



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA**

**IMPACTO PRONÓSTICO DEL VOLUMEN METABÓLICO
TUMORAL Y LA GLICÓLISIS TOTAL DE LA LESIÓN EN EL
PET/CT- FDG-F18 AL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON
LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO Y SU CORRELACIÓN
CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA**

PRESENTA:

DRA. KARLA EUGENIA BERMÚDEZ FERRO

**DRA. ANA FLORENCIA RAMÍREZ IBARGUËN
DIRECTOR DE TESIS**



CIUDAD DE MÉXICO

JULIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACION DE TESIS

Dra. Ana Florencia Ramírez Ibargüen
Presidente de Tesis
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia
Subdirectora de Educación Médica
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Karla Eugenia Bermúdez Ferro
Médico Residente de Tercer Grado Hematología
Autor
Instituto Nacional de Cancerología

INDICE

I. MARCO TEÓRICO.....	4
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
IV. JUSTIFICACIÓN.....	11
V. OBJETIVOS.....	12
VI. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	13
Diseño del estudio.....	13
Población de estudio	13
Criterios de inclusión	13
Criterios de exclusión.....	13
Criterios de eliminación.....	13
Material y métodos	13
Técnica y procedimiento.....	14
Consideraciones éticas	14
Definición y operacionalización de las variables.....	15
Variables independientes.....	15
Variables dependientes.....	15
Variables universales	15
Operacionalización de variables.....	15
VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
VIII. RESULTADOS.....	22
Tabla 2.	24
Fig 2.....	25
Fig 3.....	26
IX. DISCUSIÓN	27
X. CONCLUSIÓN	29
XI. BIBLIOGRAFÍA	30

I. MARCO TEÓRICO

El Linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoproliferativa de células B del centro germinal, como lo demuestra la presencia de los rearrreglos en los genes de las inmunoglobulinas y la hipermutación somática.¹ Afecta aproximadamente a 8500 pacientes cada año en los Estados Unidos de América. Tiene una distribución bimodal con un aumento en la incidencia tanto en adultos jóvenes como pacientes de 55 años o más.²

No existen factores de riesgo claramente definidos para el desarrollo de esta patología y la causa de LH permanece desconocida. Los factores de riesgo que han sido asociados con el LH incluyen factores familiares, exposición viral, e inmunosupresión.² Al momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes con LH presentan linfadenopatía supradiaphragmática. Es común el involucro de los ganglios cervicales, mediastinales anteriores, supraclaviculares y axilares, mientras áreas como la inguinal son involucradas con menor frecuencia. Aproximadamente un tercio de los pacientes se presenta con síntomas sistémicos como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso; aunque también es común la presencia de prurito crónico. La afectación más común es a nivel ganglionar y generalmente grupos de linfáticos contiguos, sin embargo el LH también puede afectar sitios extraganglionares ya sea por invasión directa o por vía hematogena. Los sitios más comunes de diseminación extraganglionar son el bazo, pulmones, hígado y médula ósea.²

El diagnóstico inicial del LH puede realizarse únicamente mediante biopsia. Tanto la biopsia con aguja fina como aguja de corte son inadecuadas debido a que la arquitectura de los ganglios linfáticos es extremadamente importante para un diagnóstico preciso.³ El LH es una neoplasia maligna única, en la que las células tumorales constituyen la minoría de la población y una biopsia inadecuada puede fallar al no incluir células malignas en el espécimen.³ Para confirmar el diagnóstico es necesario identificar las células malignas de Reed-Sternberg, las cuales son

células B de origen centro germinal, además de un ambiente celular normal apropiado de linfocitos reactivos, eosinófilos e histiocitos. Se compone de dos diferentes entidades patológicas; el LH clásico más comúnmente diagnosticado y la variedad más rara LH nodular con predominio de linfocitos. El LHC se divide en 4 subtipos: esclerosis nodular; celularidad mixta; depleción linfocitaria; y rico en linfocitos.⁴

El LH es altamente curable. Aproximadamente el 85% de los pacientes con LH localizado y el 70% de aquellos con enfermedad avanzada son virtualmente curados con estrategias terapéuticas convencionales. Pero los pacientes quienes progresan o recaen después de la primera línea de tratamiento tienen un peor pronóstico. La identificación temprana de los pacientes con alto riesgo de progresar o recaer, es importante para guiar el tratamiento. El sistema de estadificación para pacientes con LH se basa en sí el involucro de ganglios linfáticos se localiza en uno o ambos lados del diafragma, el número de sitios comprometidos, si los sitios involucrados son voluminosos, si hay compromiso extraganglionar contiguo o diseminado y si hay manifestaciones sistémicas (síntomas B) presentes. En general los pacientes se dividen en 3 categorías: estadio temprano favorable (ETF) estadio temprano no favorable (ETNF) y avanzado. Un factor de riesgo para todos los grupos que cambia a una estadificación de ETNF en contraposición de ETF, es la presencia de enfermedad voluminosa.⁵ Los factores pronósticos en etapas tempranas de LH, dentro de los cuáles se incluye a la enfermedad voluminosa como se mencionó anteriormente, la velocidad de sedimentación elevada, involucro de múltiples sitios, compromiso extraganglionar, edad mayor de 50 años, o enfermedad esplénica masiva.⁶ En contraste, en pacientes con etapa clínica avanzada, la enfermedad voluminosa, y otros factores pronósticos tradicionalmente usados, se ha visto que tienen menor capacidad predictiva en cuanto a pronóstico. Por lo tanto se desarrolló una escala pronóstica diferente para este grupo de pacientes por el "International Prognostic Factor Project" en LH con etapa clínica avanzada. El "International Prognostic Score" (IPS) que incorpora tres parámetros basales clínicos y cuatro biológicos (edad ≥ 45 años, etapa clínica IV, género masculino, leucocitos $\geq 15\ 000$ cels/ μ L,

linfocitos < 600 cels/ μ L, albumina < 4.0 g/dL, hemoglobina < 10.5 g/dL) es el sistema de estratificación de riesgo mayormente usado para predecir resultados en estos pacientes.⁷ Sin embargo, el IPS no logra identificar un subconjunto de pacientes con alto riesgo de fallo al tratamiento. Pacientes con peor pronóstico (IPS de 5 puntos o mayor) representan solo el 7% de los pacientes con LH de etapa avanzada, sin embargo el 53% de estos aún pueden alcanzar una remisión completa.⁷ Por lo tanto necesitamos nuevos factores pronósticos para ser capaces de identificar al momento del diagnóstico a pacientes con un alto riesgo de falla al tratamiento estándar.

Como se mencionó anteriormente las escalas pronósticas utilizadas en pacientes con ECT, utilizan como factor desfavorable la presencia de enfermedad voluminosa. Algunas definiciones de enfermedad voluminosa han incluido un tumor de mediastino mayor de 1/3 del diámetro intratorácico máximo o cualquier tumor mayor de 10 cm.⁸ Sin embargo una posible deficiencia de estas medidas es la identificación de la carga de la enfermedad en base a una medición de 1 dimensión.⁵ En contraste, en etapas clínicas avanzadas, la presencia de enfermedad voluminosa no ha demostrado tener impacto clínico, por lo tanto no se incluye en las escala pronóstica más utilizada para este grupo de pacientes la “International prognostic score”. Esto no es inesperado ya que la medición del volumen se limita al tumor más grande y podría subestimarse la carga tumoral en pacientes con enfermedad difusa. Esto deja a consideración la medición de los volúmenes tumorales totales por medio de técnicas convencionales de imagen, las cuales han sido confirmadas como factores pronósticos en algunos estudios.⁹ El volumen metabólico tumoral total (VMT) determinado por medio de PET/CT-FDG-18 , puede brindar una mejor evaluación de la carga tumoral total y puede ayudar a estratificar de mejor manera a los pacientes en etapa avanzada.¹⁰

Distintas estrategias terapéuticas han sido desarrolladas usando los regímenes de quimioterapia estándar, con una clara necesidad de biomarcadores capaces de

identificar pacientes con pronósticos mas pobres para saber si intensificar el tratamiento o limitar la toxicidad en pacientes con mejor pronóstico.⁵

Mientras los distintos abordajes terapéuticos mejoran, también aparecen nuevos desarrollos importantes en la imagenología médica para estadificar y evaluar la respuesta al tratamiento. La introducción de imágenes funcionales dadas con la combinación de la tomografía por emisión de positrones con 18-F-Fluorodesoxiglucosa (18-F-FDG) y la tomografía computarizada (PET/CT) fue uno de los mayores desarrollos en imagen medica en décadas recientes.⁹ En la actualidad durante el curso del tratamiento el PET-CT juega un papel fundamental en la decisión de completar la terapia como fue planeada, ó adherir u omitir componentes. Un FDG-PET/CT interino positivo después de 2 ciclos de tratamiento puede resultar en la intensificación de la terapia y un PET CT positivo al termino del tratamiento puede resultar en la adhesión de radioterapia de consolidación a los sitios positivos. Un PET CT positivo en cualquier momento puede ser indicativo de la necesidad de una biopsia para confirmar o excluir la persistencia de la enfermedad. El uso del PET CT en esta modalidad se basa en estudios que muestran que los pacientes con un PET CT positivo al finalizar el tratamiento tienen una tasa más alta de recurrencia a pesar de los hallazgos en la TAC.^{11,12} También, un PET-CT realizado tempranamente en el curso del tratamiento (después de 2 ciclos) predice la SLP y la SG de los pacientes con LH y es un mejor predictor del resultado que la etapa clínica, la enfermedad extraganglionar otros factores pronósticos.^{13,14}

La reciente extensión en el uso de la tomografía por emisión de positrones para medir la captación de fluorodesoxiglucosa y estadificar el LH ha permitido un análisis más sofisticado y extenso de las características metabólicas del LH al momento de la presentación. El cálculo de parámetros como la glucólisis tumoral total (GTL) y volumen metabólico tumoral (VMT) ha generado aparentemente información útil para el pronóstico, y en el futuro probablemente esto forme la base de nuevos modelos de riesgo⁵. El VMT representa la suma volumétrica total de todas las áreas de la enfermedad, y la GTL representa la suma volumétrica ajustada por el valor estandarizado de captación (SUV) y se define como $VMT \times SUV$

promedio de SUV. Estudios recientes han mostrado que el volumen metabólico total como la carga tumoral en la tomografía por emisión de positrones/tomografía computada (PET/CT) es un factor pronóstico en algunos subtipos de Linfoma no Hodgkin.¹⁵ Existen algunos estudios en la actualidad que demuestran que el VMT y la GTL proporcionan una posible medida de la carga tumoral para ayudar en la estratificación del riesgo en pacientes con LH con ECTNF.⁵ Sin embargo, aun no se ha establecido correctamente si la carga tumoral cuantitativa detectada por parámetros medidos por PET/CT es un factor predictivo del resultado clínico o un importante indicador para establecer el plan terapéutico en el LH en etapas avanzadas.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen múltiples estudios internacionales que demuestran el valor pronóstico del VMT y de la GTL medidos por PET-CT basal en pacientes con diagnóstico reciente de LH. La mayoría de los estudios utilizan estos parámetros como factor pronóstico de SLP y SG en pacientes con etapa clínica temprana. Sin embargo en México no existen estudios que validen estas mediciones de carga tumoral para sus uso en pacientes con LH en cualquier etapa clínica. La mayoría de los pacientes con diagnóstico de LH en el Instituto Nacional de Cancerología son adultos jóvenes, por lo que es importante contar con herramientas con valor pronóstico, que nos permite estratificar de mejor manera a estos pacientes al diagnóstico y así intensificar o reducir la intensidad del tratamiento, así evitando toxicidad a largo plazo no necesaria en aquellos que por estos parámetros se encuentren en mejor tasa de respuesta, y al contrario intensificar el tratamiento en pacientes que por lo niveles de carga tumoral tienen mayor probabilidad de no responder o una menor SLP y SG.

I. HIPOTESIS:

1.- Hipotesis de la investigación (Hi):

Los marcadores radiográficos de carga de enfermedad basales medidos por PET/CT como lo son el VMT y la GTL, pueden estratificar de mejor manera el riesgo en los pacientes con Linfoma de hodgkin.

2.- Hipótesis nula (H0):

Los marcadores radiográficos de carga de enfermedad basales medidos por PET/CT como lo son el VMT y la LGT, no pueden estratificar de mejor manera el riesgo en los pacientes con Linfoma de hodgkin.

II. JUSTIFICACIÓN

El Linfoma de Hodgkin afecta aproximadamente a 8500 personas nuevas cada año en EUA. En el Instituto Nacional de Cancerología, hasta el 2016 representa el 18% de todos los Linfomas. En México el 72% se presenta en etapa avanzada, en nuestro medio el 85% son menores de 60 años, con una mediana de edad al diagnóstico de 36 años. Por lo anterior es importante contar con una estrategia que reduzca la incidencia de morbi-mortalidad relacionada a tratamiento, ya que la mayoría de nuestra población son adultos jóvenes, el riesgo a largo plazo de neoplasias secundarias, toxicidad cardiopulmonar aumenta. Con este trabajo se espera usar la medición de parámetros metabólicos medidos por PET-CT (VMT y GLT), como factores pronósticos al diagnóstico, separando a los pacientes que se beneficien de una terapia más agresiva desde el inicio de los pacientes que puedan seguir un tratamiento estándar y así limitar la toxicidad. Además con estos parámetros cuantitativos reflejan de una mejor manera la carga tumoral, y pueden ser utilizados como factores pronósticos.

Sabemos que a pesar de que el LH, es altamente curable, existe un pequeño porcentaje de pacientes que no responden a tratamiento convencional, por lo que se han encontrado otros factores de riesgo al diagnóstico que nos puedan servir como herramienta para predecir mejor el resultado a la terapia, estos factores son la medición por PET-CT del VMT y la GTL. Por lo que al contar con esta herramienta en nuestro hospital se puede utilizar en nuestros pacientes para ser más agresivos en el tratamiento inicial.

III. OBJETIVOS

Objetivo primario:

- Investigar el valor pronóstico del volumen metabólico tumoral (VMT) y la glicolisis total de la lesión (GTL) medidos por Tomografía por emisión de positrones con F¹⁸-Fluorodesoxiglucosa (PET/CT- F¹⁸ -FDG) al diagnóstico en pacientes con Linfoma de Hodgkin con relación a supervivencia libre de progresión

Objetivos secundarios:

- Evaluar si el VMT y la GTL al diagnóstico, son predictores de la supervivencia global en pacientes con Linfoma de Hodgkin.
- Investigar si el VMT y la GTL pretratamiento, son predictores independientes del pronóstico en pacientes con Linfoma de Hodgkin.
- Evaluar la correlación entre el microambiente celular del tumor (índice histiocítico) y los parámetros metabólicos de carga tumoral en el paciente con Linfoma de Hodgkin.
- Evaluar respuesta al tratamiento.

IV. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño del estudio

- Retrospectivo, longitudinal.

Población de estudio

- Pacientes con diagnóstico reciente de Linfoma de Hodgkin Clásico histológicamente comprobado, entre el 2009 y 2015, en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Cancerología de México.

Criterios de inclusión

- Edad mayor de 16 años.
- Diagnóstico de Linfoma de Hodgkin tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no concluyeron primera línea de tratamiento.
- Pacientes que no contaran con PET/CT- F¹⁸ –FDG basal.

Criterios de eliminación

- Pacientes con expediente clínico con información incompleta.

Material y métodos

Analizamos de manera retrospectiva 144 pacientes con diagnóstico reciente de LH clásico histológicamente comprobado, entre el 2009-2015 en el Instituto Nacional de Cancerología de México. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años, con etapas clínicas tempranas y avanzadas, de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor. Todos los pacientes fueron sometidos a procedimientos de estadificación convencionales, incluyendo examen físico, biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, beta 2 microglobulina, velocidad de sedimentación globular, y PET-CT basal. Se excluyeron 11 pacientes que no contaban con PET-CT basal.

Los factores de riesgo incluyen aquellos de acuerdo con el Puntaje Pronóstico Internacional (IPS), como los son albúmina ≤ 4 , hemoglobina $< 10,5$ g/dl, género masculino, edad > 45 años, etapa clínica IV, leucocitos $\geq 15,000$ /microL, cuenta de linfocitos absoluta < 600 /microL, y otros factores de riesgo disponibles como la presencia de síntomas B y enfermedad voluminosa definida por la NCCN, como un tumor mayor de 10 cm de diámetro en cualquier sitio.

Los pacientes fueron tratados con el esquema ABVD de acuerdo al protocolo del grupo Italiano. El régimen consiste en doxorubicina 25mg/m² intravenosa (IV), bleomicina 10mg/m² IV, vinblastina 6mg/m² y dacarbazina 375mg/m² IV. Cada ciclo se administró en los días 1 y 15 y se repitió cada cuatro semanas por un total de 2 a 6 ciclos, dependiendo de la etapa clínica y la respuesta, seguido de radioterapia. La dosis de radioterapia que los pacientes recibieron fue de 30-36Gy con modalidad a campo involucrado (IFRT). La respuesta al tratamiento se evaluó a los 2 y 3 meses posterior a la quimioterapia y radioterapia respectivamente, siguiendo los criterios de Cheson 2014 (**tabla 1**)¹⁶.

La SLP se define como el tiempo desde el ingreso en un estudio hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa. Supervivencia global (SG) se define como el tiempo desde la entrada en el ensayo clínico hasta la muerte como resultado de cualquier causa.

Técnica y procedimiento

Se consideró para el diagnóstico de LH, material proveniente de biopsia excisional de ganglio linfático en todos los casos. Se utilizó inmunohistoquímica con los siguientes marcadores: CD3, CD15, CD20, CD30, CD45, CD79a, y PAX5.

Consideraciones éticas

La investigación fue de tipo retrospectivo y longitudinal, por lo cual no representó ningún riesgo para la población estudiada. Se mantuvo la confidencialidad de los pacientes durante todo el proceso del estudio.

Definición y operacionalización de las variables

Variables independientes

- Síntomas B
- Enfermedad voluminosa
- Sitios ganglionares afectados
- Enfermedad extraganglionar
- Leucocitos
- Hemoglobina
- Linfocitos
- Beta 2 microglobulina
- Velocidad de sedimentación globular
- Puntaje pronóstico internacional
- Quimioterapia
- Radioterapia
- Volumen metabólico tumoral
- Glicólisis total de la lesión
- Respuesta

Variables dependientes

- Supervivencia libre de progresión en pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico.

Variables universales

- Edad
- Género

Operacionalización de variables

Expediente: Número de expediente asignado al paciente en el INCan.

Escala de medición: numérico

Género: Género del paciente

Tipo de variable: Categórica nominal.

Edad: Edad en años al momento del diagnóstico .

Tipo de variable: numérica discreta.

Fecha de diagnóstico: día en el que se emitió el diagnóstico histopatológico

Etapa clínica: según clasificación Ann Arbor, de acuerdo a los sitios ganglionares o extraganglionares afectados.

Tipo de variable: categórica nominal.

Puntaje pronóstico internacional (IPS): El IPS que incorpora tres parámetros basales clínicos y cuatro biológicos (edad ≥ 45 años, etapa clínica IV, género masculino, leucocitos $\geq 15\ 000$ cels/ μ L, linfocitos < 600 cels/ μ L, albumina < 4.0 g/dL, hemoglobina < 10.5 g/dL) es el sistema de estratificación de riesgo mayormente usado para predecir resultados en pacientes con Linfoma de Hodgkin en etapa clínica avanzada. Cada variable otorga un punto y de acuerdo al puntaje se predice la SLP y SG a 5 años.

Tipo de variable: categórica nominal.

Sitios extranodales: La afectación de cualquier area anatómica distinta a tejido linfoide.

Tipo de variable: categórica nominal.

Albúmina: Albúmina sérica medida en g/dL al momento del diagnóstico.

Tipo de variable: cuantitativa continua y categórica nominal.

Hemoglobina: Hemoglobina en sangre medida en g/dL al momento del diagnóstico

Tipo de variable: cuantitativa continua y categórica nominal.

Leucocitos: Leucocitos en sangre medidas en miles/mm³ al momento del diagnóstico.

Tipo de variable: Cuantitativa continua y categórica nominal.

Linfocitos: Linfocitos en sangre medidas en miles/mm³ al momento del diagnóstico

Tipo de variable: Cuantitativa continua y categórica nominal.

Beta 2 microglobulina: beta 2 microglobulina medida en suero al diagnóstico en mg/L

Tipo de variable: Cuantitativa continua y categórica nominal.

Enfermedad voluminosa: presencia de tumoración o conglomerado ganglionar mayor a 10 cm.

Tipo de variable: categórica nominal

Respuesta: La respuesta a tratamiento fue valorada al fin de tratamiento con PET-CT al fin de quimioterapia y radioterapia en un lapso de 8 a 12 semanas de haber concluido tratamiento. Siguiendo los criterios de Cheson 2014 (tabla 1).¹⁶

Tipo de variable: categórica nominal

Fecha de la respuesta: día que se realizó el estudio de imagen para valorara respuesta.

Quimioterapia: tratamiento otorgado al paciente.

Tipo de variable: categórica nominal

Radioterapia: recepción de radioterapia del tipo a campo involucrado.

Tipo de variable: categórica nominal

Recaída: la presencia de enfermedad ganglionar o extraganglionar confirmada por histopatología posterior a una respuesta completa.

Tipo de variable: categórica nominal

Fecha de recaída: fecha que se corrobora la recaída.

Fecha de última visita: última valoración en el Instituto Nacional de Cancerología

Estado actual: si el paciente encontraba vivo o muerto por cualquier causa.

Tabla 1. Evaluación de la respuesta al tratamiento.

Response criteria	PET-CT-based response	CT-based response
Complete remission (CR)		
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 1, 2, or 3* with or without a residual mass on 5-PS** It is recognized that in Waldeyer's ring or extranodal sites with high physiological uptake or with activation within spleen or marrow, e.g., with chemotherapy or myeloid colony stimulating factors, uptake may be greater than normal mediastinum and/or liver. In this circumstance, CMR may be inferred if uptake at sites of initial involvement is no greater than surrounding normal tissue even if the tissue has high physiological uptake	Target nodes/nodal masses must regress to ≤ 1.5 cm in LDi No extralymphatic sites of disease
Non-measured lesion	Not applicable	Absent
Organ enlargement	Not applicable	Regress to normal
New lesions	None	None
Bone marrow	No evidence of FDG-avid disease in marrow	Normal by morphology; if indeterminate, IHC negative
Partial remission (PR)		
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 4 or 5** with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size At interim these findings suggest responding disease At end of treatment these findings indicate residual disease	$\geq 50\%$ decrease in SPD of up to 6 target measurable nodes and extranodal sites When a lesion is too small to measure on CT, assign 5 mm x 5 mm as the default value When no longer visible, 0 mm x 0 mm For a node >5 mm x 5 mm, but smaller than normal, use actual measurement for calculation
Non-measured lesions	Not applicable	Absent/normal, regressed, but no increase
Organ enlargement	Not applicable	Spleen must have regressed by $>50\%$ in length beyond normal
New lesions	None	None
Bone marrow	Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake compatible with reactive changes from chemotherapy allowed). If there are persistent focal changes in the marrow in the context of a nodal response, consideration should be given to further evaluation with MRI or biopsy, or an interval scan	Not applicable
No response or stable disease (SD)		
Target nodes/nodal masses, extranodal lesions	No response: score 4 or 5 with no significant change in FDG uptake from baseline, at interim or end of treatment	Stable disease: $<50\%$ decrease from baseline in SPD of up to 6 dominant, measurable nodes and extranodal sites; no criteria for PD are met
Non-measured lesions	Not applicable	No increase consistent with progression
Organ enlargement	Not applicable	No increase consistent with progression
New lesions	None	None
Bone marrow	No change from baseline	Not applicable

Tabla 1. Continuación

Response criteria	PET-CT-based response	CT-based response
Progressive disease (PD)		
Individual target nodes/nodal masses, extranodal lesions	Score 4, 5 with an increase in intensity of uptake from baseline and/or new FDG-avid foci consistent with lymphoma at interim or end of treatment assessment	PPD progression: An individual node must be abnormal with: <ul style="list-style-type: none"> • LDi >1.5 cm • Increase by $\geq 50\%$ from PPD nadir An increase in LDi or SDi from nadir <ul style="list-style-type: none"> • 0.5 cm for lesions ≤ 2 cm • 1.0 cm for lesions >2 cm In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by >50% of the extent of its prior increase beyond baseline (e.g., a 15 cm spleen must increase to >16 cm). If no prior splenomegaly, must increase by at least 2 cm from baseline New or recurrent splenomegaly New or clear progression of pre-existing non-measured lesions
Non-measured lesions	None	
New lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma rather than another etiology, e.g. infection, inflammation. If uncertain regarding etiology of new lesions, biopsy or interval scan may be considered	Regrowth of previously resolved lesions A new node >1.5 cm in any axis A new extranodal site >1.0 cm in any axis if less than 1.0 cm in any axis, its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma
Bone marrow	New or recurrent FDG avid foci	New or recurrent involvement

Measured dominant lesions: up to six of the largest dominant nodes, nodal masses and extranodal lesions selected to be clearly measurable in 2 diameters. Nodes should preferably be from disparate regions of the body, and should include, where applicable, mediastinal and retroperitoneal areas. Non-nodal lesions include those in solid organs, e.g., liver, spleen, kidneys, lungs, etc., gastrointestinal involvement, cutaneous lesions of those noted on palpation. Non-measured lesions: any disease not selected as measured, dominant disease and truly assessable disease should be considered not measured. These sites include any nodes, nodal masses, and extranodal sites not selected as dominant, measurable or which do not meet the requirements for measurability, but are still considered abnormal. As well as truly assessable disease which is any site of suspected disease that would be difficult to follow quantitatively with measurement, including pleural effusions, ascites, bone lesions, leptomeningeal disease, abdominal masses and other lesions that cannot be confirmed and followed by imaging. In Waldeyer's ring or in extranodal sites, e.g., gastrointestinal tract, liver, and bone marrow, FDG uptake may be greater than mediastinum with CMR, but should be no higher than surrounding normal physiologic uptake, e.g., with marrow activation due to chemotherapy or myeloid growth factors. SPD, sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions; LDi, longest transverse diameter of a lesion; SDi, shortest axis perpendicular to the LDi; PPD, cross product of the LDi and perpendicular diameter. *, score 3 in many patients indicates a good prognosis with standard treatment, especially if at the time of an interim scan. However in trials involving PET where de-escalation is investigated, it may be preferable to consider score 3 as inadequate response (to avoid under-treatment); **, PET five point scale (5-PS): 1, no uptake above background; 2, uptake \leq mediastinum***; 3, uptake >mediastinum, but \leq liver; 4, uptake moderately > liver; 5, uptake markedly higher than liver and/or new lesions; X, new areas of uptake unlikely to be related to lymphoma. Reprinted from reference (1).

V. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el software “Cutoff Finder” (1) y las curvas ROC en el programa SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para definir el corte óptimo para la relación entre el VMT y la GTL y las características clinicopatológicas. Mientras que el “software tile” (2) se utilizó para seleccionar los puntos de corte óptimos para la estratificación del paciente en contraste con la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP). Se generaron curvas de Kaplan Meier para el análisis de supervivencia seguido de la prueba rango logarítmico.

Las relaciones entre las características categóricas fueron mediante el uso de chi cuadrada o las pruebas exactas de Fisher según corresponda y la prueba U Mann-Whitney para variables continuas con distribución no-normal evaluada por la prueba Shapiro-Wilk y Kolmogorov. Las diferencias estadísticas se consideraron significativas para $p < 0.05$.

VI. RESULTADOS

Características de los pacientes, enfermedad y tratamiento

Las características clínicas y de laboratorio de los pacientes se muestran en la tabla 2. De los 144 pacientes incluidos en la base de datos, 11 no contaban con las características adecuadas para la medición de los parámetros metabólicos a evaluar por PET-CT. Un total de 133 pacientes fueron incluidos en el estudio. La mediana de edad al diagnóstico fue de 36 años (rango de 16-83 años) y relación hombre: mujer 1.11:1(76 hombres, 68 mujeres). El subtipo histológico predominante fue la esclerosis nodular: 84 pacientes, celularidad mixta: 57, rico en linfocitos: 3 y depleción linfocitaria: 1. El 70% (94) de los pacientes se encontraban en etapa clínica avanzada y el 30% (39) temprana. Ciento trece pacientes (79%) tuvieron síntomas B; 82 pacientes (57%) tenían 4 o más sitios nodales involucrados; 61 pacientes presentaron enfermedad extraganglionar (61%); 84 pacientes presentaron enfermedad voluminosa (58%). Todos recibieron al menos 2 ciclos de ABVD, 44 menos de 6 ciclos (30%) y 100 pacientes 6 o más ciclos; 98(73.7%) recibieron radioterapia. El 80% alcanzó respuesta completa (RC).

Parámetros radiográficos

De cada PET-CT basal se midió el VMT y la GTL, se usó la curva de ROC para medir el valor de corte del VMT y GTL óptimos para distinguir entre el VMT y GTL bajo del grupo de VMT y GTL alto. El punto de corte significativo para la GTL y el VMT fue de 2650cm³ y 350cm³, respectivamente. La GTL tuvo impacto en las características clínicas (tabla 2) y SLP (fig 2), no así para SG (fig 3).

La mediana de seguimiento fue de 54 meses (rango 4-115), con SG y SLP a 5 años de 82.5% y 70%, respectivamente. La GTL fue un predictor pronóstico para SLP (p=0.05). La SLP a 5 años fue 76% para los pacientes con GTL-baja (<2650cm³) y de 62% para los pacientes con GTL-alta (≥2650cm³). En el análisis

univariable los predictores pronósticos de SLP, fueron la enfermedad extraganglionar ($p=0.045$), y la escala pronóstica IPS mayor a 3 puntos ($p=0.01$). Las características de los pacientes estratificadas según los valores de la GTL alta o baja se muestran en la tabla 2. La GTL alta se asoció a la presencia de enfermedad extraganglionar, IPS mayor a 3 puntos.

Tabla 2.

Characteristics n(%)	Total Population (N= 133)	Low TLG < 2650 cm ³ (n=88)	High TLG ≥ 2650 cm ³ (n=45)	P-value
Age				
< 60 yr	114 (85)	71 (81)	43 (96)	
≥ 60 yr	19 (15)	17 (19)	2 (4)	0.020 ^F
Median (Range)	36 (16-83)	38 (18-83)	29 (16-66)	0.002 ^U
Ann Arbor Stage				
I/II	39 (30)	36 (41)	3 (7)	
III/IV	94 (70)	52 (59)	42 (93)	<0.001 ^F
Bulky disease ≥ 10 cm				
No	55 (42)	47 (53)	8 (18)	
Yes	78 (58)	41 (47)	37 (82)	<0.001 ^C
Nodes sites involved				
< 4	54 (43)	48 (55)	6 (13)	
≥ 4	79 (57)	40 (45)	39 (87)	<0.001 ^C
Extranodal disease				
No	74 (58)	59 (67)	15 (33)	
Yes	59 (42)	29 (33)	30 (67)	< 0.001 ^C
β2-Microglobulin				
< 2.5 mg/L	69 (51)	51 (63)	15 (33)	
≥ 2.5 mg/L	66 (49)	30 (37)	30 (67)	0.002 ^C
Leukocyte count				
< 15000/ml	114 (85)	79 (90)	35 (78)	
≥ 15000/ml	19 (15)	9 (10)	10 (22)	0.071 ^C
Hemoglobin				
< 12 g/dl	59 (41)	30 (34)	23 (51)	
≥ 12 g/dl	85 (59)	58 (66)	22 (49)	0.064 ^C
Chemotherapy cycles				
< 6	40 (30)	35 (40)	5 (11)	
≥ 6	92 (70)	52 (60)	40 (89)	0.001 ^F
Radiotherapy				
< 36 Gy	64 (65)	44 (77)	17 (49)	
≥ 36 Gy	34 (35)	13 (23)	18 (51)	0.007 ^C
Metabolic Tumor Volume (MTV)				
< 350 cm ³	70 (52)	68 (77)	2 (4)	
> 350 cm ³	63 (48)	20 (23)	43 (96)	<0.001 ^F
Complete response				
No	28 (20)	14 (16)	14 (30)	
Yes	103 (80)	72 (84)	31 (70)	0.071 ^C

F: Fisher's exact test, U: Mann Whitney U test, C: Chi squared test The 2650 cm³ cutoff value is the 65th percentile of TLG

Fig 2.

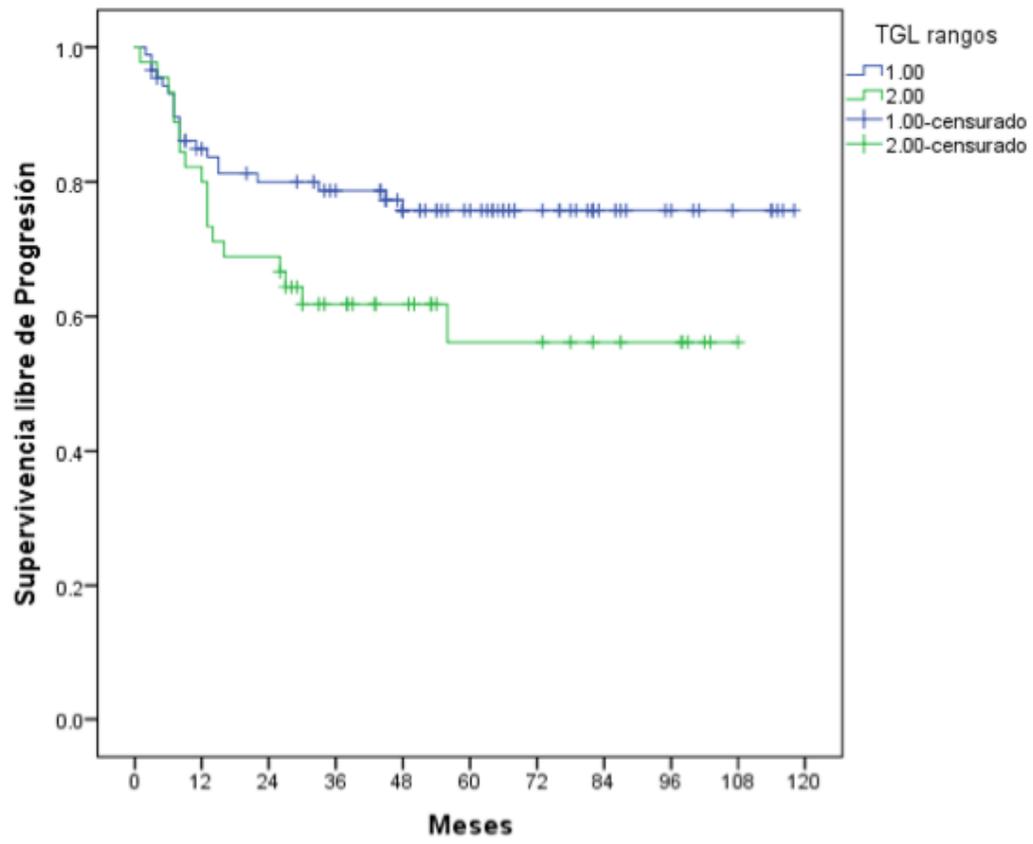
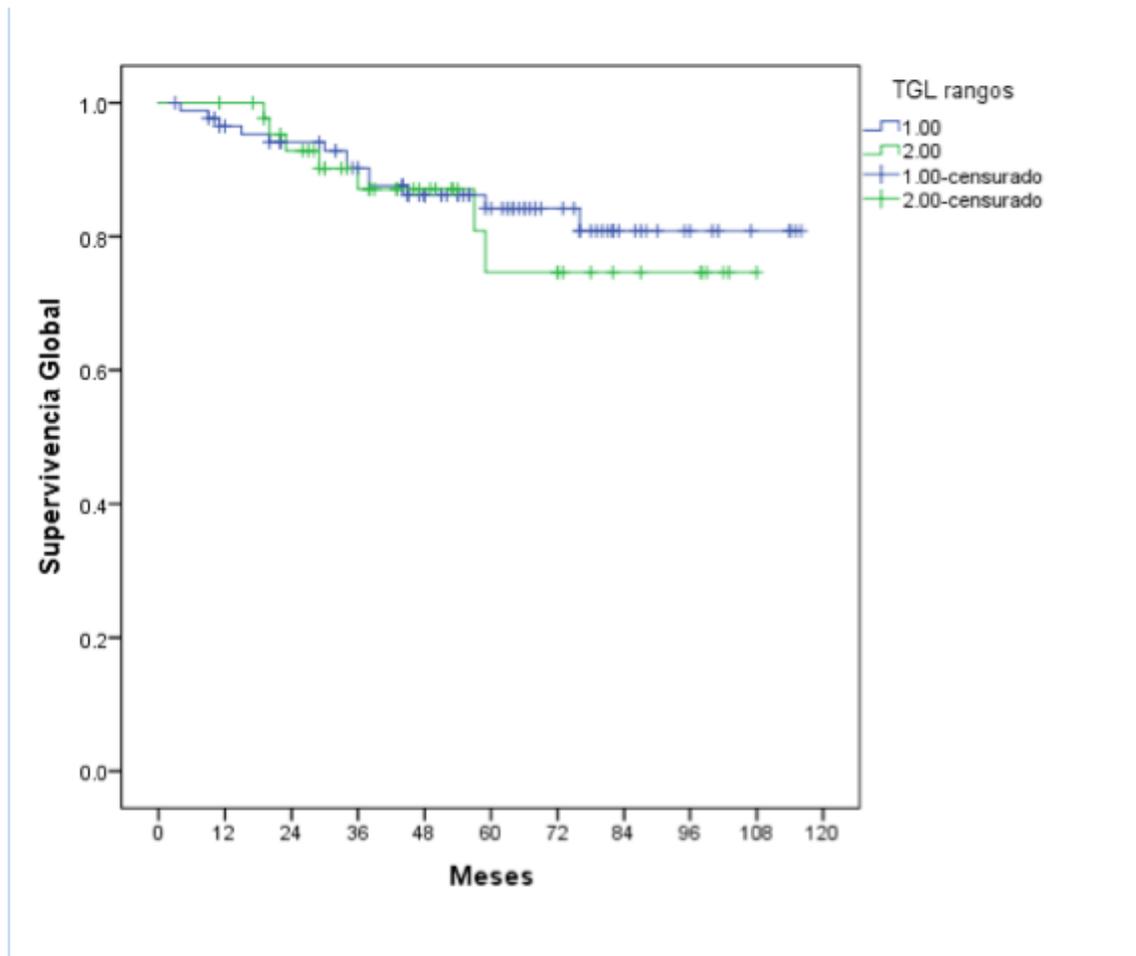


Fig 3.



VII. DISCUSIÓN

El estudio PET/CT F18-FDG se ha convertido en una técnica de imagen indispensable en el manejo de pacientes con LH. Incluyendo estadificación primaria, la evaluación de pronóstico, la planificación del tratamiento, valoración de la respuesta al tratamiento y reestadificación.

En los pacientes con LH, la medición basal del VMT y la GTL medidos por PET-CT F18-FDG tiene un valor pronóstico fuerte y podría implementarse en ensayos clínicos para introducir una estrategia adaptada al riesgo para el manejo de los pacientes.¹⁷

Recientemente un estudio prospectivo que reclutó pacientes del estudio H10, demostró que el VMT basal es un predictor pronóstico fuerte en pacientes con LH con etapa clínica temprana. Además de que el VMT basal afecta la respuesta temprana al tratamiento, y en combinación con un PET-CT temprano (iPET2), mejora la estratificación de riesgo.¹⁵

Otro estudio retrospectivo concluyó que el VMT y la GTL, proporciona una medida potencial de carga tumoral para ayudar en la estratificación de riesgo para los pacientes con LH de riesgo desfavorable. En este estudio el punto de corte para definir VMT y GTL altos, fue de 268 y 1703, respectivamente.

Nuestro estudio a diferencia de los previamente mencionados, incluye pacientes con etapa clínica temprana y avanzada, ya que en nuestro hospital más del 80% de los pacientes se presentan en estadios avanzados.

El estudio en etapa clínica avanzada

En el estudio demostramos que los parámetros metabólicos medidos por PET-CT (GTL y VMT) al diagnóstico pueden ser herramientas con valor pronóstico en pacientes con LH. La GTL es un factor pronóstico independiente de SLP en estos pacientes. El punto de corte con significado clínico para la GTL fue de 2650cm³, en comparación con el estudio de Akhtari y colaboradores¹⁵, donde el punto de corte para definir a GTL como alta fue >1703. Sin embargo este estudio sólo incluyó pacientes con etapa clínica temprana.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Se trata de un estudio retrospectivo, la mayoría de los pacientes se diagnosticaron en etapa clínica avanzada. Se requiere validación externa de los parámetros metabólicos medidos por PET-CT en nuestro instituto. Otra limitación fue que se utilizaron diferentes programas para la interpretación del PET-CT basal.

VIII. CONCLUSIÓN

La GTL para el punto de corte 2650cm^3 tuvo valor pronóstico con una menor SLP, asociado a una menor frecuencia de casos con respuesta completa al tratamiento. Además existe una relación importante entre estos marcadores y las características clínicas. Por lo que este marcador puede ser utilizado como estrategia para decisión de intensidad en el tratamiento en pacientes con LH clásico.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Lim S, Johnson P. Optimizing therapy in advanced stage Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2018; DOI 10.1182/blood-2017-09-772640.
2. Ansell S. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018;93:704–715.
3. Meda BA, Buss DH, Woodruff RD, et al. The usefulness and limitations of combined fine-needle aspiration cytomorphology and flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 688-699.
4. Stein H, Delsol G, Pileri SA. Hodgkin lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J, eds. *World Health Organization (WHO) Classification of Tumours; Pathology & Genetics; Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.*, Lyon: IARC Press; 2001:237–253.
5. Re-classifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation. Akhatari M, Milgrom S, Pinnix C, et al. Octubre 16, 2017; DOI 10.1182/blood-2017-04-773838.
6. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964–1987. *Blood.* 1989;73(1):47–56.

7. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(21): 1506–1514.
8. Lister TA, Crowthers 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.
9. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; DOI 10.1007/s00259-014-2783-x.
10. Gobbi P, Bassi E, Bergonzi M, et al. Tumour burden predicts treatment resistance in patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma treated with ABVD and radiotherapy. *Hematol Oncol* 2012; DOI: 10.1002/hon.1024.
11. 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(2): 429–433.
12. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol*. 1999;10(10):1181–1184.
13. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107(1):52–59.

14. 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(24):3746–3752.
15. Cottreau, A.S, Versari, A, Loft A, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early stage Hodgkin's lymphoma in the standard arm of H10 trial. *Blood* 2018, 131, 1456–1463.
16. Bruce D. Cheson. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol* 2015;4(1):5.
17. Influence of Software Tool and Methodological Aspects of Total Metabolic Tumor Volume Calculation on Baseline [18F] FDG PET to Predict Survival in Hodgkin Lymphoma. Kanoin S, Tal I, Berriolo-Riedinger A, et al. *PLoS ONE* 2015; 10(10): e0140830.

