



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA



**TESIS PARA OBTENER TÍTULO ACADÉMICO DE ESPECIALIDAD EN
HEMATOLOGÍA**

TÍTULO

Valor diagnóstico del PET/CT de Intervalo con ^{18}F -Fluordesoxiglucosa en la evaluación de Respuesta al Tratamiento en Pacientes con Linfoma Difuso de Células Grandes B a través de Criterios de Valoración Cualitativos y Cuantitativos

ALUMNA:

Dra. Andrea Terrazas Hoyos

TUTORA DE TESIS

Dra. Myrna Gloria Candelaria Hernández

Enero 2015

México, D. F.

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

I.	Marco teórico.	3
II.	Justificación.	10
III.	Objetivos.	11
IV.	Hipótesis.	12
V.	Material y métodos.	13
VI.	Análisis estadístico.	17
VII.	Resultados.	17
VIII.	Discusión.	24
IX.	Referencias.	27

I. MARCO TEÓRICO

El linfoma difuso de células grandes B.

El linfoma difuso de células grandes B es el subtipo histológico más frecuente del linfoma no Hodgkin, representando aproximadamente el 25% de los casos. (1) En los Estados Unidos, su incidencia es de 7 casos por 100,000 habitantes por año. La incidencia varía de acuerdo a diferencias étnicas, siendo esta entidad más frecuente en caucásicos que en personas de raza negra y asiáticos. (2) Existe un discreto predominio en el género masculino, ocurriendo el 55% de los casos en hombres. (2) La incidencia se incrementa con la edad; así la mediana de edad de presentación es de 64 años. También se ha documentado cierta asociación familiar, aumentando el riesgo hasta 3 veces cuando se tiene un familiar de primer grado con esta enfermedad.

La mayoría de los pacientes (hasta el 60%) debutan en estadios avanzados de la enfermedad (EC III/IV), mientras que el 40% presentan enfermedad localizada al momento del diagnóstico. (3, 4). La infiltración a médula ósea se presenta hasta en un 30% de los casos. (1) Por otro lado, la enfermedad extranodal extramedular se presenta hasta en el 40%. El sitio más frecuente de afectación es el estómago/tracto gastrointestinal, pero cualquier órgano puede verse afectado: testículo, hueso, tiroides, piel, hígado, mamas, riñones, SNC, etc. (1,3,6)

El régimen CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) es el tratamiento estándar de los pacientes con LDCGB. (5,10)

El antígeno CD20 es una proteína transmembrana que tiene un papel importante en la proliferación de las células B, en la activación y diferenciación, y la señal de transducción de la CD20 es expresada en las células normales pre-B y las células B. Además, más del 95% de los LNHS de células B expresan el CD20, haciéndolo un blanco racional en el tratamiento del LNH de las células B. El CD20 no es expresado en las células B madre normales o en la mayoría de los plasmocitos. (5,7,8)

El Rituximab (un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20; Rituxan® o MabThera®) es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une al CD20, una proteína transmembrana hidrofóbica que se encuentra presente en los linfocitos B y elimina estas células a través de diferentes mecanismos. (7,8)

En base a los resultados de estudios previos, en Estados Unidos, la Unión Europea y muchos otros países, el Rituximab se ha aprobado para el tratamiento

del LNH utilizado en combinación con otras terapias, como en el caso del régimen CHOP, siempre y cuando la células tumorales expresen CD20. (8,11,12)

A pesar de los intentos por mejorar la eficacia de la quimioterapia convencional, no más del 60% de los pacientes diagnosticados con linfoma difuso de células grandes son curados con una supervivencia libre de progresión prolongada al recibir el estándar de tratamiento con el régimen R-CHOP. Los tratamientos actuales de rescate parecen ser inadecuados en pacientes no respondedores: sólo 30-35% de los pacientes resistentes a tratamiento o en recaída logran una supervivencia libre de progresión con dosis altas de quimioterapia seguidos de trasplante autólogo de médula ósea. Por ende, una buena estrategia sería implementar una terapia de primera línea ajustada al riesgo de cada paciente, especialmente aquellos con pobre pronóstico.

El pronóstico en los pacientes con LDGCB es establecido en base a características clínicas definidas por el IPI (Índice Pronóstico Internacional), y más recientemente, basado en perfiles de expresión génica. (14, 15) El IPI es un predictor reconocido de respuesta al tratamiento, sin embargo, existe una variabilidad considerable de respuesta entre los individuos con un mismo grupo pronóstico dentro de esta escala. La respuesta al tratamiento como tal, es otro predictor de resultados, con la ventaja de que puede guiar el tratamiento del paciente de forma individual.

Evaluación de respuesta al tratamiento.

La monitorización de la eficacia del tratamiento es generalmente realizada mediante la evaluación del tamaño tumoral utilizando modalidades de imagen convencionales, frecuentemente la tomografía axial computada (TAC). (9) Desafortunadamente, la TAC tiene la desventaja de que no distingue entre masa tumoral real y masa tumoral residual. (13) Asimismo, la evaluación temprana de la respuesta al tratamiento es limitada por medio de TAC, ya que la disminución del tamaño tumoral puede requerir de cierto tiempo.

El PET CT (Tomografía con emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa) ha probado ser altamente sensible en la evaluación inicial de pacientes con linfoma difuso de células grandes B al momento del diagnóstico, especialmente para determinar los sitios involucrados y extensión de la enfermedad. (16,17) Por ello, y debido a las múltiples ventajas en relación a la TAC, *la realización del PET CT es ya un estándar de acuerdo a las guías internacionales, tanto en la evaluación inicial de pacientes con LDCGB (así como en otros linfomas*

agresivos), como en la evaluación al final del tratamiento de quimioterapia.(16,17) Por demás, la positividad residual por PET CT al final del tratamiento es un predictor confiable y probada de supervivencia global, así como de supervivencia libre de progresión.

La evaluación de respuesta al tratamiento en pacientes con LDCGB se realiza con base a criterios ya establecidos. Actualmente el PET/CT con ¹⁸F-FDG al final del tratamiento se ha incorporado a la práctica clínica rutinaria para valorar la respuesta al tratamiento, ya que ha mostrado ser una herramienta diagnóstica importante para identificar a los pacientes con remisión de la enfermedad de aquéllos con enfermedad residual.

Utilidad del PET-CT de intervalo.

En aras de identificar de forma temprana aquellos pacientes que responderán al tratamiento, logrando tasas de remisión prolongada, y aquellos con riesgo alto de falla o recaída, que pudieran beneficiarse de terapias más intensivas, se ha propuesto, dentro de diversos ensayos clínicos, del uso del PET-CT de intervalo como parte de la terapia ajustada al riesgo. (18)

Sin embargo, el uso de esta herramienta diagnóstica durante el tratamiento no se considera estándar en los estudios de intervalo, a pesar de algunos autores han propuesto el PET/CT pudiera ser la modalidad diagnóstica ideal y se han realizado ya estudios que intentan encontrar la mejor manera de predecir esa respuesta de manera más temprana utilizando el PET/CT de intervalo después de 2-4 ciclos de quimioterapia con RCHOP, con el fin de identificar a aquellos pacientes con riesgo alto de recaída o falla al tratamiento. (18) Estos estudios han arrojado resultados confusos y en muchos casos discordantes, la mayoría de ellos concluyendo que el PET-CT de intervalo tiene un alto valor predictivo negativo pero un valor predictivo positivo que oscila entre el 20 y el 80%.

La variabilidad observada entre los distintos ensayos clínicos puede estar en relación al tiempo óptimo de realización del estudio PET-CT de intervalo, la

falta de consenso en los criterios de respuesta, diferentes esquemas de QT utilizados, variabilidad interobservador en estudios multicéntricos, y al alto porcentaje de falsos positivos, de tal manera que actualmente el potencial y el valor diagnóstico y clínico del PET/CT de intervalo no está del todo esclarecido en el LNH, aunque se han hecho avances importantes en dirección a su incorporación en la práctica clínica sobre todo en el caso de Linfoma difuso de células grandes B, tal como sucediera en el caso del Linfoma de Hodgkin, y actualmente se sugiere limitar su uso a ensayos clínicos hasta que no se genere suficiente evidencia. Quedan algunos puntos que requieren mayor evidencia, (como la mejor manera de interpretar los estudios y el mejor momento después de iniciado el tratamiento para realizar la monitorización del mismo), todo lo cual debe converger hacia la estandarización de procedimientos. (19)

Definiciones de positividad y negatividad del PET-CT

Existen numerosas definiciones de positividad en el PET-CT, cada una con sus ventajas y desventajas. Los métodos para interpretación de resultados de PET-CT incluyen evaluación visual y semicuantitativa, así como métodos probados por biopsia. (19)

Evaluación visual.

Hace 7 años, el consenso de criterios del IHP (Proyecto de Armonización Internacional) fue desarrollado para la interpretación del PET-CT al final del tratamiento. Para cada estudio se realizó una comparación visual entre la actividad basal del pool de sangre mediastinal y los ganglios linfáticos involucrados. Se concluyó que el estudio visual por sí solo era adecuado para determinar si un escaneo era positivo o negativo el final del tratamiento, no siendo necesario el estudio semicuantitativo. Así, los criterios del IHP fueron desarrollados para la determinación del estatus postratamiento, no en la evaluación de intervalo. (19)

Otra interpretación visual del PET-CT se basa en la escala de 5 puntos (criterios de Deauville 2009). (16,17) Los criterios de Deauville utilizan los puntos de referencia de la captación de fondo en el mediastino e hígado, a diferencia de los valores de captación estandarizados semicuantitativos (SUV's), que son

calculados para cada individuo dependiendo del peso, talla y radioactivo inyectado, siendo estos más propensos a la variación. De esta forma, los criterios de Deauville son útiles ya que reducen la variación entre pacientes y son más aplicables.

En la siguiente tabla se muestran estos criterios:

CRITERIOS DE DEAUVILLE

1. Sin captación
2. Captación menos que el mediastino
3. Captación más que el mediastino pero menor que el hígado
4. Captación moderadamente aumentada por encima del hígado en cualquier sitio
5. Aumento notable de la captación en cualquier sitio incluyendo nuevos sitios de enfermedad

De esta forma, un puntaje en la escala de captación del 1-3 se considera negativa, y del 4 y 5, positiva. Esta escala ha sido utilizada de forma efectiva en linfoma de Hodgkin, con resultados variados en el linfoma difuso de células grandes B. (19)

Método semicuantitativo.

En un estudio reciente, se demostró la correlación entre los hallazgos de imágenes anatómicas por medio de TAC y el estudio semicuantitativo del PET de intervalo utilizando el SUV max (valor de captación estandarizado) en la identificación de los valores corte de positividad durante la primera línea de quimioterapia; estos resultados mostraron información predictiva importante tanto en la progresión de la enfermedad, como en la supervivencia en pacientes con LNH agresivos. (20,21)

Creado por el grupo GELA, el método semicuantitativo estipula que en el estudio PET-CT de intervalo, la reproducibilidad interobservador es subóptima y existe heterogeneidad cuando la interpretación se basa enteramente en criterios visuales. En vez de esto, el método semicuantitativo se basa en las diferencias de SUVs entre el estudio PET inicial y el estudio de intervalo. (22,23) Desafortunadamente, los investigadores han observado que los cortes óptimos de diferencia de SUV dependen en cierta medida del tiempo de realización del estudio en relación a la QT, y que por tanto, los resultados son difíciles de reproducir. Además, los resultados de SUV podrían no ser relevantes en caso de niveles bajos de captación basales. (24)

En pacientes con LDCGB, una fracción de células neoplásicas son lisadas progresivamente debido a la quimioterapia, y el porcentaje de destrucción celular es predictiva de la respuesta al tratamiento. La valoración cuantitativa, utilizando la medición a través del SUVmax, pudiera ser más útil en el PET CT de intervalo. En vista de reducir el rango de resultados falsos positivos, el estudio semicuantitativo de la captación de fluorodeoxiglucosa utilizando el SUV, mostró interpretaciones más uniformes y potencialmente más atinadas de los hallazgos durante la quimioterapia. (25)

Método corroborado con biopsia. (19)

Utilizado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, este programa se basa en que todos los pacientes con PET-CT de intervalo positivo son sometidos a biopsia del sitio de captación. Sólo de corroborarse la positividad del PET-CT de intervalo por medio de biopsia, se procedía a consolidar el tratamiento con trasplante de médula ósea. Si la biopsia era negativa (PET-CT falsamente positivo), el paciente recibía el tratamiento estándar. Sin embargo, hasta el 80% de las biopsias fueron negativas en este protocolo. Por tanto, las desventajas de este método son la dificultad técnica para la realización de biopsias en sitios de difícil acceso, sobre todo en centros no especializados, además de favorecer la realización de estudios invasivos innecesarios, con alta incidencia de falsos positivos.

Los investigadores de este centro concluyeron que el cambio a un tratamiento más agresivo debe estar siempre justificado en la realización de una biopsia que corrobore la actividad del linfoma difuso, y que la decisión de tomar biopsia o no de sitios de captación en el PET-CT de intervalo debe de apoyarse en la opinión basada en criterios establecidos por los médicos de medicina nuclear, por la cual se justifique el riesgo de la invasividad en la toma de biopsia, evitando procedimiento innecesarios.

Con base en lo anterior, resulta necesario contar con un estudio que permita obtener respuestas lo más exactas posibles, de manera más temprana y no invasiva de la respuesta al tratamiento, lo cual tendría un impacto importante en el tratamiento de los pacientes con LDCGB. Para demostrar la utilidad del PET-CT de intervalo, los resultados deben ser reproducibles, fáciles de interpretar, con mínima variabilidad intra e inter observador, y estos deben ser correlacionados con el resultado clínico final deseado. (26,27)

El PET CT podría ser capaz de identificar pacientes con riesgo alto de falla al tratamiento y determinar la necesidad de considerar terapias alternativas.

Finalmente, el resultado final del cambio temprano a terapias alternativas dentro del plan de tratamiento individual del paciente, debe demostrar ser mejor, o por lo menos equivalente al del tratamiento estándar, justificando así el beneficio del estudio de intervalo. De otra manera, ¿cuál sería la utilidad real del estudio de intervalo? (19)

La estandarización en la interpretación del PET-CT de intervalo es crucial previo a la implementación de cambios en el manejo de los paciente con LDCGB basados en los resultados de este estudio. Hasta este momento, la realización del PET-CT de intervalo no es un estándar en pacientes con LDCGB, y fuera de ensayos clínicos, no justifica modificaciones en su tratamiento basado sólo en estos resultados. (28)

II. JUSTIFICACIÓN

Los resultados del tratamiento con el esquema de quimioterapia R-CHOP en pacientes con LNH DCGB puede variar considerablemente entre pacientes individuales dentro mismo grupo de riesgo determinado por el IPI (Índice Pronóstico Internacional). De demostrarse la utilidad del PET-CT de intervalo en estos pacientes, podría predecirse qué pacientes tienen un pobre pronóstico independientemente del grupo de riesgo de acuerdo a IPI, permitiendo obtener información valiosa y temprana que pudiera modificar la intensidad y tipo de quimioterapia, impactando así en el pronóstico individual del paciente.

La valoración cualitativa por sí sola no ha mostrado ser capaz en el PET/CT de intervalo de predecir la respuesta al final del tratamiento de forma confiable, por lo que una valoración cuantitativa se supone más apropiada para la categorización de una variable continua, como lo son los cambios metabólicos durante el tratamiento. Recientemente se han llevado a cabo estudios con criterios cualitativos definidos en busca de la estandarización, y se ha visto que el hacer un análisis cualitativo y cuantitativo permite obtener mejores valores de eficacia diagnóstica para la monitorización de la respuesta al tratamiento utilizando el PET/CT de intervalo con ^{18}F -FDG. Por lo que es importante el desarrollo de mayor evidencia que sustente el uso del PET de intervalo en la práctica clínica en pacientes mexicanos con LNH.

III. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar la eficacia del PET/CT de intervalo con F18-FDG para el diagnóstico de respuesta al tratamiento de forma prospectiva de pacientes con LDCGB tratados con intento curativo.

Objetivos específicos:

- Determinar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo del PET de intervalo después del tercer o cuarto ciclo de quimioterapia, a través de una valoración cualitativa y cuantitativa combinada de forma prospectiva de pacientes con LDCGB tratados con intento curativo en el diagnóstico de respuesta completa.
- Determinar dos puntos de corte en el cambio porcentual de la concentración tumoral del radiotrazador medido en el PET/CT de intervalo con ^{18}F -FDG: uno superior, con alto valor predictivo positivo para definir la mayor sensibilidad de falla al tratamiento y otro punto de corte inferior para definir con alta especificidad a aquellos pacientes con alto valor predictivo negativo.
- Incorporar los criterios de Deuaville en la valoración cualitativa de los estudios PET/CT de intervalo.

IV. HIPÓTESIS

La medición de los cambios metabólicos en el PET/CT de intervalo con ^{18}F -FDG realizado después del tercer o cuarto ciclo de quimioterapia (dependiendo si se tienen programados 6 u 8 ciclos), utilizando criterios de valoración cualitativos y cuantitativos combinados, tiene alta sensibilidad, especificidad, así como también altos valores predictivo negativo y positivo (>90%), y son capaces de identificar tempranamente y con precisión a los pacientes que presentarán enfermedad persistente o recurrencia futura.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio abierto, prospectivo, observacional a un solo brazo, unicéntrico, en el que se incluyeron pacientes consecutivos con diagnóstico reciente de linfoma no Hodgkin variedad difuso de células grandes B, diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México en el departamento de hematología. Dado que el tratamiento es variado en diferentes tipos de LNH, se incluyeron solamente a pacientes con linfoma difuso de células grandes B, ya que éste es el más frecuente. Todos los pacientes recibieron el estándar de tratamiento para linfoma difuso de células grandes, consistiendo éste en 6 a 8 ciclos de quimioterapia con CHOP + R, dependiendo el número de ciclos del estadio de la enfermedad. Asimismo, los pacientes con enfermedad voluminosa inicial recibieron radioterapia posterior al término de quimioterapia.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histológico de linfoma difuso de células grandes B
- Pacientes sin tratamiento previo.
- Sometidos a quimioterapia de primera línea con intento curativo
- Pacientes con estudios PET/CT basal (estadificación PET-0)
- Edad mayor a 18 años.
- Pacientes que firmen consentimiento informado.
- Esquema de quimioterapia CHOP-rituximab 6-8 ciclos.
- El régimen CHOP-R consiste en:
 - Ciclofosfamida, 750 mg/m² I.V, Día 1,
 - Doxorubicina, 50 mg/m² I.V., Día 1,
 - Vincristina, 1.4 mg/m² I.V. hasta un máximo de 2 mg como dosis total
 - Prednisona, 100 mg /diarios vía oral, Día 1 al 5.
 - Rituximab: 375 mg/m² I.V. el Día1

Criterios de exclusión:

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes diabéticos con descontrol glucémico >160 mg/dL
- Pacientes con segunda neoplasia primaria comprobada histológicamente.
- Pacientes con VIH.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que reciban radioterapia como terapia inicial.
- Pacientes que no cuenten con estudios PET/CT basal y al final del tratamiento.
- Pacientes que retiren su consentimiento informado.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento previo.

Descripción de variables

1.-Variable independiente: Estatus de la enfermedad después de la quimioterapia de primera línea con intento curativo.

Ésta se utilizó como estándar de referencia al seguimiento clínico, definido como el conjunto de datos clínicos, de laboratorio y de imagen durante el año siguiente al término de tratamiento- para determinar la presencia o ausencia de enfermedad y poder estimar los parámetros de eficacia diagnóstica del PET/CT de intervalo con ¹⁸F-FDG al tercer ciclo de quimioterapia.

Tipo de variable: Cualitativa discreta

Escala de medición: nominal dicotómica.

Categorías: Remisión de la enfermedad y enfermedad persistente

2.- Variable dependiente: Variación de captación de ¹⁸F-FDG entre el PET/CT basal y de intervalo, definido cuantitativamente como la medición en puntos porcentuales de la magnitud del cambio de la retención del radiotrazador (expresado como SUVmax) en el tejido [las 3 regiones anatómicas de mayor captación metabólica] tumoral debido a los efectos de la quimioterapia y,

cualitativamente como la relación que guarda la captación del tejido tumoral - documentado en el estudio PET/CT basal-, en el estudio PET/CT de intervalo comparado contra la captación hepática y la radiactividad intravascular de fondo en el mediastino según los criterios de Deauville categorizando de la siguiente forma: 1. Sin captación; 2. Captación menor o igual que el mediastino; 3. Captación mayor que el mediastino pero menor o igual a la del hígado; 4. Captación moderadamente incrementada comparada con aquella del hígado y; 5. Captación marcadamente incrementada comprada con el hígado o nuevos sitios de enfermedad

Tipo de variable: Cuantitativa continua / cualitativa discreta

Escala de medición: Nominal continua / nominal politómica

Categorías de la valoración cualitativa: Se tomó como punto de corte los descriptores 3 y 4 para definir a los estudios positivos y negativos. Siendo así, los estudios que cumplieron el criterio de los descriptores 1, 2 y 3 se consideraron negativos y aquellos que cumplieron los criterios 4 y 5 se consideraron positivos para tejido tumoral.

Adquisición de datos

Para la realización de los estudios de PET/CT basal, de intervalo y al final del tratamiento, la ^{18}F -FDG fue provista por el ciclotrón de la Universidad Nacional Autónoma de México. A los pacientes se les indicó ayuno de al menos seis horas antes de la realización del estudio. Previa medición de los niveles de glucosa en sangre total utilizando un glucómetro debidamente calibrado, se administró una dosis de 10 mCi (370 MBq) del radiotrazador para cada estudio por vía intravenosa, se esperaron 60 minutos previos a la obtención de las imágenes para permitir la biodistribución fisiológica y captación del radiotrazador, tiempo durante el cual el paciente se mantuvo en reposo, hidratado y aislado de estímulos externos. Los pacientes debieron estar en ayuno por lo menos 6 horas previas a la realización del estudio PET/CT, se midieron los niveles de glucosa capilar, debiendo ser este nivel no mayor a 126 mg. La adquisición de los datos de los estudios PET/CT se inició después de 50-70 minutos de la administración por vía intravenosa del radiotrazador. Todos los estudios se realizaron en el mismo equipo PET/CT procurando administrar la misma dosis de radiactividad aceptando una variación del 20% entre el estudio basal, el de intervalo y al final del tratamiento.

Se utilizó un equipo híbrido PET/CT -en el cual se encuentran montados cristales de alta resolución de ortosilicato de lutecio y un tubo de rayos X con 16 detectores(Siemens Biograph 16)- para la adquisición de datos, se obtuvieron

imágenes de transmisión (CT simple) en un rango que abarcó desde la base del cráneo hasta la mitad de los muslos para la corrección de atenuación y localización anatómica, seguidas de imágenes de emisión (PET) en el mismo rango (aproximadamente 7 camas de 3 minutos de duración cada una), en modo 3D con una matriz de 256 x 256, con colimación electrónica para flúor 18. Las imágenes fueron procesadas para corrección de atenuación y reconstruidas iterativamente usando el algoritmo OSEM (6 iteraciones, 16 subconjuntos) y finalmente fusionadas en una estación de trabajo Leonardo (Siemens) equipada con el software Syngo v.2009 (Siemens).

Evaluación de los datos

Las imágenes de PET y PET/CT fueron evaluadas por dos médicos nucleares con un posgrado de alta especialidad en oncología nuclear e imagen molecular con experiencia en la interpretación de este tipo de estudios en una estación de trabajo Leonardo (Siemens) equipada con el software Syngo v.2009 (Siemens) el cual fue cegado a los datos clínicos, imagenológicos y de seguimiento inicialmente, subsecuentemente se hizo la comparación de los resultados de los estudios PET/CT los cuales sirvieron para determinar, primero, las lesiones medibles, y segundo, la magnitud del cambio porcentual de la captación del radiotrazador expresado en SUVmax trazando una región de interés sobre las lesiones medibles. Así mismo se determinó el SUV promedio de la captación hepática trazando una región de interés sobre el lóbulo derecho del hígado lo cual determinó si ambos estudios son comparables entre sí. El estudio PET se realizó a partir del día 15 a 20 después de la quimioterapia.

VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó como estándar de oro la respuesta completa de acuerdo con los criterios de Deauville al final al tratamiento. La presencia de enfermedad estable, progresión o respuesta parcial se consideraron como criterios de falla.

Se realizaron curvas de supervivencia de acuerdo al análisis cualitativo y cuantitativo usando el método de Kaplan-Meier y comparadas usando el test log-rank.

VII. RESULTADOS

Tratándose de un estudio prospectivo, hasta este momento se han incluido a 44 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología de febrero 2013 a julio 2014, con una mediana de edad de 56 años (rango de 24 a 73), de los cuales 29 (65.9%) corresponden al género masculino y 15 (34.1%) al género femenino.

Se evaluaron las características clínicas documentadas internacionalmente como factores pronósticos asociados con respuesta y supervivencia. Se documentó que el 79.6% de los pacientes presentó un ECOG de 0-1 al momento del diagnóstico, mientras que el 18.2% tuvo un ECOG de 2 y sólo 1 paciente (2.3%) presentó un ECOG de 3. La enfermedad voluminosa al momento del diagnóstico fue documentada en 28 pacientes (63.6%). Del total de pacientes, 30 (68.2%) presentaron un estado clínico avanzado, clasificándose de acuerdo a Ann Arbor en EC III-IV. 34 pacientes (77.3%) presentaron síntomas B al momento del diagnóstico. En 3 pacientes (6.8%) se documentó infiltración a hueso por biopsia. La deshidrogenasa láctica se encontró por arriba de rangos normales en el 52.3% de los pacientes al diagnóstico. En cuanto a la clasificación de riesgo de acuerdo a la escala IPI, 12 pacientes (27.3%) se incluyeron dentro del grupo de riesgo bajo; 12 pacientes (27.3%) dentro del grupo intermedio bajo, 13 pacientes (29.5%) en el grupo intermedio alto y 7 pacientes (15.9%) en el grupo de riesgo alto.

Estudios de PETCT: A toda la población se le realizó PETCT basal. Al corte de resultados para esta tesis, se había realizado PET CT de intervalo a 40 pacientes, con los siguientes resultados: 9 pacientes (22.5%) con RC, 27 (67.5%) con RP y 1

paciente con progresión (2.5%). En 3 pacientes la respuesta en el PET de intervalo no fue valorable.

Tabla 1. Respuesta PET TC intervalo.

	No Paciente	% del Total
Respuesta completa	9	20.5
Respuesta parcial	27	61.4
Progresión	1	2.3
No valorable	3	6.8
Por evaluar*	4	9.1
Total	44	100

* Datos no analizados para esta tesis, ya que aún se encuentran en tratamiento.

A 33 pacientes (86.9%) se les realizó PET de fin de tratamiento, 27 (71.1%) con RC, 4 (10.5%) con RP y 2 (5.3%) con progresión. A 3 pacientes no se les realizó PET de fin de tratamiento debido a que fallecieron (señalados en la tabla anterior como no valorables). Los restantes están aún pendientes por realizarse al momento del corte del estudio estadístico para fines de tesis, ya que se trata de un estudio prospectivo.

Tabla 2. Respuesta de PET CT al final del tratamiento

	No Paciente	% del Total
Respuesta completa	27	71.1
Respuesta parcial	4	10.5
Progresión	2	5.3
No realizado	5	13.2
Total	38	100

En el PET de intervalo se identificaron a 25 pacientes con respuesta parcial o completa al tratamiento (9 con RC y 16 con RP), logrando una respuesta completa documentada en el PET de fin de tratamiento en el total de estos pacientes. En el PET de intervalo se identificaron a 20 pacientes con RP, en comparación con el PET de fin de tratamiento, en donde se documenta una RP

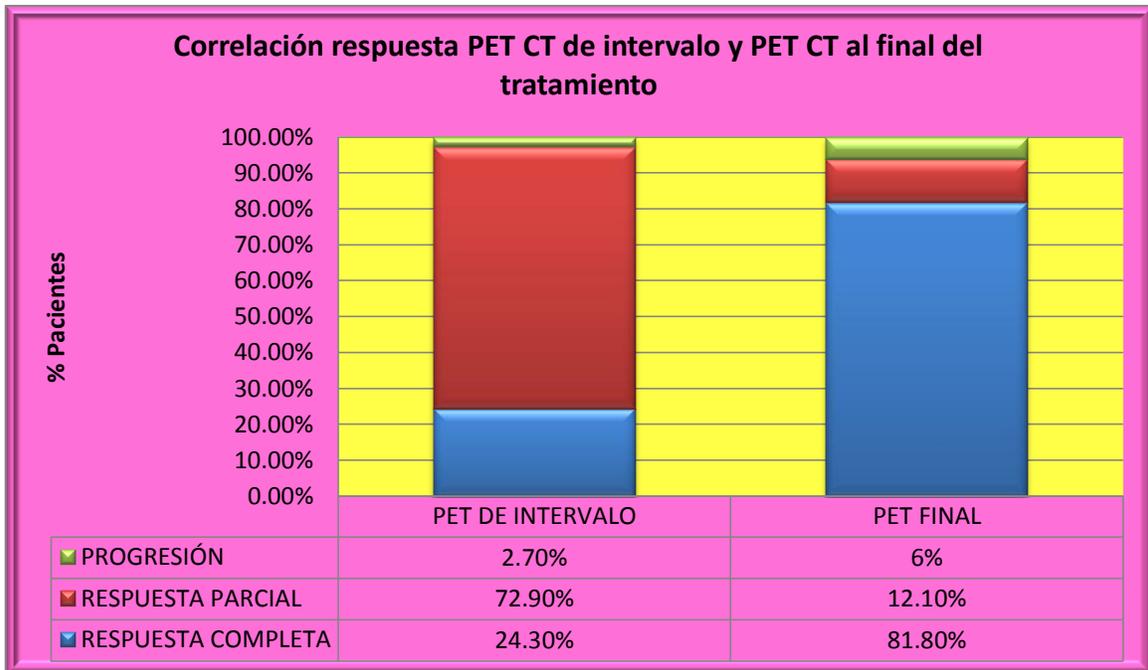
sólo en 3 pacientes. La mayoría de los pacientes con RP en el PET de intervalo recibieron radioterapia al término de la quimioterapia, logrando mejoría de la respuesta al tratamiento. Estos 3 que a pesar de la radioterapia no lograron RC tenían estadio clínico III ó IV inicial, con enfermedad voluminosa y síntomas B.

En el PET de intervalo se identificó 1 paciente con progresión, en comparación con un total de 2 pacientes con progresión documentada por PET al término del tratamiento. El otro paciente que progresó había sido identificado con RP en el PET de intervalo, y finalmente falleció (falso negativo).

Tabla 3. Correlación de respuesta de PET CT de intervalo y al final del tratamiento.

	PET CT intervalo	PET CT final
Respuesta completa	9(24.3%)	27(81.8%)
Respuesta parcial	27(72.9%)	4 (12.1%)
Progresión	1(2.7%)	2 (6%)

Grafica 1. Correlación respuesta PET CT de intervalo y PET CT al final del tratamiento.



El gráfico representa que aquellos pacientes con RC en el PET de intervalo mantuvieron dicha respuesta en el PET de fin de tratamiento. De los pacientes identificados con RP en el PET de intervalo, la mayoría logró RC ó parcial al término del tratamiento, sólo 1 progresó. El paciente que se identificó con progresión desde el PET de intervalo, mantuvo falla al tratamiento con progresión de la enfermedad en el PET de término. De los 3 pacientes a quienes no se les realizó PET de intervalo, pero sí PET de fin de tratamiento, 2 pacientes obtuvieron RC al término del tratamiento, mientras 1 obtuvo RP.

Se calculó la sensibilidad y especificidad del PET de intervalo:

- La sensibilidad nos indica la capacidad de nuestro estimador para dar como casos positivos los casos realmente enfermos; proporción de enfermos correctamente identificados. Es decir, la sensibilidad caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en sujetos enfermos.
- La especificidad nos indica la capacidad de nuestro estimador para dar como casos negativos los casos realmente sanos; proporción de sanos correctamente

identificados. Es decir, la especificidad caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la ausencia de la enfermedad en sujetos sanos.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{VP}}{\text{VNP} + \text{FN}}$$

donde VP es verdaderos positivos y FN falsos negativos.

La **especificidad** de una prueba representa la probabilidad de que un sujeto sano tenga un resultado negativo en la prueba. La especificidad se define como:

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FP}}$$

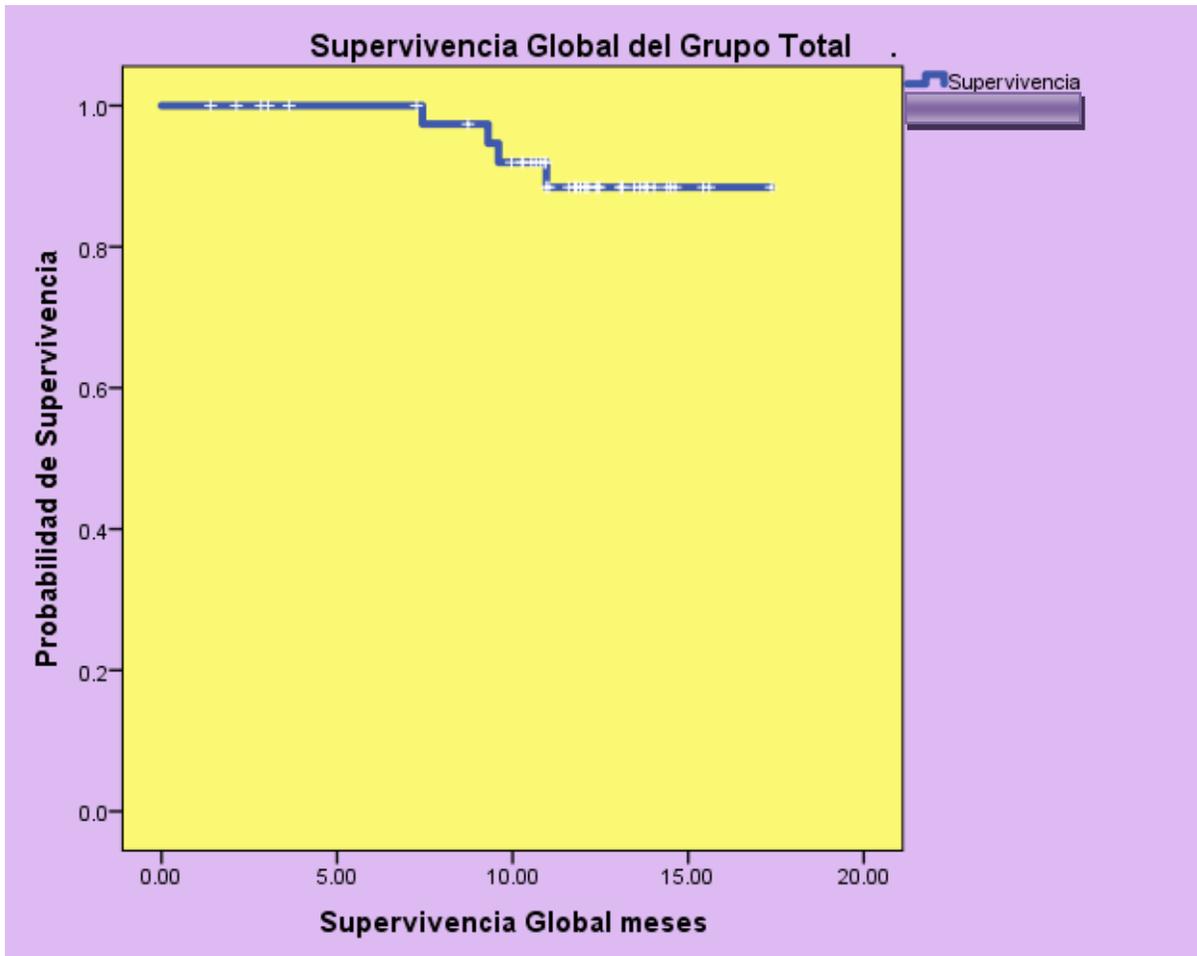
Donde **VN**, serían los verdaderos negativos; y **FP**, los falsos positivos.

El cálculo de la sensibilidad y especificidad del PET de intervalo en nuestro estudio se calculó de la siguiente manera:

$$\text{Sensibilidad} = 100 \% = 35 \text{ VP} / 35 + 1 = 97.2\%$$

$$\text{Especificidad} = 100 \% = 1 \text{ VN} / 1 + 0 = 100 \%$$

Grafica 2. Función de supervivencia global por Kaplan Meier.



De los 44 pacientes incluidos, 4 fallecieron (2 pacientes por causa directa del LNH, en progresión, 1 paciente por infección asociada a neutropenia y 1 por infección no asociada a neutropenia). De los pacientes fallecidos en progresión, a 1 se le realizó PET de intervalo, documentándose respuesta parcial. Al otro paciente en progresión no se le realizó PET de intervalo ya que la progresión fue evidenciada por TAC. La gráfica refleja una supervivencia global del 90.9% (40 de 44 pacientes).

Tabla 3. Supervivencia global por respuesta en PET CT de intervalo

Respuesta PET CT	No Pacientes	Defunciones	Supervivencia %
Resp. Completa	9	0	100%
Resp. Parcial	27	3	76%
Progresión	1	1	0%
Global	37	4	90%

Grafica 3. Supervivencia global de acuerdo al PET CT de intervalo.

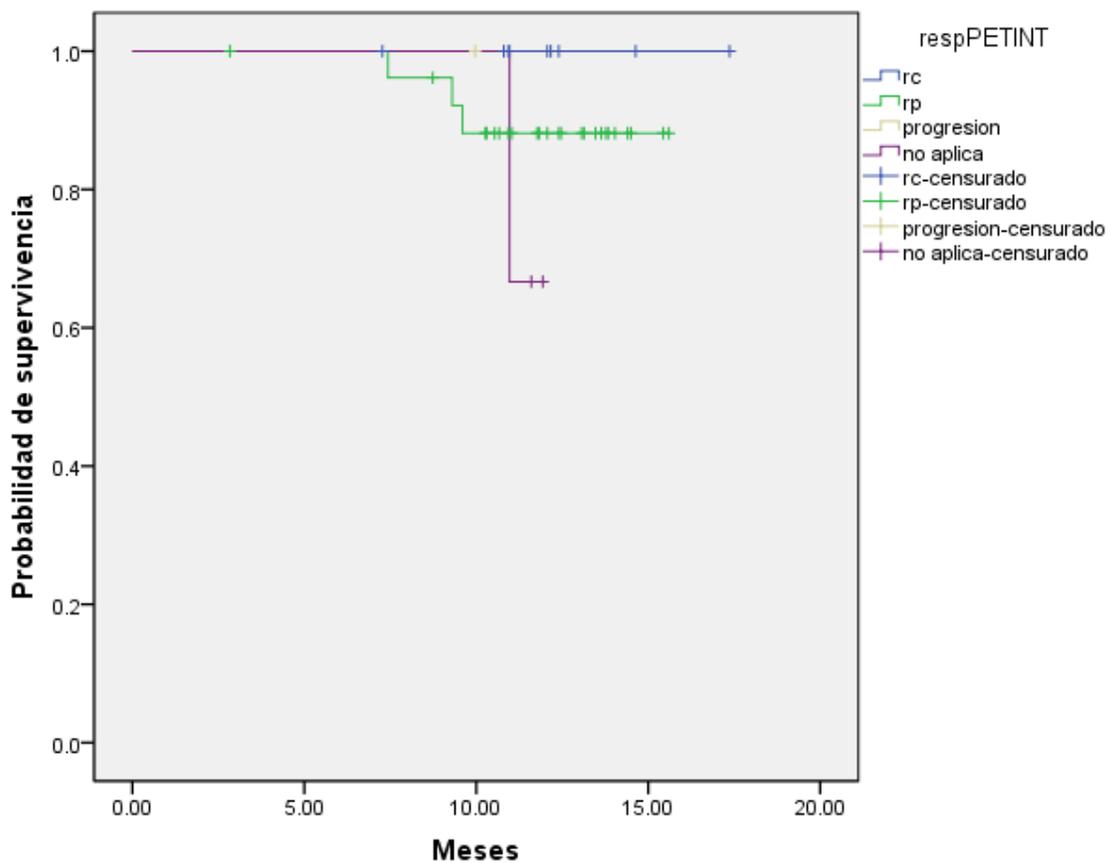


Tabla 4. Análisis multivariado.

Variables	Valor de p
Genero	.895
ECOG	.525
Síntomas B	.833
Bulky	.791
Ann Arbor	.889
IPI	.804
DHL	.859
Respuesta PETCT INT	.837

Mediante la regresión de Cox se analizaron factores conocidos que pueden predecir la supervivencia en pacientes con LNH DCGB. Se puede observar que, en el estudio multivariado, factores como el género, la presencia de síntomas B, la enfermedad voluminosa, el estadio clínico, el IPI, o la DHL no modificaron de manera independiente la supervivencia en el grupo de pacientes estudiado. El valor de p tampoco es estadísticamente significativo para predecir la supervivencia en relación a la respuesta del PET de intervalo de acuerdo a la tabla representada, resultado que pudiera atribuirse al tamaño de la muestra analizada.

VIII. DISCUSIÓN

Los estudios sobre el PET-CT de intervalo en pacientes con linfoma difuso de células grandes arrojan resultados contradictorios. Pregno et al reportaron el uso del PET-CT en 88 pacientes con LDCGB recibiendo el tratamiento estándar con RCHOP. También en este estudio los pacientes recibieron radioterapia a campo involucrado al final de la quimioterapia independientemente de los resultados del PET-CT. A un seguimiento de 2 años, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión fueron del 91% y 77%, respectivamente. Existió una diferencia estadísticamente significativa, pero no clínicamente relevante, en la supervivencia libre de progresión basado en los resultados del PET-CT de intervalo: 85% para aquellos pacientes negativos y 72% para aquellos pacientes positivos. El valor predictivo positivo fue tan solo del 36%. En este mismo estudio, el PET-CT al final de tratamiento predijo también la supervivencia libre de progresión a 2 años:

83% para un PET-CT negativo y 64% para un PET-CT positivo ($p=.001$), respectivamente.

Diversos estudios coinciden en que uno de los inconvenientes principales del PET-CT de intervalo es el alto número de falsos positivos. Lin et al evaluaron a 92 pacientes con un PET-CT de intervalo posterior a 2 ciclos de tratamiento y calcularon la diferencia de SUV entre el sitio de actividad máxima previo al tratamiento y aquel al momento del PET-CT de intervalo. Encontraron que un corte óptimo de reducción del 65.7% de SUVmax arrojaba una precisión del 76% en predecir la supervivencia libre de eventos. De manera interesante, ellos fueron capaces de reclasificar a 14 pacientes que habían obtenido un estudio "anormal" en el análisis visual, en el grupo favorable, basado en la reducción de SUVmax mayor al 65.7%. Utilizando este método, el número de falsos positivos fue eficazmente reducido, y la supervivencia libre de eventos a 2 años fue del 79% Vs 21% para aquellos con un estudio desfavorable.

En otros estudios, no se ha podido demostrar correlación entre el PET-CT de intervalo positivo y una peor supervivencia libre de progresión. Algunos autores han sugerido la potencial utilidad en realizar una biopsia como gold estándar para confirmar un estudio PET-CT de intervalo positivo, sin embargo existen varios inconvenientes en este sentido: primero, se trata de un estudio invasivo; segundo, la posibilidad de falsos negativos en caso de que la biopsia no sea tomada del sitio específico de captación; tercero, las dificultades técnicas que esto conlleva, ya que se requiere de un equipo médico multidisciplinario y suficientemente capacitado para llevar a cabo estos procedimientos con el menor riesgo.

En algunos estudios se ha intentado correlacionar el resultado PET-CT positivo con la realización de biopsia, e incluso se han tomado decisiones terapéuticas como cambios de tratamiento, o justificando intensificación en la consolidación de estos pacientes con esquemas de quimioterapia más agresivos e incluso trasplante de médula ósea, cuando el resultado de la biopsia confirma el estudio PET-CT de intervalo positivo.

En otros tipos de linfomas, como en el linfoma de Hodgkin, la utilidad del PET de intervalo en predecir de forma temprana la respuesta al tratamiento está bien descrita y se utiliza ya como un estándar. Ya que aún no se ha determinado la utilidad de del PET de intervalo en pacientes con linfoma difuso, no está justificada la toma de decisiones terapéuticas en base sólo a este estudio, y por demás, su realización no es un estándar en estos pacientes.

Considero que uno de los puntos fuertes de este estudio es que se trata de un estudio prospectivo, unicéntrico, y esto último permite que todos los estudios

PET-CT sean evaluados por los mismos médicos calificados, evitando la variabilidad de interpretación interobservacional. Otro punto a resaltar es que para el análisis del PET-CT se tomaron en cuenta criterios tanto cualitativos como cuantitativos, con los que se busca determinar, de manera objetiva, dos puntos de corte en el cambio porcentual de la concentración tumoral del radiotrazador medido en el PET/CT de intervalo con ^{18}F -FDG: uno superior, con alto valor predictivo positivo para definir la mayor sensibilidad de falla al tratamiento y otro punto de corte inferior para definir con alta especificidad a aquellos pacientes con alto valor predictivo negativo. Esto permitirá disminuir, así como se ha logrado en otros estudios recientes, el número de falsos positivos relacionados previamente al PET-CT de intervalo.

Uno de los puntos en contra sería que el resultado PET-CT positivo (dentro de la clasificación cualitativa considerados criterios 4 y 5) debió ser idealmente corroborado por el gold estándar que es la biopsia del sitio de captación, y de esta manera, poder obtener datos de relevancia como el número de falsos positivos, lo cual sería de gran impacto en la evaluación de la utilidad real del PET-CT de intervalo en los pacientes con LDCGB de nuestro centro.

De acuerdo a los datos recabados en este estudio, hasta el momento, el PET-CT de intervalo no demuestra ser una herramienta que evalúe de forma temprana y eficaz la respuesta a la mitad del tratamiento en los pacientes con LDCGB, y tampoco es un predictor independiente de supervivencia. Sin embargo, mi conclusión es que esto puede estar en relación a que los resultados evaluados para este análisis con fines de tesis, son preliminares ya que se trata de un estudio prospectivo. Se realizará un nuevo análisis al obtener los resultados finales, con el que se determinará el punto de corte de captación en el PET-CT de intervalo y su valor predictivo positivo (sensibilidad) y negativo (especificidad).

IX. REFERENCIAS

1. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
2. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684-92.
3. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2780-95.
4. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89(11):3909-18.
5. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A 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;7(5):379-91.
6. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, 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.
7. Winter MC, Hancock BW. Ten years of Rituximab in NHL. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(2):223-35.
8. European Medicines Agency. MabThera® (Rituximab) 100 mg (10 mg/mL) concentrate for solution for infusion: summary of product characteristics [online]. Available from URL: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera®/emea-combined-h165en.pdf> [Accessed 2010 Mar 22].
9. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
10. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al.: Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3121-7.
11. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, 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 randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9(2):105-16.
12. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper 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 randomized study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1013-22.
 13. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al: IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma: Special Article. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-86.
 14. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, 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):987-94.
 15. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, 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):2373-80.
 16. 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;51(12):2171-80.
 17. 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. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(10):1876-81.
 18. Pregno P, Chiappella A, Belló M, et al. 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;119(9):2066-73.
 19. Moskowitz C. Interim PET-CT in the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:397-401.
 20. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, 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;25(5):571-8.
 21. Barrington SF, Mackewn JE, Schleyer P, et al. Establishment of a UK-wide network to facilitate the acquisition of quality assured FDG-PET data for clinical trials in lymphoma. *Ann Oncol.* 2011;22(3):739-45.
 22. Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. *J Nucl Med.* 2009 May;50 Suppl 1:21S-30S.
 23. Meignan M, Gallamini A, Itti E, et al. 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;53(10):1876-81.
 24. 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;50(11):1753-6.

25. Lin C, Itti E, Haioun C, 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;48(10):1626-32.
26. Itti E, Juweid ME, Haioun C, et al. Improvement of early 18F-FDG PET interpretation in diffuse large B-cell lymphoma: importance of the reference background. *J Nucl Med.* 2010;51(12):1857-62.
27. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118(1):37-43.
28. Moskowitz CH. Interim FDG-PET scanning for DLBCL should remain investigational. International Conference on Malignant Lymphoma. Lugano, Switzerland; 2011.