 (Ali et al, 2010), Factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF) (Rueda et al, 2013), Survivina (Paydas et al, 2009), factor de crecimiento de fibroblastos (Alshenawy HA, 2010), la elevación tanto policlonal como monoclonal de las cadenas ligeras libres en plasma (Maurer et al 2011, Witzig et al, 2014), déficit de vitamina D (Drake et al, 2010) y expresión inmunofenotípica de la Catepsina D (Nicotra et al, 2010). En algunos casos como en el del VEGF el conocimiento de esta proteína y su implicación en el crecimiento tumoral

(Ruan et al, 2009) han permitido que el Ac. Mo contra esta molécula esté siendo testado como tratamiento en ensayos clínicos fase III.

La gran mayoría de estos marcadores no han podido ser validados debido en parte a la falta de homogeneización de las técnicas y en parte a la heterogeneidad de los grupos estudiados así como la escasa muestra de población en muchos de los ensayos.

Como conclusión, es necesario seguir buscando marcadores biológicos que nos permitan identificar mejor los grupos pronósticos y/o verificar estos marcadores conocidos en estudios con amplio número de pacientes, homogéneos en cuanto a histología y tratamiento.

Toda esta información acerca de la biología del tumor, aunque útil, fuera de ensayos clínicos no ha sido incorporada en la práctica clínica, debido a varios factores: coste y complejidad, no reproductibilidad o concordancia en los resultados publicados y, lo más importante, ausencia de alternativas terapéuticas confirmadas en ensayos fase III para los diferentes subtipos. Por tanto el IPI y el R-IPI siguen siendo los índices pronósticos más utilizados y validados en la era del rituximab, con la limitación conocida de estos índices, probablemente el perfil de expresión génica y la presencia o no de mutaciones en *MYC* asociada o no a *BCL2* y *BCL6* (doble y triple hit) sean en un futuro factores que se incorporen a las escalas de riesgo habituales.

Todos los marcadores pronósticos antes citados están sujetos a la influencia del tratamiento. Es decir, el factor pronóstico más importante es la obtención de la remisión completa y la rapidez con la que ésta es alcanzada (Armitage et al, 1986; Guglielmi et al, 1991; Kasamon et al, 2007). Todos los esfuerzos en verificar marcadores pronósticos (Huang et al, 2013; Bari et al, 2010) deben ir encaminados a identificar a los pacientes cuya probabilidad de respuesta al tratamiento sea escasa y/o de corta duración. Por otra parte, la aparición de nuevas moléculas, verdaderas dianas terapéuticas que actúan en vías de señalización concretas, hace imprescindible en un futuro próximo la identificación de los distintos tipos a nivel molecular que responderán a uno u otro fármaco (Abramson et al, 2005; Friedberg JW, 2011, Vaydia et al, 2014).

### **1.3.- Tratamiento de primera línea en el LBDCG**

#### **1.3.1.- Tratamiento estandarizado en el LBDCG**

El régimen de quimioterapia (QT) con antraciclinas de primera generación tipo CHOP se

introdujo por 1ª vez hace más de 30 años en EEUU <sup>(McKelvey et al, 1976)</sup> transformando una enfermedad tradicionalmente fatal en una patología potencialmente curable. En las décadas siguientes se desarrollaron nuevos regímenes (los llamados de “tercera generación”) incluyendo más fármacos y mayor intensidad de los mismos como M-BACOD <sup>(Canellos et al, 1987)</sup>, MACOP-B <sup>(Klimo et al, 1985)</sup>, ProMACE/CytaBOM, que no demostraron en estudios prospectivos aleatorizados ventajas sobre el CHOP <sup>(Fisher et al, 1993; Gordon et al, 1992)</sup>. Así el régimen CHOP ha sido el tratamiento estándar para los LBDCG durante años, con variaciones en número de ciclos, intervalo entre los mismos, tratamiento adyuvante (RT), etc, según los diferentes factores pronósticos <sup>(Armitage JO, 1993)</sup>.

#### **1.3.1.1.- Pacientes mayores de 60 años.**

El cambio radical a nivel global en el tratamiento de los LBDCG se produjo en 2002 con la publicación del estudio randomizado del grupo GELA <sup>(Coiffier et al, 2002)</sup> en el que se demostraba la superioridad, en cuanto a supervivencia libre de evento (SLE) y la SG, de añadir rituximab al tratamiento estándar CHOP (R-CHOP), tanto en pacientes con pronóstico favorable como desfavorable, estableciendo el régimen R-CHOP como la terapia estándar en pacientes mayores de 60 años con LBDCG en estadio no localizado. Las diferentes actualizaciones del estudio del GELA <sup>(Feugier et al, 2005; Coiffier et al, 2010)</sup> confirman la solidez de estos resultados con 10 años de seguimiento. En este ensayo los pacientes recibieron 8 ciclos de quimioterapia, aunque no está demostrado que éste y no 6 sea el número de ciclos que deben ser utilizados <sup>(Pfreundschuh et al, 2008)</sup>.

#### **1.3.1.2.- Pacientes jóvenes con riesgo bajo/intermedio**

El estudio MInT <sup>(Pfreundschuh et al, 2006)</sup>, que incluyó pacientes jóvenes con riesgo bajo o intermedio (a-IPI 0-1, estadio II-IV o I con masa bulky), confirmó el beneficio en la SLE y SG de añadir rituximab al régimen CHOP (con o sin etopósido) y en su última actualización <sup>(Pfreundschuh et al, 2011)</sup> tras 6 años de seguimiento, los datos continúan siendo favorables a la utilización de inmunoterapia añadida a la quimioterapia.

La tabla 6 resume los resultados de algunos estudios comparativos entre CHOP y R-CHOP.

Tabla 6. Estudios comparativos entre R-CHOP vs CHOP

Estudio	Diseño	Pacientes	Régimen	Supervivencia Global	Supervivencia Libre de Enfermedad
<b>Coiffier, 2002</b>	Prospectivo Aleatorizado	n= 399 1ª línea Edad 60-80 años	R-CHOP vs CHOP / 21 días (8 ciclos)	70% vs 57% P= 0.007	57% vs 38% P< 0.0001
<b>Pfreundschuh, 2006 (MInT)</b>	Prospectivo Aleatorizado	n= 823 1ª línea Edad 18-60 años	R-CHOP like vs CHOP like	93% vs 84% P= 0.0001	79% vs 59% P< 0.0001
<b>Pfreundschuh, 2008 (RICOVER)</b>	Prospectivo Aleatorizado	n= 1222 1ª línea Edad 61-80 años	R-CHOP14 vs CHOP14 (6 vs 8 ciclos)	67.7% vs 78.1% P= 0.018 (6 ciclos)	56% vs 73% P< 0.0001 (6 ciclos)
<b>Haberman, 2006</b>	Prospectivo Aleatorizado	n= 632 1ª línea Edad >60 años	R-CHOP vs CHOP / 21 días	No alcanzada	53% vs 46% P= 0.04

En general, en este momento, R-CHOP21 debe ser considerado el tratamiento estándar para pacientes mayores o jóvenes con LBDCG en estadio avanzado pudiendo considerarse la utilización de RT de consolidación sobre masas bulky (Fisher et al, 2004; Barosi et al, 2006; Friedberg et al, 2008; Armitage JO, 2007; Dotan et al, 2010; Phan et al, 2010).

El tratamiento de mantenimiento con rituximab en pacientes que han respondido a R-CHOP no mejora la supervivencia (Habermann et al, 2006; Morrison et al, 2010) de los mismos y, por lo tanto, no está indicado en el momento actual.

A pesar de los buenos resultados obtenidos con la incorporación del rituximab a los esquemas estándar, aún entre un 25 y 50% de los pacientes fallecen a causa del linfoma por recaídas o refractariedad al tratamiento inicial y en estos pacientes (refractarios o en recaída tras una primera línea de inmunoquimioterapia), la QT de rescate convencional ofrece resultados poco esperanzadores, con menos del 20% de los pacientes permaneciendo libres de enfermedad a largo plazo (Philip et al, 1995; Sanz et al, 1998; Chen et al, 2002; Martín et al, 2008; Gisselbrecht et al, 2010; Larouche et al, 2010).

Así pues, es fundamental en términos de supervivencia lograr una respuesta completa duradera tras el tratamiento de primera línea, identificando lo más pronto posible a los pacientes que no se van a beneficiar de la QT estándar para ajustar el tratamiento a ese

riesgo. La identificación inicial de los pacientes que no se van a beneficiar del tratamiento estándar constituye la base para la investigación de los tratamientos ajustados al riesgo en los LBDCG.

### **1.3.2.- Pacientes jóvenes con riesgo alto. Nuevas estrategias de tratamiento**

Los pacientes jóvenes con factores de mal pronóstico (a-IPI 2-3) han quedado habitualmente fuera de todos estos ensayos clínicos y, aunque podemos asumir que también se benefician de la incorporación de rituximab al tratamiento, no existe un régimen de tratamiento estándar para este grupo de pacientes, ya que R-CHOP ofrece resultados poco satisfactorio (tabla 4).

En busca de la optimización del tratamiento en este grupo de pacientes jóvenes, se abren nuevas perspectivas <sup>(Brusamolino et al, 2009)</sup>, desde esquemas con dosis densas de R-CHOP o R-CHOP-like junto al uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) <sup>(Pfreundschuh et al, 2004 y 2008; Blayney et al, 2003)</sup>, hasta el empleo de QT a altas dosis seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en primera remisión completa (RC) / respuesta parcial (RP) <sup>(Martelli et al, 1996; Gianni et al, 1997; Shipp et al, 1999; Vitolo et al, 2001; Milpied et al, 2004)</sup>.

Basándose en el conocimiento de la cinética tumoral de los LBDCG y su quimio y radio-sensibilidad, se han puesto en marcha ensayos basados en el acortamiento del tiempo interciclos (dosis densas) y en el aumento de la dosis de quimioterapia (intensidad de dosis), seguido o no de consolidación. En ambos casos, el objetivo es aumentar la tasa de destrucción celular y superar las posibles resistencias celulares a fármacos, para intentar aumentar la tasa de respuestas y que estas sean más duraderas en el tiempo.

#### **1.3.2.1.- Dosis densas de inmunoterapia**

Previamente a la incorporación del rituximab al estándar de tratamiento, el grupo alemán llevó a cabo dos ensayos fase III comparando CHOP14 vs CHOP21 y CHOEP14 vs CHOEP21, tanto en pacientes menores como mayores de 60 años <sup>(Pfreundschuh et al, 2004)</sup> utilizando como soporte G-CSF. Esta estrategia de aumento de densidad de dosis mejoró la SG de los pacientes de forma significativa en los dos grupos de edad. Otros autores, también en la era



pre-rituximab, utilizaron esta misma aproximación con resultados similares aunque algunos sin confirmar mejoría en la SLE (Blayney et al, 2003)

Posteriormente, el ensayo RICOVER 60 (Pfreundschuh et al, 2008) randomizó a pacientes mayores de 60 años a recibir 6 u 8 ciclos de CHOP14 +/-R, observándose una mejoría de la SG con la incorporación del rituximab al esquema CHOP14 y sin diferencias entre la administración de 8 ciclos completos versus 6 ciclos + 2 dosis de Rituximab. Así, este grupo abogó por la estandarización de R-CHOP14 (6 ciclos + 2 dosis adicionales de Rituximab) en todos los grupos de edad.

Sin embargo, tanto el grupo francés (GELA) como el inglés (NCRI) han publicado en 2013 los resultados de los ensayos fase III en los que se comparaban dosis densas (R-CHOP14) frente a dosis convencionales (R-CHOP21) en pacientes con LBDCG de edades y grupos de riesgo distintos, sin observarse diferencias en cuanto a eficacia y toxicidad entre estos dos tipos de regímenes (Cunningham et al, 2013; Delarue et al, 2013).

### **1.3.2.2.- Quimioterapia intensiva con Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TAPH):**

Es evidente que la intensidad de la dosis administrada es determinante para lograr la remisión completa de la enfermedad. Gracias al rescate con células progenitoras hematopoyéticas (CPH), la intensidad del tratamiento puede incrementarse significativamente, con la finalidad de superar la posible resistencia del clon maligno a la quimioterapia y erradicar la enfermedad mínima residual.

### **1.4.- Fundamento para la utilización del TAPH en el tratamiento de primera línea en el LBDCG**

El tratamiento intensivo seguido de rescate con CPH, denominado comúnmente TAPH, comenzó a utilizarse en los años 70, y su uso se ha ido incrementando considerablemente en los últimos 10-15 años.

En la era pre rituximab, varios grupos de trabajo exploraron en estudios piloto el empleo de QT intensiva con soporte de CPH como consolidación de la primera remisión, con

resultados interesantes (SLP del 50-70% a los 5 años) <sup>(Nademanee et al, 1992; Freedman et al, 1993; Conde et al, 1994; Caballero et al, 2003)</sup>

Posteriormente, se han publicado múltiples estudios randomizados fase III en este contexto. Sin embargo, la interpretación de los resultados de estos ensayos es complicada, no sólo por la gran variedad de tratamientos iniciales empleados, sino porque su aplicación se ha hecho en diferentes situaciones: como parte de la terapia inicial, como consolidación tras una terapia completa, etc. Por otra parte, la situación de los pacientes al trasplante es diferente de unos ensayos a otros, y a eso hay que añadirle la heterogeneidad histológica de la población en los estudios. Además, con frecuencia los pacientes asignados al azar no reciben el tratamiento deseado, lo que disminuye aún más la capacidad de un único ensayo para mostrar alguna diferencia entre las estrategias de tratamiento cuando se utiliza un análisis del tipo “intención de tratar”. Así pues, se han realizado varios meta análisis en un intento de para obtener datos válidos.

En los 3 meta análisis publicados <sup>(Strehl et al, 2003; Greb et al, 2007-2008; Wang et al, 2011)</sup> se recogen la gran mayoría de los ensayos randomizados e incluyen un gran número de pacientes (2228, 3079 y 2413 respectivamente). Los autores de estos meta análisis destacan como factores de confusión la proporción de pacientes con LBDCG (también se incluyen pacientes con otras histologías), la estrategia del diseño del TAPH, la situación de los pacientes previa al TAPH, los regímenes de acondicionamiento y el tiempo de seguimiento. Un factor clave que limita en gran medida el valor de estos ensayos es que todos ellos están realizados en la era pre-rituximab, por lo que los tratamientos de inducción son menos efectivos que los que se emplean actualmente. En la era del rituximab se han realizado también varios ensayos randomizados a los que nos referiremos posteriormente.

En el meta análisis de Strehl y cols., sólo en 4 de los 11 estudios randomizados se demuestra la superioridad del TAPH sobre la quimioterapia <sup>(Martelli et al, 1996; Gianni et al, 1997; Vitolo et al, 2001; Milpied et al, 2002)</sup>. Globalmente, no se evidenció un beneficio en supervivencia en los pacientes trasplantados, por lo que los autores concluyeron que la QT intensiva con TAPH como primera línea en linfomas agresivos debe ser recomendada sólo en el contexto de ensayos clínicos. En un intento de resolver la heterogeneidad de los ensayos se realizaron

análisis por subgrupos (a-IPI y estrategia de TAPH en el tratamiento). En el subgrupo de pacientes con a-IPI  $\geq 2$ , no se observaron diferencias entre el TAPH y el tratamiento convencional en los ensayos que empleaban inducción abreviada, pero, en cambio, se apreciaron mejores resultados en la rama del TAPH en los ensayos con inducción completa (Santini et al, 1998; Haioun et al, 2000). Es decir, el trasplante parece efectivo en pacientes con IPI elevado cuando se ha alcanzado la máxima reducción tumoral. También se observaron mejores resultados del trasplante en el subgrupo de pacientes menores de 40 años. Los autores opinan que estos resultados pueden servir de base para futuros estudios, pero no como recomendación de tratamiento.

En el meta análisis de Greb y cols se incluyeron 15 estudios randomizados (añaden a los ensayos previamente evaluados en el meta análisis de Strehl, 4 más (De Souza et al, 2001; Intragumtornchai et al, 2000; Rodríguez et al, 2003; Olivieri et al, 2005), evidenciándose que a pesar de una más alta proporción de pacientes en RC en las ramas que incluyen TAPH, no existe un beneficio del trasplante en cuanto a la SG. Sin embargo, en los análisis por subgrupos, la SG fue peor en los pacientes con a-IPI de bajo riesgo sometidos a TAPH. Los resultados principales de este meta análisis son:

- (i) No se demuestra claramente que el TAPH mejore la SG o la SLE.
- (ii) En los pacientes de bajo riesgo según el a-IPI, el TAPH podría empeorar la SG.
- (iii) Los pacientes de alto riesgo podrían beneficiarse del TAPH.

El tercer meta análisis, Wang y cols, incluyeron 14 ensayos randomizados, dos de ellos no recogidos en los meta análisis previos (Baldissera et al, 2006; Betticher et al, 2006). Las conclusiones a las que llegan los autores son semejantes a las ya mencionadas, pero en este caso no se realizaron sub análisis por grupos pronósticos.

En general, los ensayos con quimioterapia intensiva en 1ª línea, randomizados o no, han incluido el TAPH aplicándolo de tres formas diferentes en la era pre rituximab:

- 1) Tras completar la QT convencional o inducción completa, aplicando TAPH como consolidación a la RC/RP (Haioun et al, 1997 y 2000) observándose una mejoría en SG a largo plazo para el TAPH en pacientes con IPI alto.

- 2) Tras completar una QT reducida o abreviada <sup>(Kluin-Nelemans et al, 2001; Gisselbrecht et al, 2002; Kaiser et al, 2002; Martelli et al, 2003; Linch et al, 2010)</sup>. O una forma intermedia <sup>(Milpied et al, 2002 y 2004)</sup> entre las estrategias de inducción completa y abreviada, observando en este estudio un beneficio significativo de SLE para TAPH en todos los grupos de riesgo y de SG en los pacientes con riesgo intermedio-alto (SG a 5 años del 74% vs. 44%,  $p = 0.001$ ).
- 3) Aplicándolo como parte del tratamiento preestablecido, de forma secuencial. La QT intensiva se emplea en un esquema programado inicialmente <sup>(Gianni et al, 1997; Glass et al, 2006)</sup>. El grupo Español GELTAMO <sup>(Arranz et al, 2008)</sup> utilizó TAPH preestablecido en pacientes de alto riesgo y guiando la quimioterapia en función de la respuesta obtenida (la gammagrafía <sup>67</sup>Galio fue la prueba utilizada para valorar la respuesta precoz).

En la era del rituximab también se han realizado estudios que incorporan el TAPH en la 1ª línea de tratamiento, siguiendo la hipótesis del posible efecto beneficioso del TAPH en pacientes jóvenes de mal pronóstico. La mayoría de estos estudios han sido llevados a cabo en el seno de grupos cooperativos de trabajo como GELA <sup>(Gisselbrecht et al, 2008;)</sup>, DSHNHL <sup>(Schmitz et al, 2012; Glass et al 2010)</sup>, SWOG <sup>(Stiff et al, 2013)</sup>, GOELAMS <sup>(Milpied et al, 2010; Dilhuydy et al, 2010; Le Gouill et al, 2011)</sup> o GITIL <sup>(Tarrella et al, 2008)</sup>. Varios de estos estudios están recogidos en la Tabla 7. Son estudios fase III randomizados, si bien dos de ellos sólo han sido publicados como resumen. Estos estudios no permiten establecer conclusiones sobre la utilidad del TAPH en la 1ª línea de tratamiento de pacientes con LDCGB en la era del rituximab, ya que los diseños y los resultados son heterogéneos y algunos estudios incluyen pacientes pretratados o no con rituximab.

En una revisión publicada por Oliansky <sup>(Oliansky et al, 2011)</sup>, con criterios de Medicina Basada en la Evidencia, en nombre de la American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) y como actualización de la revisión previa <sup>(Hahn et al, 2001)</sup>, se recoge la falta de homogenización de los ensayos, los escasos ensayos aleatorizados y los escasos ensayos publicados en pacientes tratados con rituximab. Las recomendaciones finales son las referidas en la tabla 8.

Tabla 7. Estudios que incorporan el TAPH en primera línea de tratamiento

Esquema	IPI	N	Seguimiento	Supervivencia Libre de Progresión / Supervivencia Libre de Eventos
R-CHOEP-14 x 6 vs <b>R-MegaCHEOP x 4 + TAPH repetitivo</b> <sup>1</sup>	a-IPI = 2-3	262	42 meses	69.5% vs <b>61.4% a 3 años</b> (p>0.01)
CHOP+/- R x 8 vs <b>CHOP+/- R x 6 + irradi corporal total</b> <sup>2</sup>	IPI= 3-5	253	-	55% vs <b>69% a 2 años</b> (p= 0.005)
R-CHOP14 x 8 vs <b>R-CHOP x 2 + R-MTX-AraC+ BEAM</b> <sup>3</sup>	58% a-IPI >1	286	25 meses	No diferencias
R-(Mega)CHOP14 x 6-8 vs <b>R-(Mega)CHOP14 x 4 + R-Mitox-AraC-Dexa-BEAM</b> <sup>4</sup>	a-IPI = 2-3	375	23 meses	59% vs <b>72% a 2 años</b>

<sup>1</sup> Schmitz et al, 2012; <sup>2</sup> Stiff et al, 2013; <sup>3</sup> Le Gouille et al, 2011; <sup>4</sup> Vitolo et al, 2012

Tabla 8. Recomendaciones sobre TAPH en LBDCG

Indicación de TAPH	Recomendación de consenso	Comentarios
<b>Primera recaída o siguientes</b>		
Recaída quimiosensible (< 60años)	Sí	
Recaída quimiosensible (> 60años)	Si	No tan buenos resultados como en jóvenes
<b>Respuesta Parcial tras QT breve (3 ciclos) o "respondedores lentos"</b>	No	
<b>Enfermedad refractaria primaria (fracaso de inducción)</b>	Sí	
<b>Tratamiento de primera línea</b>	No	
En pacientes seleccionados	No	Ningún ensayo incluye rituximab en su esquema En ningún grupo IPI
<b>Fuente de progenitores sangre periférica</b>	Sí	Mismos resultados pero más seguro que MO
<b>Rituximab de mantenimiento tras TAPH</b>	No	
<b>Inducción abreviada vs. completa en TAPH de primera línea</b>	Desconocido	
<b>TAPH múltiple o tándem</b>	No	
<b>TAPH vs.</b>		
<b>Trasplante Alogénico Mieloablatoivo</b>	Desconocido	No hay evidencia de un régimen a favor de otro

Modificado de Orlansky et al, 2011

De esta revisión se derivan varias reflexiones:

- 1) Es necesario mejorar los regímenes de inducción para optimizar la respuesta y así evitar el TAPH.
- 2) Sería importante identificar nuevas escalas predictivas además del IPI y nuevos factores pronósticos como pueden ser la respuesta medida por tomografía por emisión de positrones (PET), para identificar a los pacientes con alto riesgo de recaída que puedan ser candidatos a consolidación con TAPH.
- 3) El IPI sigue siendo válido pero debería actualizarse con la inclusión de marcadores moleculares y perfiles génicos para discriminar mejor los grupos pronósticos y valorar los posibles beneficiarios del TAPH.
- 4) En caso de recaída o refractariedad al tratamiento, es necesario identificar regímenes de rescate adecuados para intentar lograr la remisión completa del linfoma previo al TAPH, así como mejorar los regímenes de acondicionamiento para reducir la morbi-mortalidad relacionada con el TAPH.
- 5) Otra estrategia que podría mejorar los resultados sería identificar un régimen efectivo de mantenimiento tras el TAPH que controle la enfermedad o evite las recaídas.
- 6) Finalmente, es necesario evaluar la eficacia del trasplante alogénico de intensidad reducida después del fallo del TAPH.

### **1.5.- Estudios de imagen para la valoración de la extensión de la enfermedad al diagnóstico y para la evaluación del tratamiento en el LBDCG.**

La primera sistematización en el estudio de extensión de los linfomas, que sigue empleándose hoy en día, se estableció en 1971 en una Conferencia de Expertos reunida en Ann-Arbor, modificada posteriormente en 1989 en Costwolds. Fue el primer intento de unificación de criterios y, aunque inicialmente el modelo se diseñó para en los Linfomas de Hodgkin (LH), posteriormente se extendió a los LNH con algunas limitaciones y clasificaciones posteriores para LNH “especiales” como los del tracto gastrointestinal <sup>(Rohatiner et al, 1994)</sup>, el Linfoma Linfoblástico y el LB. La información proporcionada por la estadificación aporta un lenguaje común y es una parte esencial de muchos de los sistemas pronósticos descritos

actualmente (Ver 1.2.- Factores Pronósticos).

Para un correcto estudio de extensión y evaluación del tratamiento de los LBDCG se necesitan pruebas de imagen sencillas, reproducibles, sensibles y altamente específicas pues dependiendo de los resultados de las mismas la estrategia terapéutica variará.

### **1.5.1.- Tomografía Axial Computerizada (TAC)**

La TAC sigue siendo la técnica de elección para el estudio de extensión de los pacientes con linfoma, siendo indispensable su aplicación en los territorios torácico, abdominal y pélvico para la correcta estadificación de los mismos. Presenta dos limitaciones fundamentales: no aporta información de la estructura ganglionar y fundamenta su criterio diagnóstico en el tamaño de la lesión.

Los primeros estudios sobre el valor de la TAC en la evaluación inicial de los pacientes con linfoma se remontan a finales de los años 70 <sup>(Schaner et al, 1977; Jones et al, 1978; Best et al, 1978)</sup> y desde entonces, la mejora de los equipos, con aumento del número de detectores -realización de estudio más rápida, detección de masas de 5 mm- y la metodología de estudio, han hecho que la TAC sea la prueba de imagen “gold estándar” en el diagnóstico, valoración tras el tratamiento (Tablas 9) y seguimiento de los linfomas <sup>(Cheson et al, 1999)</sup>, dejando otras técnicas (Resonancia Magnética Nuclear- RMN-, ecografía) en segunda línea y para situaciones especiales: valoración de vísceras pélvicas, SNC, sistema músculo-esquelético, mama, testículo y glándula tiroides.

La TAC es una técnica rápida, fiable y reproducible, que tiene como inconveniente su criterio “anatómico” para definir la existencia de enfermedad, lo que le impide detectar enfermedad en estructuras de tamaño normal o en infiltraciones microscópicas difusas, particularmente en órganos del sistema retículo-endotelial (baja sensibilidad en bazo e hígado para detectar afectación neoplásica). Tampoco diferencia en la valoración tras el tratamiento y seguimiento, entre persistencia de enfermedad y masas residuales –necrosis, fibrosis, inflamación -, en el caso de persistir estructuras aumentadas de tamaño.

Esto último es muy importante en los pacientes con LBDCG, ya que hasta un 30-60% de ellos presentan masas post tratamiento <sup>(Coiffier et al, 1991)</sup>, siendo las más frecuentes a nivel

abdominal (20-40%). Además, aproximadamente la mitad de los pacientes que presentan al diagnóstico una gran masa abdominal presentarán masa residual al final del tratamiento, sin que esto implique una mayor tasa de recaídas, ni por la presencia ni por el tamaño de la lesión residual, ya que sólo en un 5% de los casos esta masa estará constituida por enfermedad activa (Surbone et al, 1988; Coiffier et al, 1989).

Tabla 9. Criterios de Respuesta en los LNH

Criterio de Respuesta	Examen Físico	Ganglios	Masa linfoides	Médula Ósea
<b>Remisión completa</b>	Normal	Normal	Normal	Normal
<b>Remisión completa incierta</b>	Normal	Normal	Normal	Indeterminada
	Normal	Normal	>75% descenso	Normal o Indt.
<b>Respuesta parcial</b>	Normal	Normal	Normal	Positiva
	Normal	≥50% descenso	≥50% descenso	Irrelevante
<b>Recaída/Progresión</b>	Descenso tamaño de bazo/hígado	≥50% descenso	≥50% descenso	Irrelevante
	Aumento tamaño de Bazo/hígado o nuevos sitios	Nuevos o Aumento	Nuevos o Aumento	Reaparición

Cheson et al, 1999

**Examen físico Normal:** normalización clínica y analítica. **Ganglios, Normal:** ganglios menores de 1.5 cm en su diámetro más largo y si eran menores de 1.5 cm al diagnóstico deben ser menores de 1 cm o disminución del 75% en la suma de los productos de sus diámetros; **Masas linfoides, Normal:** Bazo e hígado de tamaño estándar sin nódulos. No permanencia de ningún otro nódulo previo y si otros órganos estaban afectados tienen que haber regresado a su tamaño normal. **Médula, Normal:** No infiltración por la enfermedad, no se valoran la citometría de flujo ni la citogenética; **Indeterminada:** Aumento del número o tamaño de los agregados linfocitarios sin citología o arquitectura atípica.

Para evitar estos inconvenientes que presenta la TAC en la estadificación y, sobre todo, en la evaluación de la respuesta al tratamiento, se han desarrollado otras pruebas de imagen (técnicas con isótopos radiactivos) que son complementarias a la TAC y que, en algunos casos, están comenzando a sustituirla.

### 1.5.2.- Técnicas isotópicas o funcionales

Los estudios radiológicos que utilizan radiotrazadores en el campo de la oncología se basan en que las células tumorales presentan un metabolismo diferente al de los tejidos de las que proceden y al de los tejidos que las rodean (Warburg O, 1930 y 1956). Un radiotrazador puede ser captado por las células tumorales con diferente avidéz al tejido no patológico y la



radiación que emite este radiotrazador puede ser reconocida externamente y convertida en imagen tras su procesamiento.

#### **1.5.2.1.- Gammagrafía con $^{67}\text{Ga}$ ( $^{67}\text{Ga}$ )**

La gammagrafía con  $^{67}\text{Ga}$  como prueba de imagen, fue descrita y utilizada por primera vez en 1969 por Edward y Hays para “buscar” y “localizar” células tumorales en pacientes afectados de linfoma. El citrato de  $^{67}\text{Ga}$  tiene un comportamiento biológico similar al hierro, aproximadamente un 90% del mismo circula en plasma unido principalmente a la transferrina y en menor medida a la lactoferrina. Las células tumorales captan este metal de transición por mecanismos no del todo conocidos.

La gammagrafía con  $^{67}\text{Ga}$ , a pesar de ser una prueba de imagen inespecífica, es altamente sugerente de presencia de tejido tumoral activo si el radiotrazador se fija en las lesiones estudiadas por otras técnicas, siendo la no captación indicativa de tejido residual, en forma de fibrosis o necrosis de las células tumorales. Hasta en un 10% de los casos ha demostrado aportar información adicional en el estadiaje inicial de los linfomas <sup>(Delcambre et al, 2000)</sup>. Sin embargo, su principal utilidad reside en la valoración de la respuesta al tratamiento, por la ya mencionada capacidad para distinguir tejido tumoral activo de residual, <sup>(Andrews et al, 1978; Canellos GP, 1988; Front et al, 1995)</sup>, lo cual conlleva importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Diversos trabajos han mostrado su elevado valor predictivo en función de la negativización o no de su captación tras el tratamiento y de la rapidez con que ésta se llevó a cabo <sup>(Front et al, 1995 y 2000)</sup>, junto a una gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico precoz de recurrencias <sup>(Weeks et al, 1991)</sup>. Por tanto, la Gammagrafía con  $^{67}\text{Ga}$  es útil en valorar la respuesta al tratamiento (Sensibilidad 90%, Especificidad 93%, valores predictivos positivo – VPP- y negativo -VPN- de 70-84% y 65-96%, respectivamente), <sup>(Drossman et al, 1990; Front et al, 2000; Even-Sapir et al, 2003)</sup> complementando los datos aportados por la TAC. También ha mostrado su valor como factor pronóstico, tanto en la evaluación de la respuesta tras tratamiento como en la evaluación del linfoma antes de la quimioterapia a altas dosis con TAPH <sup>(Israel et al, 2002; Even-Sapir et al, 2003; Escobar et al, 2008)</sup>.

Sin embargo, y a pesar de estas cualidades mejoradas respecto a la TAC, la capacidad de

esta técnica para detectar masa tumoral está influida por varios factores, como son la experiencia del especialista que la valora, la técnica empleada o factores dependientes del propio tumor. Estos factores han limitado su uso generalizado, sumado a su baja resolución espacial (debe complementarse con otra técnica anatómica que delimite las lesiones <sup>(Chajari et al, 2002)</sup>) y a la necesidad de realización de la técnica basalmente y post-tratamiento para una adecuada monitorización, esto último debido a la individualizada avidéz por el <sup>67</sup>Ga.

Los diferentes tipos histológicos de linfomas presentan distinto grado de avidéz por el <sup>67</sup>Ga, marcada en el caso de LH y LNH agresivos, pero con resultados más controvertidos en LNH de bajo grado, que presentan una baja sensibilidad y especificidad y son considerados tradicionalmente como “no captadores”. La sensibilidad de la gammagrafía <sup>67</sup>Ga también varía dependiendo de la localización de la lesión: 96% para el tórax, 60% para el abdomen (el <sup>67</sup>Ga se elimina de manera fisiológica por el intestino, y la actividad de las asas intestinales, impiden la adecuada valoración de órganos adyacentes) y 83% para lesiones periféricas. Los resultados en sensibilidad y especificidad de esta técnica son aún más bajos en la detección de enfermedad en hígado, bazo y médula ósea, debido sobre todo a la captación difusa fisiológica presente en los dos primeros.

En resumen, la gammagrafía con <sup>67</sup>Ga tuvo indicación en el estudio de extensión y, sobre todo, en la evaluación de la respuesta tras el tratamiento de los linfomas con avidéz por el <sup>67</sup>Ga (sobre todo LH y LNH agresivos), en aquellos pacientes candidatos a recibir un tratamiento con intención erradicadora, sobre todo para ayudar en el diagnóstico diferencial entre lesiones tumorales y masas residuales cicatriciales. Sin embargo, los inconvenientes antes mencionados, sumado al alto nivel de exposición a radiación al que se somete al paciente con esta técnica y a otros problemas de tipo logístico (las imágenes deben ser adquiridas al menos 48 horas después de la inyección del trazador), han hecho que la gammagrafía con <sup>67</sup>Ga no haya sido mayoritariamente adoptada y que se hayan buscado alternativas para resolver estas limitaciones. Por estas razones, en los últimos años, esta técnica isotópica ha sido sustituida de forma generalizada por la PET.

### **1.5.2.2.- Tomografía por Emisión de Positrones (PET)**

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica no invasiva, funcional, que se basa en la obtención de imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de radiofármacos de vida media corta o ultracorta. Tras su administración intravenosa, los radiotrazadores permiten estudiar el comportamiento metabólico de distintos procesos fisiológicos y patológicos gracias a la detección de la radiación emitida por los isótopos a los que van unidos.

#### **1.5.2.2.1.- Historia**

La historia de la PET hay que buscarla en el Instituto Nacional de la Salud de Bethesda (EEUU) donde Sokoloff demostró la posibilidad de obtener imágenes del metabolismo de la glucosa de un cerebro de ratón usando autorradiografías con  $^{14}\text{C}$ -desoxiglucosa. Estas investigaciones se basaron en estudios realizados anteriormente por Warburg, que ya en la década de los 30 comprobó cómo los tejidos tumorales presentaban un metabolismo diferente a los tejidos no patológicos. El primero en describir exploraciones en humanos y comprobar que las células malignas del linfoma presentaban un aumento de la captación de la 2-[F-18]-2-desoxy-2-fluoro-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG) fue Paul en 1987 <sup>(Paul R, 1987)</sup>, quien comparó la técnica existente de gammagrafía con  $^{67}\text{Ga}$  con las imágenes obtenidas tras la inyección de  $^{18}\text{F}$ -FDG en 5 pacientes con LNH. Basándose en que los cambios en la fisiología tumoral se presentan de forma más precoz que los anatómicos, esta técnica permitiría detectar estas alteraciones bioquímicas y fisiológicas ocasionadas en los procesos tumorales cuando aún no hubiera evidencia de los cambios anatómicos detectables por otras técnicas de imagen; Así mismo, permitiría evaluar masas tumorales de forma metabólica tras tratamiento sin tener en cuenta la anatomía, es decir el tamaño de la lesión.

En los últimos 15 años, con las progresivas mejoras de los equipos y el nacimiento de los sistemas híbridos PET/TAC, la PET ha pasado de ser una técnica en investigación a ser clave en el diagnóstico y el manejo de la patología oncológica en general y de los linfomas en particular

#### **1.5.2.2.2.- Fundamentos para la utilización de la PET en los linfomas**

Los radiofármacos emisores de positrones se producen en un ciclotrón, uniendo una molécula o un análogo de la misma, sustrato metabólico importante para el tejido en estudio, a un radionúclido de vida media corta como puede ser el  $^{18}\text{F}$ , o ultracorta como el  $^{11}\text{C}$ , etc. La emisión de energía de ese radionúclido (emisor de positrones) puede ser captada y cuantificada.

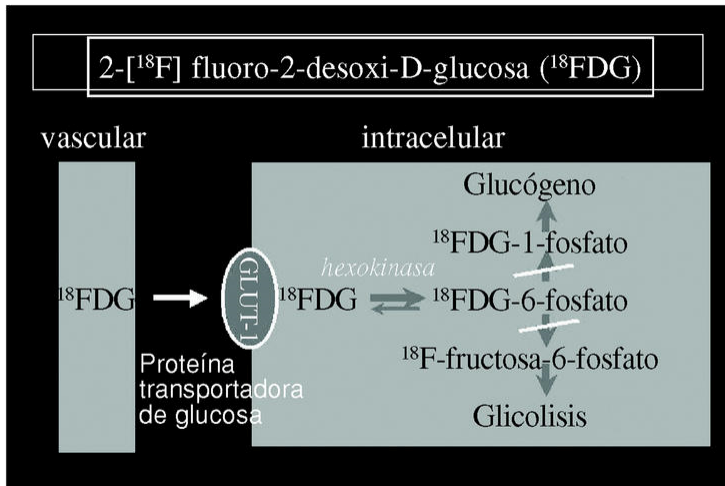
Desde la década de los 80 hasta hoy en día, la tecnología se ha perfeccionado no sólo en el aspecto radiofísico sino también en el molecular, con el desarrollo de multitud de radiofármacos útiles <sup>(Juweid et al, 2005)</sup> en patología oncológica, como son:

- 1) Captación de Glucosa:  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -glucosa <sup>(Paul R, 1987; Kishimoto et al, 1987; Herrero et al, 2002)</sup> .
- 2) Transporte de aminoácidos o síntesis de proteínas:  $^{11}\text{C}$ -metionina <sup>(Jacobs et al, 2005)</sup> ,  $^{18}\text{F}$ -dopamina <sup>(Timmers et al, 2009)</sup> .
- 3) Síntesis de ADN:  $^{11}\text{C}$ -timidina <sup>(Mankoff et al, 2005)</sup> ,  $^{18}\text{F}$ -desoxyuridina <sup>(Buchmann et al, 2003)</sup> ,  $^{18}\text{F}$ -timidina <sup>(Jacobs et al, 2005)</sup> .
- 4) Hipoxia de células tumorales:  $^{18}\text{F}$ -Misonidazol <sup>(Rischin et al, 2006; Lee et al, 2009)</sup> .
- 5) Receptores de membrana hormonales:  $^{18}\text{F}$ -fluoroestradiol <sup>(Beauregard et al, 2009)</sup> .
- 6) Densidad de antígenos:  $^{124}\text{I}$ -anti CD20 <sup>(Olafsen et al, 2009)</sup> (in vivo en ratones parece proporcionar una buena imagen para tumores CD20 positivos y no para el resto de tejidos), y otros  $^{18}\text{F}$ -Ac.Mo.
- 7) Fármaco específicos:  $^{18}\text{F}$ -Fludarabina para el caso de linfomas de bajo grado <sup>(Dhilly et al, 2014)</sup> en estudios preclínicos.

La  $^{18}\text{F}$ -FDG tiene un período de semidesintegración de 110 minutos, su transporte hasta los centros donde se administra es relativamente sencillo y las células tumorales, como veremos, presentan una gran avidez por la glucosa. Estas y otras circunstancias han hecho que la PET/TAC con  $^{18}\text{F}$ -FDG se haya extendido rápidamente como técnica exploratoria de imagen en patología oncológica y, en concreto, en los linfomas <sup>(Rehm PK, 2001)</sup> .

El metabolismo tumoral precisa un elevado consumo energético para asegurar la síntesis proteica y rápida replicación de material genético. La utilización de la  $^{18}\text{F}$ -FDG en la PET para estudios oncológicos se basa en una de las características distintivas de las células

neoplásicas (en este caso de las células linfomatosas), que es el aumento del metabolismo glicolítico respecto a los tejidos normales. En los tejidos tumorales, la proteína transportadora de glucosa (GLUT<sub>1-5</sub>) esta amplificada en la superficie celular respecto a los tejidos no tumorales, así como la actividad hexoquinasa intracelular. La <sup>18</sup>F-FDG compite directamente con la glucosa sanguínea por el mismo transportador GLUT<sub>1-5</sub>. La <sup>18</sup>F-FDG intracelular se convierte rápidamente en <sup>18</sup>F-FDG 6 fosfato gracias a la hexoquinasa y, a diferencia de su análogo no marcado (glucosa), no es metabolizada ni por la vía de la glicolisis ni de la síntesis de glucógeno. Por otra parte, la glucosa 6 fosfatasa que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa está en muy baja concentración en los tejidos neoplásicos, con lo que la <sup>18</sup>F-FDG 6 fosfato queda “atrapada” en el tejido. (Figura 1) Una vez en el interior del organismo, la desintegración de los positrones y su interacción con la materia acaba en la reacción de aniquilación, en la que se produce una emisión de fotones de alta energía (511 KeVs) en sentido opuesto. La detección en coincidencia de esta radiación gamma por los anillos detectores permite obtener una imagen tras un proceso de reconstrucción complejo (Lomeña et al, 2000; Ruíz Gujarro et al, 2001; Gámez Cenzano et al, 2002)



**Figura 1: Mecanismo de incorporación celular de la <sup>18</sup>F-FDG**

Los fundamentos biológicos de la captación de <sup>18</sup>F-FDG permiten su uso para el diagnóstico de malignidad celular pero, sin embargo, no siempre hay una correlación exacta entre captación y malignidad, ya que son varios los factores y circunstancias que modifican la captación de la molécula y que han de ser tenidos en cuenta a la hora de interpretar las imágenes: (Gámez Cenzano et al, 2002; Barrington et al, 2003; Kazama et al, 2005)

#### 1.-Factores intrínsecos o histológicos:

- Tejido inflamatorio peritumoral: hasta un 29% de la captación del radiofármaco se debe a este tejido; así, los tumores con gran contenido inflamatorio, son más fácilmente detectados por la PET-FDG.
- La mayor captación de <sup>18</sup>F-FDG se relaciona con el número de células viables más que con la tasa de proliferación del tejido, Así, masas tumorales con menos del 30% de células viables –restos necróticos, fibrosis- serán difíciles de detectar por la PET.
- Grado de diferenciación: a mayor diferenciación histológica, la proliferación y la actividad metabólica es menor, con la consiguiente baja captación de radiofármaco y difícil detección por la PET
- Origen histológico: como ejemplo, los tumores de mucina, que apenas captan glucosa, o tumores con GLUT<sub>1-5</sub> y hexoquinasa bajas.

- El grado de hipoxia: hay una relación inversa entre la vascularización del tumor y captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG ya que con la hipoxia, la captación es máxima, pues aumentan los receptores de GLUT<sub>1-5</sub>.

## 2.- Factores extrínsecos:

- Hiperglucemia del paciente: la  $^{18}\text{F}$ -FDG compite con la glucosa endógena, por lo que en caso de hiperglucemia sería posible que el tejido tumoral no tuviera tanta avidez por el radiofármaco.
- Resolución de las imágenes:
  - Del tomógrafo PET dedicado o PET/TAC híbrido.
  - De contraste de imagen: En el caso de lesiones muy pequeñas se produce un “efecto de volumen parcial”.
- Tratamiento quimio / radioterápico.

Son estos factores los que van a determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba, así como el valor predictivo positivo y negativo (falsos negativos y falsos positivos), estableciendo sus limitaciones <sup>(Barrington et al, 2003; Kazama et al, 2005)</sup>.

### **A) Falsos positivos. Son dependientes de la actividad celular:**

- 1.- Zonas de inflamación, estimulación (incluida la médula ósea tras la activación por estimulantes de colonias granulocíticas, o las zonas de afectación tumoral tras la administración de quimio y/o radioterapia), infección, granulomatosis, cambios postoperatorios, extravasación de inyecciones, fracturas, cambios degenerativos u otras zonas donde haya un aumento de la glicólisis.
- 2.- Zonas con actividad fisiológica normalmente aumentada como son tracto digestivo, anillo de Waldeyer, timo, glándulas salivares, sistema urinario, cerebro, etc.
- 3.- Musculatura activa y “grasa parda”

## **B) Falsos negativos. Son dependientes de:**

- 1.- El límite de resolución de la técnica: este es de 4-8 mm, por lo que no se detecta enfermedad microscópica.
- 2.- Grado de malignidad: lesiones de muy bajo grado de malignidad con escasa actividad metabólica <sup>(Elstrom et al, 2003; Fueger et al, 2009)</sup> o con menos del 30% de células tumorales viables en la masa tumoral pueden dar lugar a falsos negativos.
- 3.- Eliminación por orina: el radio trazador se elimina por orina, por lo que las lesiones primarias de vejiga y riñón son difícilmente identificables.
- 4.- Captación normal de corteza cerebral: las lesiones cerebrales pueden no ser detectadas, pues el metabolismo glucídico cerebral está muy aumentado basalmente.

A todos estos factores hay que añadir la tecnología del tomógrafo (PET vs PET/TAC), la metodología de interpretación de las imágenes y, al igual que en el estudio de las imágenes obtenidas con <sup>67</sup>Ga, la experiencia del especialista que las va a interpretar, por la posible variabilidad inter e intraobservador. <sup>(Barrington et al, 2003; Horning et al, 2010)</sup>

### **1.5.2.2.3.- Principales factores implicados en la exactitud de la prueba**

#### **A) Tecnología del Tomógrafo**

Desde 1993 hasta los años 2001-2002, la mayoría de tomógrafos eran equipos PET dedicados, con necesidad de correlación anatómica realizada aparte por TAC ya que, al igual que en la gammagrafía, esta técnica aislada no tiene una correlación anatómica fidedigna. En 1998, D. Townsend introdujo para el uso clínico el primer tomógrafo híbrido PET/TAC, los cuales comenzaron a comercializarse en el año 2001 y, desde entonces, se han impuesto a los tomógrafos PET dedicados por sus múltiples ventajas, como son:

- La PET/TAC supone un mismo equipo y una única sesión exploratoria para el paciente (media de 1.5 horas en todo el proceso), con imágenes adquiridas de forma secuencial y posibilidad de realizar las correcciones de atenuación



mucho más rápidas gracias a la utilización de la TAC (localización y tamaño de las lesiones ajustados) (Martí-Climent et al, 2005).

- La PET/TAC permite la identificación espacial inmediata de las lesiones visualizadas en la PET.
- Diversos estudios han mostrado que el poder de precisión en la interpretación de las imágenes es mayor con los equipos PET/TAC que con PET y TAC por separado (Raanani et al, 2006; Allen-Auerbach et al, 2004; Delbeke et al, 2006; Seam et al, 2007; Fueger et al, 2009)

En la tecnología PET/TAC se combina un detector PET de anillo completo con una TAC helicoidal multidetector. El tipo de TAC utilizado y la metodología de estudio deben ser tenidos en cuenta en los equipos mixtos PET/TAC. Así, se puede realizar la TAC con “baja dosis” de radiación, lo cual permite localizar anatómicamente las lesiones de linfoma con avidéz por  $^{18}\text{F}$ -FDG y corregir las imágenes por atenuación. Por otro lado, la TAC con “alta dosis” de radiación o TAC diagnóstica permite medir el tamaño del tumor con mayor exactitud y valorar mejor la enfermedad extra nodal (Juweid et al, 2007). Diferentes estudios han comparado ambas tecnologías, entre ellos Rodríguez-Vigil y cols. (Rodríguez-Vigil et al, 2006) en un ensayo prospectivo de 47 pacientes (31 LNH y 16 LH), a los que se realiza estadiaje con PET/TAC de baja dosis y PET/TAC de alta dosis con contraste intravenoso, observándose una buena correlación entre uno y otro, por lo que los autores de este estudio recomiendan utilizar bajas dosis de radiación para el estadiaje del linfoma (para disminuir la radiación), reservando las altas dosis (que permiten detectar nuevas lesiones en un 17% de los pacientes, sobre todo extra nodales) para casos seleccionados. Así pues, lo recomendado es hacer la parte TAC de la PET/TAC a bajas dosis, por menor irradiación del paciente y una rentabilidad diagnóstica similar.

## **B) Histología**

Mientras que los estudios iniciales indicaban una mayor sensibilidad y especificidad de la técnica para la detección de enfermedad al diagnóstico en linfomas de alto grado respecto

a los de bajo grado, en los últimos trabajos se ha observado que el grado histológico no es el máximo predictor de avidéz por la  $^{18}\text{F}$ -FDG, ya que con el empleo de equipos de última generación, la PET y la PET/TAC presentan unos niveles de precisión similares en los linfomas de alto y bajo grado (sensibilidad cercana al 90%) si exceptuamos los linfomas MALT, los de la zona marginal (no nodales) y los linfomas T periféricos, que muestran unos niveles de sensibilidad entre 40-67% (Elstrom et al, 2003; Hofman et al, 2009; Tsukamoto et al, 2007; Fueguer et al, 2009; Weiler Sagie et al, 2010; Chan et al, 2010). En el caso de los linfomas T/NK, aunque la captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG es alta, la sensibilidad es menor que en el caso de los linfomas B agresivos y, además, con valores menores de SUV (Chan et al, 2010), debido tal vez a la menor capacidad proliferativa, menor volumen, alto grado de necrosis y destrucción celular y a la diferente forma de transportar la glucosa al interior de la célula. Algunos autores, como Zinzani y cols (Zinzani PL, 2011) sugieren realizar PET/TAC en la evaluación post tratamiento de los pacientes con linfoma T periférico, en los casos tratados con intención curativa y con PET+ al diagnóstico.

### **Detección de afectación de la médula ósea (MO)**

El valor de la PET/TAC en la detección de enfermedad en la MO es un tema controvertido. Elstrom y cols., (Elstrom et al, 2003) en un estudio retrospectivo de 172 pacientes clasificados según la OMS, mostraron que la PET fue capaz de detectar enfermedad en el 100% de los casos de LBDCG y linfoma del manto, en el 98% de LH y linfomas foliculares y sólo en el 67% de los linfomas marginales y en el 40% de los linfomas T periféricos. Sin embargo, la técnica fue subóptima para detectar afectación en la MO, considerando como estándar la biopsia de cresta ilíaca, en cualquiera de los subtipos histológicos.

Pakos y cols. (Pakos et al, 2005) realizaron un meta análisis en el que se incluyeron 13 estudios y 587 pacientes, observándose una sensibilidad del 51% y una especificidad del 91% respecto a la biopsia ósea, con variaciones en función de la histología, siendo la PET más exacta en detectar afectación de MO en pacientes con LH y LNH de alto grado.

Ngeow y cols (Ngeow et al, 2009) estudiaron 122 pacientes con linfomas de diferentes histologías y observaron que, excepto en los LNH indolentes, el VPN de la PET en la detección de la afectación de MO era alto (sensibilidad 41%, especificidad 95%, VPN 91% VPP 58%, en la

serie global) y, especialmente, en los LH en estadios precoces, llegando a sugerir que la biopsia ósea puede ser omitida en este grupo de pacientes.

Paone y cols <sup>(Paone et al, 2009)</sup> publicaron un estudio con 21 pacientes con médula ósea afectada, observando que la sensibilidad de la PET era muy baja comparada con la biopsia tradicional, dependiendo sobre todo del tipo de infiltración de la médula: La PET es más sensible si la infiltración es predominantemente por células grandes y no por células pequeñas. Esta podría ser también una explicación para la baja sensibilidad descrita en el estudio de Elstrom <sup>(Elstrom et al, 2003)</sup>

Pelosi y cols <sup>(Pelosi et al, 2011)</sup> en un estudio multicéntrico en el que se incluyeron 337 pacientes con LH y LNH de alto grado mostraron que la PET puede identificar afectación de MO en pacientes en los que la técnica tradicional sea negativa, debido a que la PET puede detectar diferentes patrones de afectación ósea, como es el caso de la afectación mono o poliofóptica, y en que la biopsia ósea no sería tan exacta al no estar afectada la cresta ilíaca. Concluyeron que las dos técnicas son complementarias a la hora de identificar la afectación ósea, con una alta precisión-exactitud (90%) para ambas técnicas y una sensibilidad equivalente en ambas (alrededor del 60%). Datos similares aportan Mittal y cols <sup>(Mittal et al, 2011)</sup> confirmando el alto valor predictivo negativo en el caso de LNH agresivos y LH (próximo al 100%) y sugiriendo que la biopsia de cresta ilíaca en estas histologías podría evitarse si la PET fuera negativa. Los resultados de otros estudios <sup>(Khan et al, 2013; Berthet et al, 2013)</sup> también sugieren que la PET/TAC en manos expertas aporta una mejor estadificación que la realización de la biopsia de médula ósea en pacientes con LBDCG. Mencionar finalmente el meta-análisis de Adams y cols <sup>(Adams et al, 2014)</sup> en el que concluyen que la PET/TAC es un método fiable y complementario a la biopsia de médula ósea para detectar enfermedad en la misma, siendo una PET/TAC negativa no excluyente de afectación medular pero si la PET/TAC es positiva, se podría obviar la realización de la biopsia.

### **C) Metodología en la adquisición e interpretación de las imágenes**

La adquisición de las imágenes PET puede hacerse de forma dinámica (utilizada en estudios de perfusión y de farmacocinética de citostáticos, es decir, fundamentalmente en

ensayos clínicos) o estática, que es la habitual, en que la adquisición de imágenes se realiza cuando se asume que la incorporación del trazador ha alcanzado la meseta en las células tumorales y que, en el caso de la  $^{18}\text{F}$ -FDG, es a los 45-75 minutos de la administración.

En los equipos PET/TAC, una vez adquiridas las imágenes PET, se realiza la corrección de atenuación de las mismas mediante un mapa de transmisión obtenido por rayos X (TAC), en lugar de mediante fuentes externas de isótopos (clásicamente  $^{68}\text{Ge}$  en los equipos PET). La corrección de atenuación mediante fuentes de rayos X permite reducir sustancialmente el tiempo de adquisición además de conseguir una gran mejoría en la resolución anatómica en comparación con los equipos PET dedicados e irradiando menos al paciente.

La interpretación de los estudios PET puede ser:

**C.1) Cualitativa o Visual** siguiendo un criterio dicotómico (Positivo vs Negativo). Es el método recomendado por Juweid <sup>(Juweid et al, 2005 y 2007)</sup>, en su Consenso de Valoración de la Respuesta al tratamiento en Linfomas (International Harmonized Project, IHP), considerando positivas las masas mayores o iguales a 2 cm si presentan una captación mayor a la del pool vascular mediastínico, o las masas menores de 2 cm si su captación es mayor a la del entorno.

Este análisis dicotómico, tomando como base la captación de glucosa respecto al entorno, parecía no definir lo que estaba ocurriendo biológicamente en el caso de la monitorización precoz de la respuesta al tratamiento, por lo que tras una Reunión de Expertos en Londres (2008) y posteriormente en Deauville en 2009, con actualizaciones en 2010 y 2011 <sup>(Meignan et al, 2010 y 2011; Barrington et al, 2010; Horning et al, 2010)</sup>, se definió una escala de 5 puntos que parecía reproducir de forma más fidedigna la realidad de la biología en estos pacientes, cuando la evaluación de la respuesta se hacía precozmente y no al final del tratamiento.

En esta escala no se contemplaba el tamaño de la lesión. En los LH si la puntuación era 1 y 2 (no captación o captación menor o igual, respectivamente, al pool de sangre mediastínico) el estudio se consideraban negativo, mientras que si era 3, 4 o 5, se consideraba positivo. En el caso de los LNH las imágenes sin captación o cuya captación fuera menor o igual a la captación del tejido hepático (puntos 1, 2 y 3) eran consideradas negativas, y positivas el resto (4 y 5). La esteatosis y la obstrucción de los sinusoides hepáticos inducidos por la

quimioterapia pueden afectar a las imágenes observadas por TAC, ultrasonidos o RMN pero, aparentemente, no afectarían de forma significativa a las imágenes en un estudio con  $^{18}\text{F}$ -FDG, por lo cual el tejido hepático es el considerado de referencia para la evaluación precoz del tratamiento en el caso de los LNH.

Escala Visual o de Deauville:

1. No captación
2. Captación < mediastino
3. Captación > mediastino < hígado
4. Captación moderadamente mayor que el hígado en cualquier lugar.
5. Captación marcadamente aumentada en cualquier lugar o aparición de nuevos lugares de captación

La intensidad de la absorción del radiotrazador es una variable continua que refleja la concentración absoluta de  $^{18}\text{F}$ -FDG en los tumores. Dicotomizar una variable continua (positivo vs negativo) es razonable si todos los valores están en los extremos. Si no es así, dicotomizar la variable puede inducir a errores. Los nuevos tomógrafos PET/TAC son capaces de corregir los efectos de “tamaño de la lesión” y “situación de la lesión respecto al detector de energía”, minimizando el efecto de volumen parcial (en las lesiones muy pequeñas -0.5-1 cm-, el tamaño puede “engañar”, pues la apariencia es de menor “emisión” al tener los equipos una resolución de alrededor de 5 mm) y el efecto distancia (lesiones muy alejadas del receptor pueden ser identificadas como “menos emisoras”). A pesar de estas mejoras, con un amplio rango de captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG y multitud de valores intermedios, definir cuándo la lesión debe considerarse patológica o no puede resultar controvertido y la variabilidad interobservador según la escala empleada puede ser amplia <sup>(Horning et al, 2010)</sup>. Por ello, esta escala de puntos (1 - 5) es un intento de minimizar esta variabilidad y estandarizar los valores cualitativos. Con estos criterios, el nivel de acuerdo interobservador ha aumentado, con la única excepción en las lesiones del intestino delgado <sup>(Hofman et al, 2009)</sup>.

El MRU (Minimal Residual Uptake) o Captación Residual Mínima es otro valor propuesto para valorar la captación residual de imágenes previamente captantes <sup>(Mikhaeel et al, 2000 y 2005)</sup>. Se define como un foco de captación bajo en un área previamente captante y que representa probablemente inflamación residual pero sin poder excluir mínimo componente maligno. Esta definición representa una “zona gris”, con pronóstico intermedio, tal y como era considerada la remisión completa incierta en la valoración convencional pero en ningún caso significa enfermedad mínima residual o ausencia de ella <sup>(Meignan et al, 2010)</sup>. Además, el valor MRU parece significar buen pronóstico cuando se identifica en pacientes con LH de buen pronóstico y probablemente mal pronóstico cuando se observa en LNH de alto grado <sup>(Mikhaeel et al, 2005)</sup>.

**C.2) Semicuantitativa:** utiliza diversos índices de captación, como el SUV (Standardized Uptake Value) o Valor de Captación Estandarizado, definido por Haberkorn como la relación entre la captación de <sup>18</sup>F-FDG en la lesión y la captación media en el resto del organismo. Este valor permite “cuantificar” la captación de <sup>18</sup>F-FDG en el tumor, proporcionando una aproximación “más exacta” que el análisis visual. Esta determinación está influenciada por multitud de factores como la calibración del medidor, la resolución espacial del tomógrafo, el protocolo de examen, el peso del paciente, la dosis inyectada de radiofármaco, la masa muscular y el componente graso del organismo, entre otros, lo que ha obligado a corregir la fórmula hasta aproximarse lo más fielmente a la realidad <sup>(Allen-Auerbach et al, 2009)</sup>.

$$Suv = \frac{\text{Concentración de } ^{18}\text{F-FDG en el tejido (Actividad de radiación respecto al volumen de tejido)}}{\text{dosis inyectada (radiación)/peso en kg.}}$$

El término SUV máximo ( $SUV_{max}$ ) se utiliza haciendo referencia a la medida máxima del SUV dentro de las lesiones, sobre todo en las lesiones grandes, minimizando así el efecto de volumen parcial y asegurando una mayor reproductibilidad de la medida.

El «valor umbral» o “cut off” más aceptado para diferenciar lesiones benignas de malignas se sitúa en torno a 2,5-3,0 para tejidos blandos, y a 2,0 para lesiones óseas aunque, como veremos más adelante, estas valoraciones semicuantitativas también deben ser tomadas con cautela.

Varios estudios han mostrado como el SUV varía según el subtipo histológico (linfoma indolente vs agresivo), entre ellos destaca el estudio de Schoder y cols <sup>(Schoder et al, 2005)</sup> que valora el SUV en 97 pacientes con LNH de diferentes tipos histológicos, observando que los linfomas agresivos tienen un SUV significativamente más alto que los indolentes y que las lesiones con un SUV mayor de 13 tienen una elevada probabilidad de pertenecer a la histología agresiva, mientras que si es menor de 6, la histología será de linfoma indolente con mayor probabilidad. Concretamente, un SUV >10 predice una histología de LNH agresivo con un 80% de probabilidad, mientras que si el SUV es mayor de 13, la probabilidad de ser LNH agresivo pasa a ser del 90%. Sin embargo, dado que sólo el 58% de los pacientes con LNH agresivos tenían SUV>13 y menos del 50% con linfoma indolente tenían SUV menor de 6, la precisión es baja y un 45 % de los pacientes con LNH se quedarían en la zona gris, con SUV entre 6 y 13.

Ngow y cols <sup>(Ngeow et al, 2009)</sup> observaron que de los 21 linfomas indolentes de su estudio, los linfomas foliculares tuvieron un SUV más alto que los linfomas marginales, MALT y las leucemias linfáticas crónicas (LLC). Otro hallazgo interesante fue que la mayoría de los linfomas foliculares con SUV > 10 eran grado 3 y uno de ellos estaba en transformación a LBDCG. Los autores sugieren que si en un linfoma folicular se detecta en la PET un SUV>10, se debería reconsiderar el diagnóstico y la posibilidad de una transformación a mayor grado en esa zona. En esta misma línea, hay otros autores <sup>(Bodet-Millin et al, 2008; Noy et al, 2009)</sup> que también abogan por la utilización del SUV para valorar la transformación de linfomas indolentes a agresivos.

Sin embargo otros estudios no han confirmado estos resultados, como el de Papajik y cols <sup>(Papajik et al, 2011)</sup>, que incluyeron un número elevado de pacientes, y no hallaron relación estadística entre el valor del SUV y la histología. Este mismo estudio muestra como la disminución del SUV en las lesiones tras 2-3 ciclos de tratamiento parece tener valor pronóstico, datos ya observados previamente <sup>(Lin et al, 2007; Meignan et al, 2009)</sup>. Así, mientras que la determinación del SUV parece aportar información válida en la valoración precoz del tratamiento en los LNH <sup>(Lin et al, 2007; Itti et al, 2009)</sup>, no ocurre lo mismo en el caso de los LH donde,

probablemente por su tipo de crecimiento y la propia histología, la escala visual continúa siendo la más aceptada en la valoración precoz (Kostakoglu et al, 2004; Hutchings et al, 2009; Gallamini et al, 2009).

Watanabe y cols (Watanabe et al, 2010) publicaron un estudio en esta línea de correlación histológica de la lesión biopsiada con el SUV<sub>max</sub>. Analizaron el Ki-67 e índice MIB-1 del tumor y el SUV<sub>max</sub> del mismo, concluyendo que el SUV se correlacionaba bien con el índice proliferativo y con el grado histológico, hecho que es mucho más relevante en los LNH que en los LH. Si la lesión biopsiada no es la de mayor SUV<sub>max</sub> podemos pensar en una histología más agresiva que la biopsiada. Chihara y cols (Chihara et al, 2011) mostraron en su estudio que un SUV<sub>max</sub> >30 se asociaba con mal pronóstico independientemente del IPI y se relacionaba con la expresión de Ki-67 y mal estado general. Miyazaki y cols (Miyazaki et al, 2013) observaron en un ensayo retrospectivo que un SUV<sub>max</sub> mayor de 15 era un marcador pronóstico adverso, especialmente en los pacientes con R-IPI elevado. Otro estudio ha mostrado que si el SUV<sub>max</sub> es muy alto podría estar relacionado con el subtipo molecular Centro Germinal y con una alta expresión de GLUT<sub>2</sub> (Lanic et al, 2012).

Este tipo de acercamiento a la histología se ha visto reforzado con el desarrollo de otros parámetros también semicuantitativos, como el  $K_i$ , que representa la proporción de <sup>18</sup>F-FDG en el compartimento irreversible (<sup>18</sup>F-FDG atrapada) (Juweid et al, 2005); Esta proporción neta de influjo o utilización constante de <sup>18</sup>F-FDG se correlaciona bien con el SUV y con la histología (Rodríguez et al, 1995). Utilizando este y otros nuevos parámetros semicuantitativos es posible lograr que los valores de histologías agresivas e indolentes no se superpongan, pero para realizar estas medidas, es obligado adquirir las imágenes de forma dinámica, con la dificultad que ello implica.

También se ha investigado como radiotrazador la fluorotimidina (FLT) para diferenciar grados histológicos (Herrmann et al, 2011; Moskowitz et al, 2010), observándose una alta correlación entre el SUV y la histología, pues la FLT se correlaciona más con la actividad proliferativa que con la cantidad de células viables (Juweid et al, 2005).

Otros parámetros semicuantitativos actualmente en investigación son el Volumen Metabólico Tumoral (MTV) que se perfila como un importante factor pronóstico, sobre todo su tasa de disminución (Huang et al, 2011; Song et al, 2012) y la Glicolisis Total de la Lesión (TLG), medida



derivada del MTV y del SUV. Estas medidas semicuantitativas parecen mejorar el valor predictivo de la prueba en cuanto a respuesta al tratamiento (Park et al, 2012; Kim et al, 2013; Manohar et al, 2012; Yang et al, 2013; Esfahani et al, 2013).

Si bien la escala dicotómica de positivo/negativo basada en los criterios cualitativos visuales es muy atractiva a la hora de diseñar ensayos clínicos y de estandarizar la respuesta (Juweid et al, 2007), la reproductibilidad no es alta, por lo que una medida cuantitativa y/o semicuantitativa, tipo SUV o semejante, a pesar de ser más compleja, se hace cada vez más necesaria al ser potencialmente más reproducible (Kasamon et al, 2007).

En la tabla 10 se resumen las ventajas e inconvenientes de los diferentes métodos de adquisición e interpretación de imágenes.

Tabla 10. Métodos de valoración de captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG

	Ventajas	Inconvenientes	Dependencias
<b>Método Visual</b>	Imagen estática	Subjetivo	Glucemias
	Cuerpo entero	Variabilidad interobservador	Efectos de volumen parcial
	No muestra de sangre	Imágenes simples del proceso dinámico	
	Tiempo corto en realización +/- corrección por atenuación	Depende de la avidéz del pool	
<b>Método Semicuantitativo (SUV)</b>	Imagen estática	Cálculo complejo	Peso
	Cuerpo entero	Corrección por atenuación	Glucemias
	Semicuantitativo	Inexacto para detectar pequeños cambios	Efectos de volumen parcial
	No muestra de sangre Fácil de analizar	Imágenes simples del proceso dinámico	

Modificado de Shankar et al, 2006

La PET/TAC es probablemente el avance reciente no invasivo más importante en la valoración de los linfomas y los distintos trabajos publicados en los últimos años la sitúan como una técnica más sensible y específica que las técnicas radiológicas/nucleares convencionales, incluidas la TAC y la gammagrafía con  $^{67}\text{Ga}$  (Kostakoglu et al, 2002; Schiepers et al, 2003), tanto para detectar lesiones nodales como extra ganglionares, presentando incluso la capacidad de detectar lesiones de tamaño inferior al centímetro. Añadido a esto, la dosis inferior de radiación recibida (44 mSv en una exploración con  $^{67}\text{Ga}$  frente a 16-26 mSv en una de PET/TAC (Schiepers et al, 2003)) y la posibilidad de realizar estudios semicuantitativos en una técnica corta en duración para el paciente, hacen que la PET/TAC sea en este momento la técnica de elección en la estadificación y valoración post tratamiento en los LBDCG y en los LH.

## **1.6.- Estudios Clínicos con PET y PET/TAC en el LBDCG**

La PET/TAC es una técnica relativamente reciente y aún quedan muchos aspectos por definir, incluido su papel en el pronóstico y los momentos de la evaluación del LBCGD. Por tanto, a pesar de que Agencias Estatales de Tecnología y diferentes Sociedades Científicas han presentado guías en los últimos años sobre su utilización e interpretación (Schelbert et al, 1998; Rodríguez Garrido et al, 2004 y 2005; Israel et al, 2004; Delbeke et al, 2006; Shankar et al, 2006; Kirby 2007 y 2007; Podoloff et al, 2007 y 2009; Boellaard et al, 2010; Cronin et al, 2010; Cheson BD, 2011; Shelly et al, 2012), los ensayos clínicos que utilizan PET/TAC deben ser evaluados cuidadosamente.

Las limitaciones que presentan los estudios en cuanto a la interpretación de las imágenes de la PET/TAC son varias: diferentes equipos PET o PET/TAC, dosis de  $^{18}\text{F}$ -FDG administrada, método de adquisición de imágenes, período de adquisición de imágenes, corrección por atenuación, tipo de interpretación de las imágenes, población heterogénea de pacientes incluidos con variedad de histologías, período de realización de la prueba (intervalo tras el tratamiento o intratratamiento), diferentes estándares de referencia como comparativo incluso en el mismo estudio (son retrospectivos muchos de ellos), etc.... Todos estos factores de confusión hacen que los ensayos clínicos sean difíciles de comparar. Si a esto añadimos que la mayoría de los ensayos no confirman los hallazgos con biopsia (por razones éticas y prácticas) si no que se limitan al seguimiento por imagen o clínico, la verdadera sensibilidad y especificidad de la técnica no puede ser evaluada con exactitud.

### **1.6.1.- Estudios de la extensión de la enfermedad al diagnóstico**

Los primeros ensayos realizados para valoración de la extensión de la enfermedad en LBDCG con PET-PET/TAC tenían como método de comparación la TAC o la gammagrafía con  $^{67}\text{Ga}$  y fueron diseñados pensando en valorar la capacidad de la nueva técnica.

Aunque la sensibilidad y la especificidad de la técnica fue definida desde el inicio de su uso, la comparación con las técnicas previas (TAC -  $^{67}\text{Ga}$ ) se ha ido realizando en diferentes ensayos clínicos, mostrando la PET o PET/TAC su superioridad en precisión diagnóstica (Tabla 11). La mayoría de las series no son homogéneas en cuanto a histología, factores pronósticos, técnica utilizada para valorar imágenes, etc. Sin embargo, en todos ellos la tendencia es la

misma: un aumento de la sensibilidad y especificidad de la PET o PET/TAC frente a otras técnicas de estadiaje, y una sobrestadificación del 10 al 15% de los pacientes, aunque sin clara relevancia clínica, ya que no implica un cambio en la actitud terapéutica en la mayoría de ellos (Moog et al, 1997; Stumpe et al, 1998; Jerusalem et al, 1999; Kostakoglu et al, 2000; Elstrom et al, 2003; Bar Shalom et al, 2003; Yamamoto et al, 2004; Freudenberg et al, 2004; Isasi et al, 2005; Rodriguez Vigil et al, 2006; Hernández-Maraver et al, 2006; Fuertes et al, 2007; Seam et al, 2007; Kirby et al, 2007; Tsukamoto et al, 2007; Kwee et al, 2008; Weiler Sagie et al, 2009; Ngeow et al, 2009; Van Ufford et al, 2010; Papajik et al, 2011)

La PET-PET/TAC en la valoración de la extensión inicial de los LBDCG, respecto a las técnicas anteriormente usadas, mejora la detección de la enfermedad nodal, extra nodal, ósea, y la detección de las lesiones pequeñas y de las lesiones infradiafragmáticas.

La especificidad, sensibilidad y precisión de la PET/TAC en cuanto a estadificación es del 100%, 91-93% y 93% respectivamente, frente al 99-100%, 79-100% y 84% de la PET dedicada. La TAC y la gammagrafía con <sup>67</sup>Galio presentan una especificidad y sensibilidad del 71-100% y 65-94% y del 100% y 32-87% respectivamente.

El papel de las nuevas técnicas metabólicas en la afectación de la médula ósea aún está por definir, como hemos expuesto previamente. En definitiva, la contribución de la PET-PET/TAC en el estadiaje del LBDCG está bien establecida, mejorando la precisión diagnóstica aunque por el momento, no puede reemplazar la información obtenida por la biopsia de médula ósea. Como valor añadido, el empleo de la PET en la estadificación mejora la precisión en la posterior evaluación tras el tratamiento. Sus implicaciones sobre el tratamiento de los pacientes aún están por definir, así como si el SUV, no sólo la valoración visual, será una herramienta con implicaciones diagnósticas/pronósticas.

Tabla 11. Ensayos clínicos de evaluación con PET de la extensión al diagnóstico

	PET/PET-TAC	Histología	N	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	Sb / In (%)	Técnica Ref.
Strumpe, 1998	PET	LH*, LNHN	50	88*- 83	100*- 100	ND	ND	ND	TAC
Kostakoglu, 2002 §	PET	LH, LNHN	51	100	ND	ND	ND	2 / 2	Galio / TAC
Bar-Shalom, 2003	PET	LH, LNHN	84	93	72	81	90	14 / 12	Galio / TAC
Freudenberg, 2004	PET/TAC	LH, LNHN	27	93	100	100	93	6 / 7	PET y TAC
Schaefer, 2004	PET/TAC	LH, LNHN	19	93	100	ND	ND	0 / 1	TAC
Fuertes, 2007 §	PET/TAC	LNHN	40	95-100	97	97	ND	15	Galio / TAC
Tsakamoto, 2007	PET	LH, LNHN	255	91 - 50	ND	ND	ND	ND	Galio / TAC
Ngeow, 2009 §	PET/TAC	LNHN, LH	122	100	90	ND	100	17 / ND	TAC
Sasaki, 2002 §	PET	LH, LNHN	46	92*- 74	90	87	ND	11	Galio / TAC
Isasi, 2005	PET-PET/TAC	LH, LNHN	85 - 36*	87 - 96*	94 - 99*	ND	ND	2-23 / 8-17	Galio / TAC

§: Prospectivo ; ND: datos no disponibles; S (%): sensibilidad; E (%): especificidad; VPP (%): valor predictivo positivo; VPN (%): valor predictivo negativo; Sb/In (%): sobreestadificación/Infraestadificación; \* Nodal

### 1.6.2.- Estudios de la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Como vimos previamente, los criterios de imagen utilizados en el pasado para valorar la respuesta al tratamiento en los LBDCG eran los publicados por Cheson en 1999, con la TAC como técnica estándar. En la actualidad, existe evidencia de que los estudios funcionales de imagen con la PET-PET/TAC, son más sensibles y específicos que las técnicas radiológicas convencionales, en la monitorización de la respuesta al tratamiento de los LBDCG, definiendo grupos de pacientes con diferencias estadísticamente significativas en la SLP y/o SG, según persista o se haya negativizado la captación.

La capacidad de diferenciar entre masas residuales vs tejido tumoral es lo que da valor a estas técnicas funcionales y la exactitud de la PET-PET/TAC, con mayor VPN y VPP respecto a TAC y <sup>67</sup>Ga (Van des Bossche et al, 2002) en la determinación de la respuesta al tratamiento, es lo que ha llevado a muchos autores a proponerla como técnica “gold standard” en la evaluación del tratamiento (Jerusalem et al, 1999 y 2005; Zinzani et al, 1999; Mikhaeel et al, 2000; Spaepen et al, 2001; Dupuis et al, 2009; Okada et al, 2010)

Basándose en múltiples estudios y en el suyo propio publicado en 2005, Juweid y Cheson (Juweid et al 2007; Cheson et al, 2007) publicaron las que hasta el momento actual son las recomendaciones de consenso de utilización de la PET-PET/TAC (International Harmonized Project, IHP) en la valoración de la respuesta de los linfomas (Tabla 12).

**Tabla 12. Criterios de Respuesta de los LNH**

Respuesta	Definición	Masas Ganglionares	Bazo/Hígado	Médula Ósea
<b>Remisión completa</b>	Desaparición de toda evidencia de enfermedad	Si PET previo +: se permiten masas PET- de cualquier tamaño Si PET avidéz variable o previo -: masas según TAC	No palpables Desaparición de nódulos	Desaparición del infiltrado en la biopsia Si era indefinido por citología al diagnóstico, debe ser negativo por IH
<b>Respuesta parcial</b>	Disminución de la enfermedad medible y no aparición de nuevos sitios de enfermedad	Si PET previo +: persistencia de lesiones PET+ Si PET avidéz variable o previo -: masas según TAC (Descenso $\geq 50\%$ en SPD de las 6 lesiones dominantes. No aumento del tamaño de otros ganglios).	No incremento del tamaño y descenso de la SPD de los nódulos $\geq 50\%$ .	Irrelevante si positiva antes de tratamiento
<b>Enfermedad estable</b>	No criterios de RC ni RP No progresión	Si PET + previa: es + en los sitios iniciales y no nuevos sitios en PET ni TAC Si PET avidéz variable o - previa: No cambios en las lesiones previas en TAC		
<b>Recaída/Progresión</b>	Nuevas lesiones o incremento $\geq 50\%$ de las existentes desde el nadir	Aparición de nuevas lesiones $> 1.5$ cm o aumento $\geq 50\%$ en el diámetro mayor de los nódulos mayores de 1cm.	Incremento $> 50\%$ en la suma de los diámetros de lesiones previas	Afectación nueva o recurrente

Cheson et al, 2007

SPD: la suma del producto de los diámetros de las lesiones

Según estos criterios:

- 1.- La categoría de Remisión Completa indeterminada desaparece
- 2.- Se incorpora la IH a las definiciones de respuesta
- 3.- La PET-PET/TAC debe realizarse como mínimo a las tres semanas tras la administración de QT o inmuno-QT y 8-12 semanas después de RT o Radioinmunoterapia.
- 4.- La valoración visual (dicotómica) es suficiente cuando se valora la respuesta al tratamiento, considerando la actividad del pool de sangre mediastínico como referencia para definir masa residual si esta es mayor de 2 cm en el diámetro transversal mayor; si es menor de 2 cm se utiliza como referencia la actividad de los alrededores para considerar la positividad (Criterios validados por Olsen <sup>(Olsen et al, 2006)</sup> y Meignan <sup>(Meignan et al, 2010)</sup>).
- 5.- Para valorar bazo, hígado, pulmón y médula ósea se utilizan criterios especiales.
- 6.- Se recomienda la utilización de sistemas PET con corrección por atenuación; en el caso de la PET/TAC, la corrección se hará con la TAC.
- 7.- El papel de la PET como valoración del tratamiento en los LH, LBDCG, linfomas foliculares y linfomas del manto está claro, no así en otros subtipos.
- 8.- No es necesario realizar PET pretratamiento en los linfomas antes indicados para el análisis final de imagen. Sin embargo, si se va a utilizar la PET como valoración final en otros subtipos, se debe confirmar su avidéz a la <sup>18</sup>F-FDG antes del inicio del tratamiento (Linfomas T, MALT, etc.)
- 9.- No queda definida la utilización de la PET precoz durante el tratamiento.

Se han llevado a cabo múltiples estudios que valoran el papel de la PET al final de tratamiento <sup>(Ramos Font et al, 2006)</sup> (Tabla 13) y se han publicado 2 meta análisis:

**1.- Zijlstra y cols** <sup>(Zijlstra et al, 2006)</sup> revisan 15 estudios con 715 pacientes y diferentes histologías hasta 2001. Los ensayos analizados tuvieron una calidad metodológica moderada, con puntuación para validez interna y externa medias (40% y 64%, respectivamente). Los autores concluyen que la especificidad de la técnica es alta en los ensayos en los que sólo se incluyen LNH.

**2.- Terasawa y cols** <sup>(Terasawa et al, 2008)</sup>, revisan 19 estudios incluyendo diferentes histologías, LH y LNH agresivos (474 y 254, pacientes respectivamente). En el caso de los LNH, la especificidad de la técnica se mantiene alta de forma estable en todos los estudios. Sin embargo, la sensibilidad es variable y explican esta heterogeneidad por muchos factores (tipo de tomógrafo, experiencia clínica, tipo de histología, estrategia terapéutica, tiempo de seguimiento, sólo un estudio incorpora rituximab); El VPN se mantiene alto en todos los estudios, sin embargo, con la incorporación del rituximab a la práctica habitual, el VPP y la sensibilidad de la técnica han disminuido y son más variables, aunque aún altos y mejorados respecto a técnicas como la TAC o la gammagrafía con Galio 67.

En conclusión, la PET/TAC es actualmente la técnica de elección para la valoración de la respuesta al tratamiento en los pacientes con LBDCG. Los parámetros y criterios marcados por la Conferencia de Consenso <sup>(Juweid et al, 2007; Cheson et al, 2007)</sup> son los que deben ser utilizados en la actualidad por su reproducible valor pronóstico

En cuanto a la realización de PET para el seguimiento de la respuesta obtenida, tendría su justificación si fuese capaz de detectar de forma precoz las recaídas o progresiones aún en ausencia de datos clínicos, biológicos o radiográficos y que esta detección fuera relevante en cuanto al resultado del tratamiento de rescate. En los estudios realizados hasta el momento, en torno a un 80% de los casos de recaída se detectaron por la clínica o la analítica del paciente <sup>(Weeks et al, 1991; Lin et al, 2012)</sup>, y cuando se detecta en pacientes asintomáticos imágenes

positivas para enfermedad por TAC o <sup>67</sup>Ga, la supervivencia no parece mejorar respecto a la de los pacientes en los que la recaída se detecta por la clínica o la analítica.

Varios estudios (Jerusalem et al, 2003; Petrausch et al, 2010; Goldschmidt et al, 2011; Abel et al, 2012; Avivi et al, 2013)

han objetivado que la realización de PET no mejora substancialmente la detección temprana de recaídas en LH y LNH. Sin embargo, no se descarta que en LH pueda tener alguna utilidad en el futuro. Sólo Cheah y cols (Cheah et al, 2013) en un estudio en el que se evalúa de forma retrospectiva el papel de la PET/TAC en el seguimiento de los LBDCG, sugieren que en los primeros 18 meses tras la RC este método podría tener algún papel para valorar la recaída. En conclusión, actualmente no se puede recomendar la utilización de PET para el seguimiento de la respuesta en pacientes con LDCGB.

Tabla 13. Ensayos clínicos de evaluación final con PET tras tratamiento

	N	Histología	Mediana de seguimiento meses	Nº de pacientes tratados con rituximab	Sensibilidad (%)	Especificidad(%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)	Supervivencia libre de progresión PET + vs - (%)	Supervivencia global PET + vs - (%)
Jerusalem, 1999 § &	54	LNH B/T y LH	9-23	0	43	100	100	83	0 / 86 (1 año)	50 / 92 (1 año)
Spaepen, 2001	93	LNH B/T	22	0	70	100	100	84	4 / 85 (2 años)	ND
Kostakoglu, 2002 # *	30	LNH B/T y LH	19	0	45	92	83	65	17 / 65 (1,5 años)	ND
Mikhael, 2000	45	LNH B/T	30	0	60	100	100	83	ND	ND
Juweid, 2005 &	54	LNH B/T	35	29	ND	ND	74	83	17-42/80 (3 años)	ND
Dupuis, 2009 §	103	LNH (LBDCG)	53	50	ND	ND	ND	ND	58 / 80 (5 años)	ND
Zijlstra, 2006	705	LNH B/T y LH	ND	0	72	100	50-95	78-100	ND	ND
Terasawa, 2008	254	LNH B/T	9-38	29	40-80	82-100	74-100	50-83	ND	ND
Itti, 2008	80	LNH B	41	40	56-60	84-93	48-60	79-82	25-38 / 89 (2 años)	ND
Micallef, 2009 **	76	LBDCG	24	76	ND	ND	ND	ND	57 / 80 (2 años)	57 / 90 (2 años)
Han, 2009	48	LNH B	24	48	13	80	19	81	89 / 83 (2 años)	100 / 91 (2 años)
Vitolo, 2010	88	LBDCG	26	88	ND	ND	ND	ND	64 / 84 (2 años)	ND
Cashen, 2011	50	LBDCG	34	50	ND	ND	71	80	p < 0, 00001	p < 0, 00001
Pregno, 2011*	88	LBDCG	26	88	ND	ND	ND	ND	64 / 83 (2 años)	ND
González-Barca, 2013 § **	68	LBDCG	29	51	53	94	75	86	25 / 85 (3 años)	ND

§ : Prospectivo; \*: no todos los pacientes tratados en 1ª línea; #: compara con <sup>67</sup>Ga; &: compara con TAC; \*\*: no significativo en SLP pero sí en SG; ND: datos no disponibles.

### 1.6.3.- Estudios de la evaluación precoz de la respuesta al tratamiento.

Todos los marcadores pronósticos evaluados antes del inicio del tratamiento en los pacientes con linfoma están sujetos a la influencia del mismo sobre la masa tumoral, a la obtención de la remisión completa y a la rapidez con que esta se instaure (Armitage et al, 1986; Guglielmi et al, 1991; Kasamon et al, 2007). El tiempo necesario para alcanzar la respuesta es un indicador pronóstico imperfecto, ya que va a depender del tamaño de las masas iniciales, el lugar

anatómico y la histología del linfoma, así como la persistencia o no de masas residuales (difícilmente valorable su malignidad por TAC). Esta situación se corrigió parcialmente con la incorporación de la gammagrafía con <sup>67</sup>Galio por su capacidad para discernir entre masa tumoral y masa residual fibrótica, demostrando ser muy útil en la monitorización precoz y final de la respuesta al tratamiento (Kaplan et al, 1990; Janicek et al, 1997; Front et al, 2000), como indicador pronóstico pre TAPH (Escobar et al, 2008), o en algunos estudios, como indicador para escalar tratamiento en pacientes respondedores lentos (Arranz et al, 2008). El momento preciso de la valoración precoz de la respuesta aún no está establecido y determinar este momento ha sido y es uno de los objetivos primarios de los ensayos que utilizan tratamientos adaptados al riesgo del paciente.

La valoración precoz de la respuesta por PET/TAC ha sido estudiada ampliamente. Algunos de los ensayos más relevantes se exponen en un resumen en la Tabla 14. Estos estudios son difíciles de comparar, ya que no siguen un criterio único en cuanto al tiempo en que se realiza la valoración precoz (variabilidad de evaluación al 1º ciclo, 2º, 3º o 4º), ni un único esquema de tratamiento (todos ellos administran regímenes con antraciclinas pero no en todos rituximab) y, al igual que en los estudios realizados en la extensión inicial de la enfermedad, muchos ensayos incluyen varias histologías. Además, en la mayoría de ensayos, los hallazgos de imagen no se confirman anatomopatológicamente sino sólo con seguimiento clínico o por imagen de las lesiones. Por estas razones, las conclusiones que se obtienen de estos estudios no alcanzan un nivel elevado de evidencia (Jerusalem et al, 2001; Mikhaeel et al, 2000 y 2005; Kostakoglu et al, 2002 y 2006; Spaepen et al, 2002; Zijlstra et al, 2003; Torizuka et al, 2004; Haioun et al, 2005; Lin et al, 2007; Kasamon et al, 2007, 2008 y 2009; Dupuis et al, 2007; Zhao et al, 2007; Itti et al, 2009; Han et al, 2009; Terasawa et al, 2009; Micallef et al, 2011; Hutchings et al, 2009; Moskowitz et al, 2010; Horning et al, 2010; Vitolo et al, 2010; Cashen et al, 2011; Safar et al, 2012; Zinzani et al, 2011; Delarue et al, 2011; Elstrom et al, 2011; Holte et al, 2011; Mamot et al, 2011; Yang et al, 2011 y 2013; Casasnovas et al, 2011; Yoo et al, 2011; Pugno et al, 2012; Lanic et al, 2012; González-Barca et al, 2013; Fuertes et al, 2013)

Como se aprecia en la Tabla 14, en la mayoría de los ensayos publicados hasta 2007-2008, el valor predictivo positivo y negativo para la PET/TAC precoz era muy alto, con una alta precisión de la técnica. Hasta ese momento, la tecnología más utilizada era la PET, valorando las imágenes según la escala visual (IHP) y, en general, los regímenes de quimioterapia



empleados no utilizaban rituximab. En algunos ensayos de esa época <sup>(Haioun et al, 2005)</sup>, se empieza a detectar una disminución del VPP, por lo que se inician nuevos protocolos de valoración en un intento de disminuir los falsos positivos. Lin y cols <sup>(Lin et al, 2007)</sup> utilizaron un análisis semicuantitativo ( $\Delta$  SUV<sub>max</sub>) frente al análisis clásico visual en la PET precoz tras 2 ciclos de tratamiento, observando que la SLP era del 79% si la reducción del SUV<sub>max</sub> era mayor del 65.7% (2/3 de reducción del SUV<sub>max</sub> desde la PET basal hasta la PET precoz) frente a una SLP del 21% si esta reducción del SUV<sub>max</sub> era menor del 65.7% ( $p < 0.0001$ ). Itti y cols <sup>(Itti et al, 2009)</sup> confirmaron estos resultados en un estudio prospectivo del grupo GELA, concluyendo que la evaluación semicuantitativa de las imágenes es más precisa, y tiene menos falsos positivos, si se hace tras el segundo ciclo de tratamiento y no tras el cuarto.

La explicación posible para esta diferencia dependiendo del tiempo en que se evalúe la respuesta, viene condicionada a que las células tumorales, cuando son sometidas a un tratamiento citotóxico, se destruyen siguiendo una cinética de primer orden (una dosis de tratamiento elimina siempre la misma fracción, no el mismo número). Asumiendo que, en una situación ideal, a los 2 ciclos la reducción de las células viables sea del 99.9%, un índice metabólico en este momento sería más discriminativo que a los 4 ciclos, cuando todos los efectos del tratamiento ya deberían haberse producido <sup>(Kasamon et al, 2007; Nols et al, 2013)</sup>.

En 2009 se publica el Consenso de Deauville <sup>(Meignan et al, 2009)</sup>, en un intento de estandarizar la interpretación y mejorar el valor predictivo de la PET precoz. Este consenso utiliza para la interpretación de la PET precoz una escala visual basada en 5 puntos como se ha comentado previamente.

En los ensayos más significativos publicados hasta 2008 <sup>(Kasamon et al, 2008)</sup>, los hallazgos son reproducibles, a pesar de la diferente metodología utilizada, histologías diferentes, técnicas de scan y métodos de valoración de imágenes (visual frente a semicuantitativo). En los ensayos en los que la PET precoz no influyó en la toma de decisiones de tratamiento, se observa una tasa de recaída o progresión del 71-100% de los pacientes con PET precoz positiva, asociándose a una SLP o SLE del 0-30% a los 2 años. Por otro lado, si la PET precoz es negativa la tasa de recaída o progresión es sólo del 0-36% y la SLP a los 2 años es del 72-93%. El tiempo hasta recaída/progresión es también más largo en los pacientes con PET precoz

negativa frente a positiva (35 vs 1.5 meses). La mediana de seguimiento de todas las series es corta (2-3 años), pero las diferencias en el pronóstico de los pacientes con PET precoz positiva vs negativa son comunes en todos los estudios.

A partir de los años 2007-2008, esta situación empezó a cambiar y aunque los estudios son aún contradictorios, muchos de ellos no fueron capaces de reproducir los resultados de los previos en cuanto a sensibilidad ni especificidad, ni en cuanto a la consideración de la PET precoz como marcador pronóstico dinámico. Esta situación será motivo de la **DISCUSION** del presente trabajo ya que nuestra hipótesis inicial se basó en la utilización de la PET precoz como guía en la decisión de tratamiento adaptado al riesgo.

Tabla 14. Ensayos clínicos de evaluación precoz por PET

	N	Seg	R	Técnica	CAT	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	SLP PET+/- (%)	SG PET +/- (%)
Jerusalem, 2001 (V) §	28 (16 LBDCG)	18	No	PET	2-5	42	100	100	67	0 / 62 (2 años)	0 / 68 (2 años)
Kostakoglu, 2002 (V) §	30 (13 LBDCG)	19	No	PET	1	87	87	87	87	10 / 75 (1,5 años)	ND
Spaepen, 2002 (V) §	70 (47 LBDCG)	36	No	PET	3-4	85	100	100	84	4 / 85 (2 años)	40 / 90 (2 años)
Zijlstra, 2003 (V) §	26 (20 LBDCG)	25	No	PET	3	64	75	75	64	25 / 64 (1,4 años)	ND
Torizuka, 2004 (V) §	20 (10 LBDCG)	24	No	PET	1-2	87	50	87	50	ND	ND
Mikhael, 2005 (V, MRU)	121 (75 LBDCG)	29	19	PET	2-3	88	75	71	90	16-34 / 89 (5 años)	63 / 90 (5 años)
Haïoun, 2005 (V) §	90 (85 LBDCG)	24	40	PET	2	76	70	44	90	43 / 82 (2 años)	61 / 90 (2 años)
Kostakoglu, 2006 (V, SUV)	47 (24 LBDCG)	21	No / Si	PET/TAC	1	100	93	87,5	100	12 / 100 (2 años)	ND
Dupuis, 2009 (V) §	103	53	No / Si	PET	4	ND	ND	ND	ND	36 / 80 (5 años)	ND
Zhao, 2007 (V, MRU)	61	27	ND	PET/TAC	3-4	74	62	79	64	23 / 72 (2 años)	ND
Itti, 2009 (V, SUV) §	80	41	No / Si	PET-PET/TAC	4	56-64	84-87	67 (SLP) / 55(SG)	81 (SLP) / 90 (SG)	32 / 79 (SUV) (2 años)	ND
Han, 2009 (V)	40 (29 LBDCG)	24	Si	PET	2-4	33	68	33	68	77 / 83 (2 años)	84 / 90 (2 años)
Terasawa, 2009 (V, MRU)	311	15-36	No / Si	PET-PET/TAC	2-4	50-100	73-100	ND	ND	ND	ND
Micallef, 2009 (V)	76	24	Si	PET/TAC	2	ND	ND	ND	ND	60 / 73 (2 años)	73 / 83 (2 años)
Moskowitz, 2010 (V, SUV) §	98	44	Si	PET/TAC	4	38	60	13	86	78 / 82 (6 años)	ND
Zinzani, 2011 (SUV)	91	50	Si	PET	3-4-6	86	77	71	91	18 / 75 (4 años)	67 / 90 (4 años)
Cashen, 2011 (V, SUV) §	50	34	Si	PET/TAC	2-3	63	59	42	77	63 / 85 (2 años)	ND
Casasnovas, 2011 (V, SUV) §	113 (75% LBDCG)	19	Si	PET/TAC	2 y 4	ND	ND	ND	ND	57-73 / 77-81 (2 años)	PET2 60/93; PET4 83/94 (2 años)
Pregno, 2011 (V)	88	26	Si	PET/TAC	2-4	ND	ND	ND	ND	72 / 85 (2 años)	ND
Safar, 2011 (V, SUV) §	112	38	Si	PET-PET/TAC	2	ND	ND	ND	ND	47 / 84 (3 años)	62 / 88 (3 años)
Yoo, 2011 (V) §	155	20	Si	PET/TAC	2-3-4	52	68	ND	ND	66 / 84 (3 años)	77 / 84 (3 años)
Yan, 2011 (V, SUV) §	161	31	Si	PET/TAC	3-4	ND	ND	90	ND	29 / 86 (3 años)	31 / 86 (3 años)
Lanic, 2012 (V, SUV)	45	28	Si	PET	3-4	ND	ND	ND	ND	ND	33 / 77 (2 años)
González-Barca, 2013 (V, SUV) §	69	29	Si	PET/TAC	2	65	56	32	83	64 / 86 (3 años)	ND

§: Prospectivo; V: Escala visual; MRU: Minimal Residual Uptake; SUV: Estándar Uptake Valor; CAT: cidos antes de PET precoz; Seg: mediana de seguimiento en meses; R: Pacientes tratados con rituximab; S (%): sensibilidad; E (%): especificidad; VPP (%): valor predictivo positivo; VPN (%): valor predictivo negativo; SLP y SG PET+/-: supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes PET+ vs -; ND: datos no disponibles

#### 1.6.4.- Estudios de la situación de la enfermedad antes del TAPH

Existen distintos factores al diagnóstico que van a influir en la supervivencia de los pacientes con LBDCG. Sin embargo, estos factores predictores son menos sensibles para identificar los pacientes que recaerán después del trasplante. La sensibilidad a la quimioterapia y el estatus de la enfermedad en el momento del trasplante son los factores predictores más relevantes. Aunque este procedimiento, el TAPH, es eficaz, hasta el 40% de los pacientes recaen y fallecen de la enfermedad <sup>(Philip et al, 1987)</sup>, de ahí la necesidad de identificar a los pacientes que pueden requerir tratamientos de rescate alternativos antes del trasplante.

Dada la capacidad que tiene la PET de ser un factor pronóstico dinámico, es posible que los resultados de la misma puedan ayudar a optimizar la selección de pacientes para TAPH. Así por ejemplo, un TAPH en primera línea de tratamiento podría evitarse en pacientes previamente identificados como de alto riesgo con los factores pronósticos estándar, pero cuyo resultado de la PET sea negativo a los 2 o 3 ciclos de QT dado el elevado VPN de la PET <sup>(Kasamon et al, 2007)</sup>; Sin embargo, el VPP de la prueba no es 100%, indicando que la PET tiene falsos positivos en esta situación.

En la gran mayoría de estudios realizados, valorando la utilidad de la PET previa al TAPH <sup>Cremerius et al, 2002; Spaepen et al, 2003; Svoboda et al, 2006; Schot et al, 2006; Filmont et al, 2007; Derenzizi et al, 2008; Alousi et al, 2008; Dickinson et al, 2010; Poulou et al, 2010; Qiao et al, 2010; Terasawa et al, 2010; Armand et al, 2013)</sup>, se evidencia que ésta es útil como predictora de SLE, ya que los pacientes que son sometidos a TAPH con PET previa negativa tienen una mejor supervivencia. Estos estudios, dado su diseño (retrospectivos, escaso número de pacientes, múltiples regímenes de tratamiento y tiempo de PET diferente), no permiten obtener conclusiones definitivas, pero los resultados de todos ellos indican que el resultado de la PET previo a TAPH es predictor del resultado final (Tabla 15)

En uno de estos estudios <sup>(Schot et al, 2006)</sup>, se observó que el resultado de la PET preTAPH fue un factor pronóstico independiente del a-IPI, de la LDH y de la situación al trasplante (refractario vs recurrente) en el análisis univariante. En este estudio sólo habían recibido rituximab 38 pacientes de 78. Las principales conclusiones fueron que sólo son predictores de respuesta el score clínico y la PET tras 2 ciclos de reinducción (pre TAPH), y que el análisis de la

PET visual y semicuantitativa son equivalentes. Alousi y cols <sup>(Alousi et al, 2008)</sup> realizaron un estudio retrospectivo de pacientes con LBDCG y linfoma folicular transformado (22% del total) que recibieron TAPH en primera recaída. De 174 pacientes, 65 (37%) recibieron rituximab en el esquema de movilización previo al TAPH. En el análisis multivariante los únicos factores que tuvieron influencia en la SLP fueron la utilización de rituximab y la negativización de la PET/<sup>67</sup>Galio pre TAPH; no hubo diferencias entre el <sup>67</sup>Galio y la PET, aunque ésta se realizó sólo en 31 pacientes pre TAPH

Se ha realizado un meta análisis para determinar el valor pronóstico de la PET pre TAPH, en el que se incluyeron 630 pacientes de 12 estudios. Las histologías predominantes eran LBDCG (N= 313) y LH (N= 187). Los resultados mostraron que la PET realizada tras el tratamiento de rescate es un test diagnóstico adecuado para predecir el fracaso del tratamiento en pacientes con linfoma refractario o en recaída que recibe un TAPH, con una sensibilidad de 0,69 (95% CI: 0,56-0,81) y especificidad de 0,81 (95% CI: 0,73-0,87). Sin embargo los estudios incluidos en el meta análisis son heterogéneos y con limitaciones metodológicas, por lo que son necesarios estudios prospectivos con metodologías estandarizadas para confirmar estos resultados <sup>(Terasawa et al, 2010)</sup>.

En cuanto a la influencia de la PET en los resultados del trasplante alogénico, las escasas publicaciones muestran datos discordantes. Así, mientras Dodero y cols <sup>(Dodero et al, 2010)</sup>, en un análisis retrospectivo, sugieren que la PET puede tener valor en predecir la SLP y la SG en los pacientes sometidos a trasplante alogénico de intensidad reducida (LH y LNH de alto grado), Lambert y cols <sup>(Lambert et al, 2010)</sup> refieren en su estudio de 80 pacientes sometidos a trasplante alogénico de intensidad reducida que solo una PET positiva postrasplante y no pretrasplante, es predictora de recaída y obliga a intervenciones posteriores de forma inmediata (disminución precoz de la inmunosupresión, infusión de linfocitos, etc)

Desafortunadamente, todos estos estudios tienen muchas limitaciones: diferente situación de la enfermedad al trasplante, histologías heterogéneas, número pequeño de pacientes, diferentes acondicionamientos, escaso seguimiento y, por último, diferente análisis de imágenes (la valoración semicuantitativa frente a al visual en este contexto puede conferir diferente pronóstico según algunos autores <sup>(Svoboda et al, 2006)</sup>).

Tabla 15. Ensayos clínicos de valoración pretrasplante con PET

	N	Histología	2ª línea	Fact. Multivariante	VPP (%)	VPN (%)	SLP (%) PET+/-	P
Schot, 2007 §	77	57 LBDCG, 20 LH	DHAP/VIM (49% rituximab)	PET / a-IPI	61-81	39-74	42 / 72 (2 años)	<0.001
Filmont, 2007 §	60	20 LBDCG, 10 LH	DHAP	-	62	82	43 / 80 (1 año)	<0.001
Svodova, 2006	50	21 LBDCG, 19 LH	ICE / ESHAP	-	94	53	13 / 55 (1 año)	<0.001
Spaepen, 2003	60	22 LBDCG, 19 LH	DHAP / VIM	-	87	90	23 / 96 (2 años)	<0.00001
Cremerius, 2002 §	22	22 LNH	Varios	-	86	67	29 / 67 (2 años)	0.001
Derenzizi, 2008 §	72	51 LBDCG y 21 LF 3	IEV	PET	67	88	35 / 87 (2 años)	<0.00001
Dickinson, 2010	39	39 LNH	ICE + rituximab	PET / nº ciclos / refract vs recaída	65	82	35 / 81 (3 años)	0.003
Alousi, 2008	174	LBDCG	ND	PET / Galio / rituximab	ND	ND	20 / 55 (5 años)	<0.001
Armand, 2012	143	LBDCG / LF transformado	>95% rituximab	Síntomas / edad / PET			32 / 64 (4 años)	0.0002

§ : Prospectivo; ND: datos no disponibles; VPP (%): valor predictivo positivo; VPN (%): valor predictivo negativo; SLP PET+/-: supervivencia libre de progresión en pacientes PET + vs -.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

## 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

### HIPÓTESIS

En los pacientes jóvenes con LBDCG, a-IPi intermedio-alto y pronóstico desfavorable, no existe un tratamiento estándar óptimo. Estos pacientes representan entre un 14-32% del global de pacientes con LBDCG, y su supervivencia no sobrepasa el 46% a los 5 años con los regímenes utilizados habitualmente. Por tanto estos pacientes son claros candidatos a intervenciones terapéuticas experimentales, como puede ser la consolidación de la respuesta inicial con un TAPH.

Por otro lado, los pacientes que no alcanzan una respuesta precoz (tras 2-3 ciclos de tratamiento), representan un grupo de alto riesgo de fracaso, con alta probabilidad de progresión y un mayor índice de recaídas tras el tratamiento. Nuestra hipótesis se basa en que si estos pacientes son identificados y rescatados precozmente con un régimen alternativo al régimen de inducción y, posteriormente, consolidados con altas dosis de quimioterapia y rescate de progenitores, podremos mejorar los resultados terapéuticos. Por otra parte, aquellos pacientes que alcanzan una RC precoz tendrían una excelente sensibilidad al régimen de inducción y, por consiguiente, un mejor pronóstico.

La realización de TAPH como consolidación en primera línea supone que algunos pacientes pueden ser sobretratados, ya que podrían estar curados sin hacer el TAPH. La disponibilidad de una herramienta precisa que nos permita diferenciar qué pacientes podrían beneficiarse de la consolidación con trasplante autólogo y cuáles de ellos no, es la base de los tratamientos ajustados al riesgo que se están realizando actualmente en el contexto de ensayos clínicos.

La PET precoz podría ser el elemento diferenciador dinámico de la evolución de estos pacientes y un indicador adecuado para escalar el tratamiento o no en base al resultado. Aunque los resultados publicados sugieren que esto puede ser así, la presencia de falsos positivos detectados en los últimos años obliga a ser cautos y utilizar la técnica en ensayos clínicos controlados, siendo necesario además establecer criterios que hagan esta técnica reproducible de unos centros a otros.



Con esta hipótesis, planteamos un ensayo clínico fase II prospectivo, multicéntrico, abierto, de tratamiento ajustado al riesgo, en pacientes jóvenes con LBDCG de mal pronóstico. Los pacientes recibían 3 ciclos de R-MegaCHOP cada 21 días, y según la respuesta precoz evaluada por PET, el tratamiento se ajustaba al riesgo. Si la PET precoz era positiva, los pacientes recibían rescate precoz con R-IFE seguido de TAPH si lograban RP o RC tras R-IFE; si la PET era negativa, recibían tres ciclos adicionales de R-MegaCHOP. Nuestra hipótesis era que el grupo de pacientes PET precoz positiva (3º ciclo) rescatados con R-IFE y consolidados con TAPH tendrían resultados similares que los pacientes que eran PET precoz negativa y recibían, por tanto, 6 ciclos totales del régimen quimioterápico de inducción. Los pacientes que alcanzasen precozmente una respuesta metabólica completa, ya no serían candidatos a trasplante autólogo como parte de la primera línea, estrategia defendida por algunos grupos en estos pacientes jóvenes con pronóstico desfavorable.

## **OBJETIVOS**

El objetivo principal de nuestro estudio es:

1.- Evaluar la supervivencia libre de progresión a los 3 años en pacientes con LBDCG (clasificación REAL/OMS) de IPI ajustado a la edad  $>1$  ó a-IPI=1 y Beta 2 microglobulina elevada ( $\geq 3$  mg/dL):

- En pacientes con PET positiva tras 3 ciclos de R- MegaCHOP.
- En pacientes PET negativa tras 3 ciclos de R-MegaCHOP.

Los objetivos secundarios son:

1.- Evaluar la supervivencia global a los 3 años:

- En pacientes con PET positiva tras 3 ciclos de R- MegaCHOP.
- En pacientes con PET negativa tras 3 ciclos de R-MegaCHOP.

2.- Determinar la tasa de respuestas globales (remisiones completas y respuestas parciales tras los 3 ciclos de R-MegaCHOP y en cada rama de tratamiento).

3.- Determinar la duración de la respuesta tras finalización del tratamiento.

4.- Evaluar la toxicidad del tratamiento según los criterios CTC (versión 3.0) del National Cancer Institute (NCI). (<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctcnew.html>)

5.- Evaluar el cumplimiento terapéutico de los ciclos de tratamiento con R-MegaCHOP y/o R-IFE en lo que respecta a retrasos en la administración de los ciclos y/o reducciones de la dosis de quimioterapia (dosis planificada administrada en el plazo previsto).

6.- Valorar el papel de la PET en el estadiaje, la valoración precoz a mitad de tratamiento y la valoración final de la respuesta.

7.- Evaluar el valor de la PET como factor pronóstico así como su sensibilidad y especificidad.

8.- Realizar una revisión centralizada retrospectiva de los estudios PET para determinar la concordancia interobservador y la validez de la técnica.

9.- Identificar los factores predictivos de respuesta y los factores pronósticos que influyen en la SLP y SG.

10.- Evaluar de forma retrospectiva centralizada las muestras histológicas del diagnóstico, para valorar la concordancia entre el diagnóstico local y el centralizado y estudiar el valor pronóstico de determinados factores biológicos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1.- Pacientes**

Como hemos mencionado anteriormente, se trata de un ensayo clínico prospectivo multicéntrico fase II, cuyo promotor ha sido el grupo GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea). El ensayo fue incluido en clinicaltrials.org identificado como NCT01361191 y en EudraCT como 2006-005254-68.

Los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión

#### **Criterios de Inclusión en el estudio:**

- Diagnóstico de LBDCG o linfoma folicular grado 3B confirmado histológicamente como CD20+ (clasificación REAL/OMS).
- Edad entre 18 y 65 años. Los pacientes entre 65 y 70 años de edad podrían ser incluidos a criterio del investigador en función de un buen estado general y la no presencia de comorbilidad excluyente.
- IPI ajustado a la edad mayor de 1 o a-IPI =1 y Beta 2-microglobulina  $\geq$  3mg/dL.
- PET o PET/TAC basal positivo (PET0).
- Puntuación de la escala funcional ECOG de 0 a 4.
- Esperanza de vida superior a 12 semanas.
- Consentimiento informado por escrito.
- Pacientes de nuevo diagnóstico, sin haber recibido tratamiento previo.

#### **Criterios de exclusión:**

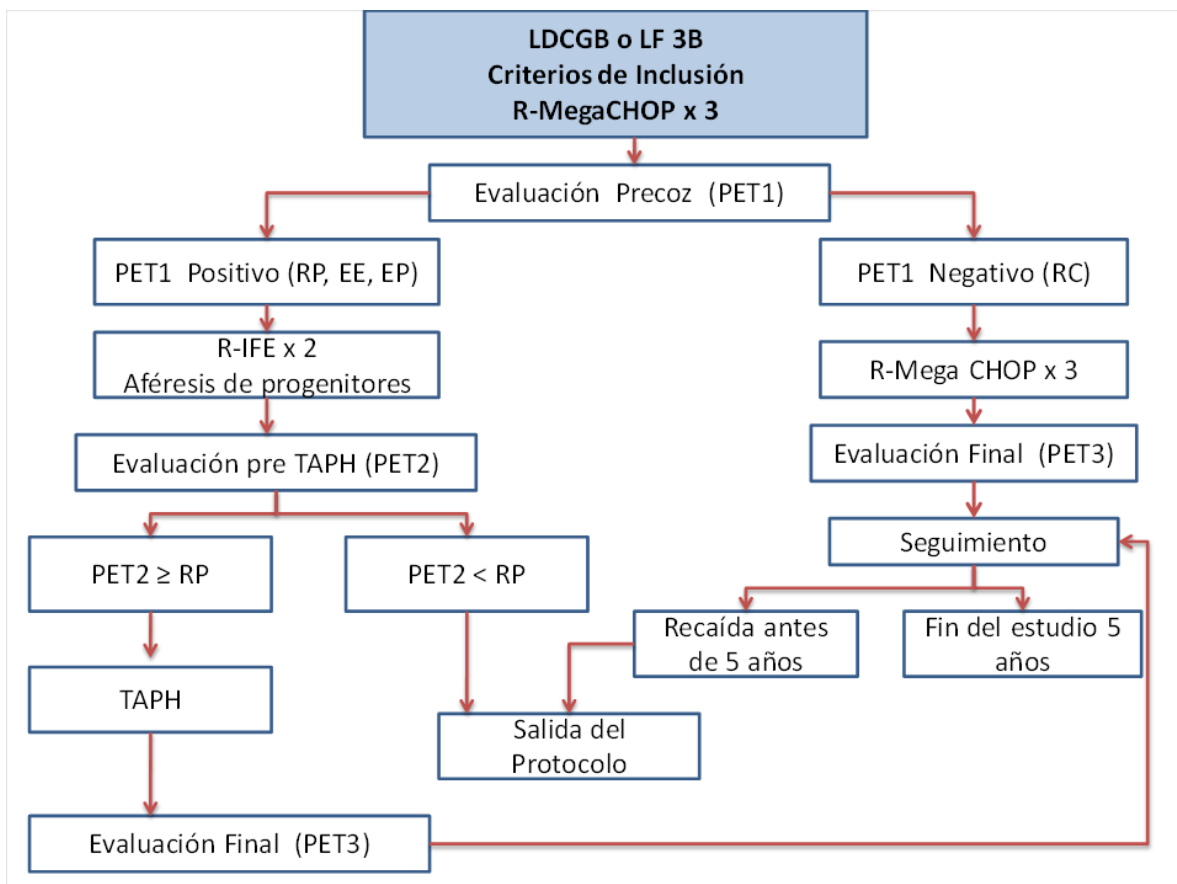
- Existencia de enfermedades cardiacas, pulmonares, neurológicas, psiquiátricas o metabólicas graves y no debidas al linfoma.
- Hipertensión arterial no controlada (presión diastólica en reposo  $>$  115 mm de Hg).
- Alteración de la función hepática (bilirrubina o AST/ALT  $\geq$  2 veces al límite superior de la normalidad) o renal (creatinina  $\geq$  1.5 veces el límite superior de la normalidad) no atribuibles al linfoma.

- Otras neoplasias malignas en los últimos 5 años, excepto tumores de piel, excluido el melanoma, o carcinoma *in situ* de cérvix.
- Pacientes seropositivos para el virus VIH.
- Pacientes con linfoma folicular transformado.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia; adultos en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo adecuado antes de entrar en el estudio.
- Fracción de eyección ventricular inferior al 50%.
- Pacientes con enfermedades psiquiátricas graves que puedan interferir con su habilidad para entender el estudio (incluyendo alcoholismo o drogadicción).

### 3.2.- Tratamiento

El tratamiento se adapta al riesgo según el resultado de la PET precoz realizada tras tres ciclos de tratamiento con R-MegaCHOP, como se muestra en el algoritmo.

#### Algoritmo de tratamiento



Inicialmente todos los pacientes recibieron 3 ciclos de R-MegaCHOP cada 21 días

### 3.2.1.- Esquema R-MegaCHOP

Consiste en:

- Rituximab: 375mg / m<sup>2</sup>, vía i.v., día 1.
- Ciclofosfamida: 1500 mg/m<sup>2</sup> i.v. el día 1.
- Adriamicina: 65 mg/m<sup>2</sup> i.v. el día 1.
- Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> i.v. el día 1, máximo de 2 mg.
- Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> p.o. días 1-5. Se permitirá realizar la administración de prednisona por vía endovenosa el primer día del ciclo a la misma dosis especificada.
- MESNA: 50% de la dosis de ciclofosfamida (750 mg/m<sup>2</sup>) i.v. a las 0, 4 y 8 horas de la administración de ciclofosfamida

La infusión de Rituximab se realizará en todos los ciclos según aconseja la ficha técnica y antes de la infusión se administrará:

- Paracetamol: comprimido de 500 mg p.o. ó 50 mL de solución 10 mg /mL i.v.
- Difenhidramina 1cápsula 50 mg p.o.; ó dexclorfeniramina 6 mg p.o. ó 5 iv ( 1 vial 5 mg/ mL).

- La separación entre los ciclos debía ser de 3 semanas, procurando que las exploraciones de la reevaluación no prolonguen el tiempo entre ciclos.
- Todos los pacientes recibirán pegfilgrastim (6 mg de factor estimulante de colonias granulocíticas pegilado) el día 2 de cada ciclo de quimioterapia por vía subcutánea.
- La dosis de rituximab en los ciclos no se modificará en función de las cifras periféricas.
- La dosis del resto de fármacos se modificarán según controles analíticos. Para poder aplicar el ciclo siguiente será necesario presentar neutrófilos > 1.000/mm<sup>3</sup> y plaquetas > 100.000/mm<sup>3</sup>
  - Si no hubiera recuperación hematológica en el día 21 del ciclo, se repetiría la analítica 4 días más tarde (día 25 del ciclo correspondiente) y, si aún no hubiera recuperación, se volvería a repetir a los tres días (día 28). En caso de no recuperación, se repetirán las evaluaciones cada 7 días hasta cumplir con los citados criterios hematológicos.

- Si la recuperación hematológica se retrasase más de 1 semana (es decir, más allá del día 28 del ciclo), se reducirán las dosis de adriamicina y ciclofosfamida un 25 % en el siguiente ciclo. Si la recuperación hematológica se retrasase más de 2 semanas (día 36), se reducirán las dosis de adriamicina y ciclofosfamida un 50% en el siguiente ciclo.

Tras estos tres ciclos de R-MegaCHOP se realizará una reevaluación con PET y TAC o PET/TAC y según los resultados de esta (ver más adelante), los pacientes recibirán tratamiento de rescate con R-IFE y TAPH o continuarán con otros tres ciclos de R-MegaCHOP

### **3.2.2.- Esquema R-IFE**

Consiste en:

-Rituximab: 375mg/m<sup>2</sup> i.v. el día 1 del ciclo.

-Ifosfamida: 10 gr/m<sup>2</sup> i.v. en perfusión continua de 72 h. Por tanto: 3.33 gr/m<sup>2</sup>/PC de 24 h, días +1, +2 y +3.

-MESNA: 2 gr/m<sup>2</sup> i.v. en bolo previo a la ifosfamida.

-MESNA: 8 gr/m<sup>2</sup> en perfusión continua de 72 h. Por tanto: 2.6 gr/m<sup>2</sup>/PC 24 h días +1 a +3 en Y con la ifosfamida.

-MESNA: 2 gr/m<sup>2</sup> i.v. en 12 horas tras finalizar ifosfamida (día +4).

-VP-16, etopósido: 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 12 h, días +1, +2 y +3. Dosis total 900 mg/m<sup>2</sup>.

- Pegfilgrastim (6 mg de factor estimulante de colonias granulocíticas pegilado) el día 4 de cada ciclo de quimioterapia por vía subcutánea.
- Tratamiento antiemético + Hiperhidratación y alcalinización: 4000 ml de SF + 100 mEq HCO<sub>3</sub>Na + 20 mEq de ClK en cada 1000 de SF/24h, iniciado 12 horas antes de la ifosfamida.
- La modificación de las dosis de fármacos en este esquema será similar a la empleada tras la administración del esquema MegaCHOP. Si la recuperación hematológica se retrasase más de 1 semana (es decir, más allá del día 28 del ciclo), se reducirán las dosis de ifosfamida y etopósido un 25 % en el siguiente ciclo. Si la recuperación

hematológica se retrasase más de 2 semanas (día 36), se reducirán las dosis de ifosfamida y etopósido un 50% en el siguiente ciclo.

Los pacientes que reciban R-IFE, recibirán además la 6ª, 7ª y 8ª dosis de Rituximab, siempre que sea posible, entre la recuperación del 2º R-IFE y el trasplante autólogo.

Tras los dos ciclos de R-IFE se realizará una nueva evaluación con TAC y PET o PET/TAC y, según la respuesta, los pacientes saldrán del estudio (no obtención de al menos RP) o continuarán con TAPH tras recogida de células progenitoras de sangre periférica (Ver algoritmo de tratamiento)

A lo largo de todo el tratamiento, es recomendable administrar un agente eritropoyético según las guías de la EORTC en caso de que la cifra de hemoglobina descienda a niveles  $\leq 11$  g/dL, para mantener valores de hemoglobina entre 12 y 13 g/dL.

En los pacientes con serología positiva para el virus de la hepatitis B deberán recibir tratamiento con lamivudina

### **3.2.3.- Movilización y Recogida de Células Progenitoras de Sangre Periférica**

La movilización se realizará tras el segundo R-IFE administrando G-CSF 5 mcg/Kg/día desde día + 1 de la QT. Se recomienda monitorizar el nº de células CD 34 + en sangre periférica a partir del día + 10.

La movilización también podría realizarse en fase estable administrando en este caso 10 microgramos /Kg de G-CSF durante 4 días.

El número mínimo de células CD 34+ a recoger será el habitual según los protocolos de cada centro

En caso de no ser posible la extracción de células progenitoras de sangre periférica se permitiría recurrir a la extracción de progenitores de médula ósea (mínimo  $2 \times 10^8$  CMN/Kg ó  $1 \times 10^6$  células CD 34+ /Kg)

### **3.2.4.- Régimen de acondicionamiento (BEAM)**

Consiste en:

-BCNU 300 mg/m<sup>2</sup> i.v. el día -6



- VP-16 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. los días -5 a -2 (Dosis total: 800mg/m<sup>2</sup>)
- Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 12 horas los días -5 a -2. (Dosis total: 1600 mg/m<sup>2</sup>)
- Melfalán: 140 mg/m<sup>2</sup> i.v. el día -1.

### **3.2.5.- Resumen del esquema de tratamiento modificado según los resultados de la PET precoz (PET1)**

La respuesta precoz se evaluará en un plazo máximo de 3 semanas después del tercer ciclo de R-MegaCHOP, mediante PET y TAC o PET/TAC (PET1) y se realizará biopsia de médula ósea si ésta estuviera afectada previamente. Si existiera afectación del tubo digestivo se repetirían las exploraciones que fueron diagnósticas al inicio.

#### **1. Pacientes con PET o PET/TAC negativo**

Se considerarán en Remisión Completa. Los pacientes recibirán 3 ciclos más de R-MegaCHOP en las mismas condiciones que los ciclos previos, administrándose el 4º ciclo a las tres semanas del 3º siempre que esto fuera posible.

#### **2. Pacientes con PET o PET/TAC Positiva**

Se considerarán en Remisión Parcial (RP), Enfermedad Estable (EE) o Enfermedad Progresiva (EP) según los criterios de respuesta que se especifican más adelante. En este caso los pacientes recibirán tratamiento de rescate con 2 ciclos de R-IFE y tres dosis posteriores, si fuera posible, de Rituximab. Estos pacientes serán evaluados con una PET (PET2) antes del TAPH y se seguirán los siguientes pasos:

- **Pacientes con PET2 Positiva y menos de RP por TAC:** EE o EP. Saldrán del estudio por considerarse refractarios.
- **Pacientes con PET2 negativa (RC) o con PET2 positiva pero con criterios de RP por la TAC.** Serán sometidos a TAPH tras acondicionamiento con el esquema BEAM.

### **3.3.- Metodología PET**

Se utilizarán los equipos locales de los centros participantes, bien equipos PET dedicados (es necesaria una TAC previa diagnóstica) o equipos híbridos PET/TAC. A todos los pacientes se les realizará una PET basal (PET0). El resto de estudios dentro del ensayo (PET1 o

precoz, PET2 o pre TAPH y PET3 o final) se realizarán a ser posible con el mismo equipo que al diagnóstico.

En cada centro participante las imágenes serán valoradas por un Médico Nuclear experto, y en el caso de los equipos PET dedicados, es necesaria la colaboración de un Radiólogo para la interpretación conjunta de la TAC. La corrección de atenuación en este caso se realizará con fuentes de <sup>68</sup>Germanio.

### **3.3.1.- Preparación de los pacientes**

La preparación previa del paciente seguirá las recomendaciones estándar que son: ayunas de 4-6 horas previas a la exploración, hidratación adecuada y glucemias < 150 (si fuera preciso se haría control de glucemia con insulina de acción rápida hasta lograr niveles dentro de la normalidad).

Previo a la prueba se administrará un relajante muscular.

Respecto a los intervalos de tiempo para la realización de las PET (inicial, intratratamiento y final) se respetarán los tiempos aconsejados para disminuir los falsos positivos:

- Cirugía >1mes.
- Quimioterapia >2-3 semanas.
- Radioterapia >3 meses.

### **3.3.2.- Adquisición de las imágenes**

La adquisición de imágenes se hará según el protocolo general, iniciándose a los 60 minutos después de la dosis inyectada de <sup>18</sup>F-FDG ajustada al peso (5 MBq/Kg). Se adquirirán primero las imágenes de la TAC desde la base del cráneo hasta mitad de fémur seguidas de la adquisición PET, en 2 o 3 dimensiones dependiendo del equipo, desde la mitad del fémur hasta la cabeza. La TAC se realizará para corrección por atenuación y para la localización de las lesiones. Las imágenes, tanto atenuadas como no, estarán disponibles para la interpretación de los estudios.

### 3.3.3.- Interpretación de las imágenes

Las imágenes serán valoradas localmente por un médico nuclear experto y serán interpretadas de forma cualitativa de una manera similar a la descrita por el International Harmonized Project (Juweid et al, 2007), con valor dicotómico, “positivo” (captación difusa o focal de  $^{18}\text{F}$ -FDG mayor que el entorno en una localización incompatible con la anatomía normal, sin un valor estandarizado específico de corte) o “negativo” (no evidencia de malignidad). La valoración de las imágenes seguirá el mismo método en cualquiera de las PET realizadas (PET1, PET2 y PET3).

### 3.3.4.- Revisión Centralizada de la PET/TAC

Retrospectivamente, se realizará una revisión centralizada de las imágenes de la PET precoz (PET1) y la PET final (PET3) por un Médico Nuclear experto. Se realizará además una valoración de las imágenes iniciales (PET0) de forma estándar, con documentación del  $\text{SUV}_{\text{max}}$  inicial.

La valoración centralizada se realizará sobre estudios adquiridos en equipos híbridos PET/TAC y se dispondrá en todos los casos de imágenes tanto corregidas como no corregidas.

El resultado de la revisión centralizada de la PET precoz no influirá en el tratamiento, al realizarse de forma retrospectiva.

#### 1) Interpretación de la PET precoz

En el caso de la PET1, la valoración de las imágenes se hará tanto de forma visual cualitativa como de forma semicuantitativa.

En la **interpretación visual** se seguirá la escala de 5 puntos de Deauville:

1. No captación.
2. Captación  $\leq$  mediastino.
3. Captación  $\geq$  mediastino  $\leq$  hígado.
4. Captación moderadamente mayor que el hígado en cualquier lugar.
5. Captación marcadamente aumentada en cualquier lugar o aparición de nuevos lugares de captación.

Los casos con valoración del 1 al 3 serán considerados negativos mientras que los casos con valoración 4 o 5 serán considerados positivos

Para el **análisis semicuantitativo**, se calculará el valor del SUV (“standard uptake value”) sobre cada una de las lesiones hipermetabólicas de la PET0 al diagnóstico; El valor  $SUV_{max}$  se considerará el del lugar de mayor intensidad de captación. En el caso de la PET1, el  $SUV_{max}$  se medirá igualmente en el lugar de máxima captación, aunque éste fuera diferente del lugar de  $SUV_{max}$  inicial de la PET0.

Si en la PET1 precoz ya no había captación anormal, el  $SUV_{max}$  se medirá en el área donde la captación fue mayor en la PET0. Esto permitirá calcular la reducción del  $SUV_{max}$  ( $\Delta SUV$ ) desde el inicio hasta la mitad del tratamiento, con la siguiente fórmula:

$$\text{Reducción de } SUV_{max} (\%) = 100 \times \frac{(SUV_{max} \text{ PET0} - SUV_{max} \text{ PET1})}{SUV_{max} \text{ PET0}}$$

El resultado se considera negativo si la reducción del  $SUV_{max}$  fue mayor del 66%, de acuerdo con lo publicado por el grupo francés (Casanovas et al, 2011; Itti et al, 2009).

## 2) Interpretación de la PET final

El análisis centralizado de la PET final se realizará utilizando los criterios IHP

### 3.4.- Revisión centralizada Inmunohistopatológica

Se realizará una revisión centralizada de la histología al diagnóstico por 2 anatomopatólogos expertos. Los análisis se harán sobre muestras en parafina fijadas con formaldehído. Los casos se clasificarán según la clasificación OMS 2008 (Swerdlow et al, 2008). Las tinciones inmunohistoquímicas se harán de forma automatizada con métodos validados y los casos de LBDCG se clasificarán en ABC o CG según los algoritmos establecidos de Hans, Choi y Visco-Young (Hans et al, 2004; Choi et al, 2009; Visco et al, 2012). Se determinarán también la expresión de MYC y BCL2 por IH.

Se realizará un análisis FISH sobre secciones de muestras en parafina, siguiendo los protocolos convencionales con sondas DNA frente a *BCL2*, *BCL6* y *MYC*.

### **3.5.- Criterios de Respuesta y Supervivencia**

#### **3.5.1.- Criterios de Respuesta al Tratamiento**

Se utilizarán los criterios expuestos en el International Harmonized Project (IHP)<sup>(Juweid et al, 2007)</sup>:

**Remisión Completa (RC):** Desaparición de la evidencia de enfermedad;

a) Si PET + previo: las adenopatías son negativas (no captación), se permiten de cualquier tamaño.

b) PET avidéz variable o negativa o desconocida: la valoración de las masas se hará según TAC (tamaño <1.5 cm en su diámetro mayor si eran previamente mayores de 1.5 cm y si al diagnóstico eran entre 1.1-1.5 cm se considerarán negativas tras tratamiento si han regresado a menores de 1 cm en su eje más corto).

Bazo e hígado no palpables, con desaparición de nódulos en bazo/hígado.

Desaparición del infiltrado en la biopsia ósea; Si este era indefinido por citología al diagnóstico, debe ser negativo por inmunohistoquímica.

**Respuesta Parcial (RP):**

Regresión de las masas y no aparición de nuevas lesiones.

Según TAC: Descenso  $\geq 50\%$  en la suma del producto de los diámetros (SPD) de las 6 lesiones mayores dominantes. No aumento del tamaño de otros nódulos.

a) Si PET + al diagnóstico: se mantiene positivo en cualquiera de los lugares previamente afectados.

b) PET avidéz variable o negativa al diagnóstico: masas según TAC.

No incremento del tamaño de bazo o hígado y descenso de SPD mayor o igual al 50% en caso de existir nódulos.

Es irrelevante la situación de la médula ósea si era positiva antes de tratamiento.

**Enfermedad Estable (EE):**

No criterios de RC ni RP. No progresión.

a) Si PET + al diagnóstico: es + en los sitios iniciales y no nuevos sitios en PET ni TAC.

b) PET avididad variable o - al diagnóstico: No cambios en las lesiones previas en TAC.

**Recaída/Progresión:**

Nuevas lesiones mayores de 1.5 cm en cualquier eje durante o al final del tratamiento aunque otras lesiones hayan regresado o incremento  $\geq 50\%$  en la SPD de las lesiones existentes desde el nadir o de los nódulos mayores de 1 cm.

Incremento del 50% desde el nadir de SPD de cualquiera de las lesiones previas en bazo o hígado.

Afectación nueva o recurrente en médula ósea.

**3.5.2.- Criterios de Valoración de Supervivencia** <sup>(Cheson 2007)</sup>

**Supervivencia global (SG):** se define como el tiempo que transcurre entre el diagnóstico de LBDCG (inclusión en el ensayo clínico) y la muerte por cualquier causa o el último control disponible en el caso de no fallecimiento. Este parámetro debe incluir a todos los pacientes incluidos incluso aquellos que no cumplieran los criterios de elegibilidad y en un momento dado se consideraron incluidos (análisis por intención de tratar).

**Supervivencia libre de progresión (SLP):** Se define como el intervalo de tiempo entre la entrada del paciente en el ensayo hasta progresión del linfoma o la muerte por cualquier causa.

**Causas de fallecimiento:**

Las causas de fallecimiento se recogieron de la siguiente forma:

- Linfoma.
- Complicaciones del tratamiento (incluidas las infecciones secundarias a la neutropenia o inmunosupresión).
- Enfermedad intercurrente.
- Segunda neoplasia (Documentada la histología)
- Accidental.

### **3.6.- Valoración de la Toxicidad**

La toxicidad aparecida durante cualquier fase del tratamiento se clasificará según la escala del Instituto Nacional del Cáncer (CTC, versión 3.0 del NCI):

<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctcnew.html>

### **3.7.- Consideraciones Estadísticas**

#### **3.7.1.- Cálculo del tamaño muestral**

Hemos tomado como referencia el ensayo previo con MegaCHOP (sin Rituximab), del grupo GELTAMO realizado en una población similar <sup>(Arranz et al, 2008)</sup>. Se espera incrementar el porcentaje de RC tras los 3 primeros ciclos de R-Mega-CHOP en un 10-15%, con un aumento similar tras el R-IFE, lo que supondría una ventaja en la SG y en la SLP del 10-15%. Teniendo en cuenta que con los resultados del ensayo previo <sup>(Arranz et al, 2008)</sup> se obtuvo una SLP a los tres años del 68%, se esperará incrementarla hasta un 78-83%. Así, el tamaño de la muestra se calcula considerando los pacientes necesarios para encontrar, con la nueva estrategia, un aumento a los 3 años de entre un 10 y un 15% en la SLP, significativo al 5% en una prueba bilateral y con una potencia del 80%. Por el tipo de variable principal (supervivencia) es importante considerar el número de pacientes que se pierden por abandono durante el estudio ya que tales pacientes son considerados en los análisis como censurados al no presentarse el evento. Así el número de pacientes necesario para detectar un aumento de al menos un 11%, considerando un 10% de abandonos, es de 125 pacientes en cada rama de tratamiento, siendo el total de 250 pacientes.

#### **3.7.2.- Población de estudio**

El análisis se hará por intención de tratar (Intention to treat, ITT). La población que se analizará estará integrada por aquellos pacientes que cumplan criterios de selección y que hayan sido expuestos al menos a un ciclo de tratamiento, independientemente de la presencia de desviaciones al protocolo o de su retirada del estudio.

Para cada paciente, el periodo de análisis comenzará el día que se registra al paciente (Día 0), que debe ser posterior a la obtención del consentimiento informado y anterior a la administración del primer ciclo de R-MegaCHOP.

### **3.7.3.- Variables en estudio**

La variable principal de valoración es la supervivencia libre de progresión (SLP) a los 3 años.

Las variables secundarias serán las siguientes:

- Supervivencia global (SG) a los tres años.
- Tasa de respuesta global (RG), remisión completa (RC) y respuesta parcial (RP).
- Proporción de sujetos que reciben todas las dosis de quimioterapia planificadas en el tiempo previsto.
- Proporción de ciclos de quimioterapia administrados en las dosis planificadas y en el tiempo previsto.
- Factores predictivos de respuesta y de supervivencia. Se incluirán en el análisis: edad, sexo, estadio de Ann Arbor, ECOG, presencia de síntomas B, enfermedad voluminosa (> 10 cm de diámetro máximo), afectación extra nodal, número de localizaciones extra nodales, afectación de médula ósea, IPI y a-IPI, LDH,  $\beta$ 2-microglobulina, presencia de anemia e hipoalbuminemia e histología.
- Variables de seguridad en todos los ciclos, específicamente: porcentaje de pacientes que presentan neutropenia febril, porcentaje de pacientes que han presentado alguna infección y porcentaje de pacientes que presentan otras toxicidades.
- Sensibilidad y especificidad de las pruebas PET y TAC y capacidad predictiva de progresión de la enfermedad.

### **3.7.4.- Análisis estadístico**

Todas las variables se describirán en la serie global y en cada rama de tratamiento mediante estadísticos resumen como media, desviación estándar, mínimo, mediana y máximo en el caso de variables continuas y mediante frecuencias absolutas y porcentajes en el caso de variables categóricas.



Las variables de supervivencia, SG y SLP se estimarán por el método de Kaplan-Meier y se compararán con el test log-rank. Las medianas de todos los tiempos hasta el evento se estimarán mediante intervalos de confianza del 95%. Las variables con una posible asociación con la SLP y SG ( $p < 0,1$ ) se incluirán en el análisis multivariante (regresión de Cox).

Los factores pronósticos de respuesta, se analizarán usando el test de Chi2 y los modelos de regresión logística (modelos hacia delante de selección de variables). Las diferencias entre los resultados en los test comparativos se considerarán significativas si el p-valor es menor de 0.05.

Las sensibilidades y especificidades de las pruebas PET y TAC se compararán mediante intervalos de confianza del 95% y con la prueba de McNemar.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 15.0. Chicago, SPSS Inc

## **RESULTADOS**

## 4. RESULTADOS

### 4.1.- Pacientes

En este ensayo clínico han participado 20 Hospitales del grupo GELTAMO (Tabla 16). Se registraron 73 pacientes entre agosto de 2007 y diciembre de 2009. De estos pacientes, dos no fueron incluidos en el ensayo por no cumplir los criterios de inclusión (1 paciente con  $\alpha$ -IPI=1 y  $\beta$ 2 microglobulina normal y otro por confirmarse linfoma T). De los 71 pacientes incluidos, 90% eran histológicamente Linfoma Difuso de Célula Grande B y 10% Linfoma Folicular grado 3B. Las características de los pacientes están detalladas en la tabla 17.

Tabla 16. Hospitales participantes en el Ensayo Clínico

Hospital del Grupo GELTAMO	Investigador Principal	Pacientes incluidos
Hospital Clínico Universitario de Salamanca (Salamanca)	Dra. Caballero	15
Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)	Dra. Marín-Niebla	8
Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona)	Dr. Panizo	7
Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid)	Dr. Grande	5
Hospital Marqués de Valdecilla (Santander)	Dr. Conde	4
Hospital Universitario de Santiago de Compostela (Santiago)	Dr. Bello	4
Hospital Son Llàtzer (Palma de Mallorca)	Dr. Bargay	3
ICO- Hospital Duran i Reynals (L'Hospitalet de Llobregat)	Dra. González-Barca	3
Hospital Universitario de La Princesa (Madrid)	Dra. Arranz	3
Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia)	Dra. Pérez	3
Hospital Universitario de Canarias (Santa Cruz de Tenerife)	Dr. Hernández	3
Hospital Universitario La Paz (Madrid)	Dr. Canales	2
Hospital Universitario de Jerez (Jerez de la Frontera)	Dra. Ramírez	2
Hospital del Mar (Barcelona)	Dr. Salar	2
Hospital Virgen de la Concha (Zamora)	Dr. Martín	2
Hospital Lozano Blesa (Zaragoza)	Dr. Palomera	1
Hospital Nuestra Señora de Sonsoles (Ávila)	Dr. Bárez	1
Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia)	Dr. Moraleda	1
Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid)	Dra. Peñarrubia	1
Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca)	Dr. Fuster	1

Tabla 17. Características de los pacientes del grupo global

	n= 71 (%)
Mediana edad años (rango)	54 (25-69)
Sexo (Hombre/Mujer)	43 (61%) / 28 (39%)
Histología: LBDCG / LF 3B	64 (90%) / 7 (10%)
LDH elevada	52 (73%)
Anemia	38 (56%)
Beta2 microglobulina elevada	33 (48%)
PCR Elevada	31 (65%)
Albúmina Disminuida	26 (41%)
Afectación Extranodal	62 (87%)
Nº Áreas extranodales: 0-1 / ≥2	34 (48%) / 37 (52%)
Enf. voluminosa >10cm	27 (38%)
Afectación médula ósea	15 (23%) *
Síntomas B	35 (49%)
ECOG: < 2 / ≥2	35 (49%) / 36 (51%)
Estadio Ann Arbor: III / IV	20 (28%) / 51 (72%)
a-IPI: 1 / 2 / 3	5 (7%) / 44 (62%) / 22 (31%)
Tecnología PET/TAC	63 (89%)
Tecnología PET dedicado	8 (11%)

\* En 4 pacientes no se evaluó la Médula Ósea

#### Revisión Histológica Centralizada

	n= 39 (%)
Confirmación Histología	38 (97%)
<b>CG/No-CG (IH)</b>	
V-Y (n=37)	14 (38%) / 23 (62%)
CHOI (n=38)	18 (47%) / 20 (53%)
HANS (n=38)	12 (32%) / 26 (68%)
<b>FISH Positivo</b>	
<i>BCL2</i> (n=27)	5 (18%)
<i>BCL6</i> (n=26)	12 (46%)
<i>MYC</i> (n=30)	2 (7%)

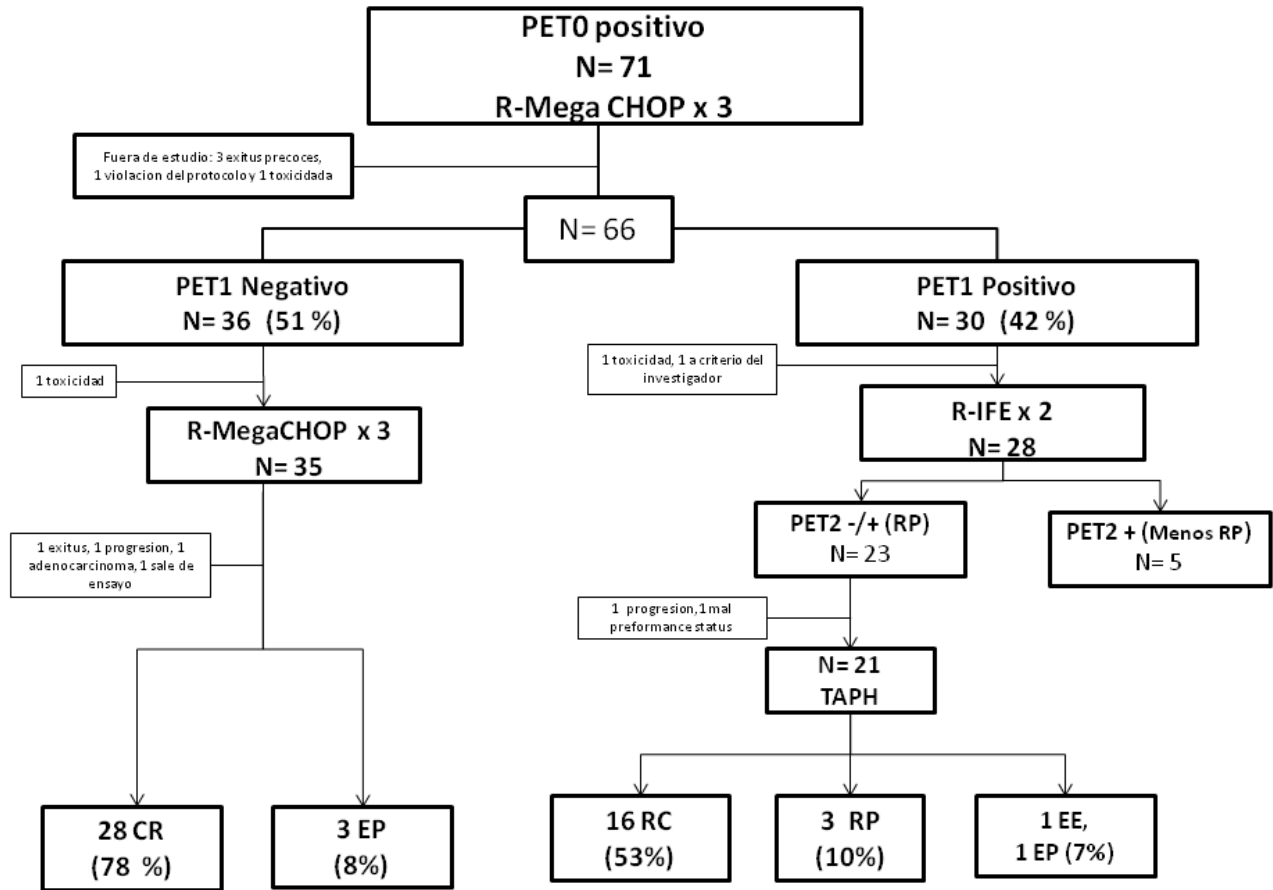
#### **4.2.- Resultados de acuerdo a la evaluación de la PET precoz**

Según los criterios de inclusión todos los pacientes tenían PET basal positivo, en 63 pacientes (89%), se realizó PET/TAC y en 8 pacientes (11%) se realizó PET dedicado y TAC tanto al diagnóstico como en el seguimiento.

5 pacientes del total que iniciaron tratamiento (71 pacientes), no pudieron ser reevaluados precozmente con PET por diversas razones: 3 pacientes fallecieron de forma temprana (1 por sepsis y fallo multiorgánico, 1 por aspergilosis pulmonar y 1 paciente por progresión del linfoma), 1 paciente salió del protocolo por violación mayor del mismo y otro paciente salió por toxicidad severa al tratamiento (toxicidad intestinal severa).

De los 66 pacientes que fueron evaluados de forma precoz, 36 pacientes tuvieron PET1 negativo (55%) y 30 mostraron un resultado positivo en la PET1 (45%) según la valoración de las imágenes hecha por los Servicios de Medicina Nuclear locales; Los pacientes fueron asignados a recibir tratamiento con R-MegaCHOP si la PET1 fue considerada negativa o a ser intensificados con R-IFE y TASPE si la PET1 fue positiva. 21 (70 %) pacientes del grupo PET1 positivos fueron trasplantados (Figura 2)

**Figura 2: Cumplimiento del tratamiento y respuesta alcanzada**



En el análisis univariante no encontramos ningún factor pronóstico con influencia significativa sobre la tasa de RC precoz como se muestra en la tabla 18

**Tabla 18. Análisis univariante de la respuesta precoz**

<b>Factor</b>	<b>Remisión completa tras PET1 (35 Pac, 49.3%)</b>	<b>No Remisión completa tras PET1 (28 Pac, 39.4%)</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>			
>60 / <60	29 (57%) / 6 (50%)	22 (43%) / 6 (50%)	0,67
<b>Sexo</b>			
Mujer / Hombre	14 (58%) / 21 (54%)	10 (42%) / 18 (46%)	0,72
<b>LDH</b>			
Elevada / Normal	27 (57%) / 8 (50%)	20 (43%) / 8 (50%)	0,6
<b>Anemia</b>			
Si / No	19 (58%) / 14 (52%)	14 (42%) / 13 (48%)	0,66
<b>B2 microglobulina</b>			
Elevada / Normal	16 (55%) / 18 (56%)	13 (45%) / 14 (44%)	0,93
<b>PCR</b>			
Elevada / Normal	12 (48%) / 8 (53%)	13 (52%) / 7 (47%)	0,74
<b>Albúmina</b>			
Disminuida / Normal	15 (63%) / 16 (48%)	8 (37%) / 17 (52%)	0,22
<b>Afectación extranodal</b>			
Si / No	29 (54%) / 6 (67%)	25 (46%) / 3 (33%)	0,46
<b>Nº Áreas extranodales</b>			
0-1 / ≥2	21 (64%) / 14 (45%)	11 (36%) / 17 (55%)	0,1
<b>Enf. voluminosa &gt;10 cm</b>			
Si / No	13 (50%) / 22 (58%)	13 (50%) / 15 (42%)	0,45
<b>Afectación Médula ósea</b>			
Si / No	7 (47%) / 26 (62%)	8 (53%) / 16 (38%)	0,3
<b>Síntomas B</b>			
Si / No	18 (60%) / 17 (52%)	12 (40%) / 16 (48%)	0,49
<b>ECOG</b>			
0-1 / ≥2	17 (55%) / 18 (56%)	14 (45%) / 14 (44%)	0,91
<b>Ann-Arbor</b>			
III / IV	11 (61%) / 24 (53%)	7 (39%) / 21 (47%)	0,57
<b>a-IPI</b>			
1-2 / >2	23 (53%) / 12 (60%)	20 (47%) / 8 (40%)	0,63

#### 4.3.- Resultados de acuerdo a la evaluación de la PET final

En cuanto a la respuesta final al tratamiento en la serie global, 44 pacientes (62%) alcanzaron RC y 3 pacientes (4%) RP. 13 pacientes (18%) no respondieron o progresaron y 11 (16%) no pudieron ser evaluados por diferentes causas (Figura 2). Como se muestra en la Tabla 19, los pacientes que alcanzaron RC según la PET precoz (Grupo R-MegaCHOP) tuvieron una mayor tasa de RC al final del tratamiento que los pacientes que estaban en RP en la PET precoz (Grupo R-IFE/TAPH) (78% vs 53%, respectivamente), pero la diferencia no alcanzó significación estadística. En el análisis univariante no encontramos ningún otro factor pronóstico con influencia significativa sobre la tasa de RC final (tabla 20)

Tabla 19: Respuesta al final del tratamiento en base a la PET precoz (PET1)

Respuesta	PET precoz negativo N=36	PET precoz positivo N=30	Grupo Total N=71
Remisión Completa	28 (78%)	16 (53%)	44 (62%)
Respuesta Parcial	0 (0%)	3 (10%)	3 (4%)
Respuesta Global	28 (78%)	19 (63%)	47 (66%)
No respuesta/Progresión	3 (8%)	7 (23%)	13(18%)
No evaluables	5 (14%)	4 (14%)	11(16%)



Tabla 20. Factores que influyen en la tasa de Remisiones Completas al finalizar el tratamiento

Factor	Remisión completa (43 Pac, 83 %)	No Remisión Completa (9 Pac, 17%)	p
<b>Rama de tratamiento</b>			
R-MegaCHOP / R-IFE	27 (87%) / 16 (76%)	4 (13%) / 5 (24%)	0,31
<b>Edad</b>			
<60 / >60	35 (79%) / 8 (100%)	9 (21%) / 0 (0%)	0,16
<b>Sexo</b>			
Mujeres / Hombres	18 (90%) / 25 (78%)	2 (10%) / 7(22%)	0,27
<b>LDH</b>			
Elevada / Normal	32 (84%) / 11 (79%)	6 (16%) / 3 (21%)	0,63
<b>Anemia</b>			
Si / No	23 (82%) / 19 (83%)	5 (18%) / 4 (17%)	0,96
<b>B2 microglobulina</b>			
Elevada / Normal	22 (85%) / 21 (81%)	4 (15%) / 5 (19%)	0,71
<b>PCR</b>			
Elevada /Normal	16 (76%) / 9 (82%)	5 (24%) / 2 (18%)	0,71
<b>Albúmina</b>			
Disminuida / Normal	16 (89%) / 24 (80%)	2 (11%) / 6 (20%)	0,42
<b>Afectación extranodal</b>			
Si / No	36 (82%) / 7 (88%)	8 (18%) / 1 (12%)	0,69
<b>Nº Áreas extranodales</b>			
0-1 / ≥2	19 (73%) / 24 (92%)	7 (37%) / 2 (8%)	0,07
<b>Enf voluminosa &gt;10 cm</b>			
Si / No	19 (76%) / 24 (89%)	6 (24%) / 3 (11%)	0,22
<b>Afectación Médula ósea</b>			
Si / No	11 (85%) / 28 (82%)	2 (15%) / 6 (18%)	0,85
<b>Síntomas B</b>			
Si / No	22 (92%) / 21 (75%)	2 (8%) / 7 (25%)	0,11
<b>ECOG</b>			
0-1 / ≥2	21 (81%) / 22 (85%)	5 (19%) / 4 (15%)	0,71
<b>Ann-Arbor</b>			
III / IV	12 (71%) / 31 (89%)	5 (29%) / 4 (11%)	0,1
<b>a-IPI</b>			
1-2 / >2	30 (83%) / 13 (81%)	6 (17%) / 3 (19%)	0,85

#### **4.4.- Resultados del Trasplante de progenitores de sangre periférica**

Se realizó la recogida de células progenitoras de sangre periférica en 21 pacientes tras recibir el segundo ciclo R-IFE, según el protocolo. En un paciente fue necesario realizar dos procesos de movilización para una recogida adecuada de progenitores; en el resto (20 pacientes) fue suficiente con un único procedimiento. La mediana de células CD 34+ recogidas fue  $7,1 \times 10^6/\text{Kg}$  (rango 1,66-39).

Tras la PET2 y previo al TAPH, 10 pacientes estaban en RC (PET2 negativa) y 11 pacientes estaban en RP (PET2 positiva).

Todos los pacientes recibieron BEAM como acondicionamiento del trasplante.

Durante el procedimiento del trasplante no hubo ninguna incidencia significativa y todos los pacientes injertaron. El injerto de neutrófilos (neutrófilos  $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ ) y de plaquetas ( $> 20 \times 10^9/\text{L}$ ) se alcanzó en una mediana de 13 días (rango 9-31) y 17 días (rango 7-43) respectivamente.

Tras el trasplante, 16 pacientes (53%) estaban en RC, 3 pacientes en RP (10%), 1 paciente permaneció con Enfermedad Estable y 1 paciente presentó progresión de la enfermedad (Figura 2).

#### **4.5.- Análisis de la supervivencia.**

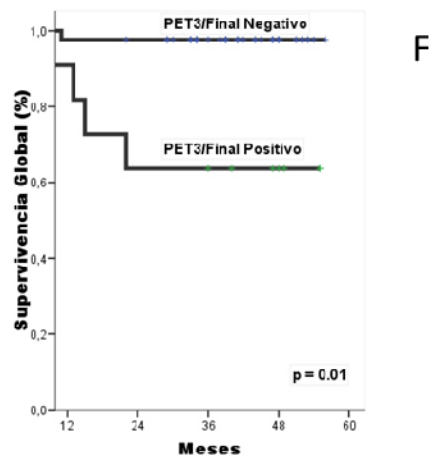
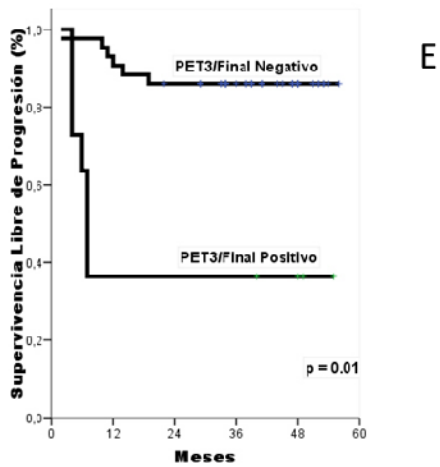
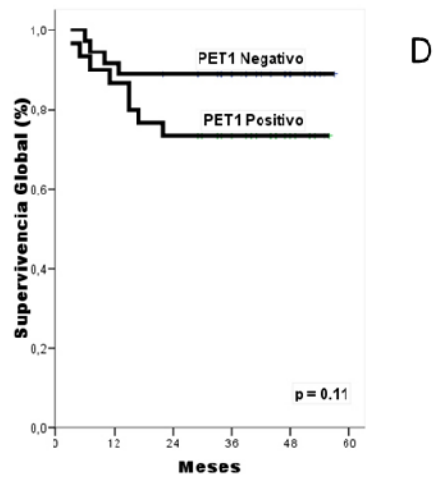
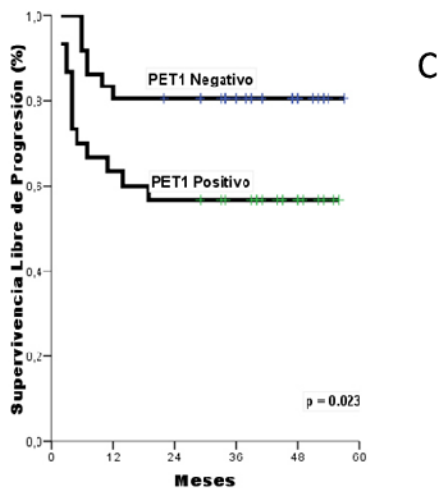
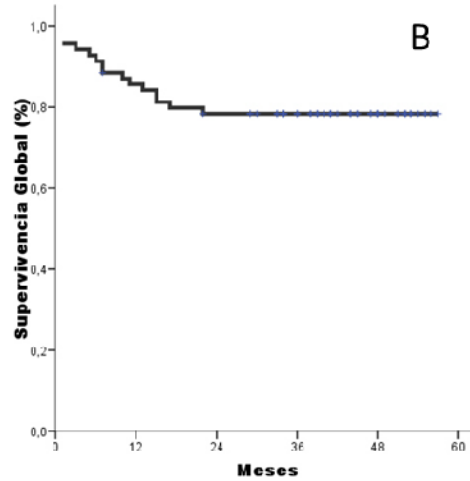
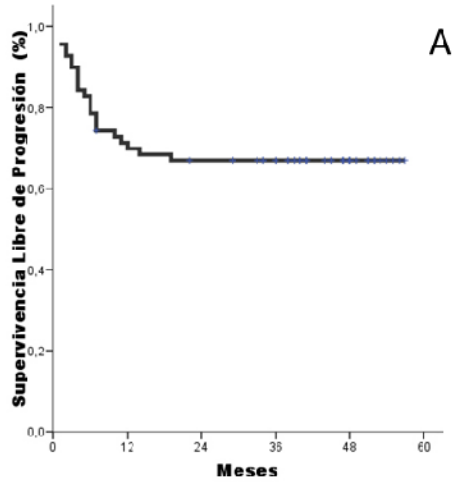
Con una mediana de seguimiento de 42,8 meses (rango 7,2- 58,4), la SLP y la SG estimadas a 3 años fueron de 67% y 78%, respectivamente para la serie global (Figura 3): 15 pacientes fallecieron, 11 de ellos por progresión de la enfermedad, 2 por la toxicidad del tratamiento (1 aspergilosis pulmonar y 1 por fallo hepático agudo y sepsis) y 2 pacientes por otras causas (1 fallo hepático en paciente con VHB positivo y 1 paciente por fallo multiorgánico).

Los pacientes que alcanzaron RC precoz, es decir con PET1 negativo (Grupo R-MegaCHOP), tuvieron mejor SLP (81% vs 57%,  $p=0.023$ ) y SG (89% vs 73%,  $p= 0.11$ ) estimada a los tres años, que los pacientes que estaban en RP tras la PET precoz (Grupo R-IFE/TAPH), con diferencias estadísticamente significativas para la SLP pero no para la SG (Tabla 21, Figura 3).

Tabla 21. Análisis univariante de la SLP y SG estimadas a 3 años

Factor	Supervivencia Libre de Progresión (%)	p	Supervivencia Global (%)	p
<b>Grupo de Tratamiento</b>				
R-MegaCHOP / R-IFE	80 / 57	0.034	89 / 75	0.18
<b>PET1 precoz</b>				
Negativo / Positivo	81 / 57	0.023	89 / 73	0.11
<b>PET Final</b>				
Negativo / Positivo	86 / 44	0.01	98 / 67	0.01
<b>Edad</b>				
<55 / >55	80 / 54	0.019	91 / 66	0.09
<b>LDH</b>				
Elevada / Normal	67 / 67	1	75 / 89	0.23
<b>Anemia</b>				
Si / No	65 / 73	0.43	73 / 90	0.08
<b>B2 microglobulina</b>				
Elevada / Normal	78 / 61	0.14	84 / 79	0.46
<b>Albúmina</b>				
Disminuida / Normal	61 / 73	0.31	73 / 86	0.15
<b>Afectación Extranodal</b>				
Si / No	67 / 67	0.97	77 / 89	0.42
<b>Nº Áreas extranodales</b>				
0-1 / ≥2	62 / 72	0.39	76 / 81	0.74
<b>Enf. Voluminosa &gt;10 cm</b>				
Si / No	74 / 63	0.27	81 / 77	0.56
<b>Afectación Médula ósea</b>				
Si / No	62 / 70	0.65	81 / 81	0.95
<b>Síntomas B</b>				
Si / No	59 / 75	0.13	73 / 83	0.29
<b>ECOG</b>				
0-1 / ≥2	73 / 71	0.24	79 / 78	0.81
<b>Ann-Arbor</b>				
III / IV	70 / 66	0.71	85 / 76	0.39
<b>a-IPI</b>				
1-2 / >2	68 / 64	0.57	81 / 73	0.43

Figura 3: SLP y SG de la serie global (A y B), según el resultado de la PET1 precoz (C y D) y según el resultado de la PET3 final (E y F).



En cuanto a la influencia de otros factores pronósticos sobre la supervivencia, la edad > 55 años tuvo una influencia negativa sobre la SLP. Como se muestra en la tabla 21, no se halló ningún otro factor pronóstico con influencia significativa sobre la SLP o la SG.

En el análisis multivariante, el único factor con influencia negativa independiente sobre la SLP fue la PET precoz positiva (Riesgo Relativo 2,6; 95% IC 1,02-6,65,  $p= 0.044$ ). No se encontró ningún factor con influencia estadísticamente significativa sobre la SG.

También realizamos un “landmark” análisis de los pacientes que fueron evaluados con PET final (52 pacientes) tras 6 ciclos de R-MegaCHOP o tras R-IFE/TAPH. En este subgrupo de pacientes, la PET3 o final positiva fue el único pronóstico con influencia independiente tanto para la SLP (riesgo relativo 5,94; 95% IC 1,78-19,7,  $p= 0.04$ ) como para la SG (riesgo relativo 16,03; 95% IC 1,66-154,2,  $p= 0.016$ ). Así, la SLP y la SG estimadas a los 3 años en los pacientes con PET negativa final fueron del 86% y 98% respectivamente, mientras que en los pacientes con PET final positiva fueron del 44% y 67% respectivamente (Tabla 21, Figura 3).

#### **4.6.- Valores predictivos de la PET1 precoz**

Los valores predictivos (VPP y VPN) de la PET1 fueron:

- 1) En cuanto a progresión/ fallecimiento, el valor predictivo negativo fue del 83% en (30 de 36 pacientes con PET1 negativos se mantenían en RC) y el valor predictivo positivo fue del 37% (11 de 30 pacientes PET1 positivo progresaron).
- 2) La capacidad de la PET1 de pronosticar la PET3, es decir de pronosticar el resultado final, fue como sigue: la PET1 negativa tuvo un valor predictivo negativo para la respuesta final de 90% (28 de los 31 pacientes PET1 negativos se mantenían en RC) y el valor predictivo positivo fue 24% (16 de 21 pacientes con PET1 positivo alcanzaron RC); En este análisis, la PET1 no fue predictiva de la PET3 o respuesta final ( $p>0.1$ ).

#### **4.7.- Revisión Centralizada de la PET/TAC**

En 51 pacientes (72% del total de los pacientes) se obtuvieron imágenes anonimizadas en formato DICOM, realizándose una revisión retrospectiva centralizada de PET0, PET1 y PET3 (basal, precoz y final) por un Médico Nuclear experto. Sólo se revisaron estudios de PET/TAC y no de PET dedicada. No se pudo realizar la revisión centralizada en 15 pacientes de los 66

evaluados precozmente por la no disponibilidad de las imágenes en 8 pacientes y por ser PET dedicada en 7 pacientes. Las características de estos pacientes se resumen en la Tabla 22.

Los criterios que se utilizaron para la evaluación de las imágenes de la PET precoz fueron los criterios de Deauville (cualitativos) y  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  entre PET0 y PET1 semicuantitativos.

Se siguieron los criterios IHP para la valoración de la PET3.

**Tabla 22. Características de los pacientes a los que se realizó revisión centralizada de las PET/TACs**

	<b>n= 51 (%)</b>
<b>Mediana edad (rango)</b>	51 (25-69)
<b>Sexo (Hombre/Mujer)</b>	29 (57%) / 22 (43%)
<b>Histología: LBDCG / LF 3B</b>	45 (88%) / 6 (12%)
<b>LDH elevada</b>	37 (73%)
<b>Anemia</b>	25 (49%)
<b>Beta2 m. elevada</b>	22 (43%)
<b>Albúmina disminuida</b>	17 (33%)
<b>Nº Áreas extranodales: 0-1 / ≥2</b>	21 (41%) / 30 (59%)
<b>Enf. voluminosa &gt;10cm</b>	18 (35%)
<b>Afectación médula ósea</b>	15 (52%)
<b>Síntomas B</b>	23 (45%)
<b>ECOG: &lt; 2 / ≥2</b>	24 (47%)
<b>Estadio Ann Arbor: III / IV</b>	14 (28%) / 37 (72%)
<b>a-IPI: 1 / 2 / 3</b>	4 (8%) / 14 (27%) / 33 (65%)

**Características histológicas de los pacientes a los que se realizó revisión centralizada de la PET/TC**

	<b>n= 29 (%)</b>
<b>GCB/nonGC (Visco Young)</b>	11 (52%) / 18 (35%)
<b>GCB/ABC (Choi)</b>	16 (55%) / 13 (45%)
<b>GCB/nonGC (Hans)</b>	10 (34%) / 19 (66%)
<b>FISH positivo</b>	
<i>MYC</i> (n=23)	0 (0%)
<i>BCL2</i> (n=22)	4 (18%)
<i>BCL6</i> (n=20)	10 (50%)

#### 4.7.1. Evaluación de la PET0/PET1 (Resultados de evaluación precoz)

La PET precoz (PET1) fue negativa en el análisis visual en 30 pacientes (59%) y positiva en 21 (41%). Siguiendo los criterios semicuantitativos, la PET1 fue negativa en 42 pacientes (82%) y positiva en 9 (18%).

Observamos resultados discordantes entre la valoración local y la centralizada con el análisis visual en 9 pacientes (6 pacientes PET1+ cambiaron a negativo en el análisis centralizado usando la escala de 5 puntos). Respecto a la valoración centralizada semicuantitativa, evidenciamos resultados discordantes en 19 pacientes (17 pacientes PET1+ en el análisis local cambiaron a negativos). La concordancia entre la valoración local y la centralizada-visual (Deauville) fue buena, con un índice Kappa =0,64 y  $p < 0,01$ . Sin embargo la concordancia entre la valoración local y la centralizada-semicuantitativa fue débil, con un índice Kappa = 0,23 y  $p = 0,04$ . Tabla 23.

**Tabla 23. Concordancia entre la valoración local y la centralizada de la PET precoz (PET1)**

Revisión centralizada visual			
	Negativa	Positiva	Total
<i>PET local</i>			
Negativa	24 (47%)	3 (6%)	27 (53%)
Positiva	6 (12%)	18 (35%)	24 (47%)
Total	30 (59%)	21 (41%)	51 (100%)

Revisión centralizada semicuantitativa			
	Negativa	Positiva	Total
<i>PET local</i>			
Negativa	25 (49%)	2 (4%)	27 (53%)
Positiva	17 (33%)	7 (14%)	24 (47%)
Total	42 (82%)	9 (18%)	51(100%)

En la evaluación centralizada utilizando los criterios de Deauville, la SLP (83% vs 57%,  $p = 0,018$ ) y SG (93% vs 71%,  $p = 0,038$ ) estimadas a los tres años fueron significativamente mejores para los pacientes con PET1 negativo respecto a aquellos en los que la PET1 permaneció positiva (Figura 4).

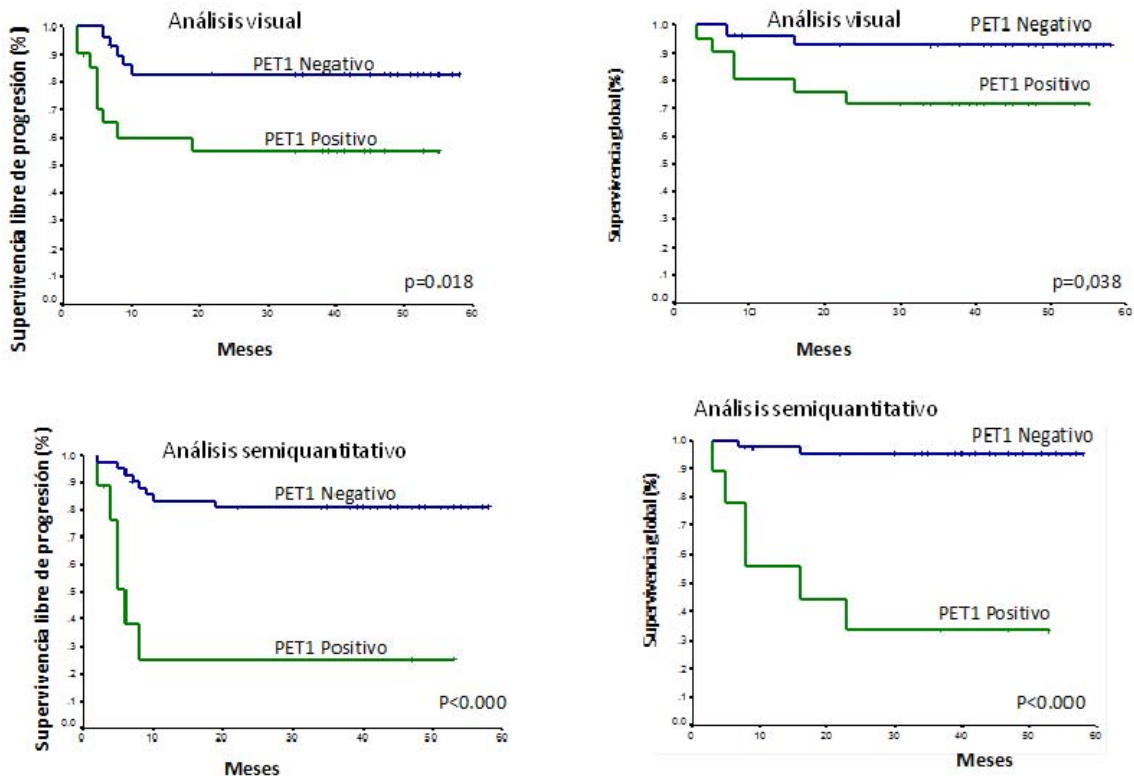
En la revisión centralizada visual de la PET precoz, el valor predictivo negativo (VPN) de progresión/muerte fue del 83% (25 de 30 pacientes PET1 negativo se mantenían en RC durante el seguimiento). El Valor predictivo positivo (VPP) de progresión/muerte fue del 48% (10 de 21 pacientes PET1 positivo progresaron o fallecieron).

En la revisión centralizada utilizando los criterios de revisión semicuantitativos, la SLP (81% vs 33%,  $p < 0,001$ ) y la SG (95% vs 33%,  $p < 0,001$ ) estimadas a los 3 años fueron significativamente mejores para los pacientes PET1 negativo respecto a los pacientes PET1 positivos (Figura 4). El VPN en cuanto a progresión/muerte fue del 81% (34 de 42 pacientes PET1 negativo se mantenían en RC en el seguimiento). El VPP fue del 77% (7 de 9 pacientes PET1 positivo progresaron o fallecieron).

En el análisis de regresión de Cox, los pacientes PET1 positivos por análisis visual (escala de Deauville) tuvieron un riesgo 3,4 veces de progresión/muerte que los pacientes PET1 negativos (Riesgo relativo 3.4; IC 95%, 1.14-10.21;  $p = 0.028$ ) y un riesgo 4,6 veces mayor de muerte (Riesgo relativo 4.6; IC 95%, 0.9-22.8;  $p = 0.06$ ). Si la valoración era semicuantitativa, los pacientes PET1 positivos tuvieron un riesgo 6,9 veces mayor de progresión/muerte que los pacientes PET1 negativos (HR 6,9; IC 95%, 2,35-20,6;  $p < 0,001$ ) y 19 veces mayor de fallecer (Riesgo relativo 19,4; IC 95%, 3,89-97,0;  $p < 0.001$ ).



Figura 4: SLP y SG según la revisión centralizada de la PET1 precoz (valoración visual y semicuantitativa)



#### 4.7.2.- Evaluación por métodos semicuantitativos de la PET/TAC inicial (PET0)

El valor medio del  $SUV_{max}$  en la PET0 fue de 27 y en la PET1 de 5,6 ( $p < 0.001$ ). La tasa de descenso en  $\Delta SUV_{max}$  entre PET inicial y precoz fue de 76,9%.

El valor absoluto de  $SUV_{max}$  en la PET0 no fue predictor de SLP ni de SG ( $p = 0.35$ , ambos casos) sin embargo, cuando se definió un valor de corte de 36 (percentil 75) para diferenciar  $SUV_{max}$  alto de bajo, se encontró que los pacientes con  $SUV_{max}$  bajo ( $n = 39$ ) tenían una mejor SLP y SG que los pacientes con  $SUV_{max}$  elevado ( $n = 12$ ) siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.028$  y  $p = 0.042$  respectivamente). La mediana de SLP y de SG de los pacientes con  $SUV_{max}$  PET0 baja fueron de 46 y 53 meses, respectivamente, frente a los 25 y 35 meses, respectivamente, de los pacientes con  $SUV_{max}$  PET0 elevada.

#### 4.7.3.- Evaluación de la PET final (PET3)

De los 51 pacientes en los que se realizó revisión centralizada, en 37 de ellos fue posible evaluar la PET3 (PET al final del tratamiento). No se evaluaron 14 pacientes por diferentes motivos: 6 pacientes progresaron antes de la evaluación final (PET3), 3 pacientes salieron del estudio por efectos adversos y 5 por otras causas (cambio de hospital, criterio del investigador o mal estado general para someterse al TAPH)

En la valoración local de estos 37 pacientes, 30 fueron PET3 negativos y 7 positivos. En la evaluación final centralizada siguiendo criterios IHP, 20 pacientes fueron PET3 negativos y 17 positivos. La concordancia local-centralizada fue débil (Kappa: 0,3,  $p = 0,04$ ), con 23 resultados concordantes y 14 discordantes. De esos casos discordantes, 12 estudios PET3 positivos en la valoración central habían sido negativos en la valoración local y sólo 2 casos PET3 negativos en la valoración central habían sido positivos en la local (Tabla 24).

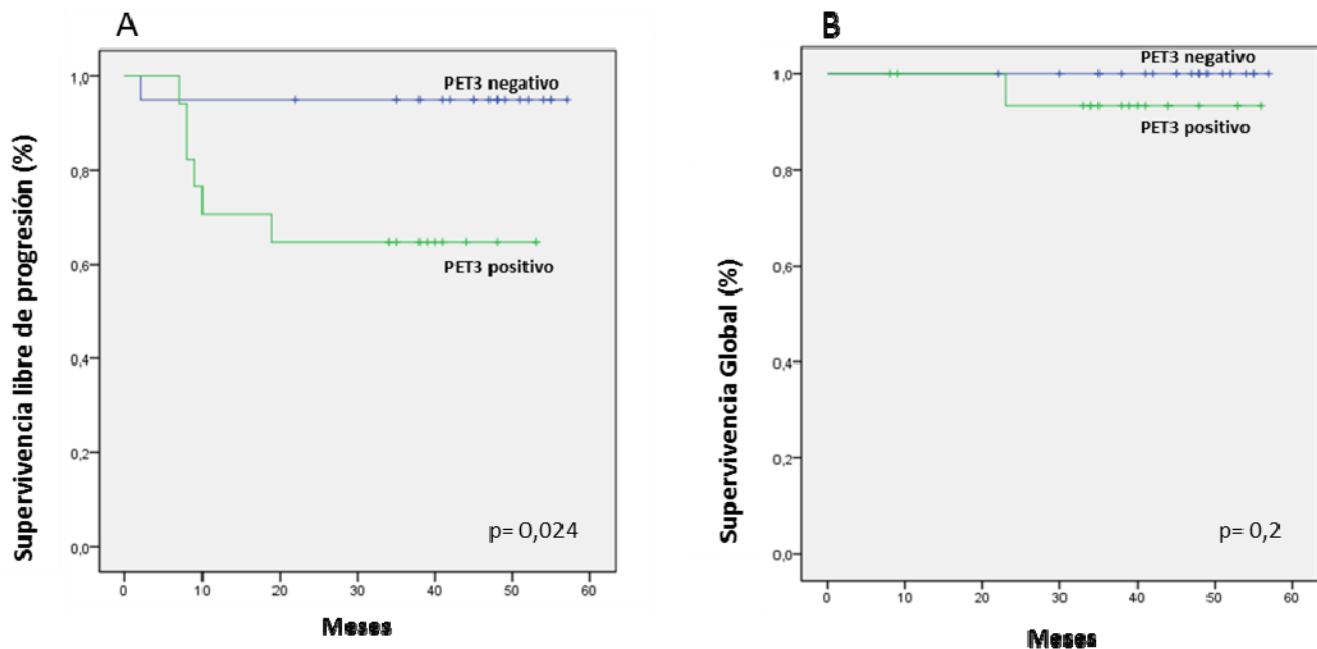
Tabla 24. Concordancia entre la Valoración local y la centralizada de la PET final (criterios IHP)

	Revisión PET Centralizada		
	Negativo	Positivo	Total
<i>PET local</i>			
Negativo	18 (49%)	12 (32%)	30 (81%)
Positivo	2 (5%)	5 (14%)	7 (19%)
Total	20 (54%)	17 (46%)	37 (100%)

La SLP y la SG estimadas a los 3 años según la revisión centralizada fue del 95% y 100% respectivamente para los pacientes PET3 negativos versus 65% y 94%, respectivamente ( $p=0,024$  y  $p=0,2$  respectivamente) para los PET3 positivos (Figura 5). Los pacientes con PET3 positiva tuvieron un riesgo 7,75 veces mayor de progresión/muerte que los pacientes con PET3 negativa (Riego relativo 7,75; IC 95%, 0.9-64,5,  $p= 0,05$ ).

En la Tabla 25 se muestra el análisis univariante de la SLP y SG en el subgrupo de pacientes a los que se realizó revisión centralizada de las PET/TAC.

**Figura 5. SLP (A) y SG (B) según la revisión centralizada de PET3 Final (IHP)**



**Tabla 25. Análisis univariante de la SLP y la SG en el subgrupo de pacientes a los que se realizó revisión centralizada de la PET/TAC**

<b>Factor</b>	<b>Supervivencia Libre de Progresión (%)</b>	<b>p</b>	<b>Supervivencia Global (%)</b>	<b>p</b>
<b>Grupo de Tratamiento</b>				
R-MegaCHOP / R-IFE	89 / 50	0.003	92 / 77	0.14
<b>PET1 (precoz) local</b>				
Negativa / Positiva	89 / 54	0.003	93 / 75	0.08
<b>PET1 centralizada visual</b>				
Negativa / Positiva	83 / 57	0.018	93 / 71	0.038
<b>PET1 centralizada semicuantitativa</b>				
Negativa / Positiva	81 / 33	<0.001	95 / 33	<0.001
<b>PET3 (final) local</b>				
Negativa / Positiva	84 / 67	0.27	100 / 83	0.03
<b>PET3 centralizada</b>				
Negativa / Positiva	95 / 65	0.02	100 / 94	0.26
<b>Edad</b>				
<55 / > 55	79 / 61	0.18	93 / 74	0.09
<b>LDH</b>				
Elevada / Normal	70 / 71	0.89	78 / 100	0.07
<b>Anemia</b>				
Sí / No	71 / 71	0.94	82 / 89	0.52
<b>B2 microglobulina</b>				
Elevada / Normal	77 / 70	0.5	91 / 85	0.55
<b>Albúmina</b>				
Disminuida / Normal	71 / 72	0.89	82 / 90	0.49
<b>Afectación extranodal</b>				
Sí / No	71 / 67	0.75	82 / 100	0.27
<b>Nº Áreas extranodales</b>				
0-1 ≥2	67 / 71	0.69	67 / 88	0.06
<b>Enf. Voluminosa &gt;10 cm</b>				
Sí / No	78 / 67	0.28	94 / 79	0.14
<b>Afectación Médula ósea</b>				
Sí / No	53 / 85	0.04	80 / 89	0.47
<b>Síntomas B</b>				
Sí / No	65 / 75	0.39	83 / 86	0.70
<b>ECOG</b>				
0-1 / ≥2	74 / 67	0.51	78 / 92	0.21
<b>Ann-Arbor</b>				
III / IV	64 / 73	0.52	86 / 84	0.77
<b>a-IPI</b>				
1-2 / >2	70 / 71	0.95	84 / 86	0.92

#### **4.8.- Revisión Inmunohistopatológica**

La histología fue revisada de forma centralizada en aquellos pacientes que tuvieron muestra disponible para enviar al centro de referencia. En total 39, pacientes fueron revisados, confirmándose el diagnóstico en 38. Uno de los casos se diagnosticó de linfoma T, por lo que fue excluido del ensayo sin llegar a recibir tratamiento. Sobre estas muestras se realizaron pruebas inmunohistoquímicas y FISH detalladas en el apartado 3.4 y cuyos resultados se reflejan en la Tabla 17.

Los 38 pacientes con confirmación de la histología (LBDCG o LF grado 3B) fueron clasificados según los algoritmos de Visco-Young, Choi y Hans, incluyéndose en la categoría de Centro Germinal el 38%, 47% y 32% respectivamente (Tabla 17).

No encontramos ninguna correlación entre las características clínicas o biológicas de los pacientes y el perfil inmunohistoquímico. Este último tampoco influyó de forma significativa sobre la SLP o SG, con ninguno de los algoritmos utilizados. Tampoco encontramos influencia significativa sobre los resultados de la presencia o ausencia de BCL2, BCL6 o MYC por inmunohistoquímica.

##### **4.8.1.- Relación entre valores semicuantitativos de la PET/TAC centralizada y los patrones inmunohistoquímicos.**

EL valor  $SUV_{max}$  basal en PET0 se correlacionó de manera inversa con GCET1, y de manera directa con MUM1 y FOXP1 ( $p= 0,011$  y  $p= 0,021$ , respectivamente), pero no pudo correlacionarse con un perfil inmunohistoquímico (centro germinal/no centro germinal) determinado.

Los pacientes con un perfil tipo Centro Germinal de acuerdo al algoritmo de Choi alcanzaron una mayor tasa de RC precoz (PET1 negativa, valorada con la escala visual): 85% frente al 44% de los pacientes no-CG ( $p=0,02$ ). Sin embargo, el perfil inmunohistoquímico según los algoritmos de Hans y Visco Young no predijo el resultado de la PET1 ( $p> 0,05$ )

El  $SUV_{max}$  basal se asoció de forma significativa con la ausencia de translocación de *BCL2* por FISH ( $p= 0,033$ ), es decir, el  $SUV_{max}$  medio de la PET0 fue significativamente mayor en los

pacientes sin translocación de *BCL2* en comparación con aquellos con translocación de *BCL2*. Ningún otro marcador biológico se correlacionó con el  $SUV_{max}$  basal

El  $\Delta SUV_{max}$  tampoco se correlacionó con los marcadores biológicos estudiados.

El análisis por FISH de *BCL2*, *BCL6* y la determinación del origen celular por los diferentes algoritmos utilizados no fueron predictivos de la SLP. Los pacientes *BCL2* negativos por FISH tuvieron peor SG ( $p= 0,04$ ).

#### **4.9 Toxicidad**

Tablas 26 y 27.

##### **4.9.1.- Toxicidad durante el tratamiento inicial (R-MegaCHOP, 3 ciclos)**

En la fase inicial y común de tratamiento (R-MegaCHOP x 3) se administraron 204 ciclos de R-MegaCHOP y la toxicidad fue principalmente hematológica, con fiebre neutropénica en 39 ciclos (22% de 178 ciclos con datos disponibles). Se administró G-CSF en el 90% de los ciclos, pegfilgrastim en la mayoría de los casos (85%). Se documentó trombopenia en 46 ciclos (25%), pero solo en 14 pacientes (8%) fue de grado 3-4. En 8 pacientes (8 ciclos) los ciclos debieron ser retrasados, todos los pacientes habían recibido G-CSF excepto uno. Sólo un paciente precisó reducción de dosis en el 1º ciclo a pesar de haber recibido pegfilgrastim.

Antes de la evaluación precoz con PET1 un paciente presentó un efecto adverso intestinal grave (grado 3), y un paciente falleció por una infección fúngica severa.

##### **4.9.2.- Toxicidad en el grupo de pacientes con la PET precoz negativa (R-MegaCHOP)**

En este grupo se administraron 100 ciclos de R-MegaCHOP y obtuvimos datos de toxicidad de 85 de ellos. La fiebre neutropénica ocurrió en 17 ciclos (20%). Se administró G-CSF en el 88% de los ciclos y en la mayoría de ellos (81%) se utilizó pegfilgrastim. Se documentó trombopenia en 33 ciclos (39%) y fue de grado 3-4 en 10 pacientes (12%). Se retrasaron 26 ciclos en 14 pacientes (3 de ellos por aspectos logísticos) y, salvo un paciente que no recibió G-CSF y dos que desconocemos si se administró o no, todos recibieron pegfilgrastim. En tres ciclos (2 pacientes) se redujo la dosis de alguno de los fármacos, en estos tres ciclos se había administrado G-CSF de la forma establecida.

Referente a la toxicidad no hematológica, 1 paciente desarrolló un adenocarcinoma digestivo y otro paciente tuvo efecto adverso cardíaco severo (Insuficiencia cardíaca severa).

#### 4.9.3.- Toxicidad en el grupo de pacientes con la PET precoz positiva (R-IFE/TAPH)

En este grupo se administraron 58 ciclos de R-IFE a 28 pacientes y, de ellos, 21 pacientes fueron sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica. En la mayoría de los ciclos se administró filgrastim (más de 75%) como factor estimulante de colonias. Hubo episodios de fiebre neutropénica en 17 ciclos (36% de los ciclos en los que obtuvimos datos de toxicidad -47 ciclos-) y trombopenia in 37 ciclos (grados 3-4 en 25 ciclos - 53%). En 7 ciclos hubo que retrasar la administración del mismo por la toxicidad hematológica a pesar de que a 6 de los pacientes se les administró pegfilgrastim según protocolo. La toxicidad hematológica fue el principal efecto adverso. Respecto a la no hematológica, un paciente hubo de salir del ensayo por un efecto adverso severo intestinal y un paciente falleció por hepatitis aguda tras haber alcanzado RC.

Tabla 26. Toxicidad hematológica

	Grupo de tratatamiento común 178 ciclos*	Grupo R-MegaCHOP 85 ciclos*	Grupo R-IFE/TAPH 47 ciclos*
<b>Fiebre Neutropénica</b>	22%	20%	36%
<b>G-CSF (Pegfilgrastim)</b>	90% (85%)	88% (81%)	79% (<25%)
<b>Trombopenia</b>	25%	39%	79%
<b>Trombopenia 3-4</b>	8%	12%	53%

\*Datos disponibles

Tabla 27. Causas de fallecimiento y toxicidad no hematológica

	Tratamiento común n= 71	PET precoz negativo n= 36	PET precoz positivo n= 30	Total Eventos n= 71
<b>Fallecimientos</b>	3 (4%)	4 (11%)	8 (26%)	15 (21%)
Linfoma	1 (1%)	3 (8%)	7 (23%)	11 (15%)
Toxicidad	1 (1%)	0 (0%)	1 (3%)	2 (3%)
Otros	1 (1%)	1 (3%)	0 (0%)	2 (3%)
<b>Efectos Adversos Graves</b>	2 (3%)	1 (3%)*	2 (7%)	5 (7%)

\*No se ha incluido un paciente con tumor sólido (adenocarcinoma digestivo)

## **DISCUSIÓN**



## 5. DISCUSIÓN

La incorporación del Rituximab al tratamiento de inducción de los pacientes con LBDCG, generalmente asociado a esquemas como el CHOP o similares, ha conseguido que, en los pacientes de bajo riesgo determinado por el IPI, al menos el 70% alcancen la curación con la primera línea de inmunoterapia. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con IPI elevado es aún desfavorable, con supervivencia a largo plazo en torno al 50%. En este subgrupo de pacientes, una de las posibles opciones terapéuticas para mejorar los resultados, es la incorporación de las altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo como tratamiento de consolidación. El empleo de esta estrategia no se considera estándar en la actualidad fuera de los ensayos clínicos, puesto que, a pesar de que algunas de las series más recientes <sup>(Vitolo et al, 2009 y 2012; Stiff et al, 2013)</sup> muestran una clara ventaja en la SLP, no existen ventajas en la SG. Esto no quiere decir que algunos de estos enfermos no puedan beneficiarse de esta estrategia. Una forma de seleccionar el subgrupo de mal pronóstico que podría beneficiarse del TAPH en primera línea es analizar la respuesta precoz por técnicas metabólicas como la gammagrafía con <sup>67</sup>Galio o la PET <sup>(Arranz et al, 2008; Kasamon et al, 2009)</sup>.

En el presente trabajo, se han analizado los resultados de un ensayo clínico fase II en el que se incluyeron pacientes de nuevo diagnóstico con LBDCG o LF 3B, todos ellos de mal pronóstico, definido por el IPI y la beta 2 microglobulina, y en el que el tratamiento se estratificó en base a la respuesta precoz medida por PET. Todos los pacientes tenían una PET o PET/TAC realizada al diagnóstico y todos recibieron 3 ciclos de R-MEGACHOP, tras los que se realizó la estratificación del riesgo en base a los resultados de la PET valorada según criterios IHP por los médicos nucleares locales. La PET precoz (PET1) en nuestra serie, se usó como herramienta para optimizar la selección de pacientes; así, sólo los pacientes PET1 positiva recibieron tratamiento intensivo con TAPH, evitando el sobretratamiento en pacientes que a priori eran considerados de alto riesgo según los índices pronósticos estándar pero que habían alcanzado RC precozmente tras 3 ciclos de R-MegaCHOP.

El objetivo principal fue evaluar la SLP estimada a los tres años en los dos grupos de pacientes. Los objetivos secundarios incluían entre otros la evaluación del papel de la PET precoz como factor pronóstico y el análisis de la influencia de otros factores pronósticos sobre

la supervivencia de los pacientes. Además, realizamos una revisión centralizada retrospectiva de la PET en aquellos casos en los que fue posible la recogida de las imágenes.

Nuestros resultados muestran que los pacientes con una PET precoz negativa tienen mejor pronóstico que el esperable de acuerdo al IPI o al R-IPI con una SLP y SG estimadas a los 3 años del 81% y 89% respectivamente. El valor predictivo negativo de la PET1 en cuanto a progresión fue del 83%, semejante al reportado en otras series <sup>(Moskowitz et al 2010; Cashen et al 2011; González-Barca et al 2013)</sup>. Estos resultados corroboran nuestra hipótesis, que el TAPH no es necesario en esta población de alto riesgo si los pacientes alcanzan una respuesta metabólica precoz completa. Este hecho es aún más evidente si la evaluación de las imágenes de la PET precoz se hace de forma semicuantitativa. Así, en la evaluación retrospectiva centralizada de 51 pacientes la SLP y la SG para los pacientes PET precoz negativa fue de 81% y 95%, respectivamente. Estos resultados indican la necesidad de la realización de revisiones centralizadas prospectivas en los pacientes con LBDCG.

Nuestros resultados están en concordancia con la reciente publicación del grupo francés <sup>(Casasnovas et al, 2011)</sup>. En este estudio, que incluyó 85 pacientes de similares características a los pacientes de nuestro estudio, la negatividad de la PET2 y PET4 (PET realizadas tras 2º y 4º ciclo, respectivamente), valoradas de forma semicuantitativa fueron los factores con mayor influencia sobre la SLP y la SG. Así, la SLP y la SG estimadas a los dos años fueron de 77% vs 57% ( $p = 0,282$ ) y 93% vs 60% ( $p < 0,0001$ ), para los pacientes PET2 negativos y positivos, respectivamente. En este estudio, la evaluación semicuantitativa de la PET4 ( $\Delta SUV_{max} > 70\%$ ) fue el mejor predictor, con una SLP y SG estimadas a los 2 años del 83% vs 40% y 94% vs 50% ( $p < 0,0001$  en ambos casos) para los pacientes PET4 negativa y PET4 positiva, respectivamente. A diferencia de nuestro estudio, la valoración cualitativa no tuvo impacto en los resultados. En nuestro estudio, de acuerdo con la evaluación visual, la SLP estimada a los 3 años fue mejor en los pacientes con PET1 negativa: 81% vs 57% ( $p=0,023$ ). Tras la revisión semicuantitativa retrospectiva centralizada de la PET, la PET1 pasó de positiva a negativa en 17 de los 19 pacientes discordantes, sugiriendo que algunos pacientes estaban en RC después de 3 ciclos de R-MegaCHOP y probablemente no requerían el tratamiento intensivo. Estos resultados indican que los pacientes que tras 3 o 4 ciclos de tratamiento presentan una PET

precoz positiva tienen mal pronóstico y necesitan nuevas formas de tratamiento en el contexto de ensayos clínicos, y demuestra la importancia de la revisión centralizada de las imágenes utilizando una valoración semicuantitativa de la PET precoz.

Según algunos autores, la incorporación del rituximab a la quimioterapia convencional, aunque ha mejorado los resultados en los pacientes con LBDCG, puede haber contribuido a disminuir el valor predictivo positivo de la PET precoz, debido a que la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos y la actividad del complemento mediada por el Rituximab atraen hacia el tumor componentes de la inflamación <sup>(Cashen et al, 2011; Han et al, 2009; Moskowitz et al 2010; Micallef et al, 2011; Pregno et al 2012)</sup>. El número de falsos positivos oscila entre 35 y 87%, según las series. Según algunos estudios <sup>(Han et al, 2009; Yoo et al 2011; Pregno et al, 2012)</sup>, menos de la mitad de los pacientes con una PET precoz positiva, finalmente progresarán después de un tratamiento estándar con inmunoterapia. Según estos y otros autores, la PET precoz ha perdido sensibilidad en la era de la inmunoterapia, aunque si la PET precoz es negativa su valor pronóstico sigue siendo fiable. En los casos PET positiva, posiblemente se deba valorar la malignidad por biopsia antes de administrar tratamientos ajustados al riesgo. Así, Moskowitz y cols <sup>(Moskowitz et al, 2010)</sup> han observado un 87% de resultados falsos positivos en la PET precoz, en un ensayo clínico prospectivo en pacientes con LNH B agresivos con IPI alto en su mayoría (65%) y tratados con R-CHOP14. En este estudio, se realizaba la PET a los 4 ciclos de tratamiento y se ajustaba el tratamiento según los resultados de la PET precoz, pero tras confirmación previa del resultado con biopsia de la zona hipermetabólica residual en las PET positivas. Los pacientes con PET positiva/biopsia negativa tuvieron la misma SLP que aquellos con PET precoz negativa ( $p=0,27$ ). El único factor pronóstico adverso fue la expresión elevada de Ki67, con una SLP a los 44 meses del 89% (si Ki67 menor del 80%) frente al 69% (Ki67 mayor del 80%) ( $p<0,002$ ). La mayoría de las biopsias realizadas mostraron inflamación y/o necrosis, atribuidas por los autores a la administración de rituximab, al tiempo en que se realiza la PET tras la quimioterapia o a la administración de factores de crecimiento hematopoyéticos. Los autores indican que estos son algunos de los parámetros que deben controlarse para evitar los resultados falsos positivos de la PET precoz.

Por estas razones, algunos autores como Han y cols<sup>(Han et al, 2009)</sup> o Mosckowitz y cols<sup>(Moskowitz et al, 2010)</sup> sugieren que la realización de una biopsia sobre las lesiones hipermetabólicas residuales en la PET precoz es necesaria para confirmar la respuesta y excluir los casos falsos positivos, Esto sería aún más necesario en los casos en que el tratamiento venga derivado del resultado de la PET. Sin embargo, otros estudios han evidenciado el valor pronóstico de la PET precoz sin necesidad de la confirmación de los datos con biopsia<sup>(Spaepen et al, 2002; Haioun et al, 2005; Mikhael et al, 2005; Zinzani et al, 2011)</sup>. En nuestra opinión, y a pesar de que los resultados falsos positivos de la PET precoz son posibles, la realización sistemática de biopsia sobre las lesiones residuales con captación de <sup>18</sup>F-FDG puede ser dificultosa técnicamente y conllevar complicaciones o la interrupción/retraso del tratamiento.

Los resultados de nuestra revisión centralizada indican que con la evaluación semicuantitativa de la PET precoz, el número de falsos positivos disminuye, en concordancia con el estudio del grupo GELA<sup>(Casasnovas et al, 2011)</sup>. En nuestra serie, el 71% de las PET1 positivas evaluadas localmente pasaron a ser negativas en el análisis semicuantitativo centralizado.

En nuestro estudio, la negatividad de la PET precoz fue el factor pronóstico con mayor influencia sobre la SLP, utilizando los criterios IHP, confirmando estudios previos y contradiciendo la suposición de que el valor pronóstico de la PET precoz podría estar disminuido si se utilizaba el rituximab. Además, el valor predictivo negativo de la PET precoz interpretada de forma visual fue alto en nuestro estudio, confirmando datos previos de la literatura<sup>(Mikhaeel et al, 2005; Spaepen et al, 2002; Safar et al, 2012; Chow et al, 2013; Fuertes et al, 2013; Nols et al, 2013)</sup>.

Cuando diseñamos este ensayo, la hipótesis fue que una intensificación precoz del tratamiento (después de 3 ciclos de R-MegaCHOP) podría mejorar el mal pronóstico de los pacientes con PET1 positiva; esto se basaba en los datos de nuestro ensayo prospectivo previo con MegaCHOP<sup>(Arranz et al, 2008)</sup>. En este estudio, 86 pacientes recibieron 3 ciclos de MegaCHOP y se hizo una evaluación precoz con <sup>67</sup>Galio y TAC. Todos los pacientes recibieron TAPH pero si el <sup>67</sup>Galio era positivo, previo al TAPH los pacientes recibían 2 ciclos IFE de rescate, mientras que si el <sup>67</sup>Galio era negativo, los pacientes continuaban con un ciclo más de MegaCHOP antes del TAPH. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos, con una SLP estimada a los 5 años del 63% versus 68% (p = 0,72), respectivamente. En el presente estudio,

los pacientes con PET1 positiva, a pesar de la intensificación precoz con R-IFE, tuvieron peores resultados en comparación con los pacientes PET1 negativa (SLP estimada a los 3 años de 57% vs 81%  $p=0,023$ ). Estos resultados indican que no todos los pacientes que reciben R-Quimioterapia y no hacen una respuesta precoz con PET1 negativa pueden ser rescatados con altas dosis de tratamiento seguidos de TAPH, sugiriendo que son necesarias nuevas estrategias para estos pacientes. Estos resultados están de acuerdo con los del estudio retrospectivo llevado a cabo por nuestro grupo en el que analizamos el régimen de rescate R-ESHAP <sup>(Martín et al, 2008)</sup> y con los del ensayo Coral <sup>(Gisselbrecht et al, 2010)</sup>; Ambos estudios indican que los pacientes que progresan o recaen de forma precoz tras un tratamiento de inducción basado en R-quimioterapia tienen un pronóstico desfavorable.

En nuestra hipótesis de trabajo también nos planteamos que la adición de rituximab al MegaCHOP y la realización de una PET precoz tras tres ciclos, con tratamiento de rescate precoz en los PET positivos, podría mejorar los resultados que se habían obtenido en un grupo de características pronósticas similares tratados con MEGACHOP <sup>(Arranz et al, 2008)</sup>.

A pesar de que el número de pacientes es pequeño (71), los resultados del presente estudio muestran una mejoría en la SLP y SG cuando se comparan con los pacientes del ensayo previo: la SLP y SG estimadas a los 3 años fueron del 67% y 78% respectivamente, en el presente estudio, mientras que en el estudio anterior sin rituximab fueron del 56% y 64% a los 5 años, respectivamente. Esta diferencia es más evidente en los pacientes buenos respondedores precoces, con una SLP de 81% y 68% en los ensayos de R-MegaCHOP y MegaCHOP, respectivamente.

Así pues, la utilidad de la PET precoz en LBDCG muestra datos discordantes en la literatura. Mientras que algunos estudios preliminares mostraban que los cambios metabólicos después de 1-4 ciclos de quimioterapia parecían ser altamente predictivos de la respuesta final y de la SLP <sup>(Spaepen et al 2001; Mikhaeel et al, 2005)</sup>, en un meta análisis posterior que incluía 13 estudios <sup>(Terasawa et al, 2009)</sup>, los resultados sobre el valor predictivo de la PET precoz eran discrepantes, poniendo lo autores este hecho, en relación con la heterogeneidad en cuanto a los factores pronósticos, histología, número de ciclos previos a la PET precoz, tiempo en el que se hace la PET tras la quimioterapia, la quimio e inmunquimioterapia aplicada y las

diferentes especificación técnicas en la valoración de la PET (tipo de tecnología PET, actividad de MBq administrada, etc) en los diferentes estudios incluidos en el análisis. Para evitar todos estos sesgos, nuestra población incluyó una cohorte homogénea de 71 pacientes con LBDCG y LF grado 3B, la PET precoz se realizó después de 3 ciclos de R-MegaCHOP y como mínimo 2 semanas después de la inmunoterapia. El protocolo para la valoración de la PET fue homogéneo y a la mayoría de los pacientes se les realizó una PET/TAC (89%) y sólo al 11% una PET dedicada.

Con un diseño similar al nuestro, Kasamon y cols <sup>(Kasamon et al, 2009)</sup> llevaron a cabo un ensayo clínico en linfomas de alto grado y tratamiento adaptado al riesgo basado en la PET precoz tras 2 o 3 ciclos de tratamiento. En este estudio, la valoración de la PET precoz se hizo de forma cualitativa (criterios similares a IHP) y 33 pacientes con PET precoz positiva fueron intensificados con regímenes tipo R-ESHAP o R-ICE más TAPH, mientras que 26 pacientes con PET precoz negativa continuaron con el tratamiento estándar. No se realizó confirmación histológica de las PET precoces positivas. La SLP estimada a 2 años fue del 89% y 67% en los pacientes con PET precoz negativa y positiva, respectivamente. Sin embargo, en este ensayo no se realizó PET basal a la mayoría de los pacientes y el 36% de ellos tenían riesgo bajo o bajo-intermedio, mientras que en nuestra serie todos los pacientes eran de alto riesgo.

En cuanto a otros factores pronósticos con influencia en la SLP y en la SG en nuestro estudio, ningún factor al diagnóstico (salvo la edad) tuvo influencia en la supervivencia. La PET final negativa fue el factor pronóstico más importante predictor de larga remisión, confirmando los resultados de otros estudios <sup>(Dupuis et al, 2009; Cashen et al, 2011; Itti et al, 2009)</sup>. El IPI no tuvo influencia pronóstica, debido posiblemente a que todos los pacientes tenían a-IPI de 2-3.

Varios estudios han mostrado como la negatividad de la PET pretrasplante es un factor pronóstico importante en cuanto a los resultados del tratamiento <sup>(Schot et al, 2006; Dickinson et al, 2010; Poulou 2010; Terasawa et al, 2010; Armand et al, 2012)</sup>. Los pobres resultados que alcanzan los pacientes con PET positiva pretrasplante muestra la baja eficacia de este procedimiento en pacientes con enfermedad metabólicamente activa pretrasplante. En nuestro análisis, sólo 21 pacientes recibieron el TAPH (10 pacientes con PET2 negativa y 11 pacientes con PET2 positiva). Tras el TAPH, 16 pacientes alcanzaron RC, 3 pacientes RP, en 1 paciente la enfermedad se mantuvo

estable y 1 paciente progresó. Estos datos no nos permiten evaluar la PET2 como factor pronóstico al ser un número bajo de pacientes.

En nuestra serie el análisis semicuantitativo llevado a cabo de forma retrospectiva centralizada mostró un impacto pronóstico desfavorable de un SUV elevado en pacientes con R-IPI adverso, ya observado en estudios previos <sup>(Miyazaki et al, 2012; Chihara et al, 2011)</sup>. En estos estudios el valor de corte SUV<sub>max</sub> para definir un peor pronóstico fue de 15 y 30, respectivamente mientras que en nuestro estudio, un SUV<sub>max</sub> superior a 36 se asoció con un peor pronóstico. Estas diferencias pueden explicarse porque nuestra población incluyó sólo pacientes con mal pronóstico y a-IPI alto mientras que en los estudios referidos los pacientes son más heterogéneos en cuanto al riesgo.

Respecto al análisis de las características biológicas y su impacto en el pronóstico en nuestra serie, el perfil centro germinal determinado por métodos inmunohistoquímicos según el algoritmo de Choi se correlacionó con la negatividad de la PET1 (valorado centralmente según escala visual), apoyando estudios como el de Lanic y cols <sup>(Lanic et al, 2012)</sup>, quienes mostraron en su estudio que la clasificación molecular del origen celular (determinada con microarrays) fue el factor pronóstico más importante. En esta serie, también tuvo valor pronóstico la disminución del SUV<sub>max</sub> entre PET basal y PET precoz.

A diferencia de lo descrito por Hirose y cols <sup>(Hirose et al, 2013)</sup>, no hemos observado una correlación entre un SUV<sub>max</sub> basal elevado y perfil no CG por IH. En el estudio mencionado, se refiere una correlación significativa entre la elevada captación de <sup>18</sup>F-FDG basal con perfil subtipo no centro germinal según el algoritmo de Hans, y también con la expresión en las células tumorales de las enzimas GLUT<sub>1</sub> y GLUT<sub>3</sub> (responsables de la captación de glucosa) y con un IPI alto.

Nuestro estudio confirma datos previamente señalados en cuanto a las discordancias en la valoración de las imágenes <sup>(Thomas et al, 2010; Horning et al, 2010)</sup>, tanto en la PET precoz como en la PET final de evaluación de tratamiento. En nuestro ensayo, la valoración local de la PET precoz por la escala visual de Deauville y por criterios semicuantitativos no pudo ser aplicada, debido a que estos criterios se implantaron a partir de 2009, cuando el ensayo ya estaba en marcha y prácticamente acabando el reclutamiento. La valoración de las PETs precoces a nivel local se

hizo siguiendo los criterios IHP. Por estas razones, consideramos que las discrepancias en la PET precoz entre valoración local y centralizada son asumibles. Estudios recientes han mostrado que, a pesar de que los criterios de Deauville son válidos para la PET precoz, la determinación del  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  conlleva una mayor exactitud y mejor reproductibilidad interobservador por lo que siempre que exista una PET basal, debería usarse este método de valoración, además de la valoración visual (Itti et al, 2013). En cuanto a la discordancia en la valoración de la PET final, valorada tanto a nivel local como centralizado con criterios IHP, la principal razón que podemos aducir es la rigurosidad que imponen los criterios IHP en la valoración y la dificultad para seguirlo. Esto sugiere que es necesario realizar en todos los casos una revisión centralizada de la PET final.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que la PET precoz es el factor pronóstico más importante en cuanto a la SLP y es mejor que otros parámetros estáticos considerados durante largo tiempo como herramientas útiles para estratificar el riesgo de los pacientes con LBDCG. La utilización de la PET precoz como guía en el tratamiento adaptado al riesgo parece una buena estrategia según nuestros resultados, ya que una temprana intensificación en el caso de los pacientes respondedores lentos podría mejorar los resultados de este grupo históricamente de mal pronóstico.

Por otro lado, es necesario estandarizar los criterios de interpretación de la PET en la práctica clínica habitual y en los ensayos clínicos, ya que los resultados de nuestro estudio y los de otros muestran que la reproductibilidad de la técnica, a pesar de los consensos y guías, es sólo moderada. Llegar a un consenso en la metodología de la PET precoz que determine su validez, con elevados VPP y VPN, será determinante para escalar/deescalar tratamientos de una forma dinámica, según el riesgo del paciente. Según los resultados de los últimos estudios, así como del nuestro, parece que una valoración de la PET por escalas semicuantitativas es lo más adecuado en el momento actual. En el futuro será necesario integrar los valores de la PET con otros conocidos factores pronósticos como el IPI o el perfil génico, etc, para poder establecer un pronóstico más acertado y ajustar el tratamiento.

Actualmente hay varios ensayos en marcha (clinicaltrials.gov), como son el NCT00118209, que evalúa la PET precoz con escala visual y sin cambio en el tratamiento, y el



estudio PETAL (NCT00554164) <sup>(Dührsen et al, 2009)</sup>, que usa el  $\Delta$ SUV para intensificar el tratamiento tipo leucemia linfoblástica, en pacientes con PET precoz positiva. Estos ensayos ayudarán a esclarecer las dudas aún presentes respecto a la utilidad de la PET precoz.

## **CONCLUSIONES**

## 6. CONCLUSIONES

1.- La PET precoz realizada al tercer ciclo de tratamiento, es el factor pronóstico que mejor predice la supervivencia libre de progresión. En este sentido, la PET precoz es superior a otros parámetros estáticos (como el IPI) considerados como herramientas útiles a la hora de estratificar el riesgo de los pacientes con LBDCG.

2.- Nuestros resultados sugieren que la utilización de la PET precoz como guía en el tratamiento adaptado al riesgo es una estrategia adecuada, puesto que una temprana intensificación en los pacientes respondedores lentos parece mejorar los resultados de este grupo considerado de mal pronóstico.

3.- A pesar de que la intensificación con TAPH en los pacientes con persistencia de captación en la PET precoz podría mejorar los resultados, es necesaria la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas en estos pacientes respondedores lentos, dado que la supervivencia sigue siendo inferior que la de aquellos que no presentan captación en la PET precoz.

4.- Aunque el método estándar de valoración de la PET es cualitativo, la utilización de métodos semicuantitativos mejora su valor predictivo según nuestros resultados, por lo que sería aconsejable que dicha metodología sea incorporada en asociación del método cualitativo.

5.- Nuestro estudio muestra una concordancia solo moderada entre distintos observadores (local y centralizado), por lo que es necesaria una mejor estandarización de los criterios de interpretación, tanto en la práctica clínica habitual como en el contexto de ensayos clínicos. Estos hallazgos confirman la necesidad de realizar una revisión centralizada por varios expertos en los ensayos clínicos, lo cual ayudará a mejorar la validez de esta técnica y su valor predictivo. El alcanzar este objetivo es imprescindible si las modificaciones en el tratamiento (escalar o deescalar el mismo) se basan en los resultados de la PET.

## **BIBLIOGRAFÍA**

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Abel GA, Vanderplas A, Rodriguez MA, Crosby AL, Czuczman MS, Niland JC, et al. High rates of surveillance imaging for treated diffuse large B-cell lymphoma: findings from a large national database. *Leukemia & Lymphoma*. 2012 Jun; 53(6): 1113–1116. doi: 10.3109/10428194.2011.639882.
- Abramson JS, Shipp MA. Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach. *Blood*. 2005; 106 (4): 1164-1174.
- Adams HJA, Kwee TC, Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JMH, Nievelstein RAJ. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Mar;41(3):565-74. doi: 10.1007/s00259-013-2623-4.
- Ali AE, Morgen EK, Geddie WR, Boerner SL, Massey C, Bailey DJ, et al. Classifying B-cell non-Hodgkin lymphoma by using MIB-1 proliferative index in fine-needle aspirates. *Cancer Cytopathol*. 2010 Jun 25;118 (3):166-72
- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A , et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000 Feb 3; 403 (6769):503-11.
- Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, Obrzut S, Crawford T, Silverman DH , et al. 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 Nov-Dec; 6(6):411-6.
- Allen-Auerbach M, Weber WA. Measuring Response with FDG-PET: Methodological Aspects. *The Oncologist*. 2009;(14) 4: 369-377.
- Alousi AM, Saliba RM, Okoroji GJ, Macapinlac HA, Hosing C, Korbling M, et al. Disease staging with positron emission tomography or gallium scanning and use of rituximab predict outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2008 Sep; 142 (5):786-92. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07277.x.

- Alshenawy HA. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, basic fibroblastic growth factor, and microvessel density and their relation to cell proliferation in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Diagn Pathol.* 2010 Oct; 14(5):321-7.
- Andrews GA, Hubner KF, Greenlaw RH. Ga-67 citrate imaging in malignant lymphoma: final report of cooperative group. *J Nucl Med.* 1978 Sep; 19 (9): 1013-9.
- Armand P, Welch S, Kim HT, LaCasce AS, Jacobsen ED, Davids MS, et al. Prognostic factors for patients with diffuse large B cell lymphoma and transformed indolent lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation in the positron emission tomography era. *Br J Haematol.* 2013; 160: 608–617.
- Armitage JO, Weisenburger DD, Hutchins M, Moravec DF, Dowling M, Sorensen S, et al. Chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma-rapidly responding patients have more durable remissions. *J Clin Oncol.* 1986; 4(2): 160-4.
- Armitage JO. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 328(14): 1023-30.
- Armitage JO. How I treat patients with diffuse large b-cell lymphoma. *Blood.* 2007 Jul 1; 110(1):29-36.
- Arranz R, Conde E, Grande C, Mateos MV, Gandarillas M, Albo C, et al. Dose-escalated CHOP and tailored intensification with IFE according to early response and followed by BEAM/autologous stem-cell transplantation in poor-risk aggressive B-cell lymphoma: a prospective study from the GEL/TAMO study group. *Eur J Haematol.* 2008 Mar; 80 (3):227-35.
- Avivi I, Zilberlicht A, Dann EJ, Leiba R, Faibish T, Rowe JM, et al. Strikingly high false positivity of surveillance FDG-PET/CT scanning among patients with diffuse large cell lymphoma in the rituximab era. *Am J Hematol.* 2013 May; 88 (5):400-5. doi: 10.1002/ajh.23423.
- Baldissera RC, Nucci M, Vigorito AC, Maiolino A, Simões BP, Lorand-Metze I, et al. Frontline therapy with early intensification and autologous stem cell transplantation versus conventional chemotherapy in unselected high-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients: a prospective randomized GEMOH report. *Acta Haematol.* 2006; 115:15–21.

- Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, Marcheselli R, Pozzi S, Ferri P, et al. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the Rituximab era: a never-ending story. *Ann Oncol*. 2010 Jul;21 (7):1486-91. doi: 10.1093/annonc/mdp531.
- Barosi G, Carella A, Lazzarino M, Marchetti N, Martelli M, Rambaldi A, et al. Management of nodal diffuse large B-cell lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, The Italian society of Experimental Hematology and the Italiana Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2006; 91 (1):96-103.
- Barrans SL, O'Connor SJ, Evans PA, Davies FE, Owen RG, Haynes AP, et al. Rearrangement of the BCL-6 locus at 3q27 is an independent prognostic factor in Diffuse B large cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2002; 117: 322-331.
- Barrans S, Crouch S, Smith A, Turner K, Owen R, Patmore R, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of Rituximab. *J Clin Oncol* 2010. 28 (20): 3360- 3365. Doi :10.1200/JCO.2009.26.3947
- Barrington SF, O'Doherty MJ. Limitations of PET for imaging lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Jun; 30 Suppl 1:S117-27.
- Barrington SF, Quian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, et al. 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 Oct; 37(10):1824-33. doi: 10.1007/s00259-010-1490-5.
- Bar-Shalom R, Yefremov N, Haim N, Dann AJ, Epelbaum R, Keidar Z, et al. Camera-based FDG PET and 67Ga SPECT in evaluation of lymphoma: comparative study. *Radiology*. 2003 May; 227(2):353-60.
- Beauregard JM, Croteau E, Ahmed N, van Lier JE, Bénard F. Assessment of human biodistribution and dosimetry of 4-fluoro-11beta-methoxy-16alpha-18F-fluoroestradiol using serial whole-body PET/CT. *J Nucl Med*. 2009 Jan; 50 (1):100-7. doi: 10.2967/jnumed.108.057000.
- Berthet L, Cochet A, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Humbert O, Toubreau M, et al. In Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Determination of Bone Marrow Involvement

- with 18F-FDG PET/CT Provides Better Diagnostic Performance and Prognostic Stratification Than Does Biopsy. *J Nucl Med.* 2013 54:1244-1250 Doi: 10.2967/jnumed.112.114710).
- Best JK, Blackledge G, Forbes WS, Todd IDH, Eddleston B, Crowther D, et al. Computed tomography of abdomen in staging and clinical management of lymphoma. *Br Med J.* 1978 Dec 16; 2(6153):1675-7.
- Betticher DC, Martinelli G, Radford JA, Kaufmann M, Dyer MJ, Kaiser U, et al. Sequential high dose chemotherapy as initial treatment for aggressive sub-types of non-Hodgkin lymphoma: results of the international randomized phase III trial (MISTRAL). *Ann Oncol.* 2006 Oct; 17 (10):1546-52.
- Blay JY, Gomez F, Seban C, Bachelot T, Biron P, Guglielmi C, et al. The International Prognostic Index Correlates to Survival in Patients With Aggressive Lymphoma in Relapse: Analysis of the PARMA Trial. *Blood.*1998 Nov 15; 92 (10):3562-8.
- Blayney DW, LeBlanc ML, Grogan T, Gaynor ER, Chapman RA, Harris Spiridonidis C, et al. Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose intense cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone may improve survival in intermediate-and high-grade lymphoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9349). *J Clin Oncol.* 2003 Jul 1; 21 (13):2466-73.
- Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants GS, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*2010 Jan; 37 (1):181-200. doi: 10.1007/s00259-009-1297-4.
- 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 Mar; 93 (3):471-2. doi: 10.3324/haematol.12013.
- Brusamolino E. First-line therapy of CD 20+ diffuse large B-cell lymphoma: facts and open questions. *Haematologica.* 2009 Sep; 94 (9):1194-8. doi: 10.3324/haematol.2009.011320.



- Buchmann I, Vogg AT, Glatting G, Schultheiss S, Möller P, Leithäuser F, et al. [18F]5-fluoro-2-deoxyuridine-PET for imaging of malignant tumors and for measuring tissue proliferation. *Cancer Biother Radiopharm.* 2003 Jun; 18 (3):327-37.
- Caballero MD, Pérez-Simón JA, Iriando A, Lahuerta J.J, Sierra J, Marín J, et al. High-dose therapy in diffuse large cell lymphoma: results and prognostic factors in 452 patients from the GEL-TAMO Spanish Cooperative Group. *Ann Oncol.* 2003 Jan; 14 (1):140-51.
- Campbell J, Seymour JF, Matthews J, Wolf M, Stone J, Juneja S. The prognostic impact of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma varies according to the degree of infiltration and presence of discordant marrow involvement. *Eur J Haematol.* 2006 Jun; 76 (6):473-80.
- Canellos GP, Skarin AT, Klatt MM, Rosenthal DS, Case DC, Pinkus GS, et al. The m-BACOD combination chemotherapy regimen in the treatment of diffuse large cell lymphoma. *Semin Haematol.* 1987 Apr; 24 (2 Suppl 1):2-7.
- Canellos GP. Residual mass in lymphoma may not be residual disease (editorial). *J Clin Oncol.* 1988 Jun; 6 (6):931-3.
- Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2011 Jul 7; 118 (1):37-43. doi: 10.1182/blood-2010-12-327767.
- Cashen A, Dehdashti F, Luo J, Homb A, Siegel BA, and Barlett NL. 18F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: poor predictive value of international harmonization project interpretation. *J Nucl Med.* 2011 Mar; 52 (3): 386-92. doi: 10.2967/jnumed.110.082586.
- Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: An analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *Am J of Hematol.* 2013 Nov 23. doi: 10.1002/ajh.23638.

- Chajari M, Lacroix J, Peny AM, Chesnay E, Batalla A, Henry-Amar M, et al. Gallium-67 scintigraphy in lymphoma: is there a Benefit of image fusion with computed tomography? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Mar; 29 (3):380-7.
- Chan WK, Au WY, Wong CY, Liang R, Leung AY, Kwong YL. Metabolic activity measured by F-18 FDG PET in natural killer-cell lymphoma compared to aggressive B- and T-cell lymphomas. *Clin Nucl Med*. 2010 Aug; 35 (8):571-5. doi: 10.1097/RLU.0b013e3181e4dcbf.
- Cheah CY, Hofman MS, Dickinson M, Wirth A, Westerman D, Harrison SJ, et al. Limited role for surveillance PET-CT scanning in patients with diffuse large B-cell lymphoma in complete metabolic remission following primary therapy. *British Journal of Cancer*. 2013 Jul 23; 109 (2):312-7. doi: 10.1038/bjc.2013.338.
- Chen CI, Roitman D, Tsang R, Stewart AK, Keating A, Crumpet M. 'Relative' chemotherapy sensitivity: the impact of number of salvage regimens prior to autologous stem cell transplant for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Dec; 30 (12):885-91.
- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al . Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999 Apr; 17 (4):1244.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10; 25 (5):579-86.
- Cheson BD. Role of functional Imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011 May 10; 29 (14):1844-54. doi: 10.1200/JCO.2010.32.5225.
- Chihara D, Oki Y, Onoda H, Taji H, Yamamoto K, Tamaki T, et al. High maximum standard uptake value (SUVmax) on PET scan is associated with shorter survival in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2011 Apr; 93 (4):502-8. doi: 10.1007/s12185-011-0822-y.
- Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC, Piris MA, Banham AH, Delabie RM, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes

with high accuracy, *Clin Cancer Res.* 2009 Sep 1; 15 (17):5494-502. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0113.

Chow A, Phillips M, Siew T, Cull G, Augustson B, Ward M, et al. Prognostic nomogram for diffuse large B-cell lymphoma incorporating the International Prognostic Index with interim-positron emission tomography findings. *Intern Med J.* 2013 Aug; 43 (8):932-9. doi: 10.1111/imj.12194.

Chung R, Lai R, Wei P, Lee J, Hanson J, Belch AR, et al. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index. *Blood.* 2007 Aug 15; 110 (4):1278-82.

Coiffier B, Gisselbrecht C, Herbrecht R, Tilly H, Bosly A, Brousse N. LNH-84 regimen: a multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 1989 Aug;7(8):1018-26.

Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose IM, Tilly H, Herbrecht R, Bosly A..Prognostic factors in aggressive malignant lymphoma: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy.The groupe d' Etudes des Lymphomes Agressifs. 1991 Feb; 9 (2):211-9.

Coiffier B, Lepage E, Brière J, Erbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002 Jan 24; 346(4):235-42.

Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010 Sep 23; 116(12):2040-5. doi: 10.1182/blood-2010-03-276246.

Conde E, Sierra J, Iriando A, Domingo A, García-Laraña J, Caballero MD, et al. Prognostic factors in patients who received autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. Report of 104 patients from the Spanish Cooperative Group GEL/TAMO. *Bone Marrow Transplant.* 1994 Aug; 14(2):279-86.

- Copie-Bergman C, Gaulard P, Leroy C, Briere J, Baia M, Jais JP, et al. Inmuno-Fluorescence in situ hybridization index predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: A GELA study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20; 27(33):5573-9. doi: 10.1200/JCO.2009.22.7058.
- Cox MC, Nofronoi I, Laverde G, Ferrari A, Amodeo R, Tatarelli C, et al. Absolute lymphocyte count is a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2008 Apr; 141(2):265-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07028.x.
- Coutinho R, Clear AJ, Owen A, Wilson A, Matthews J, Lee A, et al. Poor Concordance among Nine Immunohistochemistry Classifiers of Cell-of-Origin for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Implications for Therapeutic Strategies. *Clin Cancer Res*. 2013 Dec 15; 19(24):6686-95. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1482.
- Cremerius U, Fabry U, Wildberger JE, Zimny M, Reinartz P, et al. Pretransplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation*. 2002 Jul;30(2):103-11.
- Cronin CG, Swords R, Truong MT, Viswanathan , Rohen E, Giles FJ, et al. Clinical utility of PET/CT in Lymphoma. *Am J Roentgenol*. 2010 Jan; 194(1):W91-W103. doi: 10.2214/AJR.09.2637.
- Culpin RE, Sieniawski M, Angus B, Menon GK, Proctor SJ, Milne P, et al. Prognostic significance of immunohistochemistry-based markers and algorithms in immunochemotherapy-treated diffuse large B cell lymphoma patients. *Histopathology*. 2013 Dec; 63(6):788-801. doi: 10.1111/his.12223.
- Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus clophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013 May 25; 381(9880):1817-26. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60313-X.

- Delarue R, Meignan M, Fournier M, Safar V, Coiffier B, Bologna S, et al. Predictive value of interim PET in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a subgroup analysis of the LNH03-6B study. *Ann Oncol*. 2011; 22 (suppl 4): iv157-iv160 doi:10.1093/annonc/mdr217
- Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Sallès G, Thieblemont C, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 May; 14(6):525-33. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70122-0.
- Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2006 May; 47(5):885-95.
- Delcambre C, Reman O, Henry-Amar M, Peny AM, Macro M, Cheze S, et al. Clinical relevance of gallium-67 scintigraphy in lymphoma before and after therapy. *Eur J Nucl Med*. 2000 Feb;27(2):176-84.
- Derenzezi E, Musuraca G, Fanti S, Stefoni V, Tani M, Alinari L, et al. Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2008 Nov 1; 113(9):2496-503. doi: 10.1002/cncr.23861.
- De Souza CA, Baldissera RC, Simoes BP, Maiolino A, Moraes AAJG, Ruiz MA, et al. Unselected High-Risk IPI NHL Presented a High Early Mortality Rate in a prospective Randomized Study Comparing Conventional Chemotherapy and High-Dose Escalation Followed by Autologous Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 2001:391b.
- Dhilly M, Guillouet S, Patin D, Fillesoye F, Abbas A, Gourand F, et al. [<sup>18</sup>F]Fludarabine, a Novel Positron Emission Tomography (PET) Tracer for Imaging Lymphoma: a Micro-PET Study in Murine Models. *Mol Imaging Biol*. 2014 Feb; 16(1):118-26. doi: 10.1007/s11307-013-0659-2.
- Dickinson M, Hoyt R, Roberts AW, Grigg A, Seymour JF, Prince HM, et al. Improved survival for relapsed diffuse large B cell lymphoma is predicted by a negative pre-transplant FDG-PET scan following salvage chemotherapy. *Br J Haematol*. 2010 Jul; 150(1):39-45. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08162.x.

- Diebold J, Weisenburger D, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, Nathwani BN, Harris NL .  
Reproducibility and prognostic value of histopathological classifications of malignant lymphomas. Prolegomena for the 1st international classification proposed by WHO. Group of the non-Hodgkin's Malignant Lymphoma Classification Project. Bull Acad Natl Med. 1998; 182(7):1537-48; discussion 1548-9.
- Dilhuydy MS, Lamy T, Foussard C, Gressin R, Casassus P, Deconninck E, et al. Front line high dose Chemotherapy with rituximab showed excellent long term survival in adults with aggressive large B-cell lymphoma:final results of a phase II GEOLAMS study. Biol Blood Marrow Transplant. 2010 May;16(5):672-7. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.12.530.
- Dodero A, Crocchiolo R, Patriarca F, Miceli R, Castagna L, Ciceri F, et al. Pretransplantation [18-F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan predicts outcome in patients with recurrent Hodgkin lymphoma or aggressive non-Hodgkin lymphoma undergoing reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation. Cancer. 2010 Nov 1; 116(21):5001-11. doi: 10.1002/cncr.25357.
- Dotan E, Aggarwald C, Smith MR. Impact of Rituximab (Rituxan) on the treatment of B-cell Non-Hodgkin's lymphoma. P T. 2010 Mar; 35(3):148-57.
- Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Micallef IN, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2010; 28 (27): 4191-4198.
- Drossman SR, Schiff RG, Kronfeld GD, McNamara J, Leonidas JC. Lymphoma of the mediastinum and neck: evaluation with Ga-67 imaging and CT correlation. Radiology 1990 Jan; 174(1):171-5.
- Dupuis J, Gaulard P, Hemery F, Itti E, Gisselbrecht C, Rahmouni A, et al. Respective prognostic values of germinal center phenotype and early 18fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in previously untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica. 2007 Jun;92(6):778-83.
- Dupuis J, Itti E, Rahmouni A, Hemery F, Gisselbrecht C, Lin C, et al. Response assessment after an inductive CHOP or CHOP –like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18-fluorodeoxyglucose positron emission

- tomography to the International Workshop Criteria. *Ann Oncol.* 2009 Mar;20(3):503-7. doi: 10.1093/annonc/mdn671.
- Dührsen U, Hüttman A, Jöckel KH, Müller S. Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas – the PETAL trial. *Leuk Lymphoma.* 2009 Nov; 50(11):1757-60. doi: 10.3109/10428190903308031.
- Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda k, Vergilio JA, Zhuang H, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood.* 2003 May 15; 101(10):3875-6.
- Elstrom RL, Martin P, Slones L, Fox H, Novruzov F, Furman R, Ruan J, Coleman M, Kaminski M, Leonard JP, Osborne J. Quantitative interim PET is more accurate than qualitative assessment in predicting outcome in DLBCL. *Ann Oncol.* 2011; 22 (suppl 4): iv157-iv160 doi:10.1093/annonc/mdr217.
- Ennishi D, Takeuchi K, Yokoyama M, Asai H, Mishima Y, Terui Y, et al. CD5 expression is potentially predictive of poor outcome among biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy. *Ann Oncol.* 2008 Nov;19(11):1921-6. doi: 10.1093/annonc/mdn392.
- Ennishi D, Terui Y, Asai H, Sakajiri S, Mishima Y, et al. Soluble interleukin-2 receptor retains prognostic value in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP (RCHOP) therapy. *Ann Oncol.* 2009 Mar; 20(3):526-33. doi: 10.1093/annonc/mdn677.
- Escobar IG, Alonso PT, Caballero D, Perez-Simón JA, Mateos, Manteca MV, et al. Prognostic impact of pre-transplantation computed tomography and <sup>67</sup>gallium scanning in chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *Ann Nucl Med.* 2008 May; 22(4):251-60. doi: 10.1007/s12149-007-0124-x.
- Esfahani SA, Heidari P, Halpern EF, Hochberg EP, Palmer EL, Mahmood U. Baseline total lesion glycolysis measured with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT as a predictor of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma: a pilot study. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Apr 9;3(3):272-81.

- Even-Sapir E, Israel O. Gallium-67 scintigraphy: a cornerstone in functional imaging in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Jun;30 Suppl 1:S65-81
- Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20; 23(18):4117-26.
- Filmont JE, Gisselbrecht C, Cuenca X, Deville L, Ertault M, Brice P, et al. The impact of pre- and post-transplantation positron emission tomography using 18-fluorodeoxyglucose on poor-prognosis lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Cancer*. 2007 Sep 15; 110(6):1361-9.
- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 Apr 8;328(14):1002-6.
- Fisher RI, Miler TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:221-36.
- Freedman AS, Takvorian T, Neuberg D, Mauch P, Rabinowe SN, Anderson KC, et al. Autologous bone marrow transplantation in poor-prognosis intermediate-grade and high-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma in first remission: a pilot study. *J Clin Oncol*. 1993 May; 11(5):931-6.
- Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, Beyer T, Jentzen W, Muller SP, et al. FDG-PET/CT in restaging of patients with Lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Mar; 31(3):325-9.
- Friedberg JW, Fisher RI. Diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008 Oct; 22(5):941-52, ix. doi: 10.1016/j.hoc.2008.07.002.
- Friedberg JW. New strategies in diffuse large B-cell lymphoma: translating findings from gene expression analyses into clinical practice. *Clin Cancer Res*. 2011 Oct 1; 17(19):6112-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1073
- Front D, Israel O. The role of Ga-67 scintigraphy in evaluating the results of therapy of lymphoma patients. *Semin Nucl Med*. 1995 Jan; 25(1):60-71.



- Front D, Bar-Shalom R, Mor M, Haim M, Epelbaum R, Frenkel A, et al. Aggressive non-Hodgkin lymphoma: early prediction of outcome with <sup>67</sup>Ga scintigraphy. *Radiology*. 2000 Jan; 214(1): 253-7.
- Fueger BJ, Yeom K, Czernin J, Sayre JW, Phelps ME, Allen-Auerbach MS. Comparison of CT, PET and PET/CT for staging of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Mol Imaging Biol*. 2009 Jul-Aug; 11(4):269-74. doi: 10.1007/s11307-009-0200-9.
- Fuertes S, Setoain X, López-Guillermo A, Montserrat E, Fuster D, Paredes P, et al. Utilidad de la tomografía por emisión de positrones/tomografía computerizada (PET/TC) en el estudio de extensión en pacientes con linfoma B difuso de células grandes. *Med Clin (Barc)*. 2007 Nov 17; 129(18):688-93.
- Fuertes S, Setoain X, López-Guillermo A, Carrasco JL, Rodríguez S, Rovira J, Pons F. Interim PET/CT as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013, vol 40 (4) : 496-504. DOI 10.1007/s00259-012-2320-8.
- Gallamini A, Fiore F, Sorasio R, Meignan M. Interim positron emission tomography scan in Hodgkin lymphoma: definitions, interpretation rules, and clinical validation. *Leuk Lymphoma*. 2009 Nov;50(11):1761-4. doi: 10.3109/10428190903308072.
- Gámez Cenzano C, Cabrera Villegas A, Sopena Monforte R, García Velloso MJ. La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (Parte I). *Rev Esp Med Nucl*. 2002 Feb; 21(1):41-60; quiz 61-3.
- Gianni A, Bregni M, Siena S, Brambilla CB, Di Nicola M, Lombardi F, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B cell lymphoma. *N Engl J Med*. 1997 May 1;336(18):1290-7.
- Gisselbrecht C, Fitoussi O, Belhadj K, Mounier N, Feugier P et al. Survival impact of rituximab combined to ACVBP (R-ACVBP) in 209 poor risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients treated with upfront high dose consolidative autotransplantation (HDC): A GELA phase II study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2008 112: 771.
- Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T, Quesnel B, Fillet G, Lederlin P, et al. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002 May 15;20(10):2472-9.

- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20; 28(27):4184-90. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
- Gisselbrecht C. TP53 mutations and rituximab-CHOP *Blood* 2012, 120 (19): 3867-3869
- Glass B, Kloess M, Bentz M, Schlimok G, Berdel WE, Feller A, et al. Dose escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006 Apr 15; 107(8):3058-64.
- Glass B, Ziepert M, Reiser M, Freund M, Trümper L, Metzner B, et al. High-dose therapy followed by autologous stem-cell transplantation with and without Rituximab for primary treatment of high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2010 Nov;21(11):2255-61. doi: 10.1093/annonc/mdq235.
- Goldschmidt N, Or O, Klein M, Savitsky B, Paltiel O. The role of routine imaging procedures in the detection of relapse of patients with Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*. 2011 Feb; 90(2):165-7.
- González-Barca E, Canales M, Cortés M, Vidal M.J, Salar A, Oriol A, et al. Predictive value for event-free survival of interim 18FDG-PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma homogenously treated in a phase II trial with 6 cycles of R-CHOP-14 plus pegfilgrastim as first-line treatment. *Nucl Med Commun*. 2013 Oct;34(10):946-52. doi: 10.1097/MNM.0b013e328363c695.
- Gordon LI, Harrington D, Andersen J, Colgan J, Glick J, Neiman R, et al. Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1992 Nov 5; 327(19):1342-9.
- Greb A, Bohlius J, Schiefer D, Schwarzer G, Schulz H, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23; (1):CD004024. doi: 10.1002/14651858.CD004024.pub2. *Cancer Treat Rev*. 2007 Jun; 33(4):338-46.

- Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1; 30(28):3460-7.
- Guglielmi C, Amadori S, Martelli M, Dragoni F, Mandelli F. The F-MACHOP sequential combination chemotherapy regimen in advanced diffuse aggressive lymphomas: long-term results. *Ann Oncol*. 1991 May; 2(5):365-71.
- Gutiérrez-García G, Cardesa-Salzmann T, Climent F, González-Barca E, Mercadal S, Mate JL, et al. Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood*. 2011 May 5; 117(18):4836-43. doi: 10.1182/blood-2010-12-322362.
- Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1; 24(19):3121-7.
- Hahn T, Wolff SN, Czuczman M, Fisher RI, Lazarus HM, Vose J, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of diffuse large cell B-cell non-Hodgkin's lymphoma: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001 Jul 7(6):308-31.
- Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Bastion Y, Coiffier B, Brice P, et al. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 1997 Mar; 15(3):1131-7.
- Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Bric P, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol*. 2000 Aug; 18(16):3025-30.
- Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, et al. [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood*. 2005 Aug 15; 106(4):1376-81.

- Hamlin PA, Zelentz AD, Kewalramani T, Qin J, Satagopan JM, Verbel D, et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2003 Sep 15; 102(6):1989-96.
- Hans C, Weisenburger D D, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004 Jan 1; 103(1):275-82.
- Han HS, Escalon MP, Hsiao B, Serafini A, Lossos IS. High Incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens. *Ann Oncol*. 2009 Feb; 20(2):309-18. doi: 10.1093/annonc/mdn629.
- Hermine O, Haioun C, Lepage E, d'Agay MF, Briere J, Lavignac C, et al. Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 1996 Jan 1; 87(1):265-72.
- Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomez-Leon N, Coya J, Rodriguez-Vigil B, Madero R, et al. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. *Br J Haematol*. 2006 Nov; 135(3):293-302.
- Herrero P, Sharp TL, Dence C, Haraden BM, Gropler RJ. Comparison of 1-11C-Glucose and 18F-FDG for Quantifying Myocardial Glucose Use with PET. *J Nucl Med*. 2002 Nov; 43(11):1530-41.
- Herrmann K, Buck AK, Schuster T, Junger A, Wieder HA, Graf N, et al. Predictive value of initial 18F-FDG uptake in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma receiving R-CHOP treatment. *J Nucl Med*. 2011 May; 52(5):690-6. doi: 10.2967/jnumed.110.084566.
- Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, Fisher RI, Cabanillas F, Cavalli F, et al. Lymphoma classification—the gap between biology and clinical management is closing. *Blood*. 1996 Dec 1; 88(11):4085-9.
- Hirose Y, Suefuji H, Kaida H, Hayakawa M, Hattori S, Kurata S, et al. The relationship between FDG uptake and clinicopathological factors in DLBCL patients. *Leukemia & Lymphoma* 2013. doi:10.3109/10428194.2013.807509.

- Hofman MS, Smeeton NC, Rankin SC, Nunan T, O'Doherty MJ. Observer variation in interpreting 18F-FDG PET/CT findings for lymphoma staging. *J Nucl Med*. 2009 Oct; 50(10):1594-7. doi: 10.2967/jnumed.109.064121.
- Holte H, Bogsrud T, Leppa S, Laukka M, Björkholm M, Jacobsson H, et al. 18 FDG PET/CT after intensified chemoimmunotherapy in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients aged 18-65 years with aalPI 2-3-Positive or indeterminate lesions are often false positive- A Nordic Phase II substudy. *Ann Oncol*. 2011; 22 (suppl 4): iv157-iv160 doi:10.1093/annonc/mdr217.
- Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TFE, Bernd H-W, Feller AC, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2013 Mar 21; 121(12):2253-63. doi: 10.1182/blood-2012-06-435842.
- Horning SJ, Juweid ME, Schoeder H, Wiseman G, McMillan A, Swinnen LJ, et al. Interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma: an independent expert nuclear medicine evaluation of the Eastern Cooperative Oncology Group E3404 study. *Blood*. 2010 Jan 28; 115(4):775-7; quiz 918. doi: 10.1182/blood-2009-08-234351.
- Huang W, Zhou T, Ma L, Sun H, Gong H, Wang J, et al. Standard uptake value and metabolic tumor volume of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT predict short-term outcome early in the course of chemoradiotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Sep;38(9):1628-35. doi: 10.1007/s00259-011-1838-5.
- Huang YC, Liu CY, Lu HJ, Liu HT, Hung MH, Hong YC, et al. Comparison of prognostic models for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Ann Hematol*. 2013 Nov; 92(11):1513-20. doi: 10.1007/s00277-013-1807-0.
- Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. *J Nucl Med*. 2009 May; 50 Suppl 1:21S-30S. doi: 10.2967/jnumed.108.057190.
- Intragumtornchai T, Prayoonwivat W, Numbenjapon T, Assawametha N, O'Charoen R, Swasdikul D. CHOP versus CHOP plus ESHAP and high-dose therapy with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for high-intermediate-risk and high-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2000 Dec; 1(3):219-25.

- Iqbal J, Neppalli VT, Wright G, Dave BJ, Horsman DE, Rosenwald A, et al. Bcl2 expression is a prognostic marker for activated B-cell-like type of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20;24(6):961-8.
- Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer*. 2005 Sep 1; 104(5):1066-74.
- Israel O, Mekel M, Bar-Shalom R, Epelbaum R, Hermony N, Haim N, et al. Bone Lymphoma: 67Ga scintigraphy and CT for prediction of outcome after treatment. *J Nucl Med* 2002 Oct; 43(10):1295–303.
- Israel, Keidar and Bar-Shalom. Positron Emission Tomography in the Evaluation of Lymphoma. *Semin Nucl Med*. 2004 Jul; 34(3):166-79.
- Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, et al. Prognosis value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-cell lymphoma:SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med*. 2009 Apr; 50(4):527-33. doi: 10.2967/jnumed.108.057703.
- Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Véra P, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and  $\Delta$ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Sep; 40(9):1312-20. doi: 10.1007/s00259-013-2435-6.
- Jacobs AH, Thomas A, Kracht LW, Li H, Dittmar C, Garlip G, Galldiks N, et al. 18F-Fluoro-L-Thymidine and 11CMethylmethionine as Markers of Increased Transport and Proliferation in Brain Tumors. *J Nucl Med*. 2005 Dec; 46(12):1948-58.
- Jais JP, Haioun C, Molina TJ, Rickman DS, De Reynies A, Berger F, et al. The expression of 16 genes related to the cell of origin and immune response predicts survival in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP and rituximab. *Leukemia*. 2008 Oct; 22(10):1917-24. doi: 10.1038/leu.2008.188.
- Janicek M, Kaplan W, Neuberg D, Canellos GP, Shulman LN, Shipp MA. 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 Apr; 15(4):1631-7.
- Jardin F, Coiffier B. TP53 and outcome in DLBCL: not only the coding región. *Blood* 2013. 121 (22): 4433-4434
- Jerkeman M, Aman P, Cavallin-Stahl E, Torlakovic E, Akerman M, Mitelman F, et al. Prognostic implications of BCL-6 rearrangement in uniformly treated patients with diffuse large B cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group study. *Int J Oncol.* 2002 Jan; 20(1):161-5.
- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, 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 Jul 15; 94(2):429-33.
- Jerusalem G, Beguin I, Fassote MF, 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.* 2001 Mar; 86(3):266-73.
- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P, et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2003 Jan; 14(1):123-30.
- Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med.* 2005 Jul; 35(3):186-96.
- Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012 Oct 1;30(28):3452-9.
- Jones SE, Tobias DA, Waldman RS. Computed tomographic scanning in patients with lymphoma. *Cancer.* 1978 Feb; 41(2):480-6.
- Juweid ME, Cheson BD. Role of positron emission tomography in lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20; 23(21):4577-80.

- Juweid E, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, 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 Jul 20; 23(21):4652-61.
- Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10; 25(5):571-8.
- Kaiser U, Uebelacker I, Abel U, Birkmann J, Trümper L, Schmalenberg H, et al. Randomized study to evaluate the use of high dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002 Nov 15; 20(22):4413-9.
- Kaplan WD, Jochelson MS, Herman TS, Nadler LM, Stomper PC, Takvorian T, et al. Gallium-67 imaging: a predictor of residual tumor viability and clinical outcome in patients with diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 1990 Dec; 8(12):1966-70.
- Kasamon YL, Jones RJ, Wahl RL. Integrating PET and PET/CT into the risk-adapted therapy of lymphoma. *J Nucl Med*. 2007 Jan; 48 Suppl 1:19S-27S.
- Kasamon YL, Wahl RL. FDG-PET and risk-adapted therapy in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2008 Mar; 20(2):206-19. doi: 10.1097/CCO.0b013e3282f5123d.
- Kasamon YL, Wahl RL, Ziessman HA, Blackford AL, Goodman SN, Fidyk CA, et al. Phase II study of risk-adapted therapy of newly diagnosed aggressive non-Hodgkin lymphoma based on midtreatment FDG-PET scanning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Feb; 15(2):242-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.11.026.
- Kazama T, Faria SC, Varavithya V, Phongkitkarun S, Ito H, Macapinlac HA. FDG PET in the evaluation of treatment for lymphoma: clinical usefulness and pitfalls. *Radiographics*. 2005 Jan-Feb; 25(1):191-207.
- Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of



- bone marrow involvement. *Blood*. 2013 Jul 4; 122(1):61-7. doi: 10.1182/blood-2012-12-473389.
- Kim TM, Paeng JC, Chun IK, Keam B, Jeon YK, Lee SH, et al. Total Lesion Glycolysis in Positron Emission Tomography Is a Better Predictor of Outcome Than the International Prognostic Index for Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cancer*. 2013 Mar 15; 119(6):1195-202. doi: 10.1002/cncr.27855.
- Kirby AM, Mikhaeel NG. The role of FDG PET in the management of lymphoma: what is the evidence base-. *Nucl Med Commun*. 2007 May; 28(5):335-54.
- Kirby AM, George Mikhaeel N. The role of FDG PET in the management of lymphoma: practical guidelines. *Nucl Med Commun*. 2007 May; 28(5):355-7.
- Kishimoto H, Kuwahara H, Ohno S, Takazu O, Hama Y, Sato C, et al. Subtypes of chronic schizophrenia identified using 11C-glucose positron emission tomography. *Psychiatry Res*. 1987 Aug; 21(4):285-92.
- Klimo, P. and Connors, J. M. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med*. 1985 May; 102(5):596-602.
- Kluin-Nelemans HC, Zagonel V, Anastasopoulou A, Bron D, Roozendaal KJ, Noordijk EM, et al. Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Jan 3; 93(1):22-30.
- Kostakoglu L, Goldsmith SJ: (F-18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography in staging and follow-up of lymphoma. Is it time to shift gear?. *Eur J Nucl Med*. 2000 Oct; 27(10):1564-78.
- Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med*. 2002 Aug;43(8):1018-27.
- 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 Feb 15; 94(4):879-88.

- Kostakoglu L, Leonard JP, Coleman M, Goldsmith SJ. The role of FDG-PET imaging in the management of lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2004 Feb;2(2):115-21.
- Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, et al. FDG-PET After 1 Cycle of Therapy Predicts Outcome in Diffuse Large Cell Lymphoma and Classic Hodgkin Disease. *Cancer*. 2006 Dec 1;107(11):2678-87.
- Kwee TC, Robert M. Kwee, and Rutger A. J. Nievelstein. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*. 2008 Jan 15; 111(2):504-16.
- Lambert JR, Bomanji B, Peggs KS. Prognostic role of PET scanning before and after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma. *Blood*. 2010 Apr 8; 115(14):2763-8. doi: 10.1182/blood-2009-11-255182.
- Lanic H, Mareschal S, Mechken F, Picquenot JM, Cornic M, Maingonnat C, et al. Interim positron emission tomography scan associated with international prognostic index and germinal center B cell-like signature as prognostic index in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2012 Jan;53(1):34-42. doi: 10.3109/10428194.2011.600482.
- Larouche JF, Berger F, Chassagne-Clement C, Ffrench M, Callet-Bauchu E, Sebban C, et al. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and outcome. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20; 28(12):2094-100. doi: 10.1200/JCO.2009.24.5860.
- Lee N, Nehmeh S, Schöder H, Fury M, Chan K, Ling C, et al. Prospective trial incorporating pre-/mid-treatment [18f]-misonidazole positron emission tomography for head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Sep 1; 75(1):101-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.049.
- Le Gouill S, Milpied NJ, Lamy T, Delwail V, Gressin R, Guyotat D, et al. First-line rituximab (R) high-dose therapy (R-HDT) versus R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma: Preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 8003).

- Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2008 Nov 27; 359(22):2313-23. doi: 10.1056/NEJMoa0802885.
- Lenz G, Staud LM. Aggressive Lymphomas. *N Engl J Med.* 2010 Apr 15; 362(15):1417-29. doi: 10.1056/NEJMra0807082.
- Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med.* 2007 Oct; 48(10):1626-32.
- Lin TL, Kuo MC, Shih LY, Dunn P, Wang PN, Wu JH, et al. Value of surveillance computed tomography in the follow-up of diffuse large B-cell and follicular lymphomas. *Ann Hematol.* 2012 Nov;91(11):1741-5. doi: 10.1007/s00277-012-1508-0.
- Linch DC, Yung L, Smith P, Maclennan K, Jack A, Hancock B, et al. Final analysis of the UKLG LY02 trial comparing 6-8 cycles of CHOP with 3 cycles of CHOP followed by a BEAM autograft in patients <65 years with poor prognosis histologically aggressive NHL. *Br J Haematol.* 2010 Apr; 149(2):237-43. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08081.x.
- Lomeña F, Gámez C, Cabrera A, Maldonado A, Jiménez A. PET en oncología. *Rev Esp Med Nucl.* 2000 Dec; 19(7):510-24, quiz 525-7, 532.
- Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, Wechser MA, Tibshirani R, Botstein D et al. Prediction of survival in diffuse large B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *N Engl J Med.* 2004; 350 (18): 1828-1837
- Lossos IS, Morgenztern D: Prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006 Feb 20; 24(6):995-1007.
- Mamot C, Klingbiel D, Renner C, Hitz F, Bargetzi M, Pabst T, et al. First results of a prospective evaluation of in terim PET in patients with DLBCL treated with R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *Ann Oncol.* 2011; 22 (suppl 4): iv258-iv269. doi:10.1093/annonc/mdr251.
- Mankoff DA, Shields AF, Krohn KA, Diagnóstico por imagen de la proliferación celular con PET. *Radiol Clin North Am.* 2005 Jan; 43(1):153-67.
- Manohar K, Mittal BR, Bhattacharya A, Malhotra P, Varma S. Prognostic value of quantitative parameters derived on initial staging 18F-fluorodeoxyglucose positron emission

tomography/computed tomography in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Nucl Med Commun. 2012 Sep; 33(9):974-81. doi: 10.1097/MNM.0b013e32835673ec.

Martelli M, Vignetti M, Zinzani PL, Gherlinzoni F, Meloni G, Fiacchini M, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation versus dexamethasone, cisplatin, and cytarabine in aggressive non-Hodgkin's lymphoma with partial response to front-line chemotherapy: a prospective randomized italian multicenter study. J Clin Oncol. 1996 Feb; 14(2):534-42.

Martelli M, Gherlinzoni F, De Renzo A, Zinzani PL, De Vivo A, Cantonetti M, et al. Early autologous stem-cell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: an Italian multicenter randomized trial. J Clin Oncol. 2003 Apr 1; 21(7):1255-62.

Martí-Climent JM, García Velloso MJ, Serra P, Boán JF, Richter JA. Tomografía por emisión de positrones con un equipo PET/TC. Rev Esp Med Nucl. 2005 Jan-Feb; 24(1):60-76; quiz 77-8.

Martín A, Conde E, González Barca E, Canales MA, Deben G, Andreu R, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to Rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. Haematologica. 2008 Dec; 93(12):1829-36. doi: 10.3324/haematol.13440.

Maurer MJ, Micallef IN, Cerhan JR, Katzmanna JA, Link BK, Clogon JP, et al. Elevated serum free light chains are associated with event-free and overall survival in two independent cohorts of patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2011; 29 (12): 1620-1626

McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, Haut A, Talley RW, et al. Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. Cancer. 1976 Oct; 38(4):1484-93.

Meignan M, Itti E, Gallamini A, Haioun C. Interim 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma: qualitative or quantitative interpretation-

where do we stand? *Leuk Lymphoma*. 2009 Nov; 50(11):1753-6. doi: 10.3109/10428190903308056.

Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma*. 2010 Dec; 51(12):2171-80. doi: 10.3109/10428194.2010.529208.

Meignan M, Gallamini A, Itti E, Barrington S, Haioun C & Polliack A. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26 – 27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk Lymphoma*. 2012 Oct; 53(10):1876-81. doi: 10.3109/10428194.2012.677535.

Micallef IN, Maurer MJ, Witzig TE, Nikcevich D, Kurtin P, Cannon MW, et al. Epratuzumab and rituximab in combination with cyclophosphamide, coxorubicin, cincristine and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Oct 13; 118(15):4053-61. doi: 10.1182/blood-2011-02-336990.

Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma*. 2000 Nov; 39(5-6):543-53.

Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005 Sep; 16(9):1514-23.

Miller TP, Dahlberg S, Cassady R, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate-and high grade Non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1998 Jul 2; 339(1):21-6.

Milpied N, Deconninck E, Colombat P, Ifrah N, Delwail V, Berthou C, et al. Frontline high-dose chemotherapy (HDC) with autologous stem cell transplantation vs standard CHOPregimen for patients (pts) (<=60 yo) with non IPI high riskintermediate or high grade lymphomas (NHL). Final results of a randomized trial by the GOELAMS. *Blood* 2002;100: 180a[abstract].

- Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med.* 2004 Mar 25; 350(13):1287-95.
- Milpied N, Legouill S, Lamy T, Delwail V, Gressin R, Guyotat D, et al. No benefits of first line rituximab (R)-high-dose therapy (R-HDT) over R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma. Preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicentre randomized trial. *ASH Annual Meeting Abstracts 2010 116:* 685.
- Mittal BR , Manohar K , Malhotra P , Das R , Kashyap R , Bhattacharya A, et al. Can fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography avoid negative iliac crest biopsies in evaluation of marrow involvement by lymphoma at time of initial staging? *Leuk Lymphoma.* 2011 Nov; 52(11):2111-6. doi: 10.3109/10428194.2011.593273.
- Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, Kobayashi Y, Maeshima AM, Niitsu N, et al. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Ann Oncol.* 2011 Jul; 22(7):1601-7. doi: 10.1093/annonc/mdq627.
- Miyazaki Y, Nawa Y, Miyagawa M, Kohashi S, Nakase K, Yasukawa M, et al. Maximum standard uptake value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a prognostic factor for progression-free survival of newly diagnosed patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2013 Jan; 92(2):239-44. doi: 10.1007/s00277-012-1602-3.
- Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Factors predicting long-terms survival in low-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2003 Oct; 74(2):94-8.
- Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology.* 1997 Jun; 203(3):795-800.
- Morrison VA, Hong F, Habermann TM, Fisher RI, Cheson BD, Kahl B, et al. R-CHOP Versus (vs) CHOP Followed by Maintenance Rituximab (MR) Vs Observation In Older Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Patients (pts): Long-Term Follow-up of Intergroup E4494/C9793. *ASH Annual Meeting Abstracts 2010 116:* 589.

- Moskowitz CH, Nimer SD, Glassman JR, Portlock CS, Yahalom J, Straus DJ, et al. The International Prognostic Index predicts for outcome following autologous stem cell transplantation in patients with relapsed and primary refractory intermediate-grade lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Mar; 23(6):561-7.
- Moskowitz CH, Schoder H, Teruya-Feldstein J, Sima C, Iasonos A, Portlock CS, et al. Risk-Adapted Dose-Dense Immunochemotherapy Determined by Interim FDG-PET in Advanced-Stage Diffuse Large B-cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 10; 28(11):1896-903. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5942.
- Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, Emile JF, Lederlin P, Sebban C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2 associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2003 Jun 1; 101 (11):4279-84.
- Nademanee A, Schmidt GM, O'Donnell MR, Snyder DS, Parker PA, Stein A, et al. High-dose chemoradiotherapy followed by autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy during first complete remission in adult patients with poor-risk aggressive lymphoma: a pilot study. *Blood*. 1992 Sep 1; 80 (5):1130-4.
- National Comprehensive Cancer Network. Non-Hodgkin Lymphomas version 1.2014 [clinical practice guidelines in oncology]. Washington 2014. Available from: <http://www.nccn.org/professionals/default.aspx>.
- Natkunam Y, Farinha P, Hsi ED, Hans CP, Tibshirani R, Sehn LH, et al. LMO2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20; 26 (3):447-54.
- Ngeow JYY, Quek RHH, Ng DCE, Hee SW, Tao M, Lim LC, et al. High SUV uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma. *Ann Oncol*. 2009 Sep; 20(9):1543-7. doi: 10.1093/annonc/mdp030.
- Niitsu N, Okamoto M, Tamaru JI, Yoshino T, Nakamura N, Nakamura S, et al. Clinicopathologic characteristics and treatment outcome of the addition of rituximab to

- chemotherapy for CD5-positive in comparison with CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2010 Oct; 21(10):2069-74. doi: 10.1093/annonc/mdq057.
- Nicotra G, Manfroi F, Follo C, Castino R, Fusco N, Peracchio C, et al. High expression of cathepsin D in non-Hodgkin's lymphomas negatively impacts on clinical outcome. *Dis Markers.* 2010; 28(3):167-83. doi: 10.3233/DMA-2010-0698.
- Nols N, Mounier N, Bouazza S, Lhommel R, Costantini S, Vander Borgh T, et al. Quantitative and qualitative analysis of metabolic response at interim PET-scan combined with IPI is highly predictive of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2013 Sep 16. doi: 10.3109/10428194.2013.831848.
- Noy A, Schoder H, Gonen M, Weissier M, Ertelt K, Cohler C, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (suv) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol.* 2009 Mar; 20(3):508-12. doi: 10.1093/annonc/mdn657.
- Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg ML, Taskinen M, Berglund M, Amini RM, et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood.* 2007 Jun 1; 109(11):4930-5.
- Okada M, Sato N, Ishii K, Matsumura K, Osono M, Murakami T. FDG PET/CT versus CT, MR imaging, and <sup>67</sup>Ga scintigraphy in the post-therapy evaluation of the malignant lymphoma. *Radiographics.* 2010 Jul-Aug; 30(4):939-57. doi: 10.1148/rg.304095150.
- Olafsen T, Betting D, Kenanova VE, Salazar FB, Clarke P, Said J, et al. Recombinant anti-CD 20 antibody fragments for microPET imaging of B-cell lymphoma. *J Nucl Med.* 2009 Sep; 50(9):1500-8. doi: 10.2967/jnumed.108.060426.
- Oliansky DM, Czuczman M, Fisher RI, Irwin FD, Lazarus HM, Omel J, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Jan; 17(1):20-47.e30. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.07.008.
- Olivieri A, Santini G, Patti C, Chisesi T, De Souza C, Rubagotti A, et al. Upfront high-dose sequential therapy (HDS) versus VACOP-B with or without HDS in aggressive non-



- Hodgkin's lymphoma: long-term results by the NHLCSG. *Ann Oncol.* 2005 Dec; 16(12):1941-8.
- Olsen K, Sohi J, Abraham T, Juweid M: Initial validation of standardized qualitative (visual) criteria for FDG-PET assessment of residual masses following lymphoma therapy. Radiological Society of North America 92nd Scientific Assembly and Annual Meeting Program, 2006, pp 323 (abstr 55:E23-02).
- Pakos EE, Fotopoulos AD, Ionnidids JPA. 18F-FDGPET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of Lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med.* 2005 Jun; 46(6):958-63.
- Paone G, Itti E, Haioun C, Gaulard P, Dupuis J, Lin C, et al. Bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: correlation between FDG-PET uptake and type of cellular infiltrate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 May; 36(5):745-50. doi: 10.1007/s00259-008-1021-9.
- Papajik T, Mislivecek M. Sedova Z, Buriankova E, Prochazka V, Koranda P, et al. Standardised uptake of 18F-FDG on staging PET/CT in newly diagnosed patients with different subtypes of non-Hodgkin's Lymphoma. *Eur J Haematol.* 2011 Jan; 86(1):32-7. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01532.x.
- Park S, Moon SH, Park LC, Hwang DW, Ji JH, Maeng CH, Cho SH, et al. The impact of baseline and interim PET/CT parameters on clinical outcome in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2012 Sep; 87(9):937-40. doi: 10.1002/ajh.23267.
- Paul R. Comparison of fluorine -18-2-fluorodeoxyglucosa and gallium 67 citrate imaging for detection of lymphoma. *J Nucl Med.* 1987 Mar; 28(3):288-92.
- Paydas S, Ergin M, Seydaoglu G, Erdogan S, Yavuz S. Prognostic [corrected] significance of angiogenic/lymphangiogenic, anti-apoptotic, inflammatory and viral factors in 88 cases with diffuse large B cell lymphoma and review of the literature. *Leuk Res.* 2009 Dec; 33(12):1627-35. doi: 10.1016/j.leukres.2009.02.015.
- Pelosi E, Penna D, Douroukas A, Bellò M, Amati A, Arena V, et al. Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant

- lymphoma: results from a large multicentre study. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Aug; 55(4):469-75.
- Perales MA, Jenq R, Goldberg JD, Wilton AS, Lee SSE, Castro-Malaspina HR, et al. Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index in Patients with Advanced Non-Hodgkin Lymphoma after T-Cell Depleted Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Sep; 45(9):1408-16. doi: 10.1038/bmt.2009.371.
- Petrausch U, Samaras P, Haile SR, Veit-Haibach P, Soyka JD, Knuth A, et al. Risk adapted FDG-PET/CT-based follow-up in patients with diffuse large B-cell lymphoma after first line therapy. *Ann Oncol*. 2010 Aug; 21(8):1694-8. doi: 10.1093/annonc/mdq015.
- Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004 Aug 1; 104(3):626-33.
- Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group". *Lancet Oncol*. 2006 May; 7(5):379-91.
- Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20-B-cell lymphomas: A randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008 Feb; 9(2):105-16. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70002-0.
- Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011 Oct; 12(11):1013-22. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
- Phan J, Mazloom A, Medeiros J, Zreik TG, Wogan C, Shihadeh F, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP

chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20; 28(27):4170-6. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3441.

Philip T, Armitage JO, Spitzer G, Chauvin F, Jagannath S, Cahn JY, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1987 Jun 11; 316(24):1493-8.

Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540-5.

Podoloff DA, Advani RH, Allred C, Benson AB 3rd, Brown E, Burstein HJ, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007 May; 5 Suppl 1:S1-22; quiz S23-2.

Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, Benson AB 3rd, Cohen SJ, Coleman RE, et al NCCN task force: clinical utility of PET in a variety of tumor types. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009 Jun; 7 Suppl 2:S1-26.

Porrata LF, Ristow KM, Habermann TM, Witzig TE, Colgan JP, Inwards DJ, et al. Peripheral Blood Absolute Lymphocyte/Monocyte Ratio during R-CHOP Treatment Cycles Predicts Clinical Outcomes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2014 Feb 18. doi: 10.3109/10428194.2014.89331.

Poulou LS, Thanos L, Ziakas PD. Unifying the predictive value of pretransplant FDG PET in patients with lymphoma: a review and meta-analysis of published trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Jan; 37(1):156-62. doi: 10.1007/s00259-009-1258-y.

Pregno P, Chiappella A, Bellò M, Botto B, Ferrero S, Franceschetti S, et al. The Interim 18-FDG-PET/CT Failed to Predict the Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients Treated at the Diagnosis with Rituximab-CHOP. *Blood.* 2012 Mar 1; 119(9):2066-73. doi: 10.1182/blood-2011-06-359943.

Qiao W, Zhao J, Wang C, Wang T, Xing Y. Predictive value of (18) F-FDG hybrid PET/CT for the clinical outcome in patients with non-Hodgkin's lymphoma prior to and after autologous

stem cell transplantation. Hematology. 2010 Feb; 15(1):21-7. doi: 10.1179/102453310X12583347009739.

Raanani P, Shasha Y, Perry C, Metser U, Naparstek E, Apter S, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? Ann Oncol. 2006 Jan; 17(1):117-22.

Ramos Font C, Rebollo Aguirre AC, Villegas Portero R. Utilidad de la PET\_FDG en la valoración de la respuesta del linfoma. Revisión sistemática de los resultados tras quimioterapia e inmunoterapia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Junta de Andalucía AETSA 2006.

Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Washington DC: AFIP.1966.

Rehm PK. Radionuclide evaluation of patients with lymphoma. Radiol Clin North Am 2001; 39: 957-978.

Rischin D, Hicks RJ, Fisher R, Binns D, Corry J, Porceddu S, et al. Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography–detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. J Clin Oncol. 2006 May 1;24(13):2098-104.

Robertson LE, Redman JR, Butler JJ, Osborne BM, Velásquez WS, McLaughlin P, et al. Discordant bone marrow involvement in diffuse large-cell lymphoma: a distinct clinical-pathologic entity associated with a continuous risk of relapse. J Clin Oncol. 1991 Feb; 9(2):236-42.

Rodríguez J, Cabanillas F, McLaughlin P, Swan F, Rodríguez M, Hagemester F, et al. A proposal for a simple staging system for intermediate grade lymphoma and immunoblastic lymphoma based on the ‘tumor score’. Ann Oncol. 1992 Nov; 3(9):711-7.

Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. PET-TC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Sanidad y Consumo. Junio 2004.

Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. Uso tutelado de la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18FDG. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Sanidad y Consumo. Noviembre 2005.

- Rodríguez M, Rehn S, Ahlström H, Sundström C, Glimelius B. Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med.* 1995 Oct; 36(10):1790-6.
- Rodríguez MA, van Besien K, Hagemester FB, Giralt S, McLaughlin P, Gajewski JL, et al. Randomized comparison of frontline alternating chemotherapy (ATT) versus brief induction followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) for aggressive lymphomas. *Blood.* 2003; Vol. 102, issue 11.
- Rodríguez Vigil B, Gómez León N, Pinilla I, Hernandez Maraver D, Coya J, Martín Curto L, et al. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT- *J Nucl Med.* 2006 Oct; 47(10):1643-8.
- Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, Crowther D, Gospodarowicz M, , et al Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol.* 1994 May; 5(5):397-400.
- Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002 Jun 20; 346(25):1937-47.
- Ruan J, Hajjar K, Rafii S, Leonard JP. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2009 Mar; 20(3):413-24. doi: 10.1093/annonc/mdn666.
- Rüdiger T, Weisenburger DD, Anderson JR, Armitage JO, Diebold J, MacLennan KA, et al. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's lymphoma classification Project. *Ann Oncol.* 2002 Jan; 13(1):140-9.
- Rueda A, Rifá J, Quero C, Gómez-Codina J, Murias A, García-Arroyo FR, et al, High serum levels of vascular endothelial growth factor-C have a positive impact on outcome of advanced diffuse large B cell lymphoma patients. *Leuk Lymphoma.* 2013 Oct 9. doi: 10.3109/10428194.2013.836601.
- Ruíz Guijarro JA, Melgarejo Icaza M, Ossola Lentati G, Martín Jorge R, Ordovás Oromendía A, Kostvintseva O. Tomógrafos PET. *Rev Esp Med Nucl.* 2001 Dec; 20(7):561-74.
- Safar V, Dupuis J, Itti E, Jardin F, Fruchart C, Bardet S, et al. Interim [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scan in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With

- Anthracycline-Based Chemotherapy Plus Rituximab. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 10; 30(2):184-90. doi: 10.1200/JCO.2011.38.2648.
- Santini G, Salvagno L, Leoni P, Chisesi T, De Souza C, Sertoli MR, et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*. 1998 Aug; 16(8):2796-802.
- Sanz L, Lopez-Guillermo A, Martinez C, Bosch F, Esteve J, Cobo F, et al. Risk of relapse and clinico-pathological features in 103 patients with diffuse large-cell lymphoma in complete response after first-line treatment. *Eur J Haematol*. 1998 Jul; 61(1):59-64.
- Savage KJ, Mont S, Kutok JL, Cattoreti G, Neuberg D, De Leval L, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from of the other diffuse large B-cell lymphomas and share features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003 Dec 1; 102(12):3871-9.
- Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, Connors JM, Sehn L, Farinha P et al. MYC gen rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*, 2009; 114: 3533-3537.
- Schaner EG, Head GL, Doppman JL, Young RC. Computed tomography in the diagnosis, staging, and management of abdominal lymphoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1977 Apr; 1(2):176-80.
- Schelbert HR, Hoh K, Royal HD, Brown M, Dahlbom MN, Dehdashti F et al. Procedure guideline for tumor imaging using fluorine-18-FDG. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med*. 1998 Jul; 39(7):1302-5.
- 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 Jun; 30 Suppl 1:S82-8.
- Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, et al, for the German High-Grade Lymphoma Study Group (DSHNHL). Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol*, 2012; 13 (12): 1250 – 1259.

- Schot BW, Pruim J, van Imhoff GW, Sluiter WJ, Vaalburg W, Vellenga E. The role of serial pre-transplantation positron emission tomography in predicting progressive disease in relapsed lymphoma. *Haematologica*. 2006 Apr; 91(4):490-5.
- Schoder H, Noy A, Gonen M, Weng M, Green D, Erdi YE, et al. Intensity of 18Fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent an aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 20; 23(21):4643-51.
- Seam P, Malik E, Juweid ME and Cheson DB. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma *Blood*. 2007 Nov 15; 110(10):3507-16.
- Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007 Mar 1; 109(5):1857-61.
- Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute trials. *J Nucl Med*. 2006 Jun; 47(6):1059-66.
- Shelly MJ, McDermott S, O'Connor OJ, Blake MA. 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Management of Aggressive Non-Hodgkin's B-Cell Lymphoma. International Scholarly Research Network. *ISRN Hematol*. 2012; 2012:456706. doi: 10.5402/2012/456706.
- Shipp MA, Harrington DP; Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brttingere G et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993; 329 (14): 987-994.
- Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high risk" disease? *Blood*. 1994 Mar 1; 83(5):1165-73.
- Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, Carroll G, Hagenbeek A, Loeffler M, et al. International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: report of the jury. *J Clin Oncol*. 1999 Jan; 17(1):423-9.

- Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, Weng AP, Kutok JL, Aguiar RC, et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med*. 2002 Jan; 8(1):68-74.
- Shutstik J, Han G, Farinha P, Jonhson NA, Ben Neriah S, Connors JM, Sehn LH, et al. Correlations between BCL6 rearrangemetrn and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP or R-CHOP. *Haematologica*. 2010 Jan; 95(1):96-101. doi: 10.3324/haematol.2009.007203.
- Song MK, Chung JS, Shin HJ, Lee SM, Lee SE, Lee HS, et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Ann Hematol*. 2012 May; 91(5):697-703. doi: 10.1007/s00277-011-1357-2.
- 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 ([<sup>18</sup>F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [<sup>18</sup>F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods?. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15; 19(2):414-9.
- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, de Groot T, et al. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002 Sep; 13(9):1356-63.
- Spaepen K, Stroobants S, Verhoef G, Mortelmans L. Positron emission tomography with (18)F-FDG for therapy response monitoring in lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Jun;30 Suppl 1:S97-105
- Stiff PJ, Unger JM, Cook J, Constine LS, Couban S, Stewart DA, et al. Autologous Transplantation as Consolidation for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369:1681-1690
- Strehl J, Mey U, Glasmacher A, Djulbgovic B, Mayr C, Gorschlüter M, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in



- aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Haematologica*. 2003 Nov; 88(11):1304-15.
- Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med*. 1998 Jul; 25(7):721-8.
- Surbone A, Longo DL, DeVita VT Jr, Ihde DC, Duffey PL, Jaffe ES, et al. Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy: significance and management. *J Clin Oncol*. 1988 Dec; 6(12):1832-7.
- Svoboda J, Andreadis C, Elstrom R, Chong EA, Downs LH, Berkowitz A, et al. Prognostic value of FDG-PET scan imaging in lymphoma patients undergoing Autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Aug; 38(3):211-6.
- Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
- Tarella C, Zanni M, Magni M, Benedetti F, Patti C, Barbui T, et al. Rituximab improves the efficacy of High-Dose Chemotherapy with Autograft for High-Risk Follicular and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. A multicenter Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi Survey. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1; 26(19):3166-75. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4204.
- Terasawa T, Nishashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med*. 2008 Jan; 49(1):13-21.
- Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for interim Response Assessment of Advanced-Stage Hodgkin's lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Systematic review. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10; 27(11):1906-14. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0861.
- Terasawa T, Dahabreh IJ, Nishashi T. Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Response Assessment Before High-Dose Chemotherapy for Lymphoma:

- A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Oncologist* 2010; 15:750–759. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0054.
- Thomas, A, Gingrich, RD, Smith, BJ, Jacobus, L, Ristow, K, Allmer, C et al. 18-Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography report interpretation as predictor of outcome in diffuse large B-cell lymphoma including analysis of 'indeterminate' reports. *Leuk Lymphoma*. 2010 Mar; 51(3):439-46. doi: 10.3109/10428190903560198.
- Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec; 94(12):4757-67. doi: 10.1210/jc.2009-1248.
- Torizuka T, Nakamura F, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H, et al. Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Jan; 31(1):22-8.
- Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M, Oriuchi N, Matsushima T, Yokohama A, et al. The usefulness of 18 F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and a comparison of 18F-FDG-PET with 67 Gallium Scintigraphy in the Evaluation of Lymphoma. *Cancer*. 2007 Aug 1; 110(3):652-9.
- Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Ann Oncol* (2104). Doi: 10.1093/annoncmd109.
- Valera A, López-Guillermo A, Cardesa-Salzmann T, Climent F, González-Barca E, Mercadal S, et al. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Haematologica*. 2013 Oct; 98(10):1554-62. doi: 10.3324/haematol.2013.086173.
- Van Den Bossche B, Lambert B, De Winter F, Kolindou A, Dierckx RA, Noens L, et al. 18FDG PET versus high-dose 67Ga scintigraphy for restaging and treatment follow up of lymphoma patients. *Nucl Med Commun*. 2002 Nov; 23(11):1079-83.
- Van Ufford HQ, Hoekstra O, De Haas M, Fijnheer R, Wittebol S, Tieks B, Kramer M, De Klerk J. On the added value of baseline FDG-PET in malignant lymphoma. *Mole Imag and Biol*. 2010 (12) 225-232. doi: 10.1007/s11307-009-0259-3.

- Visco C, Li Y, Xu-Monette ZY, Miranda RN, Green TM, Li Y, et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: A report from the International DLBCL Rituximab-CHOP consortium program study. *Leukemia*. 2012 Sep;26(9):2103-13. doi: 10.1038/leu.2012.83.
- Visco C, Tzankov A, Xu-Monette ZY, Miranda RN, Tai YC, Li Y, et al. Patients with diffuse large B-cell lymphoma of germinal center origin with BCL2 translocations have poor outcome, irrespective of MYC status: a report from an International DLBCL rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Haematologica*. 2013 Feb; 98(2):255-63. doi: 10.3324/haematol.2012.066209.
- Vitolo U, Chiappella A, Bellò M, Passera R, Botto B, Castellano G, et al. The Outcome of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Treated with Rituximab-CHOP (R-CHOP) Is Not Predicted by 18-FDG-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography (PET) Performed at Intermediate In-Course Evaluation, but Only by PET Assessed at the End of Therapy. *ASH Annual Meeting Abstracts 2010* 116: 2819
- Vitolo U, Liberati AM, Deliliers GM, Calvi R, Baldini L, Bertini M, et al. A multicenter randomized trial by the Italian Lymphoma Intergroup (ILI) comparing high dose chemotherapy (HDC) with autologous stem cell transplantation (ASCT) vs intensified chemotherapy megaCEOP in high risk diffuse large cell lymphoma (DLCL): no difference in outcome and toxicity. The Italian Lymphoma Intergroup. Italy. *ASH Annual Meeting Abstracts 2001* 98: 725<sup>a</sup>.
- Vitolo U, Chiapella A, Angelucci E, Rossi G, Liberati AM, Cabras MG, et al. Dose-dense and high dose chemotherapy plus rituximab with autologous stem cell trasnplantation for primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with a poor prognosis: a phase II multicenter study. *Haematologica*. 2009 Sep; 94(9):1250-8. doi: 10.3324/haematol.2009.007005.
- Vitolo U, Chiappella A, Brusamolino E, Angelucci E, Rossi G, Carella AM, et al. Rituximab Dose-Dense Chemotherapy Followed by Intensified High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation (HDC+ASCT) Significantly Reduces the Risk of Progression

Compared to Standard Rituximab Dose-Dense Chemotherapy As First Line Treatment in Young Patients with High-Risk (aa-IPI 2-3) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Final Results of Phase III Randomized Trial DLCL04 of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). ASH Annual Meeting Abstracts 2012 120: 688.

Wang J, Zhan P, Ouyang J, Chen B, Zhou R, Yang Y. Standard chemotherapy is superior to high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation on overall survival as the first-line therapy for patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *Med Oncol*. 2011 Sep; 28(3):822-8. doi: 10.1007/s12032-010-9517-0.

Warburg O. On metabolism of tumors. Editorial: Constable, Londres, 1930.

Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. *Science*. 1956 Feb 24; 123(3191):309-14.

Watanabe R, Tomita N, Takeuchi K, Sakata S, Tateishi U, Tanaka M, 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 Feb; 51(2):279-83. doi: 10.3109/10428190903440953.

Watanabe R, Tomita N, Itabashi M, Ishibashi D, Yamamoto E, Koyama S, et al. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio as a useful prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Eur J Haematol*. 2014 Mar; 92(3):204-10. doi: 10.1111/ejh.12221.

Weeks JC, Yeap WY, Canellos G, Shipp MA. Value of follow-up procedures in patients with large-cell lymphoma who achieve a complete remission. *J Clin Oncol*. 1991 Jul; 9(7):1196-203.

Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, et al. 18 F-FDG avidity in lymphomas readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med*. 2010 Jan; 51(1):25-30. doi: 10.2967/jnumed.109.067892.

Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, Gascoyne RD, Jaffe ES, MacLennan KA, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from The International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*. 2011 Mar 24; 117(12):3402-8. doi: 10.1182/blood-2010-09-310342.

- Westin JR, Fayad LE. Beyond R-CHOP and the IPI in large cell lymphoma: molecular markers as an opportunity for stratification. *Curr Hematol Malig Rep.* 2009 Oct; 4(4):218-24. doi: 10.1007/s11899-009-0029-y.
- Winter JN. Prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma: keys to the underlying biology. *Curr Hematol Malig Rep.* 2007 Oct; 2(4):235-41. doi: 10.1007/s11899-007-0032-0.
- Winter JN, Li S, Aurora V, Variakojis D, Nelson B, Krajewska M, Zhang L, et al. Expression of p21 protein predicts clinical outcome in DLBCL patients older than 60 years treated with R-CHOP but not CHOP: a prospective ECOG and Southwest Oncology Group correlative study on E4494. *Clin Cancer Res.* 2010 Apr 15; 16(8):2435-42. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1219.
- Witzig TE, Maurer MJ, Stenson M, Allmer C, Macon W, Link B, et al. Elevated serum monoclonal and polyclonal free light chains and interferon inducible protein-10 predicts inferior prognosis in untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2014; 89(4): 417-422-
- Xu-Monette ZY, Wu L, Visco C, Tai YC, Tzankov A, Liu W, et al. Mutational profile and prognostic significance of TP53 in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP: report from an International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood.* 2012; 120(19):3986-3996.
- Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, Kagami Y, Okamoto M, Ichinohasama R, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica.* 2008 Aug; 93(8):1195-202. doi: 10.3324/haematol.12810.
- Yamamoto F, Tsukamoto E, Nakada K, Takei T, Zhao S, Asaka M, et al. 18F-FDG PET is superior to 67Ga SPECT in the staging of non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Nucl Med.* 2004 Sep; 18(6):519-26.
- Yang DH, Min JJ, Song HC, Jeong YY, Chung WK, Bae SY, et al. Prognostic significance of interim 18F-FDG PET/CT after three or four cycles of R-CHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer.* 2011 Jun; 47(9):1312-8. doi: 10.1016/j.ejca.2010.12.027.

- Yang DH, Ahn JS, Byun BH, Min JJ, Kweon SS, Chae YS, et al. Interim PET/CT-based prognostic model for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in the post-rituximab era. *Ann Hematol*. 2013 Apr; 92(4): 471-479. DOI 10.1007/s00277-012-1640-x.
- Yoo C, Lee DH, Kim JE, Jo J, Yoon DH, Sohn BS, et al. Limited role of interim PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Ann Hematol*. 2011 Jul; 90(7):797-802. doi: 10.1007/s00277-010-1135-6.
- Zhao J, Qiao W, Wang C, Wang T, Xing Y. Therapeutic evaluation and prognostic value of interim hybrid PET/CT with (18)F-FDG after three to four cycles of chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology*. 2007 Oct; 12(5):423-30.
- Ziepert M, Hasenclever D, Khuntia E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28 (14): 2373-2380.
- Zijlstra JM, Hoekstra OS, Raijmakers PG, Comans EF, van der Hoeven JJ, Teule GJ, et al. 18F-FDG positron emission tomography versus 67Ga scintigraphy as prognostic test during chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2003 Nov; 123(3):454-62.
- Zijlstra JM, Lindauer-van-der-Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica*. 2006 Apr; 91(4):522-9.
- Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M, et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol*. 1999 Oct;10(10):1181-4.
- Zinzani PL, Gandolfi L, Broccoli A, Argnani L, Fanti S, Pellegrini C, et al. Midtreatment 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive non Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2011 Mar 1; 117(5):1010-8. doi: 10.1002/cncr.25579.
- Zinzani PL. PET in T-Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* (2011) 6:241–244. DOI 10.1007/s11899-011-0098-6
- Zu-Guang Xia, Zi-Zhen Xu, Wei-Li Zhao, Shu-Qing Zhao, Fei Ding, Yu Chen, et al. The prognostic value of immunohistochemical subtyping in Chinese patients with de novo diffuse large

B-cell lymphoma undergoing CHOP or R-CHOP treatment. *Ann Hematol.* 2010 Feb; 89(2):171-7. doi: 10.1007/s00277-009-0799-2.