



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA**

**LA PET-CT FDG18 COMO PREDICTOR DE SUPERVIVENCIA EN  
PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN EN LA PRÁCTICA  
CLÍNICA DIARIA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. NAVA GÓMEZ CHANTAL ESTHER**

**DRA. ANA FLORENCIA RAMIREZ IBARGÜEN**

**DIRECTOR DE TESIS**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**FEBRERO**

**2018**



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.

**LA PET-CT FDG18 COMO PREDICTOR DE LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON  
LINFOMA DE HODGKIN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA**

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**Dra. Ana Florencia Ramírez Ibargüen**

**Director de Tesis**

**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia**

**Subdirectora de Educación Médica**

**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Chanttal Esther Nava Gómez**

**Médico Residente de Tercer Grado Hematología**

**Autor**

**Instituto Nacional de Cancerología**

<b>ÍNDICE</b>	<b>PÁG</b>
<b>1. RESÚMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>2. MARCO TÉORICO.....</b>	<b>6</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>23</b>
<b>1.1 Pregunta de investigación.....</b>	<b>24</b>
<b>1.2 Propósito del estudio.....</b>	<b>24</b>
<b>1.3 Justificación.....</b>	<b>25</b>
<b>1.4 Objetivos.....</b>	<b>26</b>
<b>1.4.1 Objetivo general.....</b>	<b>26</b>
<b>1.4.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>26</b>
<b>1.5 Limitaciones.....</b>	<b>26</b>
<b>4. VARIABLES.....</b>	<b>27</b>
<b>4.1 Definición y categorización de variables.....</b>	<b>27</b>
<b>5. METODOLOGÍA.....</b>	<b>29</b>
<b>5.1 Diseño del estudio.....</b>	<b>29</b>
<b>5.2 Población y muestra.....</b>	<b>29</b>
<b>5.3 Recolección de datos.....</b>	<b>30</b>
<b>6. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>31</b>
<b>8. DISCUSIÓN.....</b>	<b>39</b>
<b>9. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....</b>	<b>42</b>
<b>10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....</b>	<b>43</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>44</b>

## **RESÚMEN:**

El linfoma de Hodgkin (LH) es un tumor maligno linfoide de células B. En México la incidencia estimada durante el 2015 por el GLOBOCAN 2012 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide fue de 1,677 casos nuevos, con una mortalidad de 655 casos. (GLOBOCAN, 2016).

Se compone de dos entidades patológicas, el LH clásico con sus 4 variantes (esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria y rico en linfocitos) y en menor medida la entidad nodular de predominio linfocítico.

En cuanto al curso clínico de la enfermedad una evaluación precisa y la correcta estratificación del riesgo basado en diversas escalas pronósticas establecidas, cada una con diversos factores clínicos y laboratoriales, identifican a los pacientes con bajo y alto riesgo de recurrencia o falla a tratamiento, lo que permite seleccionar el tratamiento adecuado a cada caso. Los pacientes con enfermedad en etapa temprana se tratan típicamente con estrategias de modalidad combinada utilizando cursos abreviados de quimioterapia seguida de radioterapia al campo afectado, mientras que aquellos con enfermedad en estadio avanzado reciben un curso más largo de quimioterapia a menudo sin terapia de radiación. Un rubro aparte son los pacientes con enfermedad en recaída o con refractariedad en donde la QT intensiva seguida de un trasplante autólogo constituyen la piedra angular de tratamiento. El uso de nuevos agentes como brentuximab vedotin, bloqueadores de PD-1 y el trasplante alogénico no mieloablativo se consideran para aquellos sin respuesta al trasplante autólogo.

Desde hace algunos años la introducción de la tomografía por emisión de positrones aumento la sensibilidad y especificidad diagnóstica en este tipo de linfoma, no obstante, recientemente ha permitido además normar la conducta terapéutica con base en los resultados de la tomografía PET realizada a la mitad del tratamiento. Diversos estudios demuestran que una PET-CT negativa a mitad de tratamiento predice una supervivencia libre de progresión a largo plazo. Lo anterior ha permitido individualizar el tratamiento con el objetivo de obtener una alta eficacia con una

menor toxicidad a corto y largo plazo. Es por ello que establecer protocolos internos de estandarización de los diversos estudios de medicina nuclear es importante para beneficio de los pacientes en cada una de las instituciones.

,

## **MARCO TEÓRICO**

### ***INTRODUCCIÓN***

El linfoma de Hodgkin (HL) es una neoplasia de linfocitos B, afecta aproximadamente a 9,050 nuevos pacientes en los Estados Unidos cada año [1] y en México tiene incidencia estimada durante el 2015 por el GLOBOCAN 2012 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide fue de 1,677 casos nuevos, con una mortalidad de 655 casos. (GLOBOCAN, 2016). Con un distribución bimodal en adultos jóvenes y mayores de 55 años [2].

Los factores de riesgo hasta ahora poco estudiados incluyen básicamente tres: familiar (con mayor incremento de la enfermedad en gemelos monocigóticos), infecciones virales como el virus de Epstein Barr y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, finalmente, estados de inmunocompromiso como pacientes post-trasplante, quienes suelen debutar con estadios clínicos avanzados y tienen respuestas adversas en comparación con aquellos aparentemente inmunocompetentes. [3,4].

El cuadro clínico se caracteriza por linfadenopatía afectando principalmente a cadenas ganglionares cervicales, mediastinales, supraclaviculares y axilares. En un 33% de los casos se pueden presentar síntomas B: fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso. Los sitios extranodales más comúnmente involucrados son pulmón, hígado y médula ósea, sin embargo, la incidencia de extensión extranodal es baja y en su mayoría suele ser por contigüidad.

### **DIAGNÓSTICO**

El LH es un tumor maligno en el que las células tumorales constituyen la minoría de la población celular, la biopsia ganglionar incisional es la piedra angular del diagnóstico, de ahí que la obtención de una muestra representativa sea esencial;[5] es por ello que la aspiración con aguja fina o la biopsias con aguja central resultan en muestras inadecuadas que distorsionan la arquitectura ganglionar. A nivel histo-

patológico habrá que identificar la presencia de células de Reed-Stenberg así como el ambiente inflamatorio con presencia de linfocitos reactivos, eosinófilos e histiocitos [6]

El linfoma de Hodgkin se divide en dos subtipos: el clásico, que a su vez incluye las variantes esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos, depleción linfocitaria y representa aproximadamente 95% de los casos. Mientras que el segundo subtipo, linfoma de Hodgkin predominio nodular linfocitario representa aproximadamente 5% de los casos de LH.

## **ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO**

Los pacientes con LH se estadifican según el sistema de Ann Arbor [7,8]. Este es un sistema de cuatro estadios (I a IV).

Estadio I - una sola región de ganglios linfáticos (I) o de un único órgano o sitio extralinfático (IE) sin afectación ganglionar.

Estadio II - Dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma solo (II) o con la participación de un órgano o tejido extralinfático contiguo (IIE).

Etapas III - Participación de regiones ganglionares o estructuras linfoides a ambos lados del diafragma.

Etapas IV - Afectación extralinfática no contigua, con o sin afectación linfática asociada.

Se debe agregar la subclasificación para indicar la ausencia (A) o la presencia (B) de uno o más de los siguientes tres síntomas sistémicos (síntomas B): fiebres inexplicadas a más de 38,3 ° C, diaforesis nocturnas o pérdida de peso sin explicación, que exceda 10 por ciento del peso corporal basal durante los seis meses previos al diagnóstico.

El subíndice "E" se utiliza si la extensión extranodal limitada está documentada. La enfermedad extranodal más extensa se designa en la etapa IV.



Para fines de tratamiento, los casos de LH se clasifican comúnmente como enfermedad en estadio temprano (estadio I a II) o enfermedad en estadio avanzado (estadio III a IV). A su vez, una vez estadificados se determina la escala pronóstica a utilizar que determinará la presencia de factores de riesgo desfavorables.

## **ESTADIO TEMPRANO**

En un intento de establecer los factores pronósticos para el estadio temprano el grupo EORTC así como el grupo alemán establecieron escalas basadas en diversos factores:

### **CRITERIOS EORTC:**

<b>FAVORABLE</b>
<b>Cumple los siguientes criterios:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Estadio clínico I o II de Ann Arbor</li><li>• Máximo 3 áreas afectadas</li><li>• Edad menor de 50 años</li><li>• VSG menor de 50 sin síntomas B o menor de 30 con síntomas B.</li><li>• Relación mediastino/tórax mayor de 0.35</li></ul>
<b>DESFAVORABLE</b>
<b>Presencia de al menos uno de los siguientes datos:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Estadio II con al menos 4 áreas ganglionares afectas.</li><li>• Edad mayor de 50 años VSG mayor de 50 en paciente asintomático o de 30 con síntomas B</li><li>• Relación mediastino/tórax mayor de 0.35.</li></ul>

## **CRITERIOS GHSG (German Hodgkin Study Group)**

### **A. PRONÓSTICO MUY FAVORABLE**

- **Cumple todos los siguientes criterios:**
- **Estadio I-A.**
- **Mujer.**
- **Edad menor de 40 años.**
- **Predominio linfocítico o esclerosis nodular.**
- **Relación mediastino/tórax menor de 0,35.**

### **B. PRONÓSTICO FAVORABLE Situaciones entre A y C.**

### **C. PRONÓSTICO DESFAVORABLE**

- **Relación mediastino/tórax mayor de 0,35.**
- **VSG elevada como en los criterios de la EORTC.**
- **Tres o más áreas ganglionares afectas. Afectación esplénica masiva**

## ESTADIOS AVANZADOS:

En contraste, para los pacientes en estadios avanzados se implementó el índice pronóstico internacional, con las siguientes variables:

<b>Índice pronóstico Internacional IPS</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Albúmina sérica &lt;4 g / dL</li><li>• Hemoglobina &lt;10,5 g / dl</li><li>• Género masculino</li><li>• Edad &gt; 45 años</li><li>• Enfermedad en estadio IV</li><li>• Recuento de glóbulos blancos <math>\geq</math> 15.000 / microL</li><li>• Recuento de linfocitos absolutos &lt;600 / microL y / o &lt;8 por ciento del recuento total de glóbulos blancos.</li></ul>

En este sistema, se da un punto para cada una de las características anteriores presentes en el paciente, para una puntuación total que varía de cero a siete, representando grados de riesgo cada vez mayores.

El número de factores acumulados esta relacionado a las siguientes tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global a 5 años:

<b>N° Factores</b>	<b>SLP</b>	<b>SG</b>
0 factores	88%	98%
1 factor	84%	97%
2 factores	80%	91%
3 factores	74%	88%
4 factores	67%	85%
5 o más factores	62%	67%

## TRATAMIENTO

**ESTADIO TEMPRANO CON RIESGO FAVORABLE (sin factores de mal pronóstico):** Actualmente el estándar de tratamiento para este estadio es quimioterapia con esquema ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) por 2 ciclos seguido de radioterapia a campo afectado dosis total 20 Gy. Lo anterior basado en el estudio HD10 del grupo alemán (GHSG), donde se asignaron aleatoriamente 375 pacientes con linfoma de Hodgkin de inicio temprano y pronóstico favorable a uno de los cuatro grupos de tratamiento: 4 ciclos de ABVD seguido de 30 Gy de radioterapia (grupo 1), 4 ciclos de ABVD seguido de 20 Gy de radioterapia (grupo 2), 2 ciclos de ABVD seguido de 30 Gy de radioterapia (grupo 3) y finalmente 2 ciclos de ABVD seguido de 20 Gy de radioterapia (grupo 4). El objetivo primario fue la supervivencia libre de falla terapéutica; objetivos secundarios incluyeron eficacia y toxicidad del tratamiento.

Los dos regímenes de quimioterapia no difirieron significativamente con respecto a la ausencia de fracaso del tratamiento ( $P = 0,39$ ) o la supervivencia global ( $P = 0,61$ ). A 5 años, la supervivencia libre de falla terapéutica fue de 93,0% (intervalo de confianza del 95% [IC], 90,5 a 94,8) con el régimen ABVD de cuatro ciclos y 91,1% (IC del 95%: 88,3 a 93,2) con el de 2 ciclos. Cuando se compararon los efectos de las dosis de 20-Gy versus 30-Gy de radioterapia, tampoco hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de falla terapéutica ( $P = 1,00$ ) o en la supervivencia global ( $P = 0,61$ ). Los efectos adversos y los efectos tóxicos agudos del tratamiento fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron cuatro ciclos de ABVD y 30 Gy de radioterapia (grupo 1) en comparación con el grupo de 2 ABVD y 20 Gy.

### **ESTADIO TEMPRANO RIESGO DESFAVORABLE (uno o más factores de riesgo):**

El estándar de tratamiento consta de 4 ciclos de ABVD y 30 Gy de radioterapia a campo afectado (IFRT). El estudio del GHSG HD11 reclutó 1370 pacientes con LH con riesgo desfavorable, los cuales fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes brazos de tratamiento: a) 4 ciclos de ABVD + 30 Gy de IFRT (grupo 1); b) 4 ciclos de ABVD + 20 Gy de IFRT (grupo2); c) 4 ciclos de BEACOPP + 30 Gy de IFRT (grupo 3) y d)4 ciclos de BEACOPP + 20 Gy de IFRT (grupo 4).

La supervivencia libre de falla terapéutica fue menor si se utilizó 20 Gy en lugar de 30 Gy en pacientes con esquema ABVD. Sin embargo, se observaron resultados similares entre 20 Gy y 30 Gy cuando se usaron con BEACOPP. [10,11]

### **ENFERMEDAD AVANZADA:**

A pesar de los progresos considerables en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin en etapa temprana, el pronóstico de la enfermedad en estadio avanzado continuaba siendo insatisfactorio. Mientras que los pacientes en etapas tempranas lograban remisiones completas en casi el 100% de los casos y alrededor del 90% curación, los pacientes en estadios avanzados apenas lograban una remisión en el 20%; Además, un tercio de los presentaba recaída, resultando en una supervivencia global a largo plazo de sólo el 65%-75% [12]. Esto implica menores tasas de curación para los pacientes tratados con esquemas a base de MOPP, y posteriormente ABVD. Es Así que en 1991 el grupo alemán propuso el esquema BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona), buscando con la intensificación de la quimioterapia aumentar la supervivencia a largo plazo en este grupo de pacientes. En 1997 se seleccionaron 30 pacientes con estadios clínicos avanzados IIB y IV a los cuales se les administró 8 ciclos de QT con RT coadyuvante, los resultados fueron contundentes con un seguimiento de 40 meses 28 pacientes (93%) alcanzaron respuesta completa con una supervivencia libre de falla terapéutica de 89% y sólo

una muerte asociada a progresión de la enfermedad, con toxicidades principalmente asociadas a mielosupresión, leucopenia grado 3 o 4 en 28% y un paciente con infección grado 3 de acorde a la clasificación de la OMS. Concluyendo que el esquema BEACOPP era una opción terapéutica eficaz con baja tasa de mortalidad en pacientes con estadio avanzado.

Con el fin de demostrar la eficacia y seguridad del nuevo esquema de quimioterapia BEACOPP, el grupo alemán ideó entonces el estudio HD9 también del grupo alemán donde se estudiaron a 1282 pacientes con linfoma de Hodgkin con estadios clínicos avanzados (IIB, IIIA, IIIB, IV) en el periodo de febrero de 1993 a marzo de 1998, aleatorizados en tres brazos de tratamiento. Los objetivos primarios fueron tiempo libre de falla terapéutica, supervivencia global, así como incidencia de segundas neoplasias de cada una de los esquemas de quimioterapia a los cuales fueron aleatorizados los pacientes. El estudio consistía en tres brazos: A) COPP/ABVD, B) BEACOPP estándar y C) BEACOPP escalado (esquema que incluye incremento en las dosis de ciclofosfamida, etopósido y doxorubicina). Las respuestas completas en cada uno de los brazos fueron 85%, 88% y 96%, respectivamente. El brazo de COPP/ABVD presentó un mayor número de progresiones 10% vs 2% en el brazo de BEACOPP escalado. El tiempo libre de falla terapéutica a 5 años fue 64%, 70% y 82%, así como la supervivencia global a 5 años 75%, 80% y 86%, respectivamente. Sin embargo, en el esquema BEACOPP escalado se reportó mayor incidencia de leucemia aguda mieloide y síndrome mielodisplásico asociado 3.0% versus 0.4% en el brazo A y 1.5% en el brazo B. Aunado a ello la toxicidad aguda fue mayor en el grupo de BEACOPP escalado. En cuanto a la mortalidad registrada en los pacientes con LH no relacionada a tratamiento fue de 11.5% grupo A, 8.1% grupo B y 2.8% grupo C. En conclusión BEACOPP escalado es superior a BEACOPP estándar ( $p < .0001$ ) y ABVD/COPP. [13]

No obstante la superioridad de BEACOPP escalado, su toxicidad fue importante, por lo cual se han buscado estrategias para disminuirla. Para ello el GHSG realizó estudios subsecuentes que se enumeran a continuación:

En el estudio HD12 se evaluó la eficacia de la reducción de la intensidad de la quimioterapia y radioterapia manteniendo eficacia. Se aleatorizaron 1085 pacientes a 4 grupos de tratamiento, A) 8 ciclos de BEACOPP escalado +RT, B) 8 ciclos de BEACOPP esc sin RT, C) 4 ciclos de BEACOPP escalado seguido de 4 ciclos de BEACOPP estándar + RT, y por último D) 4 ciclos de BEACOPP escalado+4 BEACOPP estándar sin RT, todos los grupos con similar grupo de pacientes. Con un seguimiento a 5 años los resultados fueron los siguientes, tasa libre de falla de tratamiento de 86.4% vs 84.8% para BEACOPP escalado vs el régimen BEACOPP 4+4 respectivamente, con SLP de 87.5% vs 85%, y SG de 92% vs 90% y con enfermedad progresiva reportada en 1.1% vs 3.3%. En cuanto a toxicidad comparada se produjo anemia en 65% de los pacientes vs 50% con el régimen BEACOPP escalado vs el régimen 4+4, trombocitopenia 66% vs 51%, sin diferencia en cuanto a producción de neoplasias secundarias, y en cuanto a muerte relacionada a toxicidad de produjeron 19 vs 27, con mayor numero en el régimen 4+4, cabe señalar que dichos eventos se produjeron en pacientes por arriba de los 65 años. En cuanto a la tasa libre de falla a tratamiento respecto de aquellos pacientes con radioterapia esta fue de 90.4% vs 87% de aquellos que no contaron con adición de este tratamiento. De lo anterior se concluyó que el esquema 4+4 no redujo sustancialmente la toxicidad, si disminuyo eficacia, y en este estudio en particular no se soporta la omisión de radioterapia. [14]

En el estudio HD15, se evaluó el valor predictivo negativo (VPN) de la PET CT con FDG en el Linfoma de Hodgkin en estadio avanzado (LH). Un total de 2182 pacientes fueron asignados al azar para recibir la quimioterapia basada en BEACOPP. Se integraron 3 grupos, A) 8 ciclos de BEACOPP escalado, B) 6 ciclos de BEACOPP escalado y C) 8 ciclos de BEACOPP 14. Se realizó una PET-CT al termino del tratamiento, aquellos con enfermedad residual igual o mayor a 2.5 cm o PET positivo fueron llevados a radioterapia. La tasa de supervivencia libre de falla a tratamiento fue de 84.4%, 89.3% y 85.4% respectivamente. Si bien no hubo diferencias significativas de eficacia, la mortalidad fue mayor en el grupo de BEACOPP escalado por 8. Con respecto a la PET-CT de termino 12 meses de seguimiento la SLP fue de 96% vs 85% para un PET negativo vs positivo

respectivamente y la progresión se ubico en 4% vs 15% , con un valor predictivo negativo del PET negativo de 94%. En conclusión BEACOPP escalado por 6 fue el mejor esquema con reducción de la toxicidad, y la radioterapia de consolidación puede ser omitida en pacientes con PET negativo sin aumentar el riesgo de progresión o recaída temprana.[15]

Si bien según los anteriores estudios BEACOPP supero a ABVD en tratamiento de LH avanzado, los resultados difirieron en el estudio del equipo italiano en el 2011 Vitolo comparo el esquema AVBD vs BEACOPP en pacientes con linfoma de Hodgkin avanzado . Se asignaron al azar 331 pacientes con linfoma de Hodgkin previamente no tratado y con estadios desfavorable (estadio IIB, III o IV, o un IPS de  $\geq 3$ ), recibir BEACOPP o ABVD, cada uno seguido de radioterapia local cuando existía la indicación de la misma. Los pacientes con enfermedad residual o progresiva después de la terapia inicial fueron tratados con quimioterapia a dosis alta. Con un seguimiento de 61 meses los resultados fueron los siguientes: La tasa de libre de progresión de la primera recaída a 7 años fue del 85% entre los pacientes que habían recibido tratamiento inicial con BEACOPP y el 73% entre los que habían recibido tratamiento inicial con ABVD ( $P = 0,004$ ), y la SLP fue de 78% y 71%, respectivamente ( $P = 0,15$ ). Un total de 65 pacientes (20 en el grupo BEACOPP y 45 en el grupo ABVD) recibieron el régimen de rescate de altas dosis previsto. A partir de la fecha de corte, 3 de los 20 pacientes del grupo BEACOPP y 15 de los 45 del grupo ABVD que habían tenido enfermedad progresiva o recaída después de la terapia inicial estaban vivos y libres de enfermedad. Después de completar el tratamiento previsto, incluida la terapia de rescate, la tasa libre de segunda progresión a 7 años fue del 88% en el grupo BEACOPP y del 82% en el grupo ABVD ( $P = 0,12$ ), y la supervivencia global a 7 años fue de 89% y 84%, respectivamente ( $P = 0,39$ ). Los eventos adversos graves ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo BEACOPP que en el grupo ABVD. El tratamiento con BEACOPP, en comparación con ABVD, dio como resultado un mejor control inicial del tumor, pero el resultado clínico a largo plazo no difirió significativamente entre los dos. Por lo tanto se comprobó eficacia de ABVD el cual constituye el esquema de inició en nuestro Instituto debido a que no contamos con procarbazona. [16]



En los grupos americanos de estudio de LH se desarrolló el régimen de Stanford V que incorporó los agentes activos de MOPP y ABVD en un régimen de dosis breves e intensas de 12 semanas combinado con radioterapia [17]. Los resultados inicialmente obtenidos mostraron una supervivencia libre de progresión de 5 años del 89% y una supervivencia global del 96%. Dos ensayos aleatorios posteriores que compararon ABVD con Stanford V han encontrado tasas de respuesta similares, así como tasa libre de falla terapéutica y supervivencia global sin diferencias significativas[18]. La frecuencia de los eventos adversos fue similar entre los dos regímenes.

### **PAPEL DE LA PET CT:**

Actualmente la PET-CT con fluoro-desoxiglucosa juega un papel importante al momento de normar la conducta terapéutica, ya sea intensificando o des-escalando el tratamiento, con el objetivo de ofrecer a nuestro paciente un adecuado tratamiento con el mínimo de toxicidades secundarias.

Las exploraciones con PET-CT de intervalo puede ser útil para identificar un subgrupo de pacientes con enfermedad en estadio temprano que pudiesen beneficiarse de omitir la radioterapia de consolidación. Además, aquel realizado después de 2 ciclos de tratamiento (PET de intervalo) ha demostrado mayor efectividad en la predicción de supervivencia libre de progresión (PFS) independiente de la etapa clínica, la presencia de enfermedad extranodal u otros factores pronósticos [19].

Es decir, un PET positivo durante el tratamiento predice una tasa de recurrencia significativamente mayor independientemente de los hallazgos en la tomografía computarizada .

Actualmente el método de evaluación de la respuesta de la PET-CT se hace mediante los criterios de Deauville (5-PS).

Escala	Resultado PET-CT
1	No captación
2	Captación < mediastino
3	Captación > mediastino < hígado
4	Aumento de la captación moderada > hígado
5	Aumento de la captación marcada > hígado
X	Nuevas áreas de captación no atribuible a linfoma

De acuerdo a los criterios de Cheson los siguientes son criterios de evaluación de la respuesta al tratamiento:

Respuesta completa (CR): las puntuaciones 1, 2 ó 3 junto con la ausencia de lesión (es) de la médula ósea ávida de FDG se interpretan como respuesta metabólica completa (CR), independientemente de una masa persistente en la TC.

Respuesta parcial (PR): un puntaje de Deauville de 4 o 5, siempre que haya disminución en comparación con los valores basales y ausencia de progresión estructural en CT (nuevas lesiones).

Enfermedad Estable (EE), una puntuación de Deauville de 4 o 5 sin cambio significativo en la captación de FDG desde la línea de base.

Enfermedad progresiva (PD): una puntuación de Deauville de 4 a 5 con una intensidad creciente en comparación con la línea de base o cualquier nuevo foco FDG-ávido.

Si bien las escalas pronósticas como el IPS constituyeron en el pasado una de las principales herramientas para planificación de tratamiento, es en 2007 cuando Gallamini y cols. [20] demuestran en un estudio retrospectivo con doble sede en Italia y Dinamarca, el surgimiento del PET con FDG intervalo como la nueva herramienta de guía de tratamiento. El estudio consistió en la selección de 260 pacientes con estadios clínicos avanzados (190 IIB, IVB, y 70 IIA con factores adversos), los cuales recibieron tratamiento estándar a base de ABVD por 6 ciclos así como RT de consolidación a aquellos que contaban con presencia de masa voluminosa. A partir del 2 ciclo de ABVD a todos los pacientes se les realizó estudio PET con FDG con resultados basados en el método cualitativo (Hutchings) realizado con el mismo equipo para cada centro (Danés e italiano) e interpretado por 2 expertos en imagenología. Con un seguimiento de 2.19 años los resultados fueron los siguientes, de los 50 pacientes con PET positivo 86% presentaron progresión o recaída con 7 defunciones registradas, por otro lado de los 210 pacientes con PET negativo 199 (95%) alcanzaron respuesta completa y sólo se registro una defunción. Con una SLP a 2 años de 12.8% en aquellos pacientes con PET positivo y de 95% en aquellos con PET negativo, con una sensibilidad de 81%, especificidad de 97%, VPP 92%.

En el análisis univariado se demostró la superioridad del PET sobre los parámetros evaluados por el IPS, PET-2 (p .0001), estadio IV (p.0001), WBC más de 15.000 (p .0001), linfopenia (p .001), IPS como variable continua (p .0001), afectación extranodal (p .0001) y enfermedad voluminosa (p .012). En los análisis multivariados, sólo el PET-FDG resultó ser significativo (p .0001). Así se planteó un modelo que combinará el PET con FDG con las escalas pronósticas convencionales IPS o IPI como un modelo conjunto para mejorar la evaluación y toma de decisiones en la terapia adaptada al riesgo.

Cabe señalar que en este estudio no se realizaron modificaciones en el tratamiento planeado desde un inicio basados en los resultados del PET con FDG, tomando a este solo como una herramienta predictiva de respuesta.

Resultados similares se observaron al aplicar la escala de Deauville surgida en 2012, el mismo autor (Gallamini) establece en su estudio la eficacia de la PET con

FDG con fluorodesoxiglucosa como predictor de SLP, introduciendo los criterios de Deauville, donde la SLP a 3 años fue de 28% compara a 95% en el grupo de PET intervalo positivo comparado con negativo.

Es entonces que la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y la Asociación de Estudios sobre el Linfoma (LYSA) H10 trial[21] han investigado el enfoque de tratamiento adaptado a la respuesta basada en PET en la etapas IA y IIA. Se partió de un total de 1137 pacientes los cuales fueron divididos en grupo favorable o desfavorable, hecho lo anterior todos los pacientes recibieron de primera instancia 2 ciclos de ABVD así como la realización de estudio PET posterior, cada subgrupo fue dividido aleatoriamente en tres brazos de tratamiento integrándose de la siguiente manera: 1er brazo tratamiento estándar (ABVD +RT), 2do y tercer brazo (guiados ambos por los resultados de estudio PET) PET negativo tratamiento a base de ABVD excluyendo RT (2 ciclos extra para el grupo favorable, y 4 ciclos para el desfavorable), por último aquellos con PET positivo cuyo tratamiento incluyo el escalar a BEACOPP+RT. Una vez diseñado el estudio los objetivos principales fueron entonces responder a las siguientes preguntas: En aquellos pacientes con PET negativo ¿puede ser omitida la radioterapia y continuar solo con quimioterapia? Y por otro lado ¿en aquellos pacientes con PET positivo intensificar la quimioterapia con BEACOPP escalado ofrece ventajas de respuesta versus el régimen ABVD?

Respondiendo a la primera pregunta recordando enfocarnos solo en los pacientes con PET negativo, un análisis intermedio realizado después de una mediana de seguimiento de 1,1 años, los siguientes hallazgos fueron concluyentes: en el grupo favorable 188 con tratamiento estándar (ABVD+RT) y 193 tratamiento experimental (ABVD) con las siguientes tasas de supervivencia libre de progresión a 1 año de 100,0% vs 94,9% (P = 0,026). Con un total de 9 progresiones registradas en el brazo experimental.

Por su parte el subgrupo desfavorable con 251 pacientes en el brazo estándar y 268 pacientes en el experimental con las siguientes tasas de supervivencia libre de progresión a 1 año de 97,3% y 94,7% (hazard ratio, 2,42; P = 0,026) respectivamente, con un total de 23 progresiones, 16 de ellas registradas en el brazo experimental así como una defunción. En base a dichos resultados la Comisión Independiente determinó que todos los pacientes que aún no hubiesen terminado tratamiento de QT fueran asignados al brazo de tratamiento estándar, pues dio lugar a menos progresiones, aunque el resultado inicial fue excelente en ambos brazos.

Por otro lado contrario a los resultados citados anteriormente el estudio RAPID difieren. Se seleccionaron 602 pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en estadios clínicos IA y IIA sin factores de riesgo a todos se les suministró tratamiento a base de ABVD por tres ciclos y posteriormente se les realizó un estudio PET, del total 426 pacientes con resultado PET negativo (75%), se aleatorizaron a dos brazos 211 a no recibir radioterapia de consolidación y 209 pacientes a los cuales se les aplicó radioterapia con un seguimiento de 3 años la SLP para el primer grupo fue de 90.8% versus 94.6% . En cuanto a las respuestas alcanzadas 20 pacientes (0.9%) del brazo sin RT progresaron vs sólo 8 pacientes (3.8%) en el brazo de RT, en cuanto a la mortalidad registrada asociada a progresión de la enfermedad 2 se registraron en el grupo de no RT va 3 (1.4%) en el grupo de RT, la mortalidad no asociada a progresión fue de 2(0.9%) vs 5 (2.4%) respectivamente, cabe señalar que 5 del total de las muertes producidas en el brazo asignado previamente como tratamiento con RT de consolidación se produjeron en pacientes que por una u otra causa no se les administro dicho tratamiento.

Así el estudio RAPID concluyó que en estadio IA y en el estadio IIA del linfoma de Hodgkin sin masa voluminosa mediastinal y aquellos con resultados negativos del PET después de tres ciclos de ABVD tienen un pronóstico muy bueno con o sin radioterapia de consolidación. Aunque en este estudio se superó el margen de no

inferioridad, los resultados sugieren que la radioterapia puede evitarse en pacientes con resultados negativos de PET [22].

Un período de seguimiento más largo es necesario para determinar si el enfoque adaptado a la respuesta utilizado en RAPID conduce a menor tasa de segundas neoplasias y menor toxicidad a largo plazo.

Si bien ambos estudios tanto EORTC como RAPID arrojan resultados contrarios en cuanto al beneficio o no de la omisión de la radioterapia en pacientes con estadios clínicos tempranos, aún no existe un acuerdo consensuado, respecto de que medida se debe emplear.

Pero ¿que sucede con la quimioterapia?, ¿es o no pertinente en pacientes en los que sabemos cuentan con PET de intervalo negativo suministrar régimen completo de quimioterapia?, tomando en cuenta las dos caras de la moneda por un lado ofrecer un adecuado control de la enfermedad y por otro menor toxicidad posible, es aquí donde el estudio RATHL [23] fue diseñado para responder a dicha interrogante. Este estudio reclutó un total 1214 pacientes con linfoma de Hodgkin avanzado de agosto de 2008 a diciembre de 2012, todos recibieron 2 ciclos de quimioterapia ABVD seguido de un PET de intervalo, aquellos pacientes con PET negativo (937 pacientes, 83.7%) Deauville score 1-3 fueron asignados de manera aleatorizada a continuar con ABVD versus AVD (sin bleomicina) durante 4 ciclos más. Por otro lado los pacientes con un PET de intervalo positiva (172 pacientes) (Deauville 4-5) procedieron a la intensificación de la terapia con 4 ciclos de BEACOPP-14 o 3 ciclos de BEACOPP escalado seguido por una repetición de PET posterior al primer ciclo de intensificación, aquellos que tuvieran este 2do PET negativo completaron la terapia con 2 ciclos adicionales de BEACOPP-14 o 1 ciclo de BEACOPP escalado. Los pacientes con una PET-CT persistentemente positiva salieron del estudio y recibieron terapia de rescate.

Los resultados fueron los siguientes, en aquellos pacientes con PET negativo y dentro del brazo de ABVD la SLP a 3 años fue de 85.7%, con una SG de 97.2%, por su parte en el brazo de AVD la SLP fue de 84.4% y la SG de 97.6%, con un riesgo de falla a tratamiento de 1.6%. Los pacientes con régimen que incluyó

bleomicina se expusieron a mayor toxicidad pulmonar grado 3 o 4 manifestada con un descenso en la capacidad de difusión de monóxido de carbono reportada en -7.4% con un efecto persistente hasta por un año, con ello se concluyó que la bleomicina puede ser omitida con una mínima falla a tratamiento, al parecer es suficiente con su inclusión en los 2 ciclos previos con ABVD que recibieron todos los pacientes.

En 172 pacientes con una exploración PET intermedia positiva, la intensificación de la terapia con esquema BEACOPP 14 o BEACOPP escalado no mostró diferencias en cuanto a los resultados de SLP a 3 años de 67.5% y una SG de 87.8% en ambos grupos, sin embargo ambos esquemas muestran superioridad sobre el tratamiento a base de ABVD con resultados reproducibles al estudio HD0607, donde la SLP esperada fue menor del 20%.

En la actualidad, los estudios prospectivos realizados en pacientes con Linfoma de Hodgkin se han enfocado en el aumento de la eficacia y la disminución de la toxicidad, siendo la PET-CT la herramienta pronóstica más utilizada, no obstante, su aplicación en la práctica clínica diaria sigue siendo controversial.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia originada en los linfocitos B, actualmente uno de los tipos de cáncer más frecuentes en los adultos jóvenes, en particular, durante la tercera década de la vida, aunque también ocurre en niños y personas de edad avanzada. En los últimos cuarenta años, se ha convertido en una de las formas más curables de cáncer. El reto más importante en el tratamiento del linfoma de Hodgkin es encontrar el tratamiento con la mayor eficacia y la menor toxicidad a largo plazo.

Actualmente el tratamiento estándar en pacientes con linfoma de Hodgkin estadios clínicos tempranos es quimioterapia esquema ABVD seguida de radioterapia, donde las tasas de curación a largo plazo son del 90%, no obstante en pacientes con estadios clínicos avanzados la tasas son menores entre el 60-70% con el mismo esquema de tratamiento. Es por ello que han surgido opciones terapéuticas con intensificación de la quimioterapia como el esquema BEACOPP escalado, con el cual diversos estudios han demostrado una mejoría de entre 10 y 15 en términos de supervivencia libre de enfermedad y 10% de supervivencia global. Sin embargo, el uso de este esquema está relacionado a mayor toxicidad hematológica durante la inducción, incluso en pacientes mayores de 60 años la mortalidad relacionada a quimioterapia fue del 20%. Aunado a lo anterior, el tratamiento con BEACOPP escalado está relacionado a un riesgo ocho veces mayor de leucemia mieloide aguda secundaria o síndromes mielodisplásicos en los pacientes. (Cochrane, Kathrin Bauer, et al, 2011).

Con base en lo anterior, se han ideado diversas escalas clínicas que buscan predecir la agresividad de la neoplasia, y por ende la respuesta al tratamiento, con el objetivo de racionalizar la elección de la estrategia terapéutica. No obstante, las escalas clínicas no han mostrado el suficiente impacto pronóstico que permita tomar decisiones terapéuticas. En la última década la PET-CT ha demostrado ser lo suficientemente sensible y específica para predecir la respuesta final al tratamiento y en diversos estudios clínicos, el estudio realizado a mitad del tratamiento ha resultado en una predicción de la supervivencia libre de enfermedad, lo que ha dado a estudios donde se evalúa el tratamiento adaptado en la PET-CT de intervalo. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se han realizado bajo un protocolo clínico riguroso, dentro de ensayos



clínicos controlados, siendo escasos los reportes basados realizados en la práctica clínica diaria.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

**¿La tomografía por emisión de positrones realizada a mitad del tratamiento de quimioterapia predice la supervivencia libre de progresión en pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin tratados con quimioterapia AVBD?**

### **PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

**Demostrar la correlación de la PET-CT y la supervivencia libre de progresión en pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin tratados con esquema AVBD, así como describir las características clínicas y epidemiológicas de la población.**

## JUSTIFICACIÓN

El linfoma de Hodgkin per se es una entidad nosológica de buen pronóstico a largo plazo con tratamientos basados principalmente en el régimen ABVD, sin embargo entre un 10 a 20% de los pacientes presentan refractariedad al tratamiento de primera línea y requieren un manejo mas intensivo. Cada año, el INCan recibe en promedio 60 a 70 pacientes con este diagnóstico. La respuesta varía entre pacientes debido a la presencia o no de diversos factores pronósticos. En un intento de caracterizar a aquellos pacientes con un peor pronóstico se han implementado diversas escalas con parámetros clínicos y laboratoriales, sin embargo la PET CT de intervalo ha surgido como un parámetro con mayor sensibilidad y eficacia que permite intensificar o reducir el tratamiento planificado al diagnóstico.

En el INCan se cuenta con el estudio PET-CT desde 2007, este estudio busca demostrar el valor pronóstico de la PET-CT de intervalo en relación a la supervivencia libre de progresión, lo cual permitiría a mediano plazo la modificación de nuestras guías de tratamiento institucionales.

## **OBJETIVOS**

### **A) OBJETIVO GENERAL**

Determinar el valor pronóstico de la PET-CT de intervalo en relación a la supervivencia libre de progresión en pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin tratados con esquema de quimioterapia ABVD.

### **B) OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Establecer el valor pronóstico de la PET con FDG en relación a la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con linfoma de Hodgkin.
- 2) Establecer el valor pronóstico de la PET con FDG en relación a la supervivencia global en pacientes con linfoma de Hodgkin
- 3) Identificar respuestas de acuerdo al tratamiento utilizado en pacientes con enfermedad de Hodgkin.
- 4) Describir características clínicas de pacientes con linfoma de Hodgkin.

## **LIMITACIONES**

Al tratarse de un estudio retrospectivo se debe considerar sesgo de información, sesgo de selección.

## VARIABLES

### *Definición y categorización de variables*

- **Expediente (#):** Cuantitativa continua.
- **Edad (#años):** Cuantitativa continua.
- **Género (Masculino/Femenino):** Cualitativa nominal dicotómica.
- **Subtipo de Linfoma de Hodgkin (esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos, disminución linfocitaria y predominio nodular linfocitario):** Cualitativa nominal: Cualitativa nominal politómica.
- **Fecha de diagnóstico de Linfoma de Hodgkin:** Cuantitativa continua
- **Estadio Clínico Clasificación Ann Arbor (I, II, III, IV):** Cualitativa ordinal politómica.
- **Síntomas B (Si/No):** Cualitativa nominal dicotómica
- **Presencia de Bulky (Si/No):** Cualitativa nominal dicotómica
- **Tamaño Bulky (#cm):** Cuantitativa discontinua
- **Presencia de enfermedad voluminosa mediastinal (Si/No):** Cualitativa nominal dicotómica
- **Sitios ganglionares afectados (#):** Cuantitativa continua
- **Enfermedad extranodal (Si/No):** Cualitativa nominal dicotómica
- **Leucocitos al diagnóstico (#):** Cuantitativa continua
- **Hemoglobina al diagnóstico (# g/dl):** Cuantitativa continua
- **Linfocitos al diagnóstico (#):** Cuantitativa continua
- **Monocitos al diagnóstico (#):** Cuantitativa continua
- **Índice linfocitos/monocitos (#):** Cuantitativa continua
- **B2 microglobulina al diagnóstico (#mg/dl):** Cuantitativa continua
- **Álbumina al diagnóstico (#):** Cuantitativa continua
- **Deshidrogenasa Láctica al diagnóstico (#):** Cuantitativa continua
- **Velocidad de sedimentación globular (#):** Cuantitativa continua
- **Estadio clínico ( limitado/ avanzado) (#):** Cuantitativa nominal dicotómica
- **Factores de Riesgo asociados a IPS (#):** Cuantitativa continua
- **Tratamiento con quimioterapia (ABVD/otro):** Cuantitativa nominal dicotómica

- **Número de ciclos de quimioterapia (#):** Cuantitativa continua.
- **Tratamiento con Radioterapia (Si/No):** Cualitativa nominal dicotómica
- **Dosis de Radioterapia administrada (# Gy):** Cuantitativa continua
- **Tratamiento quimioterapia/radioterapia (Si/No):** Cualitativa nominal dicotómica
- **Fecha de término de radioterapia:** Cuantitativa continua
- **VVT PET basal:** Cuantitativa continua
- **VVT PET intervalo :** Cuantitativa continua
- **Clasificación de Deauville PET intervalo :** Cuantitativa continua
- **Respuesta alcanzada por PET intervalo (respuesta completa, respuesta parcial, progresión, no valorable):** Cualitativa nominal politómica
- **VVT PET final de Tratamiento:** Cuantitativa continua
- **Clasificación de Deauville PET final de tratamiento:** Cuantitativa continua
- **Respuesta alcanzada PET final de tratamiento (respuesta completa, respuesta parcial, progresión, no valorable):** Cualitativa nominal politómica
- **Número de sitios voluminosos (#):** Cuantitativa continua
- **Presencia de recaída (Si/No):** Cualitativa nominal dicotómica
- **Fecha de recaída :** Cuantitativa continua
- **Fecha de última visita:** Cuantitativa continua
- **Estatus actual:** Cuantitativa nominal

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño de estudio**

Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

### **Población y muestra**

**Población:** Pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en que recibieron tratamiento de primera línea con esquema de quimioterapia AVBD y les fue realizado estudio de PET-CT al diagnóstico, intervalo y fin de tratamiento entre enero de 2012 a diciembre de 2015 en el departamento de Hematología del INCan

**Muestra:** Todos los pacientes con Linfoma de Hodgkin diagnosticado histológicamente tratados en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de tiempo de enero del 2012 a Marzo de 2016. La selección de la muestra, se realizó mediante información y búsqueda sistemática en el área de archivo de la institución incluyendo expedientes electrónicos.

**Criterios de inclusión:** Pacientes con recién diagnóstico histológico de Linfoma de Hodgkin, tratados con quimioterapia esquema AVBD +/- radioterapia, con estudio de PET-CT al diagnóstico, mitad y término del tratamiento.

**Criterios de exclusión:** Pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana, así como pacientes que carecieran de la información clínica necesaria para el análisis.

Se estadificaron los casos basados en las recomendaciones de Lugano 2014. (Cheson et al., 2014) Cada uno de los estudios de imagen PET-CT fue nuevamente revisado por médicos del departamento de medicina nuclear e interpretados con base en los criterios de Deauville. (características de PET-CT) El score Deauville 1-

3 fue considerado PET-CT negativo, un score 4-5 como positivo. La falla terapéutica se definió como la persistencia o progresión de enfermedad al término del tratamiento de primera línea que ameritó un terapia de rescate; la recaída como la presencia de enfermedad posterior a haber logrado la remisión completa.

### **Recolección de datos**

Las variables fueron registradas en base de datos en software SPSS, provenientes del expediente electrónico del Instituto Nacional de Cancerología así como de los expedientes físicos disponibles en el archivo clínico de la institución.

### **Consideraciones éticas**

Revisión autorizada por comité de investigación del Instituto, no fue necesario un consentimiento informado ya que se trataba de un estudio retrospectivo con recolección de los datos en un formato anónimo.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En esta población de pacientes con Linfoma Hodgkin (LH) los datos fueron tratados según el tipo de variable. Las categóricas fueron organizadas en tablas de frecuencias y a las cuantitativas se les estimó la mediana .

Para conocer el efecto de las covariables sobre la supervivencia global y detectar aquellas que se considerarían en el modelo final, se efectuaron análisis univariados de acuerdo con el tipo de datos. En el caso de las variables categóricas se elaboraron análisis de supervivencia y después pruebas de log-rank .Con esta información se realizaron curvas de Kaplan Meier considerando las categorías de la respuesta de la Tomografía de Emisión de Positrones (PET).

Los análisis fueron efectuados usando el paquete Stata versión 12.

## **RESULTADOS.**

Se analizaron un total de 94 pacientes (51 hombres, 43 mujeres) , diagnosticados con Linfoma de Hodgkin del periodo de enero 2012 a diciembre de 2015, con una mediana de edad de 34.5 años (rango 16-87 años) en el Instituto Nacional de Cancerología.

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Con similar distribución entre sexos en este grupo de pacientes, la variedad histológica celularidad mixta fue la de mayor predominancia 44 pacientes (46.8%), por otro lado la de menor fue la variante depleción linfocitaria con sólo un paciente registrado (1.1%). En cuanto al estadio clínico 29 pacientes se ubicaron en estadios tempranos de Ann Arbor y 65 pacientes (69%) presentó estadios clínicos avanzados (III y IV), el 64.9% con presencia de enfermedad voluminosa, de la cual 38 pacientes fue a nivel de mediastino (40.4%), al menos con 5 ganglios afectados en el 75% de los pacientes y con 40 pacientes con enfermedad extranodal registrada (42.5%) (*Tabla 1*).



Tabla 1. Característica de pacientes con Linfoma de Hodgkin (n=94)

<b>Característica</b>	<b>Número</b>	<b>(%)</b>
<b>Edad</b>		
Mediana	34.5	16-87
<b>Sexo</b>		
Masculino	51	54.3
Femenino	43	45.7
<b>Variedad histológica</b>		
Rico en linfocitos	5	5.3
Esclerosis nodular	38	40.4
Celularidad mixta	44	46.8
Depleción linfocitaria	1	1.1
No especificado	6	6.4
<b>Estadio clínico</b>		
1	4	4.3
2	25	26.6
3	26	27.7
4	39	41.5
<b>Síntomas B</b>	71	75.5
<b>Enfermedad voluminosa</b>	61	64.9
<b>Enfermedad voluminosa mediastinal</b>	38	40.4
<b>Enfermedad extranodal</b>	40	42.5
<b>Tratamiento</b>		
Quimioterapia	32	34.0
Radioterapia	62	66.0
Combinación QT/RT	61	64.9

## TRATAMIENTO

En esta cohorte de pacientes en particular y al tratarse de un estudio retrospectivo no se realizó ningún tipo de cambio a esquema quimioterapéutico guiado por resultado de PET CT de intervalo. Todos los pacientes fueron tratados con esquema ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) a excepción de un paciente tratado solo con radioterapia por no ser candidato a quimioterapia.

61 pacientes (64.9%) recibieron además radioterapia como modalidad combinada en correlación a la frecuencia de enfermedad voluminosa.

## RESPUESTA PET CT DE INTERVALO

La respuesta completa se obtuvo en 73 pacientes (78%), respuesta parcial 8 (8%) y enfermedad estable o progresión 13 (14%). De acuerdo a los resultados de la evaluación del PET-CT, en el estudio de intervalo 84% fue negativo, sin embargo solo 77% fue negativo en el estudio de término. Cabe señalar que el 90% de los pacientes con PET-CT intervalo negativo presentó un PET-CT negativo al término de tratamiento, contrario al 86% de los que obtuvieron un PET-CT intervalo positivo que continuó como positivo al término del tratamiento (Tabla 2) Ambos calificados por la escala de Deauville.

**Tabla 2. Resultados del estudio de PET-CT intervalo y término de tratamiento.**

PET intervalo	PET de termino	
	Negativo	Positivo
Negativo 84%	71 (90%)	8 (10%)
Positivo 16%	2 (13%)	13 (86%)

**Tabla 3. Respuestas al término de tratamiento.**

<i>Respuesta PET final</i>	<i>N° pacientes</i>	<i>%</i>
Respuesta completa	73	77.6
Respuesta parcial	8	8.5
Enfermedad estable	13	13.8
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>100</b>

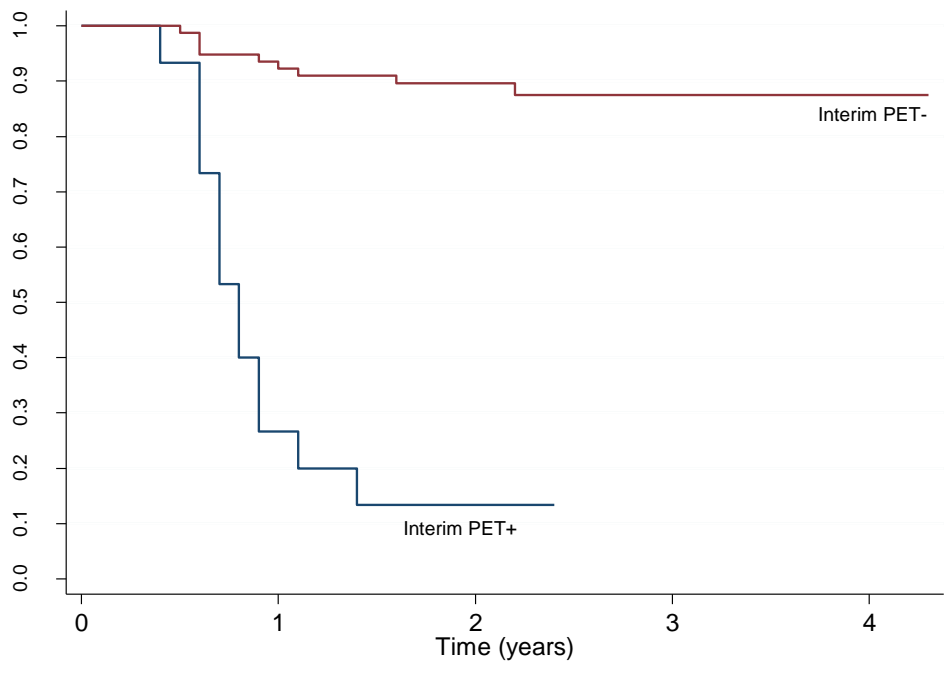
## SEGUIMIENTO

La mediana de seguimiento fue de 2.2 años (rango 0.3 a 4.3). Durante el seguimiento 3 pacientes recayeron y 4 pacientes fallecieron. De los 21 pacientes con un PET-CT positivo al termino del tratamiento uno fue rebiopsiado con reporte de negatividad en la biopsia, actualmente vivo sin actividad tumoral, 14 recibieron tratamiento de rescate de los cuales 5 han sido llevados a trasplante autologo de celulas hematopoyéticas, 6 pacientes no recibieron una segunda línea de tratamiento por diversas circunstancias, desde falta de recursos, hasta rechazo a tratamiento.

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION

La SLP a 2 años para el grupo con PET CT de intervalo negativo fue de 89.6% versus 13.3% ( $p=0.0000$ ) en el grupo de PET positivo.

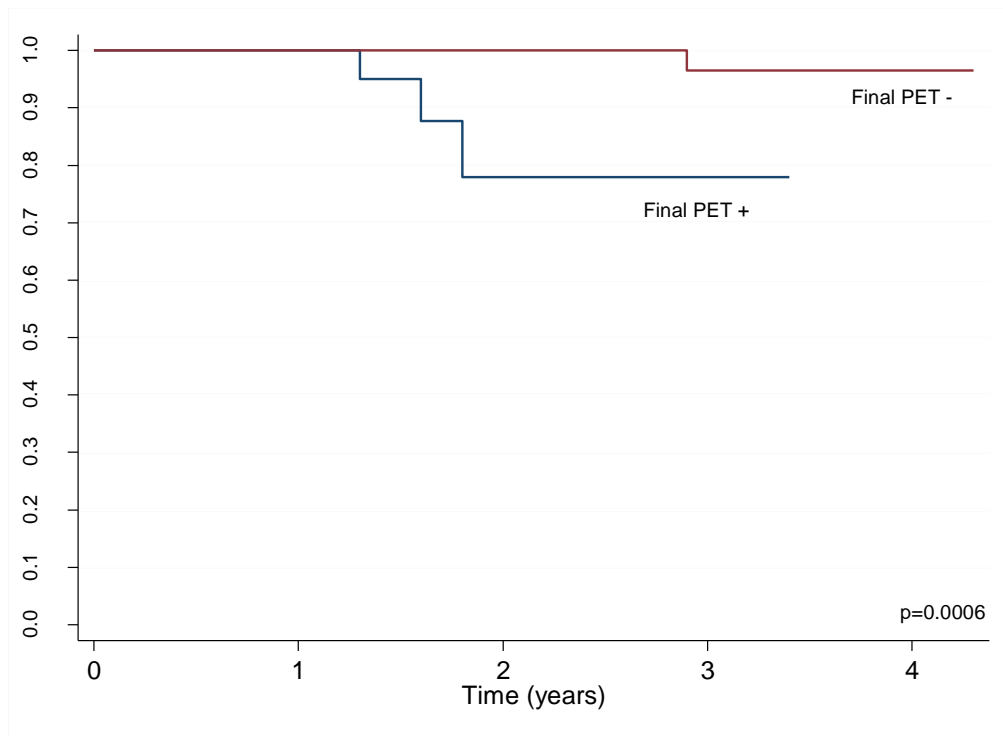
Figura 1. Supervivencia libre de enfermedad según el resultado de PET-CT de intervalo en pacientes con LH atendidos en el INCan (2012-2015)



## SUPERVIVENCIA GLOBAL

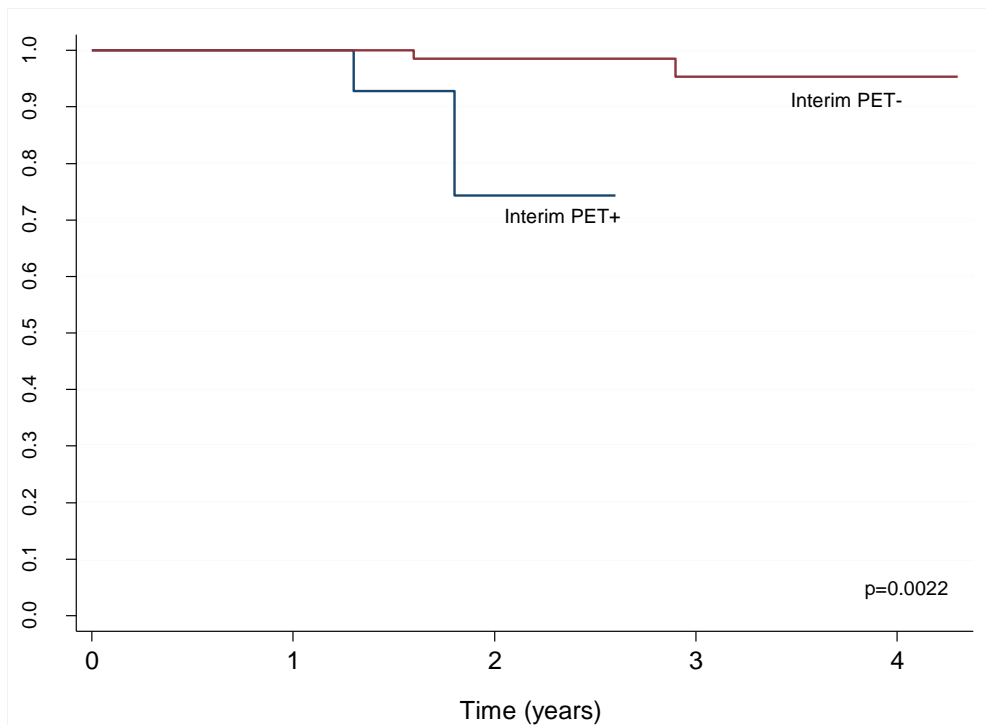
La SG a 3 años para el grupo con PET final negativo fue de 96.5% versus 77.9% en el grupo de PET positivo,  $p=0.0006$ . La SG a 2 años para el grupo con PET Final negativo fue de 100% versus 77.9% en el grupo de PET positivo

Figura 1. Supervivencia global según el resultado de PET-CT al término de tratamiento en pacientes con LH atendidos en el INCan (2012-2015)



La SG a 2 años para el grupo con PET intervalo negativo fue de 98.5% versus 74.3% en el grupo de PET positivo.

Figura 2. Supervivencia global según el resultado de la PET-CT de Intervalo de tratamiento en pacientes con LH atendidos en el INCan (2012-2015)



En el análisis univariado, ninguno de los factores clínicos fue significativo en relación a la supervivencia global.

Tabla 4. Análisis univariado considerando las covariables asociadas con la supervivencia global en la población de pacientes con LH (n=94)

<b>Característica</b>	<b>Categorías</b>	<b>HR</b>	<b>Intervalo de confianza 95%</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Edad</b>	-	0.984	0.925-1.047	0.623
<b>Sexo</b>	Masculino	-	-	0.056
	Femenino	-	-	
<b>Variedad histológica</b>	Rico en linfocitos	-	-	0.362
	Esclerosis nodular	-	-	
	Celularidad mixta	-	-	
	Depleción linfocitaria	-	-	
	No especificado	-	-	
<b>Estadio clínico</b>	<b>1</b>	-	-	0.464
	<b>2</b>	-	-	
	<b>3</b>	-	-	
	<b>4</b>	-	-	
<b>Síntomas B</b>	Ausencia	-	-	0.253
	Presencia	-	-	
<b>Enfermedad voluminosa</b>	Ausencia	-	-	0.817
	Presencia	-	-	
<b>Enfermedad voluminosa mediastinal</b>	Ausencia	-	-	0.719
	Presencia	-	-	

<b>Número de sitios con enfermedad</b>	-	1.227	0.406-3.70	0.717
<b>Número de ganglios afectados</b>	-	1.234	0.598-2.545	0.568
<b>Número de ciclos de Quimioterapia</b>	-	0.722	0.473-1.104	0.133
<b>Número de factores IPS</b>	0	-	-	0.910
	1	-	-	
	2	-	-	
	3	-	-	
	4	-	-	
	5	-	-	

## **DISCUSION.**

Las tasas de supervivencia de los pacientes con LH, incluso en estadios avanzados, han aumentado sustancialmente en las últimas décadas, gracias al advenimiento de nuevos tratamientos. Sin embargo, todavía no se ha logrado un equilibrio adecuado entre los riesgos y los beneficios de las diferentes estrategias de tratamiento y el cuestionamiento de si se debe utilizar una quimioterapia intensificada para el tratamiento de primera línea o reservarla para pacientes de alto riesgo o en recaída continua aún sin ser contestado.

El estándar de tratamiento continua siendo el régimen ABVD, una segunda línea de tratamiento lo constituye dosis alta de quimioterapia seguida por trasplante autólogo de células progenitoras generalmente reservado para el 25% de los pacientes que recaen después del tratamiento inicial, que es básicamente el régimen seguido en nuestro Instituto, se les brinda a los pacientes segunda línea con IGEV o ICE y posteriormente se les brinda el beneficio de un trasplante autólogo, ello debido a que en México no contamos con procarbazona, fármaco imprescindible utilizado en el esquema BEACOPP, el cual ha comprobado en diversas revisiones mejoría considerable en la supervivencia libre de progresión, no así en la supervivencia global, sin embargo con un aumento en la toxicidad a corto y largo plazo, como se demuestra en los estudios del grupo alemán enumerados en párrafos anteriores. Por otro lado el hecho de ofrecer primera línea con ABVD no es del todo incorrecta pues si nos remontamos a los resultados obtenidos por el grupo italiano AVBD produjo respuestas similares a BEACOPP en el seguimiento a 7 años.

La PET CT con fluorodesoxiglucosa es ahora considerada como un componente principal en el tratamiento del Linfoma de Hodgkin utilizado para estadificación y para evaluación de respuesta. La PET-CT es además una herramienta predictiva de supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

En nuestra población en estudio la variedad histológica más común fue la celularidad mixta, a diferencia de las series reportadas a nivel mundial, la mayoría de nuestros pacientes con estadios clínicos avanzados grado III y IV de Ann Arbor reflejado en el número de sitios nodales afectados así como en la presencia de enfermedad voluminosa con afección a mediastino (40.4%), ello probablemente



debido al hecho de que la mayoría de nuestros pacientes acuden a valoración cuando el linfoma de Hodgkin se encuentra en estadios avanzados pues la mayoría de ellos no acuden de manera preventiva a revisiones médicas aunado a un bajo nivel sociocultural que se asocia al retardo en la atención médica. Todos los pacientes fueron tratados con esquema de quimioterapia a base de ABVD, (incluso aquellos pacientes con estadios clínicos avanzados , aunado a que en el 65% de pacientes se dio coadyuvancia con radioterapia debido a la presencia de enfermedad voluminosa.

En nuestra población el modelo fue retrospectivo, por lo cual no se realizó ningún cambio en el tratamiento a administrar a los pacientes, los cuales completaron de 6 a 8 ciclos de quimioterapia a base de ABVD independientemente de los resultados de PET de intervalo.

Las respuestas alcanzadas por el grupo de pacientes fueron las siguientes:

La PET CT de intervalo fue pronóstica en la SLP 89 vs 13%, para aquellos pacientes con PET CT negativo y positivo respectivamente, con resultados equiparables al estudio de Gallamini 2009 [19] en el cual la SLP a 2 años oscilaron en 95% para pacientes con PET CT negativo y 12.8 % en aquellos con PET positivo. Con resultados también reproducibles comparado con el estudio del mismo autor del año 2014 [24], con un total de 260 pacientes, en el cual se comprobó la eficacia en cuanto a valor predictivo de la PET CT en la determinación de SLP, en pacientes con LH avanzado, este reporta SLP a 3 años de 28% en pacientes con PET positivo vs 95% en aquellos con PET negativo ( $P > 0.001$ ), con VPP 73%, VPN 94%, Sensibilidad 73%, Especificidad 94%, en este estudio los pacientes no fueron asignados a cambio en la terapéutica, al igual que en nuestra cohorte de pacientes, y se reportaron 34 progresiones con 11 recaídas (total 18.7%), con sólo 25 pacientes rescatados con trasplante autólogo (9.61%), en nuestra cohorte se produjeron: 73 respuestas completas (77%), 8 parciales (8.5%), 13 progresiones , 3 recaídas (43.6% total), 4 fallecimientos y solo 6 pacientes entraron a protocolo de trasplante autólogo (6.38%)

A diferencia de los resultados arrojados de SLP, la supervivencia global encontrada en nuestro grupo de pacientes difirió significativamente comparada con la observada en los estudios internacionales. Con los siguientes resultados en nuestra cohorte SG de 98.5% en pacientes con PET negativo versus 74.3% en el grupo de PET positivo, con una p: 0.0022, recordando que no se estableció cambio de terapéutica. El hecho de que nuestras supervivencias globales hayan diferido significativamente respecto los demás estudios puede obedecer a diversas causas por un lado nuestra población se presenta en estadios clínicos avanzados, con muy poca participación en cuanto a programas de prevención, a diferencia de los estudios realizados en países de primer mundo donde las poblaciones en estudio se presentan en estadios clínicos más tempranos y cuentan con un programa de salud con mejor cimentación. Por otro lado, los pacientes con presentan datos de progresión o recaída son escalados a segunda línea de tratamiento, con esquemas IGEV o ICE, seguido del trasplante autólogo, sin embargo, el costo del esquema de segunda línea también limita hasta el momento su uso de manera temprana, pues este puede llegar a superar de manera significativa los costos del esquema basal ABVD.

De los 21 pacientes registrados con progresión, se trasplantaron solo 5 (35%) , probablemente secundario al costo de la segunda línea de tratamiento y con ello falta de respuesta.

Existen alternativas terapéuticas aplicables en nuestro entorno, una de las cuales es la propuesta en el estudio de Zinzani [25] que nos ofrece el enfoque de “terapéutica adaptada a riesgo”, basado en los hallazgos del PET CT de intervalo con se reportaron supervivencias libres de progresión a 2 años en aquellos pacientes con PET positivo de 76% posterior a intensificación con IGEV y trasplante autólogo, muy similar en comparación a aquellos pacientes con PET negativo y en quienes se finalizó quimioterapia a base de ABVD, demostrando que una intensificación a tiempo basada en el resultado de PET de intervalo ofrece supervivencia equiparable entre ambos grupos.

## **CONCLUSIONES**

Tomando en cuenta lo anterior y el hecho de que nuestra Institución cuenta con el estudio PET se podría plantear en un futuro no muy lejano normar el tratamiento de nuestros pacientes basándonos en los resultados arrojados en dicho estudio de imagen posterior a dos ciclos de esquema basal con ABVD y elegir solo aquellos pacientes que se beneficien de intensificación, realizando posteriormente un análisis comparativo en supervivencias entre aquellos pacientes a los que se les ofreció intensificación por contar con PET positivo y aquellos que continuaron con similar línea de tratamiento, así mismo comparando perfiles de toxicidad.

## **ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

La información fue recabada de expedientes clínicos en forma física y electrónica de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y no tuvieran criterios de exclusión del archivo clínico del Instituto Nacional de Cancerología.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

No.	Actividad	Marzo- Abril 2016	Mayo- Junio 2016	Julio- Agosto 2016
01	Aprobación de protocolo	■		
02	Recopilación de Expedientes		■	
03	Inicio de Base de Datos con las variables a evaluar		■	
04	Término de Base de datos		■	
05	Tabulación de datos		■	
06	Análisis y de datos		■	
07	Redacción de resultados		■	
08	Presentación de datos y gráficas.		■	
09	Elaboración de conclusiones y recomendaciones			■
10	Redacción y revisión del informe final			■
11	Control de calidad del informe de investigación por la universidad.			■
12	Presentación de los resultados a los docentes.			■

## BIBLIOGRAFÍA

### REFERENCIAS

1. Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5–29. Jan-Feb;
2. Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9:401–416
3. Andrieu JM, Roithmann S, Tourani JM, *et al.* Hodgkin's disease during HIV1 infection: The French registry experience. French Registry of HIV-associated Tumors. *Ann Oncol* 1993;4:635–641
4. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, *et al.* Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol* 1995;4:1758–1767.
5. Stein H, Delsol G, Pileri SA. Hodgkin lymphoma. *In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours; Pathology & Genetics; Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001. pp 237–253*
6. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, *et al.* Hodgkin and reed-sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood* 2000;95:1443–1450
7. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, *et al.* Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31:1860.
8. 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; 7:1630.
9. Engert A, Plütschow A, Eich HT, *et al.* Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640–652.
10. Eich HT, Diehl V, Görge H, *et al.* Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable

- Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010;*28*:4199-25.
11. Von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, *et al.* Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012;*30*:907–913.
  12. Canellos GP, *et al.* Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 327: 1992; 1478-845.
  13. Andreas Engert , *et al.* Escalated-Dose BEACOPP in the Treatment of Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study, *J Clin Oncol* 27:4548-4554, 2009 by American Society of Clinical Oncology
  14. Borchmann Peter, *et al.* Eight Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Compared With Four Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Followed by Four Cycles of Baseline-Dose BEACOPP With or Without Radiotherapy in Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the HD12 Trial of the German Hodgkin Study Group, *J Clin Oncol* 29:4234-4242, 2011 .
  15. Carsten Kobe, *et al.* Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma, *Blood*, 15 November , 2008.
  16. Viviani S, Vitolo U *et al.* ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011 Jul 21;*365*(3):203-12.
  17. Bartlett NL, Rosenberg SA, Hoppe RT, *et al.* Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: A preliminary report. *J Clin Oncol* 1995;*13*:1080–1088.
  18. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, *et al.* Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol* 2009;*27*:5390–5396.

19. Diehl V, Sieber M, Ruffer U, *et al.* BEACOPP: An intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. The German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1997;8:143–148.
20. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, *et al.* Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007;25:3746–3752.
21. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, *et al.* Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999;94:429–433.
22. Raemaekers JM, André MP, Federico M, *et al.* Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1188–1194.
23. A trial looking at PET scans and treatment for advanced Hodgkin lymphoma (RATHL)
24. Gallamini Andrea, *et al.* The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin Lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of Deauville five point scale, *haematologica*, 2014, pag 1107-1113.
25. Zinzani Pier Luigi, *et al.* Interim Positron Emission Tomography Response–Adapted Therapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Phase II Part of the HD0801 Study, *J Clin Oncol* 34:1376-1385. , 2016 by American Society of Clinical Oncology