

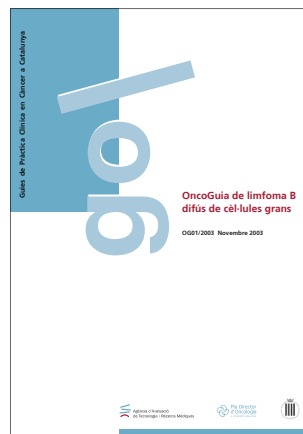


OncoGuia de limfoma B difús de cèl·lules grans

OG01/2003 Novembre 2003

ÍNDEX

PART I. PROCÉS I METODOLOGIA DE LES GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA EN CÀNCER-ONCOGUIES	4
. Procés	4
. Metodologia	5
. Fonts d'informació consultades	7
PART II. ONCOGUIA DE LIMFOMA B DIFÚS DE CÈL·LULES GRANS	8
. Algorismes	8
. Introducció i epidemiologia	12
. Diagnòstic, estudi d'extensió i índex pronòstic	13
. Tractament	14
. Bibliografia	15
. Annex 1. Recomanacions generals per a la redacció d'un informe histològic i citològic de les neoplàsies hematològiques	16
A. Recomanacions per a l'avaluació histològica de la patologia limfoide extramedul·lar	16
B. Recomanacions per a l'avaluació de les biòpsies de medul·la òssia en les neoplàsies hematològiques	18
C. Recomanacions per a l'avaluació del diagnòstic citològic de les neoplàsies hematològiques	19
. Annex 2. Tècniques de medicina nuclear	23
PET 18F-FDG	23



Per citar aquest document cal fer-ho de la manera següent:

OncoGuia de limfoma B difús de cèl·lules grans. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 2003 (OG01/2003)

EDICIÓ I DISTRIBUCIÓ

AATRM

CORRECCIÓ

AATRM

DISSENY

J. López Corduente

IMPRESSIÓ

Gràfiques Cuscó

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Dipòsit legal: B-45.069-2003

L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques és una empresa pública, sense ànim de lucre, creada el maig de 1994. Té com a objectius promoure que la introducció, l'adopció, la difusió i la utilització de tecnologies mèdiques es faci d'acord amb criteris d'eficàcia, seguretat, efectivitat i eficiència demostrades, i també promoure la investigació orientada a les necessitats de salut de la població i a les de coneixement del sistema sanitari.

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

La Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document. Cap fragment d'aquesta edició no pot ser reproduït, emmagatzemat o transmès de cap forma ni per cap procediment, sense el permís previ exprés del titular del *copyright*.

Les persones interessades a rebre exemplars d'aquest document poden adreçar-se a:

Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Esteve Terradas, 30
Recinte Parc Sanitari Pere Virgili
Edifici Mestral, 1a planta
08023 Barcelona
T. 93 259 42 00
F. 93 259 42 01
e-mail: direccio@aatrm.catsalut.net
http://www.aatrm.net

Comitè organitzador i de metodologia de les OncoGuies

- **Dr. Joan Vidal-Jové**
Coordinador del Programa, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques - Institut Català d'Oncologia
- **Dr. Josep M. Arnau de Bolós**
Cap de secció de farmacologia clínica, Fundació Institut Català de Farmacologia
- **Dra. Marta Aymerich Martínez**
Sotsdirectora de l'Àrea de Recerca i Relacions Externes, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Dr. Josep M. Borràs Andrés**
Director, Institut Català d'Oncologia
- **Dr. Josep R. Germà Lluch**
Director de Desenvolupament Oncològic, Institut Català d'Oncologia
- **Dr. Roger Pla Farnós**
Director del Pla Director d'Oncologia a Catalunya
- **Sr. Antoni Parada Martínez**
Documentalista, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Sra. Isabel Parada Martínez**
Edició, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Sra. Elisa Rius Umpiérrez**
Edició, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Dr. Joan MV Pons i Rafols**
Director, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Experts en limfoma B difús de cèl·lules grans

- **Dra. Carmen Auñon Sanz**
Servei d'oncologia radioteràpica, Hospital de l'Esperança
- **Dr. Luís Berna Roqueta**
UDIAT CD Unitat de Medicina Nuclear, Fundació Parc Taulí
- **Dr. Carlos Barranco Sanz**
Servei d'anatomia patològica, Hospital del Mar
- **Dr. Lluís Bernardó Turmó**
Servei d'anatomia patològica, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta
- **Dr. Carles Besses Raebel**
Cap del servei d'hematologia clínica, Hospital del Mar
- **Dr. Javier Briones Meijide**
Servei d'hematologia clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Elías Campo Guerri**
Servei d'anatomia patològica, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dr. Joan Castell Conesa**
Servei de medicina nuclear, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron
- **Dra. Neus Combalia Soriano**
Servei d'anatomia patològica, Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell
- **Dra. Alicia Domingo Claròs**
Servei d'anatomia patològica, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- **Dr. Alberto Fernández de Sevilla**
Servei d'hematologia, ICO Hospital Duran i Reynals
- **Dra. Lourdes Florensa Brichs,**
Servei d'anatomia patològica, Hospital del Mar
- **Dr. Llorenç Font Ferré**
Cap del servei d'hematologia, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta
- **Dra. Pilar Forcada Guiu**
Servei d'anatomia patològica, Hospital Mútua de Terrassa
- **Dr. Santiago Gardella Company**
Servei d'hematologia, ICO, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta
- **Dra. Dolors Irriguible Celorrio**
Servei d'hematologia, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron
- **Dr. Andrés López Hernández**
Servei d'hematologia, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron
- **Dr. José Luis Mate Sanz**
Servei d'anatomia patològica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **Dr. Salomé Martínez González**
Servei d'anatomia patològica, Hospital Joan XXIII de Tarragona
- **Dra. M. Lourdes Péttriz González**
Servei d'oncologia radioteràpica, ICO Hospital Duran i Reynals
- **Dr. Josep M. Ribera Santasusana**
Cap del servei d'hematologia clínica, ICO, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **Dra. Yvonne Ricart Brulles**
Servei de medicina nuclear, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- **Dra. Isabel Roca Bielsa**
Servei de medicina nuclear, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron
- **Dr. Vicens Romagosa Puig**
Cap clínic del servei d'anatomia patològica, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- **Dra. Maria Rozman Jurado**
Servei d'anatomia patològica, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dra. M. Carmen Ruiz Marcellán**
Servei d'anatomia patològica, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron
- **Dr. Antoni Salar Silvestre**
Servei d'hematologia clínica, Hospital del Mar
- **Dr. Sergi Serrano Figueras**
Servei d'anatomia patològica, Hospital del Mar
- **Dr. Xavier Setoain Perego**
Servei de medicina nuclear, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dra. Soledad Woessner Casas**
Servei d'hematologia, Hospital del Mar

Assessor extern de l'OncoGuia de limfoma B difús de cèl·lules grans

- **Dr. Emili Montserrat Costa,**
Servei d'hematologia clínica, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

PART I. PROCÉS I METODOLOGIA DE LES GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA EN CÀNCER-ONCOGUIES

PROCÉS

Introducció

Les OncoGuies són l'eina que utilitza el Pla Director d'Oncologia per aconseguir l'equitat terapèutica. El Departament de Sanitat i Seguretat Social ha instaurat el Pla Director d'Oncologia a Catalunya que, entre altres objectius, estableix que s'han de desenvolupar mesures de millora de l'atenció oncològica basades en la millor evidència científica possible. La gestió d'aquest Pla Director ha estat encomanada a l'Institut Català d'Oncologia (ICO), empresa pública que té entre les seves missions assessorar el CatSalut-Servei Català de la Salut en la prevenció i el control del càncer a Catalunya així com en la millora de l'atenció oncològica de la població.

D'altra banda, l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM),

també empresa pública del CatSalut, té entre els seus objectius generar informació procedent de l'anàlisi rigorosa i sistemàtica de l'evidència científica a fi que aquells que han de prendre decisions dins del sistema sanitari ho facin fonamentant-se en la millor informació disponible. En aquest sentit, l'AATRM té àmplia experiència en la realització i l'avaluació de guies de pràctica clínica.

Aquests objectius i missions van cristal·litzar en la firma d'un acord ICO-AATRM per crear un programa conjunt denominat Programa de Guies de Pràctica Clínica en Càncer-OncoGuies, que presenta com a atributs fonamentals la qualitat, l'eficiència i la transparència.

Actors

L'ús d'una OncoGuia ha de garantir que es rebi el tractament recomanat pels estudis científics i els experts de tot el món involucrats en aquest tipus de malaltia. Per aconseguir aquesta fita, es va decidir que l'administració sanitària exerciria un paper dinamitzador, i que els actors fonamentals i responsables del desenvolupament de les esmentades OncoGuies serien els professionals de l'atenció sanitària, recolzats metodològicament per l'AATRM.

Les Comissions de Tumors i els departaments d'Oncologia Mèdica, Hematologia, Oncologia Radioteràpica, i Cirurgia; especialitats mèdiques i quirúrgiques com Digestiu, Endoscòpia, Pneumologia, Ginecologia, Cirurgia Plàstica, Cirurgia Toràcica; així com els especialistes en Serveis Centrals, Anatomia Patològica, Radiologia i Medicina Nuclear dels hospitals de la Xarxa Hospitalària d'Utilització Pública (XHUP) en són els participants. Tots ells aporten l'experiència clínica plasmada en els protocols existents dels principals tipus de tumors i, en la fase corresponent del procés, revisen i discuteixen l'elaboració dels algorismes i el redactat del text de les OncoGuies fins a aconseguir el document

definitiu, i es constitueixen en Comitè d'Experts que vetllarà per l'actualització continuada de les esmentades OncoGuies. Aquesta part del procés és fonamental per establir la dinàmica de participació i consens que fa que el document final sigui producte de tothom i propietat tant dels experts com de les agències encarregades de produir-ho.

L'AATRM compilà i revisà sistemàticament, avaluant la seva qualitat, les guies de pràctica clínica disponibles, nacionals i internacionals, sobre els tipus de càncer que ens ocupen. També avaluà la qualitat dels protocols assistencials vigents a Catalunya pel que fa al grau d'evidència que els sustenta i al grau d'acord amb l'experiència revisada. Posteriorment, redactà les corresponents guies, que van ser discutides en diferents jornades de treball organitzades amb aquesta finalitat tant amb professionals de les diferents institucions catalanes com amb experts de l'àmbit internacional. Les principals guies internacionals avaluades han estat les de la *National Comprehensive Cancer Network*, les de la *Fédération Française de Centres de Lutte Contre le Cancer*, les del *Cancer Care Ontario* i les del *National Institute for Clinical Excellence*.

L'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears, al seu torn, dona el seu suport científic al temps que coordina l'elaboració de les recomanacions generals per a la redacció dels informes patològics mitjançant la Societat Catalana d'Anatomia Patològica.

Així, les OncoGuies estan basades en l'estat del coneixement científic, la revisió de l'experiència internacional i les aportacions d'ex-

perts del nostre context, perfilant i establint la seva aplicabilitat al nostre entorn sanitari. Per tant, permetran donar garantia de rebre el millor tractament demostrat, independentment del lloc de residència. S'ha de destacar que, en aquest cas, la innovació consisteix en l'estandardització d'aquests tractaments. Els atributs d'equitat, protecció i consens són els que reflecteixen més fidedignament la utilitat de les OncoGuies.

Contingut

La qualitat principal és el fet de ser bàsiques i clares. La guia tipus disposa de la composició següent:

- Comitè d'experts involucrats
- Procés i metodologia d'elaboració
- Algorismes de diagnòstic, tractament i seguiment
- Text explicatiu
- Bibliografia

Està previst incorporar una base de dades de resultats amb indicadors d'atenció oncològica (supervivència lliure de malaltia, supervivència

global, nombre de ganglis analitzats, i d'altres específics del tipus de tumor). Aquesta base de dades serà una incorporació diferencial i innovadora respecte a la resta de guies de pràctica clínica internacionals vigents avui dia. Actuarà tant de control de qualitat com de testimoni de la necessitat d'actualització de les OncoGuies.

L'objectiu qualitatiu és fer unes OncoGuies fiables i integradores, que puguin competir en qualitat i universalitat amb qualsevol de les considerades de referència als diferents entorns socio-sanitaris.

METODOLOGIA

Vincle de les recomanacions amb l'evidència científica disponible

En els algorismes de les OncoGuies es proposen una sèrie d'intervencions diagnòstiques, preventives o terapèutiques per a diferents tipus de tumors. Per decidir les recomanacions per a cadascun dels casos s'han tingut en compte els protocols existents i la pràctica clínica actual en els diferents hospitals catalans, així com les opinions i arguments dels membres dels diferents grups de treball expressats en una sèrie de reunions obertes i programades dins d'un pla de treball estructurat. El mètode de treball bàsic ha estat l'elaboració d'uns esborranys que s'han anat debatent i no s'han donat per definitius fins a arribar a un consens per part del grup d'experts. Els membres dels grups de treball han fet esmenes als diferents esborranys (per escrit o a les mateixes reunions) que s'han discutit en tots els casos a les reunions programades.

Per a una sèrie de recomanacions seleccionades per cada grup de treball, en funció de la seva rellevància, s'han afegit dues tasques addicionals. En primer lloc, s'ha comprovat el grau d'acord que sobre la recomanació ha existit dins del grup de treball i també se li ha

assignat una categoria dins d'una classificació del grau de consens. En segon lloc, s'ha fet una breu síntesi de l'evidència científica disponible que dona suport a la intervenció, amb l'assignació d'una categoria dins d'una classificació segons la seva qualitat.

Així, cada una d'aquestes recomanacions seleccionades s'esmenta en els algorismes amb dos valors: un referit al grau de consens dins del grup de treball i un altre referit a la qualitat de l'evidència científica que la recolza; habitualment, s'afegeix una crida a un text en què se sintetitza breument l'evidència. A continuació, es descriuen el procés i les categories d'ambdues classificacions. Les classificacions s'han elaborat tenint en compte les propostes actuals del *National Cancer Institute* (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/), la *National Comprehensive Cancer Network-NCCN* (www.nccn.org/), l'*NHS Scotland* (www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/), l'*Institute for Clinical Systems Improvement-ICSI* (www.icsi.org/), la *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (www.fnclcc.fr/) i l'*AATRM* (www.aatrm.net/).

Classificació de l'evidència científica disponible

Habitualment, la majoria de classificacions vigents avui dia utilitzen com a element bàsic la susceptibilitat al biaix del disseny dels estudis que donen suport a l'eficàcia de la intervenció que es planteja. En general, concedeixen el nivell més alt de la classificació als estudis en els quals l'assignació dels pacients als diferents grups ha estat aleatòria (habitualment assaigs clínics controlats aleatoritzats o metaanàlisis d'assaigs clínics d'aquestes característiques) i el nivell mínim a l'opinió d'experts en absència d'evidència de nivell superior. En categories intermèdies se situen els estudis epidemiològics observacionals analítics amb un grup control (per exemple, estudis de cohorts o de casos i controls) i els estudis observacionals sense un grup control (per exemple, sèries de casos).

Com s'acaba de comentar, la majoria de classificacions valoren fonamentalment l'evidència sobre l'eficàcia de la intervenció que es planteja i no valoren formalment qüestions relacionades amb el risc de iatrogènia, ni la conveniència de la intervenció ni els seus costos. Acceptant com a plantejament inicial que l'eficàcia és el primer que s'ha de tenir en compte, en el cas concret de l'oncologia s'ha valorat que era fonamental reflectir a la classificació quina era la variable de mesura d'eficàcia emprada als estudis que donen suport a la intervenció plantejada, ja que es considera superior una mesura que ha demostrat millorar la supervivència que una altra que només ha demostrat millorar la taxa de respostes tumorals.

Classificació del grau de consens

Categoria E	Estàndard. Quan tot el grup de treball està d'acord en considerar recomanable la intervenció que es planteja en el context concret de l'algorisme.
Categoria OC	Opció de consens. Quan la majoria (90%) del grup de treball considera recomanable la intervenció que es planteja en el context concret de l'algorisme.
Categoria O	Opció. Quan hi ha discrepàncies majors sobre si la intervenció és recomanable i no s'ha arribat a un consens per part de la majoria del grup de treball.

S'ha de tenir en compte que, amb certa freqüència, per a una mateixa població poden estar disponibles diferents intervencions sobre les quals hi hagi hagut, al si del grup de treball, graus de consens que poden haver estat diferents.

Classificació de l'evidència disponible

Categoria 1	Estudis experimentals amb assignació aleatòria (assaigs clínics aleatoritzats o metaanàlisis d'aquests assaigs clínics)
Categoria 2	Estudis observacionals amb grup control (estudis de cohorts, estudis de casos i controls)
Categoria 3	Estudis observacionals sense grup control (sèries de casos)
Categoria 4	Opinió d'experts

A aquestes categories s'afegeix una lletra en funció de la variable principal de mesura emprada als estudis que donen suport a l'eficàcia de la intervenció:

A	Mortalitat total
B	Mortalitat per càncer
C	Qualitat de vida
D	Mesures indirectes (interval lliure de malaltia, interval lliure de progressió de la malaltia, taxa de resposta tumoral)

Així doncs, cada una de les recomanacions seleccionades s'ha classificat en una sèrie de nivells que van des d'un màxim d'**1A** fins a un mínim de **3D**; quan la recomanació es basava únicament en l'opinió d'experts no tenia sentit assignar la lletra corresponent a la variable principal de mesura.

S'ha de tenir en compte que, amb certa freqüència, per a una mateixa població poden estar disponibles diferents intervencions recolzades per una evidència científica que pot ser de qualitat diferent i ser classificada, per tant, en nivells diferents.

Limitacions del mètode utilitzat

Classificació del grau de consens

No s'han fet votacions formals al si dels grups de treball i el grau de consens ha estat estimat pel coordinador del grup, encarregat d'anar incorporant la classificació de l'evidència científica disponible i el grau de consens per a cada una de les intervencions seleccionades. Posteriorment, la classificació

provisional del grau de consens per a cada intervenció era confirmada, o modificada si es donava el cas, a les reunions del grup de treball.

No s'ha definit un mètode concret per passar de la classificació de l'evidència científica disponible a la recomanació per a cada intervenció seleccionada; no s'han definit criteris explícits per considerar els aspectes esmentats a l'apartat anterior (per exemple, magnitud dels beneficis, risc de iatrogènia, etc.) ni tampoc els costos ni aspectes relacionats amb la conveniència de les intervencions (per exemple, complexitat o necessitat d'un monitoratge especial). Sovint, alguns d'aquests aspectes s'han discutit al si dels grups de treball tot basant-se en l'evidència, en ocasions contradictòria, fet que ha influït en el grau de consens al qual s'ha arribat. En el futur es valorarà si fa falta modificar el mètode per passar de la classificació de l'evidència disponible a fer les recomanacions i establir el grau de consens.

Classificació de l'evidència disponible

La classificació ha utilitzat com a criteri bàsic la susceptibilitat al biaix del disseny dels estudis que donen suport a la intervenció, però no ha emprat cap escala concreta per mesurar amb més detall la qualitat específica de cada un dels diferents tipus d'estudi ni l'heterogeneïtat dels resultats entre diferents estudis. D'altra banda, s'ha centrat en l'eficàcia i en la variable principal de mesura, però no ha tingut en compte de manera formal ni la magnitud dels beneficis ni la incertesa sobre l'estimació de l'eficàcia (precisió de la mesura). Tampoc no s'ha incorporat a la valoració formal el risc de iatrogènia o toxicitat de la intervenció. Moltes d'aquestes qüestions addicionals s'han plantejat en algunes de les discussions al si dels grups de treball i han tingut el seu pes en el moment d'arribar a un major o menor grau de consens sobre la recomanació de cada una de

les intervencions. En el futur, es valorarà si val la pena incorporar formalment alguna o totes aquestes qüestions per classificar l'evidència o graduar la força de les recomanacions.

Una altra limitació ha estat que no s'han definit uns criteris explícits per a la identificació i selecció de l'evidència científica disponible per a cada intervenció seleccionada. Per a cada una d'elles, membres concrets dels grups d'experts han fet una proposta de síntesi de l'evidència científica, amb les referències bibliogràfiques corresponents, i una proposta de classificació inicial; ambdues propostes eren sotmeses a discussió, i modificació si es donava el cas, al si del grup. En alguns casos s'ha tingut en compte l'evidència científica recollida en altres recomanacions o guies de pràctica clínica ja publicades. En el futur, es pensa a mantenir un grup reduït d'experts per a cada guia que, entre altres tasques, faci una identificació i selecció de nova evidència científica en funció de la seva rellevància per confirmar o canviar les recomanacions fetes en aquesta primera edició. Es valorarà si val la pena incorporar formalment uns criteris explícits per a la identificació i selecció de l'evidència científica.

Finalment, cal esmentar que la classificació emprada és especialment adequada per a les intervencions preventives i terapèutiques, però probablement faria falta ajustar-la per a les intervencions diagnòstiques o pronòstiques. Malgrat aquesta limitació, tenint en compte que es començava un projecte de notable complexitat i que la majoria d'intervencions seleccionades per vincular amb l'evidència científica disponible són terapèutiques, es va decidir utilitzar una sola classificació per a totes les intervencions seleccionades. En el futur, es valorarà si fa falta ajustar aquesta classificació per a algun tipus concret d'intervenció i com fer-ho.

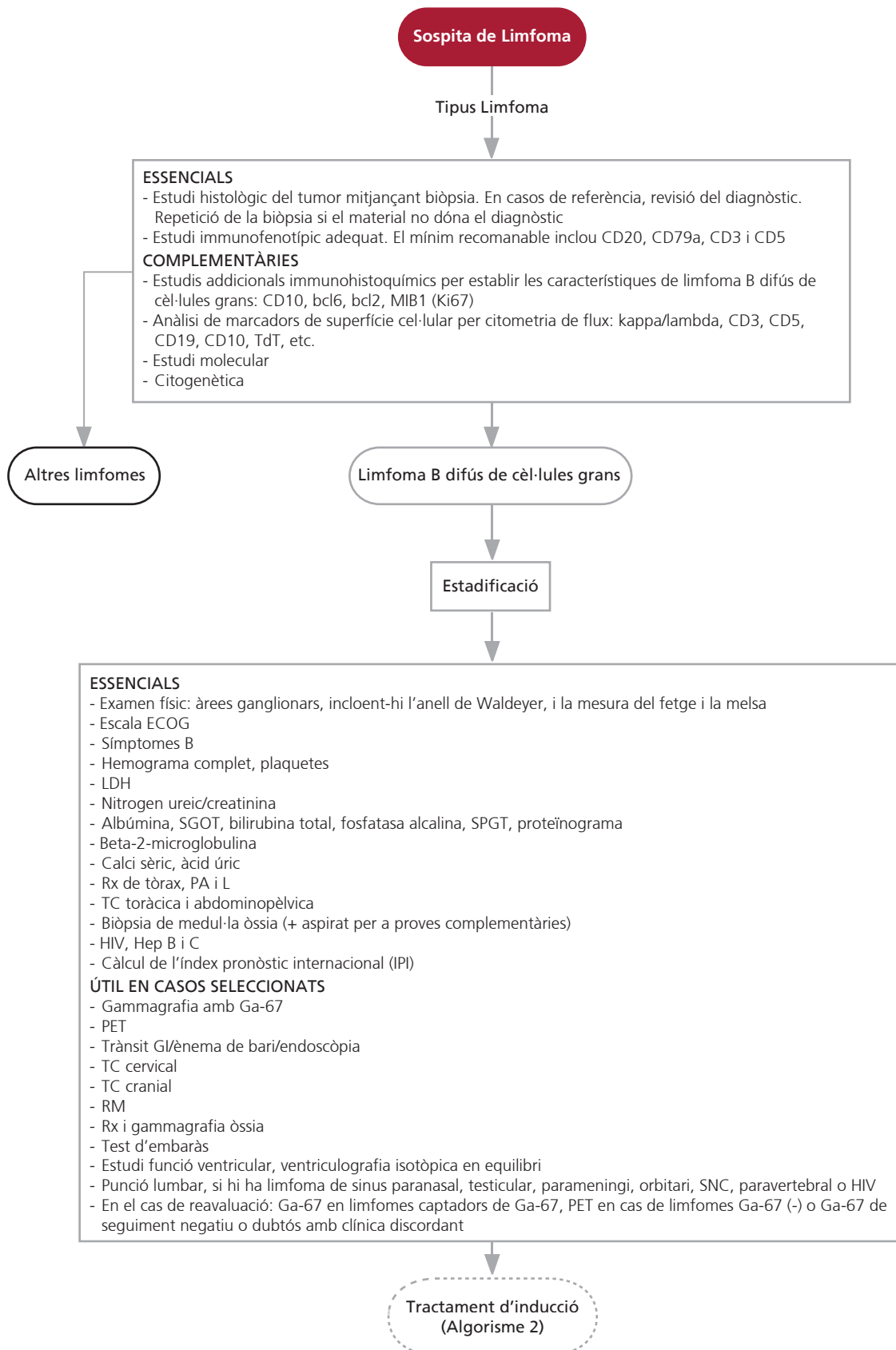
FONTS D'INFORMACIÓ CONSULTADES

- Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (www.fnclcc.fr/)
- Institute for Clinical Systems Improvement ICSI (www.icsi.org)
- National Cancer Institute NCI (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/)
- National Comprehensive Cancer Network NCCN (www.nccn.org/)
- National Health Service NHS Scotland (www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines)
- National Institute for Clinical Excellence NICE (www.nice.org.uk/)

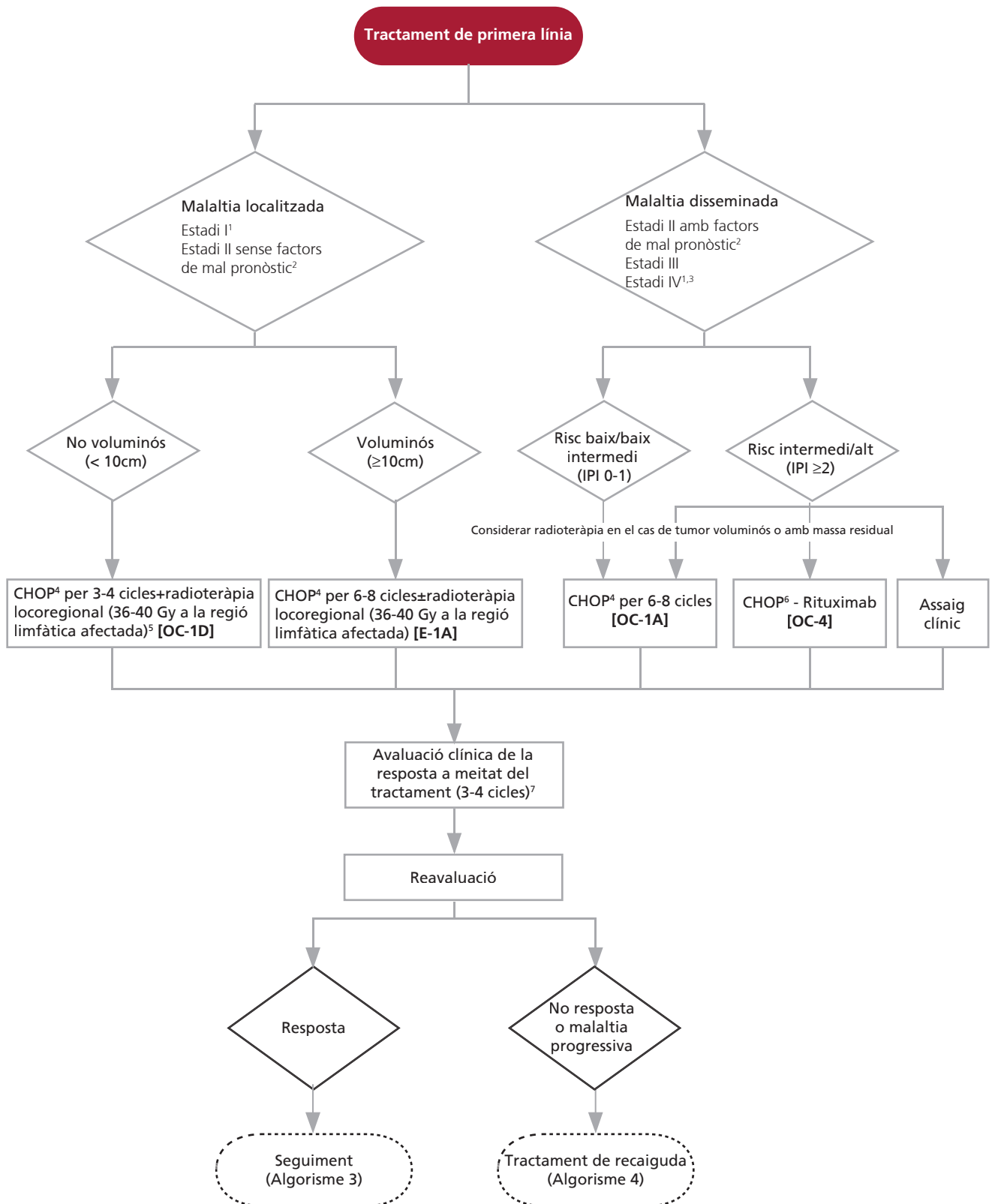
PART II. ONCOGUIA DE LIMFOMA B DIFÚS DE CÈL·LULES GRANS

ALGORISMES

ALGORISME 1. Diagnòstic de limfoma B difús de cèl·lules grans



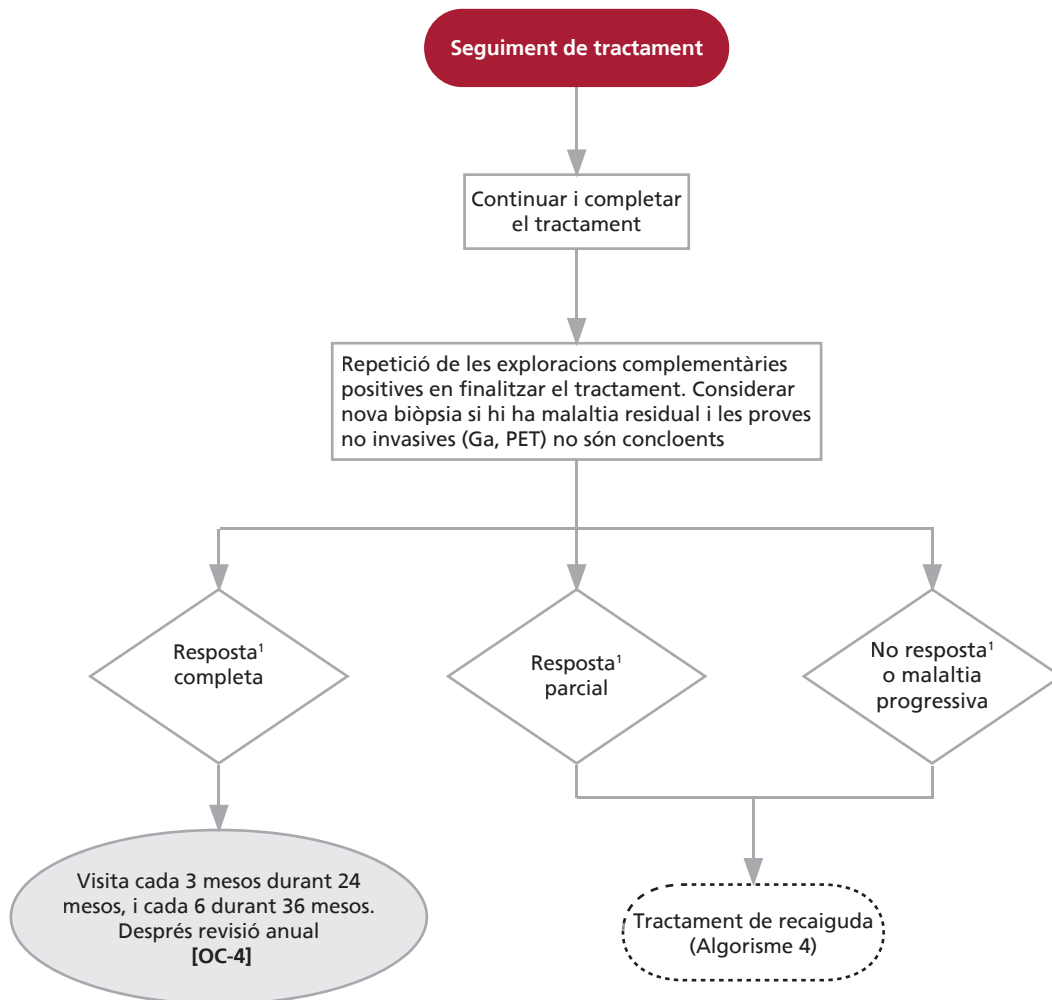
ALGORISME 2. Tractament de limfoma B difús de cèl·lules grans



1 Cal considerar profilaxi de l'SNC en casos d'afectació testicular, sinus paranasals, epidural i medul·la òssia
 2 Altres factors de mal pronòstic ↑B 2 microglobulina, símptomes B
 3 IPI ajustat a l'edat. Vegeu algorisme previ

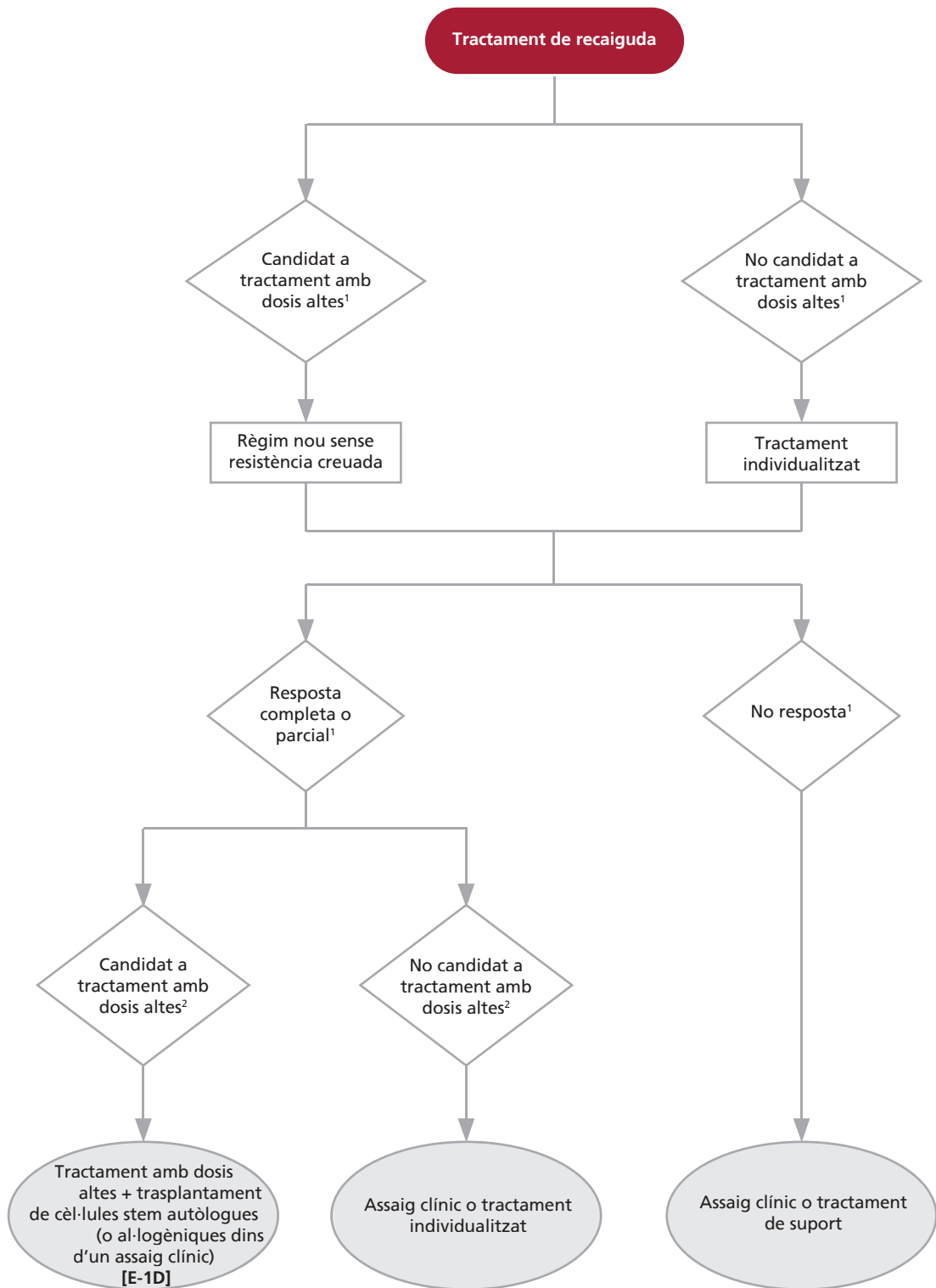
4 CHOP o derivats: CHOP 14, CHOEP (vegeu text)
 5 En <60 anys CHOP + radioteràpia; en >60 anys CHOP ± radioteràpia
 6 En >60 anys, la recomanació i el nivell d'evidència són E-1A
 7 Vegeu text

ALGORISME 3. Seguiment de tractament de limfoma B difús de cèl·lules grans



1 Vegeu criteris de resposta

ALGORISME 4. Tractament de recaiguda de limfoma B difús de cèl·lules grans



1 Vegeu criteris de resposta

2 Criteris no estrictes: edat (65 anys), malalties concomitants, estat psiquiàtric

INTRODUCCIÓ I EPIDEMIOLOGIA

A Catalunya, al voltant de 1.000 persones són diagnosticades cada any d'algun tipus de neoplàsia limfoide (NL), el que suposa el 4,09% de tots els casos nous de càncer. La incidència dels limfomes no hodgkinians (LNH) oscil·la entre 9 i 14/100.000 habitants i any als diversos registres poblacionals de Catalunya. D'altra banda, des de fa més de 25 anys, la incidència de les NL no ha deixat d'augmentar. De fet, als països occidentals, les NL ocupen el sisè o setè lloc en incidència de càncer i el quart en prevalença.^{1,2}

Recentment, s'ha fet un esforç per classificar aquestes NL en entitats anatomoclíniques, amb la qual cosa s'ha pogut establir una millor correlació entre les característiques histològiques i citogenètiques i la seva història natural.³ El limfoma B difús de cèl·lules grans ocupa el primer lloc en freqüència, ja que suposa al voltant del 30% dels LNH. Fins ara, i dins dels LNH, només s'ha confeccionat l'OncoGuia de limfoma B difús de cèl·lules grans per ser el més freqüent. La classificació que s'accepta més comunament és la de REAL, actualitzada

per l'Organització Mundial de la Salut (OMS) (vegeu Taula 1).⁴⁻⁶

Encara que diversos esquemes terapèutics poden ser vàlids per a diferents tipus histològics d'LNH, en tot LNH és essencial efectuar un estudi histològic adequat i un estudi d'extensió detallat abans d'administrar qualsevol tractament. Per aquest motiu, en aquesta guia s'han confeccionat algorismes que comencen per recomanacions per al seu diagnòstic histològic, seguides d'una sèrie de proves per al seu correcte estudi d'extensió. Tot l'anterior permetrà establir grups de pacients amb diferent pronòstic, als quals s'aplicaran opcions terapèutiques diferenciades, tant de primera línia com per a casos de resistència o recaiguda. En aquesta OncoGuia s'ha pretès establir uns mínims que permetin una bona pràctica clínica basada en l'evidència actual. Això no ha d'entrar en conflicte amb la inclusió de pacients en estudis cooperatius o en assaigs clínics adreçats a la cerca d'opcions de tractament que permetin millorar la supervivència i la qualitat de vida d'aquests pacients.⁷

Taula 1. Classificació de l'OMS de les neoplàsies limfoïdes

Neoplàsies de cèl·lules B	
→ Neoplàsies de precursors de cèl·lules B	Leucèmia limfoblàstica de precursors B Limfoma limfoblàstic B
→ Neoplàsies de cèl·lules B madures (perifèriques)	Leucèmia limfàtica crònica B / limfoma de limfòcits petits Leucèmia prolimfocítica B Limfoma limfoplasmàctic
→ Limfoma B de la zona marginal esplènica (amb o sense limfòcits pilosos)	
→ Tricoleucèmia	
→ Mieloma/Plasmocitoma	
→ Limfoma B de la zona marginal extraganglionar de tipus MALT	
→ Limfoma B de la zona marginal ganglionar (amb o sense cèl·lules monocitoides)	
→ Limfoma fol·licular	
→ Limfoma de cèl·lules del mantell	
→ Limfoma B difús de cèl·lules grans	Limfoma B difús de cèl·lules grans del mediastí Limfoma primari de cavitats Limfoma/Leucèmia de Burkitt
Neoplàsies de cèl·lules T i <i>natural killer</i> (NK)	
→ Neoplàsies de precursors T	Leucèmia limfoblàstica de precursors T Limfoma limfoblàstic T
→ Neoplàsies de cèl·lules T madures (perifèriques)	Leucèmia prolimfocítica T Leucèmia de limfòcits T granulars Leucèmia de cèl·lules NK agressiva Leucèmia/Linfoma T de l'adult (HTLV-1+) Limfoma extraganglionar T/NK, de tipus nasal Limfoma T associat a enteropatia Limfoma T gamma/delta hepatoesplènica Limfoma T subcutani panicul·liti Micosis fungoides/síndrome de Sézary Limfoma T/nul anaplàstic de cèl·lules grans, cutani primari Limfoma T perifèric sense especificació addicional Limfoma T angioimmunoblàstic Limfoma anaplàstic de cèl·lules grans T/nul, sistèmic
Limfoma (malaltia) de Hodgkin	
→ De predomini limfocític nodular	
→ Limfoma de Hodgkin clàssic	Esclerosi nodular (grau 1 i 2) Ric en limfòcits Cèl·lularitat mixta Depleció limfocítica

DIAGNÒSTIC, ESTUDI D'EXTENSIÓ I ÍNDEX PRONÒSTIC

El diagnòstic es farà mitjançant una biòpsia tisular amb preferència a una biòpsia excisional. La biòpsia mitjançant "tru-cut" s'acceptarà en casos de masses de difícil accés. La punció aspirativa amb agulla fina (PAAF) només s'acceptarà per a aproximació diagnòstica en casos excepcionals en què no es pot arribar al diagnòstic amb altres mètodes. S'aconsella conservar una mostra congelada del tumor (vegeu Annex 1).

Una vegada establert el diagnòstic histològic de l'LNH B difús de cèl·lules grans, és primordial determinar els seus criteris de risc.⁸ En primer lloc, s'ha d'establir si la malaltia està localitzada, és a dir, si afecta una sola àrea -ganglionar o extraganglionar-, o bé no està localitzada -afecta més d'una àrea-, i determinar alhora el volum de la massa tumoral. Per a l'estudi d'extensió se segueixen els criteris d'Ann Arbor amb les modificacions introduïdes a la reunió de Cotswolds (Taula 2).⁹

Algunes exploracions poden servir de complement a l'estudi d'extensió convencional i són de gran utilitat per a la reavaluació de

la malaltia (vegeu Annex 2). La gammagrafia (planar i SPECT) amb gal·li-67 (Ga-67) té especial interès per diferenciar la naturalesa, tumoral o fibròtica, de les masses residuals posttractament.¹⁰ La tomografia per emissió de positrons (PET) sembla ser més sensible i específica que la gammagrafia amb Ga-67, sobretot a la valoració d'imatges infradiafragmàtiques (inclosa l'afectació esplènica).¹¹

Una vegada conegut si l'LNH està localitzat (estadis I o II) o avançat (estadis III o IV), han de determinar-se altres factors de risc, destinats a identificar pacients amb diferent pronòstic i, per tant, amb actitud terapèutica diferent. L'Índex Pronòstic Internacional (IPI) ajustat a l'edat (vegeu Taula 3), inclou tres paràmetres: la xifra sèrica d'LDH (normal-elevada), l'estadi (I-II enfront III-IV), l'estat general (0-1 enfront >1, segons l'escala de l'ECOG) (vegeu Taula 4).¹² La xifra sèrica elevada de β -2-microglobulina s'utilitza en moltes institucions com a criteri pronòstic addicional i pot ser útil per a un millor ajust del risc en determinades ocasions.

Taula 2. Classificació de Cotswolds per a l'estadificació

Estadi I	Afectació d'una sola regió o estructura limfàtica (excloent melsa, timus, anell de Waldeyer) o extralimfàtica
Estadi II	Afectació de dues o més regions limfàtiques al mateix costat del diafragma (el mediastí es considera un únic lloc, els ganglis hilars estan lateralitzats). El nombre de localitzacions anatòmiques s'indica amb un sufix (ex. IIB)
Estadi III	Afectació de regions limfàtiques o estructures a ambdós costats del diafragma III1: amb o sense ganglis de l'hil esplènic, celiacs o portals III2: amb ganglis paraaòrtics, ilíacs, mesentèrics
Estadi IV	Afectació de localitzacions extranodals més enllà del descrit "E" A: sense símptoma B: febre, suor profusa, pèrdua de pes X: malaltia voluminosa > 1/3 amplada del mediastí > 10cm de mesura de la massa ganglionar E: afectació d'una localització extranodal sola, contínua o proximal o localització nodal coneguda CS: estadi clínic PS: estadi patològic

Taula 3. Índex Pronòstic Internacional

ÍNDEX PRONÒSTIC INTERNACIONAL	
TOTS ELS PACIENTS	ÍNDEX INTERNACIONAL, TOTS ELS PACIENTS
Edat > 60 anys	Baix 0 o 1
LDH sèrum > 1 x normal	Baix mig 2
Estat general 2-4	Alt mig 3
Estadis III o IV	Alt 4 o 5
Afectació extranodal > 1 lloc	
ÍNDEX PRONÒSTIC INTERNACIONAL, AJUSTAT A L'EDAT	
PACIENTS ≤ 60 ANYS	ÍNDEX INTERNACIONAL, TOTS ELS PACIENTS
Estadis III o IV	Baix 0
LDH sèrum > 1 x normal	Baix mig 1
Estat general 2-4	Alt mig 2
	Alt 3

Taula 4. Capacitat funcional (ECOG)

Grau	ECOG
0	Completament actiu, capaç de fer tot el que feia abans de la malaltia sense restriccions
1	Restringit en cas d'activitat d'esforç, però ambulatori i capaç de fer feines lleugeres o de naturalesa sedentària com, per exemple, la feina lleugera a casa o a l'oficina
2	Ambulatori i capaç de tenir cura de si mateix però incapaç de realitzar qualsevol activitat laboral. Despert i actiu més del 50% de les hores diürnes
3	Capaç de tenir cura de si mateix de forma limitada, roman al llit o a la cadira més del 50% de les hores diürnes
4	Completament incapacitat. No pot tenir cura de si mateix. Totalment limitat al llit o a la cadira
5	Mort

TRACTAMENT

L'objectiu de la teràpia en els LNH B de cèl·lules grans ha de ser la curació de la malaltia.

Els pacients amb malaltia localitzada (estadi I) i que no presentin malaltia voluminosa tenen molt bon pronòstic. Per tant, un tractament breu (3 o 4 cicles) de CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina i prednisona) junt amb radioteràpia sobre el camp afectat sol ser suficient [1D]. En cas de malaltia localitzada i voluminosa, es considera estàndard un tractament complet (6 a 8 cicles) més radioteràpia sobre el camp afectat [1A].¹³⁻¹⁵

Els malalts en estadi II i IPI de risc baix es tractaran de la mateixa forma que a l'apartat anterior. Els que presentin factors de risc elevat es consideraran a efectes terapèutics com en fase avançada.^{16,17}

Els pacients en estadis avançats (III-IV) sense factors de risc han de ser tractats amb 6 a 8 cicles de CHOP.^{18,19} En els casos amb malaltia voluminosa o insuficiència renal, es prendran mesures per a la prevenció de la síndrome de lisi tumoral. Quan presenten factors de risc elevat, els índexs de curació són baixos i per això es recomana la seva inclusió en assaigs clínics. Tanmateix, si no existeix un assaig clínic a la seva disposició, és preferible un tractament complet com a opció de consens de 6-8 cicles de CHOP [1A], amb possibilitat d'administrar radioteràpia sobre masses tumorals voluminoses.^{20,21}

En els pacients de més de 60 anys, s'ha comprovat, mitjançant assaigs clínics aleatoritzats, que l'associació de rituximab al CHOP incrementa el nombre de remissions completes i la supervivència lliure de progressió.²² Encara

que no hi ha evidència suficient per extrapolar aquest règim als pacients més joves, a la majoria d'institucions s'ha optat per associar rituximab al CHOP en els pacients amb LNH B de cèl·lules grans amb factors pronòstics adversos, independentment de l'edat [OC-4].

El grup d'experts recomana una avaluació de la resposta clínica a la meitat del tractament, considerant la repetició de proves d'imatge en els casos de difícil o dubtosa valoració clínica (vegeu Taula 5). La falta de resposta al tractament constitueix una dada de mal pronòstic, que aconsella d'incloure aquests malalts en estratègies de tractament per a casos resistents. En els pacients amb una resposta completa després del tractament, es recomana com a opció de consens efectuar seguiment cada 3 mesos durant els 24 primers mesos, i cada 6 durant els posteriors 36 mesos. A partir d'aquí, la freqüència del seguiment és més variable.²³

Els pacients en progressió, falta de resposta o recaiguda han de rebre tractament de segona línia amb règims que s'han mostrat eficaços (p. ex.: DHAP -dexametasona, Ara-C, cisplatí-, ESHAP -etopòsid, 6-metil prednisolona, Ara-C, cisplatí-, ICE -ifosfamida, ciclofosfamida, etopòsid-, entre d'altres).²⁴⁻²⁷ En el cas de malaltia sensible als esmentats tractaments, es recomana de forma estàndard prosseguir amb altes dosis de quimioteràpia i rescat amb autotrasplantament de progenitors hematopoètics [1D].^{23,28,29} En la resta de situacions, els pacients han de ser tractats amb opcions experimentals, preferentment dins d'un assaig clínic, atès el seu mal pronòstic.³⁰

Categories de resposta

Resposta completa (RC): desaparició de tota evidència clínica de malaltia durant almenys 8 setmanes.

Resposta parcial (RP): reducció de $\geq 50\%$ de la suma dels productes dels diàmetres màxims (SPD) de les 6 adenopaties de més grandària. No augment en la grandària d'altres adenopaties, melsa o fetge. Reducció de nòduls hepàtics o esplènics $\geq 50\%$ de l'SPD.

Malaltia estable: resposta inferior a RP, sense assolir progressió de malaltia.

Progressió de malaltia (pacients que no han respost o que han assolit un màxim d'RP): augment $\geq 50\%$ de l'SPD de qualsevol lesió, respecte al nadir. Aparició de qualsevol lesió nova durant o en finalitzar el tractament.

Recaiguda (pacients que han assolit prèviament RC): 1. Aparició de qualsevol lesió nova o augment de $\geq 50\%$ de l'SPD. 2. Augment $\geq 50\%$ del diàmetre màxim de qualsevol adenopatia identificada prèviament de més d'1 cm o de l'SPD d'una o més adenopaties.

Taula 5. Criteris de valoració de resposta³¹

Categoria	Examen físic	Ganglis	Masses adenopàtiques	Massa òssia
Resposta completa	Normal	Normal	Normal	Normal
Resposta completa no confirmada	Normal	Normal	Normal	Indeterminada*
	Normal	Normal	Reducció > 75%	Normal o indeterminada*
Resposta parcial	Normal	Normal	Normal	Positiva
	Normal	Reducció $\geq 50\%$	Reducció $\geq 50\%$	Irrellevant
	Reducció de fetge/melsa	Reducció $\geq 50\%$	Reducció $\geq 50\%$	Irrellevant
Recaiguda/Progressió	Augment de fetge/melsa	Augment $\geq 50\%$	Augment $\geq 50\%$	Reaparició
	Afectació nous llocs	Noves lesions	Noves lesions	

* Indeterminada: augment del nombre o mida d'agregats limfocitaris sense atípia citològica o en l'arquitectura

BIBLIOGRAFIA

- Institut Català d'Oncologia (ICO). Pla Director d'Oncologia a Catalunya: 2001-2004. Barcelona: ICO. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya; 2001.
- Salar A, Fernández S, Romagosa V, Domingo-Clarós A, González-Barca E, de Sanjosé S, et al. Distribution and incidence rates of lymphoid neoplasms according to the REAL classification in a single institution. A prospective study of 940 cases. *Eur J Haematol* 1997;59(4):231-7.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting. Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology* 2000;36(1): 69-86.
- Harris NL, Jaffe ES, Armitage JO. Lymphoma classification: from REAL to WHO and beyond. A: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1999. p. 1-14.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84(5):1361-92.
- Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orcioni G, Sabattini E. From the R.E.A.L. Classification to the upcoming WHO scheme: a step toward universal categorization of lymphoma entities? *Ann Oncol* 1998;9(6):607-12.
- Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE). (Publish Date June 10, 2003). [en línia]. [Data d'accés: 10/09/03]. Bethesda, MD: Cancer Therapy Evaluation Program. National Cancer Institute. URL disponible a: <http://ctep.cancer.gov>
- 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): 987-94.
- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1630-6.
- Front D, Bar-Shalom R, Israel O. Role of Gallium 67 and other radiopharmaceuticals in the management of patients with lymphoma. A: Freeman LM, editor. *Nuclear Medicina Annual*. ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998. p. 245-64.
- Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? *Eur J Nucl Med* 2000;27(10):1564-78.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-55.
- Connors JM, Klimo P, Fairey RN, Voss N. Brief chemotherapy and involved field radiation therapy for limited-stage, histologically aggressive lymphoma. *Ann Intern Med* 1987;107(1):25-30.
- 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;328(14):1002-6.
- Longo DL, Glatstein E, Duffey PL, Ihde DC, Hubbard SM, Fisher RI, et al. Treatment of localized aggressive lymphomas with combination chemotherapy followed by involved-field radiation therapy. *J Clin Oncol* 1989;7(9):1295-302.

16. Glick JH, Kim K, Earle J, O'Connell MJ. An ECOG randomized Phase III trial of CHOP vs CHOP + radiotherapy (XRT) for intermediate grade early stage non-Hodgkin's lymphoma (NHL) [abstract]. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 2003;14:A1221.
17. Waits TM, Greco FA, Greer JP, Johnson DH, Wolff SN, Stein RS, et al. Effective therapy for poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma with 8 weeks of high-dose-intensity combination chemotherapy. J Clin Oncol 1993;11(5):943-9.
18. Shipp MA, Neuberger D, Janicek M, Canellos GP, Shulman LN. High-dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a dose-finding pilot study. J Clin Oncol 1995;13(12):2916-23.
19. Miller TP, Jones SE. Initial chemotherapy for clinically localized lymphomas of unfavorable histology. Blood 1983;62(2):413-8.
20. 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;327(19):1342-9.
21. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, 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;339(1):21-6.
22. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht 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;346(4):235-42.
23. Rodríguez-Monge EJ, Cabanillas F. Long-term follow-up of platinum-based lymphoma salvage regimens. The M.D. Anderson Cancer Center experience. Hematol Oncol Clin North Am 1997;11(5):937-47.
24. Guglielmi C, Martelli M, Federico M, Zinzani PL, Vitolo U, Bellesi G, et al. Risk-assessment in diffuse large cell lymphoma at first relapse. A study by the Italian Intergroup for Lymphomas. Haematologica 2001;86(9):941-50.
25. Kaiser U, Uebelacker I, Abel U, Birkmann J, Trumper 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;20(22):4413-9.
26. Olivieri A, Offidani M, Ciniero L, Cantori I, Ombrosi L, Mancini S, et al. DHAP regimen plus G-CSF as salvage therapy and priming for blood progenitor cell collection in patients with poor prognosis lymphoma. Bone Marrow Transplant 1995;16(1):85-93.
27. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. J Clin Oncol 1994;12(6):1169-76.
28. Gianni AM, Bregni M, Siena S, Brambilla C, 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;336(18):1290-7.
29. Salar A, Martino R, Perea G, Ribera JM, López-Guillermo A, Guardia R, et al. High-dose infusional ifosfamide, etoposide plus methylprednisolone followed by dexamethasone, high-dose ara-C and cisplatin and autologous stem cell transplantation for refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2002;87(10):1028-35.
30. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Coiffier B, Bosly A, Tilly H, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission: a study of 464 patients. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 1994;12(12):2543-51.
31. 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;17(4):1244.

ANNEX 1. RECOMANACIONS GENERALS PER A LA REDACCIÓ D'UN INFORME HISTOLÒGIC I CITOLÒGIC DE LES NEOPLÀSIES HEMATOLÒGIQUES

A. RECOMANACIONS PER A L'AVALUACIÓ HISTOLÒGICA DE LA PATOLOGIA LIMFOIDE EXTRAMEDULAR

El diagnòstic de la patologia limfoide requereix la integració de la història clínica amb la informació obtinguda de l'estudi morfològic i, freqüentment, immunofenotípic de les mostres cel·lulars i tissulars. En alguns casos, per tal d'establir un diagnòstic precís, també són requerits estudis moleculars o citogenètics. Per tant, per tal de poder realitzar una avaluació de la patologia limfoide, és crucial obtenir una mostra adequada i seguir un processament que permeti realitzar els estudis apropiats per a cada patologia en concret. L'informe diagnòstic ha de recollir tota aquesta informació de manera integrada.

Història clínica

És recomanable incloure les dades fonamentals de la història clínica que permetin situar la patologia examinada en el context concret del pacient. En algunes patologies serà impossible realitzar un diagnòstic precís sense dades bàsiques de la història clínica.

Descripció macroscòpica

Obtenció i processament de la mostra

Obtenció de la mostra: en el cas de la patologia ganglionar, s'ha de disposar d'un gangli limfàtic no fragmentat. En el cas de l'existència

d'un grup ganglionar afectat, s'ha d'obtenir el gangli de major grandària que no presenti necrosi, encara que aquest sigui el més profund i la seva obtenció comporti una major dificultat tècnica. L'exèresi hauria de ser duta a terme per un cirurgià experimentat. Les recomanacions següents són generals per a tot tipus de mostres amb sospita de patologia limfoide.

Remissió al laboratori d'anatomia patològica: davant de la sospita d'una patologia limfoide en un teixit, la mostra ha de remetre's tan ràpid com sigui possible i en fresc al laboratori d'anatomia patològica com si es tractés d'una biòpsia peroperatòria. Serà necessària una valoració macroscòpica immediata, realitzar seccions d'un gruix màxim de 2mm perpendiculars a l'eix major de la peça i prendre empremtes. En el cas de no poder remetre immediatament el gangli limfàtic al laboratori d'anatomia patològica, aquest ha de ser seccionat abans de submergir-lo en el fixador.

Fixació: una fracció de les seccions ha de ser fixada en formol tamponat al 4% (solució comercial de formol tamponada al 10%) perquè aquesta fixació permetrà estudis immunohistoquímics i moleculars posteriors. El fixador B-5 proporciona una bona morfologia i permet una part dels estudis immunohistoquímics, però no permet els estudis moleculars.

Congelació: és recomanable congelar algunes seccions de teixit incloses en OCT en isopentà prerefredat a -60°C. El teixit congelat es pot emmagatzemar temporalment a -20°C, però, per tal d'obtenir una conservació permanent, l'emmagatzematge s'haurà de realitzar a -80°C o en nitrogen líquid.

Suspensions cel·lulars: per als estudis citogenètics o de citometria de flux, s'ha de realitzar una suspensió cel·lular mitjançant el rentat del teixit amb un medi de cultiu en condicions estèrils. Posteriorment, s'ha de remetre immediatament al laboratori.

Informe macroscòpic

L'informe macroscòpic ha d'indicar:

- Identificació, tipus, forma en què es rep la mostra i mètode utilitzat per a la seva obtenció.
- Les mesures, o el pes en el cas de la melsa, i les característiques macroscòpiques.
- Els fixadors utilitzats, si s'agafen mostres congelades, si es remetent mostres a altres

laboratoris (microbiologia, investigació) o si es realitzen suspensions cel·lulars per a estudis complementaris.

- Els blocs obtinguts individualment indicant el fixador utilitzat.

Estudis complementaris

Estudis immunohistoquímics

Per al diagnòstic de la majoria de processos limfoproliferatius es requereix el seu estudi immunofenotípic. Per tal d'obtenir-lo, s'ha d'utilitzar un grup seleccionat d'anticossos, que pot variar segons la sospita diagnòstica. El grup seleccionat mínim requereix inclou: CD20, CD79a, kappa, lambda, CD3, CD5, CD7, CD10, CD23, CD68, bcl-2, CD30, CD15, ciclina D1, Ki-67, TdT. L'informe immunofenotípic ha d'establir:

- Si els estudis han estat realitzats en el propi laboratori o en un laboratori de referència.
- Mostra i mètode utilitzat (immunohistoquímica, citometria de flux, seccions fixades, material congelat).
- Nomenclatura de tots els anticossos usats, tant si resulten positius com negatius, utilitzant la nomenclatura CD i, en els casos en què sigui rellevant, també anomenar el clon utilitzat (p.ex.: CD68 KP1 o PGM1). S'han d'evitar termes genèrics com, per exemple, els de marcadors Pan-T o Pan-B.
- Descripció de la positivitat o la negativitat de les cèl·lules tumorals i la seva distribució arquitectural. En cas de positivitat, cal descriure també el patró d'expressió (p.ex.: CD3 citoplasmàtic o CD3 membrana). Cal descriure la positivitat o la negativitat de les cèl·lules acompanyants i la seva distribució arquitectural.
- Comentari dels resultats en relació amb les troballes morfològiques.

Estudis citogenètics i moleculars

En alguns casos, pot ser necessari l'estudi molecular o citogenètic per tal de determinar la clonalitat de la proliferació, l'existència de translocacions particulars, expressions de gens o presència de seqüències virals. L'informe molecular ha d'establir:

- Si els estudis han estat realitzats en el propi laboratori o en un laboratori de referència.
- Mostra i mètodes utilitzats (mostra fixada en formol, congelada, PCR, RT-PCR, Southern

blot, gel d'agarosa, acrilamida, electroforesi capil·lar, citogenètica convencional, FISH, altres).

- Indicació del tipus d'estudi concret realitzat.
- Especificació del resultat obtingut.
- Comentari sobre el significat del resultat en relació amb les troballes morfològiques i fenotípiques.

Diagnòstic

El diagnòstic final ha d'incloure:

- El tipus de teixit i la localització anatòmica, si es coneix.
- El procediment utilitzat en l'obtenció de la biòpsia.
- El tipus histològic del procés limfoproliferatiu sobre la base de la classificació de l'OMS, indicant les variants morfològiques, grau citològic, característiques arquitecturals o paràmetres addicionals que siguin recomanables per tal d'establir un millor pronòstic i indicació terapèutica.
- En el cas que la tumoració no pugui ser classificada, es recomana indicar-ne les causes (mostra insuficient, processament inadequat, significat incert de les troballes, altres) i la recomanació a seguir (nova biòpsia, seguiment del pacient, altres).

Comentari

És recomanable realitzar un comentari final en què s'integrin tots els estudis realitzats.

En cas necessari, poden discutir-se els criteris utilitzats en el diagnòstic diferencial així com la correlació amb la clínica del pacient i les recomanacions pertinents.

Recomanacions generals

1. El diagnòstic hematopatològic s'ha d'entendre com un diagnòstic integrat de múltiples estudis. No s'han d'establir diagnòstics basats únicament en una sola tècnica. Malgrat que alguns dels estudis siguin realitzats per laboratoris de referència, el diagnòstic integrat ha de ser realitzat en el seu conjunt per un patòleg responsable del diagnòstic que examini tota la informació de forma integrada.
2. En els centres en els quals no existeixi un hematopatòleg amb dedicació exclusiva, és recomanable que totes les biòpsies hematopatològiques siguin examinades pel mateix patòleg, tot mantenint la formació continuada i compartint responsabilitats amb altres patòlegs per tal de cobrir les necessitats del servei en cas d'absència del responsable de l'àrea.
3. És recomanable que els casos que plantejgin dificultats diagnòstiques, ja sigui perquè corresponguin a patologies poc freqüents o perquè requereixin estudis complementaris, siguin remesos a centres de referència que disposin de la infraestructura necessària per a la seva avaluació adequada.

B. RECOMANACIONS PER A L'AVALUACIÓ DE LES BIÒPSIES DE MEDUL·LA ÒSSIA EN LES NEOPLÀSIES HEMATOLÒGIQUES

Protocol d'avaluació de la biòpsia de medul·la òssia

Indicacions

- Estudi d'extensió de neoplàsies malignes
- Síndromes limfoproliferatives
- Síndromes mieloproliferatives
- Síndrome febril d'origen desconegut
- Citopènies perifèriques de causa no evident
- Síndrome leucoeritroblàstica
- Esplenomegàlia de causa desconeguda

Es desaconsella la biòpsia de medul·la òssia en l'estudi de leucèmies agudes i de síndromes mielodisplàsiques, excepte quan l'aspirat medul·lar sigui improductiu o es vulguin recopilar certes dades, com el grau de fibrosi.

Tècnica d'obtenció de la mostra

Agulla de Jamshidi o similars, preferentment sobre cresta ilíaca posterosuperior o anterosuperior.

De manera sistemàtica s'han de realitzar empremtes del cilindre obtingut. És opcional l'obtenció simultània d'aspirat medul·lar per a estudi citomorfològic.

És recomanable l'obtenció de material per a citometria de flux i per a citogenètica quan existeixi la indicació.

Es desaconsella la biòpsia amb trocars de més de 2mm de diàmetre intern o amb tècniques quirúrgiques més agressives.

L'obtenció de grumoll medul·lar per processar en parafina pot ser útil en certs casos, però es desaconsella el seu ús rutinari.

Processament de la mostra

Qualsevol tècnica de fixació i descalcificació de la biòpsia és adequada. Es recomana, però, la fixació amb B-5 i la descalcificació amb àcid fòrmic, car s'obté una qualitat morfològica millor sense que minvin les possibilitats d'estudi immunohistoquímic. Per altra banda, quasi mai caldrà fer estudis moleculars en aquest tipus de material (l'extracció d'ADN queda malmesa per la fixació amb B-5).

Tècniques histològiques de rutina

A més de l'usual hematoxilina-eosina, es pot fer, de manera opcional, la tinció de Giemsa.

La reticulina i el tricròmic de Masson es poden reservar per als casos indicats. El ferro (Perls) i el PAS aporten molt poca informació a l'examen histològic.

Avaluació de la mostra. Paràmetres que cal examinar

- Estructura trabecular òssia: rarefacció, remodelació, reabsorció.
- Cel·lularitat: estimació referida al grup d'edat: hipo, normo o hiper cel·lular.
- Comprovació de la presència d'elements de les tres sèries medul·lars. Estimació del percentatge relatiu.
- Comprovació de la distribució normal dels elements precursors (sèrie blanca paratrabecular, vermella central i megacariocitària perisinosoidal).
- Presència d'elements en totes les fases de la maduració.

- Presència d'elements estranys: cèl·lules neoplàsiques, granulomes, paràsits.
- Avaluació de la presència de limfòcits, plasmàtiques i cèl·lules cebades.
- Avaluació de l'estroma.

Es desaconsella que es treguin conclusions en biòpsies amb menys de tres espais medul·lars. L'informe es pot frasejar com: "Mostra amb escassa representació medul·lar, sense evidència de..."

Estudi immunohistoquímic

És una eina molt útil en moltes circumstàncies, però es creu que la seva utilització cal considerar-la en funció de les possibilitats i interessos de cadascun dels laboratoris/ grups de treball. Es creu recomanable la seva utilització en les següents circumstàncies:

Estudi de malaltia mínima (citoqueratines en neoplàsies epitelials i CD3/CD20 en neoplàsies limfoides).

- CD30 en sospita de limfoma de Hodgkin per la morfologia quan no hi ha diagnòstic previ. *No necessària en biòpsies d'estadificació.*
- CD1a/PS-100 en sospita d'histiocitosi X.
- C-kit/CD68 en sospita de mastocitosi.
- CD20 en sospita de tricoleucèmia.
- CD34 per a la detecció de blastes.

Es desaconsella que s'intenti la tipificació d'un procés limfoproliferatiu sobre la base de la biòpsia. És una tasca dels citohematòlegs mitjançant l'estudi de sang perifèrica i/o aspirat medul·lar. S'aconsella fermament la realització d'exàmens conjunts de les mostres de biòpsia i aspirat per part del patòleg i el citohematòleg.

C. RECOMANACIONS PER A L'AVALUACIÓ DEL DIAGNÒSTIC CITOLÒGIC DE LES NEOPLÀSIES HEMATOLÒGIQUES

Síndromes mieloproliferatives cròniques (SMPC)

- Leucèmia mieloide crònica (LMC)
- Policitemia vera (PV)
- Trombocitemia essencial (TE)
- Mielofibrosi idiopàtica (MI)

Proves comunes

- **Morfologia**
 - *Estudi morfològic del frotis de sang perifèrica mitjançant tinció panòptica: s'ha de realitzar sobre frotis de sang sense anticoagulants; en el seu defecte, es poden confeccionar amb sang amb EDTA i en les dues primeres hores.*

Valoració de la fórmula leucocitària a 200 elements (mielèmia, basofília, eritroblastèmia), de la morfologia eritrocitària (dacriòcits) i de la morfologia plaquetària. Imprescindible.

- **Aspirat medul·lar (tinció panòptica):** els frotis es realitzaran a partir del material medul·lar sense anticoagulants.

Valoració de la cel·lularitat global, de la proporció dels precursors de les tres sèries hematopoètiques i de les seves alteracions morfològiques. Imprescindible.

- **Citoquímica**
 - a. Tinció de ferro medul·lar: imprescindible en TE (per descartar ferropènia i anèmia refractària sideroblàstica). Opcional a les altres SMPC.
 - b. Índex de FAG: opcional.
- **Biòpsia de medul·la òssia:** tinció mitjançant hematoxilina-eosina per valorar la cel·lularitat global, la quantitat i la distribució dels precursors hematopoètics, així com les seves alteracions morfològiques. Tinció de fibres de reticulina per valorar l'existència i quantitat de fibrosi i tinció de fibres de col·lagen en el cas que existeixi fibrosi reticulínica grau III. Imprescindible en TE, MI i LMC; opcional en PV.

- **Estudi citogenètic de la medul·la òssia:** imprescindible.
- **Biologia molecular de medul·la òssia o sang perifèrica:** determinació de l'existència de reordenament del gen bcr-abl: imprescindible.

Proves específiques

- **Policitèmia vera:** cultiu de precursors hematopoètics (BFU-E) de sang perifèrica, amb i sense addició d'eritropoetina. Opcional (vegeu criteris diagnòstics del "Polycythemia Vera Study Group").
- **Trombocitèmia essencial:** cultiu de precursors hematopoètics de sang perifèrica (BFU-E i CFU-Meg) amb i sense addició de factors de creixement. Opcional (vegeu criteris diagnòstics del "Polycythemia Vera Study Group").
- **Crisi blàstica o transformació aguda de les SMPC:** cal aplicar el protocol d'estudi de leucèmia aguda.

Síndromes mielodisplàsiques

Proves comunes

- **Dades clíniques i biològiques**
Dades clíniques i biològiques més rellevants. Hemograma, dosificació factors maduratius i antecedents patològics. Imprescindible.

→ Morfologia

- **Estudi morfològic del frotis de sang perifèrica mitjançant tinció panòptica:** es realitzarà sobre frotis de sang sense anticoagulants; en el seu defecte, es poden confeccionar amb sang amb EDTA i en les dues primeres hores.

Valoració de la cel·lularitat global i de les seves alteracions morfològiques. El comptatge del nombre de blastes es realitzarà sobre un mínim de 500 cèl·lules. Imprescindible.

- **Aspirat medul·lar mitjançant tinció panòptica:** els frotis es realitzaran a partir del material medul·lar sense anticoagulants.

Valoració de la cel·lularitat global i de les seves alteracions morfològiques. El comptatge del nombre de blastes es realitzarà sobre un mínim de 500 cèl·lules. Imprescindible.

- **Citoquímica**
 - a. Tinció de ferro medul·lar amb tinció de PERLS: cal valorar fenomen d'anèmia sideroacrèstica. Imprescindible.
 - b. Mieloperoxidasa, índex de FAG, esterases: opcional.
- **Biòpsia de medul·la òssia:** tinció mitjançant hematoxilina-eosina només en aquells casos en què l'aspirat de medul·la òssia sigui improductiu o existeixi sospita de fibrosi. Opcional.

- **Estudi citogenètic de la medul·la òssia:** imprescindible.

- **Biologia molecular de medul·la òssia o sang perifèrica:** opcional.

- **Estudi cultiu "in vitro" de medul·la òssia o sang perifèrica:** opcional.

Leucèmies agudes

Criteri diagnòstic: $\geq 20\%$ de blastes ($\geq 25\%$ de blastes a sang o medul·la òssia).

Estudi de les cèl·lules blàstiques (previ al tractament).

Proves específiques

- *Frotis de sang perifèrica* (tinció panòptica): imprescindible. S'ha de realitzar sobre frotis de sang sense anticoagulant; en el seu defecte, es poden confeccionar amb sang amb EDTA i en les dues primeres hores.
Cal quantificar blastes o els seus equivalents i observar les seves característiques. Aspecte de la cromatina, nuclèols, granulació patològica, bastons d'Auer Feixos. Trets de dishemopoiesi. Evidència de maduració ($\geq 10\%$ de granulòcits semimadurs/madurs).
 - *Aspirat medul·lar*. Imprescindible. Els frotis es realitzaran a partir del material medul·lar sense anticoagulants. Estudi quantitatiu i qualitatiu de totes les sèries medul·lars. Cal quantificar displàsia i component monocític. Evidència de maduració ($\geq 10\%$ de granulòcits semimadurs/madurs).
 - *Estudi citoquímica*. Imprescindible. Mieloperoxidasa "+" en $\geq 3\%$ dels blastes \rightarrow mieloide. Esterases inespecífiques, patró de positivitats, inhibició amb FNa.
 - *Estudi citoquímica*. Opcional.
Cloroacetatoesterasa si component eosinòfil.
Tinció de Perls: sideroblastes, formes en anell, ferro de dipòsit.
Lisozima (a sèrum).
Negre Sudan B en preparacions envellides.
Fosfatasa àcida patró de positivitats.
Reacció de PAS.
 - *Estudi immunofenotípic*. Imprescindible:
AntiMPO, CD79a, CD3
Si antiMPO positiu (línia granulomonocítica) CD13, CD33, CD15, CD117, CD45d, CD11b CD7, CD4, CD14, CD34, CD10, CD19, CD56, TdT.
Si és CD79a+(línia limfoide B): CD20, CD22, CD10, cadena mi citoplasmàtica, cadenes lleugeres kappa i cadenes lleugeres lambda.
Si és CD3c+(línia limfoide T): TdT, CD1a, CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, coexpressió 4/8.
Si és antiMPO/CD79a, CD3 negatiu, correspon a línia eritroide, megacariocítica o a cèl·lules mare.
- Línia eritroide: glicoforina A, C, CD36, CD71 combinat amb CD45.
- Línia megacariocítica: CD41, CD42, CD61 (FAAFA).
- *Estudi immunofenotípic*. Opcional. En casos de sospita de leucèmia promiелоcítica: PG3 (FAAFA).
 - *Biòpsia òssia* (empremtes cilindre ossi). Imprescindible si sang pancitopènica amb aspirat medul·lar infructuós (fibrosi, medul·la empaquetada).
 - *Biòpsia òssia opcional*: cal avaluar cel·lularitat global, fibrosi, coexistència amb altra patologia, trabècules òssies.
 - *Immunohistoquímica*
CD34, mieloperoxidasa, glicoforina C, CD68, CD3, CD79a, Ulex europeus, CD61, TdT, CD10 i lisozima.
 - *Estudi citogenètic per determinar el genotip*, Imprescindible per classificar segons OMS i MIC-M:
S'ha de guardar material congelat per a extracció d'ADN i ARN.
Citogenètica convencional (línia mieloide): t(8;21), t(16;16), inv(16),t(15;17) o variants, anomalies 11q23 (es disposa d'un kit per a la seva detecció simultània). Altres anomalies. Si no es detecten, cal aplicar: HIS, PCR especialment per a: CBF β /MYH11, gen MLL, gen híbrid PML/RARa en translocacions críptiques.
Citogenètica convencional (línia limfoide): hipo/hiperdiploïdia, t(9;22), t(1;19), cal estudiar 14q11,2 i 7p14-5, i altres anomalies.
HIS, RT-PCR: transcrit BCR/ABL, reordenament gen MLL, transcrit TEL/AML-1 ja que la t(12;21) és críptica.
Estudi gen Fit-3 per PCR o CD135.
 - *Estudi ultraestructural i citoquímica ultraestructural*. Opcional.
En blastosi de filiació no catalogada pels procediments anteriors.
Eritrèmia pura molt immadura.
Leucèmia de precursors basòfils/eosinòfils molt immadurs.
Leucèmies megacarioblàstiques CD61/41 negatives (peroxidasa plaquetària).

Síndromes limfoproliferatives

Es poden distingir tres grups segons el grau d'infiltració:

- Afectació ganglionar o massa tumoral = estudi histològic.
- Afectació ganglionar o massa tumoral amb infiltració a la medul·la òssia.
- Afectació ganglionar o massa tumoral amb infiltració a la medul·la òssia i amb expressió en sang perifèrica.

Es farà referència als grups b i c, dels quals el citòleg té material.

→ Morfologia

- *Estudi morfològic del frotis de sang perifèrica i/o medul·la òssia mitjançant tinció panòptica*: es valorarà la morfologia limfocitària de sang perifèrica en aquells casos en què existeixi expressió perifèrica. S'ha de realitzar sobre frotis de sang sense anticoagulant; en el seu defecte, es poden confeccionar amb sang amb EDTA i en les dues primeres hores. Imprescindible.
- *Aspirat medul·lar (tinció panòptica)*. Els frotis es realitzaran a partir del material medul·lar sense anticoagulants. Es valorarà la morfologia limfocitària de medul·la òssia en els casos en què existeixi infiltració medul·lar sense afectació a sang perifèrica. Imprescindible.
- *Citoquímica: tinció de ferro medul·lar*. Es realitzarà sobre un frotis medul·lar i en el moment del diagnòstic per detectar possible fenomen d'anèmia sideroacrèstica i poder-lo comparar després del tractament. Opcional.
- *Biòpsia de medul·la òssia: tinció mitjançant hematoxilina-eosina*.

→ Immunofenotip

Preferentment per citometria de flux utilitzant dobles o triples marcatges. S'adjunta al final una taula amb els anticossos monoclonals imprescindibles. Imprescindible.

→ Estudi citogenètic

Citogenètica convencional

De la sang perifèrica: en tots els casos en què existeixi expressió perifèrica. Opcional.

De medul·la òssia. Opcional quan existeix expressió a sang perifèrica. Només imprescindible en els casos en què no existeixi expressió perifèrica. FISH.

→ **Biologia molecular**: opcional.

Gammapaties monoclonals

Mieloma múltiple

→ Morfologia

- *Estudi morfològic del frotis de sang perifèrica mitjançant tinció panòptica*: s'ha de realitzar sobre frotis de sang sense anticoagulant; en el seu defecte, es poden confeccionar amb sang amb EDTA i en les dues primeres hores.

Valoració de la fórmula leucocitària (presència i percentatge de cèl·lules plasmàtiques) i de la morfologia eritrocitària (hematies en "piles de monedes"). Imprescindible.

- *Aspirat medul·lar (tinció panòptica)*: els frotis es realitzaran a partir del material medul·lar sense anticoagulants.

Valoració del grau d'infiltració per cèl·lules plasmàtiques i valoració de dades morfològiques, així com de la cel·lularitat global i de la proporció i característiques dels precursors de les tres sèries hematopoètiques. Imprescindible.

- *Biòpsia de medul·la òssia: tinció mitjançant hematoxilina-eosina*. Només en el cas d'aspirat medul·lar no productiu.

→ **Immunofenotip (citometria de flux)**. Opcional. En ocasions pot ser imprescindible realitzar CD38/CD56/CD19.

Leucèmia de cèl·lules plasmàtiques

Cal aplicar el protocol de la síndrome limfoproliferativa crònica amb expressió a sang perifèrica.

Macroglobulinèmia de Waldenström

Cal aplicar el protocol de síndrome limfoproliferativa crònica amb expressió a medul·la òssia.

Taula. Anticossos monoclonals imprescindibles

Bateria recomanada d'anticossos monoclonals
Una vegada orientada l'estirp per morfologia, s'utilitza la bateria de limfòcits B o T; en cas de dubte sobre l'estirp, es realitza un doble marcatge amb CD3/CD19.
Protocol de limfòcits B
CD19, CD5, CD23, CD79b, FMC-7, CD20, CD10, Kappa, Lambda, IgM, IgD, CD103, CD25, CD11c, CD38.
Protocol de limfòcits T
CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7, CD16, CD56, TCRa-b, TCRg-d, CD4/CD7.

Nota: és imprescindible valorar, a més del percentatge de cèl·l·les positives, la intensitat d'expressió de cada marcadore (segons log), és a dir, on es disposen les poblacions respecte dels patrons de normalitat.

ANNEX 2. TÈCNiques DE MEDICINA NUCLEAR

- La gammagrafia amb Ga-67 és molt útil per al seguiment dels limfomes durant o en finalitzar el tractament, ja que permet distingir l'activitat tumoral de la fibrosi o la necrosi provocada pel tractament. Això té una especial utilitat per valorar la malaltia residual dels limfomes amb lesions voluminoses. Ja que no tots els limfomes capten Ga-67, quan es pensa que el seguiment d'aquest limfoma es realitzarà amb Ga-67, es recomana fer una gammagrafia amb Ga-67 abans del tractament. Això permet conèixer la seva captació i extensió inicial i facilita la valoració de la resposta.
- En el cas de reavaluació, i des del punt de vista de la medicina nuclear, s'aconsella:
 - Ga-67 en els casos de limfomes inicialment captadors de Ga-67
 - PET en el cas de:
 - . limfomes amb Ga-67 negatiu inicial
 - . Ga-67 de seguiment negatiu o dubtós amb clínica discordant

Quant a la metodologia, alguns punts són essencials per a una bona avaluació:

- Dosis altes de Ga-67: 370 MBq com a dosi de referència per a l'adult tipus.
- Rastreig corporal i tomogammagrafia (SPECT) de tòrax i/o d'abdomen.
- En el cas de reavaluació, és recomanable esperar 3 setmanes després de la quimioteràpia i 6 setmanes després de la radioteràpia.

PET 18F-FDG

La glucosa marcada amb 18F (18F-FDG) és també un indicador de l'activitat metabòlica tumoral. La PET amb 18F-FDG (PET 18F-FDG) obté imatges tomogràfiques de cos sencer amb major resolució i eficàcia diagnòstica que la gammagrafia amb gal·li. Actualment, el cost de la PET-FDG és més alt que el de la gammagrafia amb gal·li, i la disponibilitat és menor.

En els limfomes, la PET-FDG està indicada en els casos següents:

- Reavaluació de limfomes amb Ga-67 negatiu inicial.
- Reavaluació de limfomes amb Ga-67 de seguiment negatiu o dubtós i clínica discordant.



Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

www.aatrm.net

Esteve Terradas, 30
Recinte Parc Sanitari Pere Virgili
Edifici Mestral, 1a planta
08023 Barcelona
Tel. 93 259 42 00
Fax 93 259 42 01



Pla Director
d'Oncologia
A CATALUNYA 2001-2004



CatSalut

Servei Català
de la Salut



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

El Programa OncoGuies ha estat possible també gràcies a la col·laboració de les següents companyies:

Amgen Oncology

AstraZeneca Oncology

Aventis Oncology

Bristol Myers Squibb, S.L.

ELAN

Janssen Cilag

Laboratoris Dr. Esteve, S.A.

Lilly

Merck Farma y Química, S.A.

Pfizer

Pierre Fabre

Prasfarma

Productos Roche Oncology

Sanofi - Synthelabo