



Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina

Máster: Iniciación a la Investigación en Medicina

Trabajo de Fin de Máster

“Valor Predictivo del PET-TAC en el seguimiento de la respuesta al tratamiento en Linfoma de Hodgkin”

ALUMNO : CÉSAR GALLEGOS LLERENA

Zaragoza

2012

Resumen

Antecedentes: En la actualidad más del 80 % de los pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) se curan con el tratamiento disponible, sin embargo los importantes efectos adversos a largo plazo, exigen la necesidad de una planificación terapéutica individualizada basada en un método de estadificación precisa, y valoración temprana de la respuesta al tratamiento para lograr la curación al menor coste tóxico posible. **El objetivo** del presente estudio es evaluar la utilidad y el valor predictivo de la tomografía por emisión de positrones combinado con tomografía axial computarizada (PET-TAC) en la monitorización de la respuesta al tratamiento en el LH. **Pacientes y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo- prospectivo incluyéndose 57 pacientes con LH. Se realizó a cada uno un PET-TAC tras 2 ciclos de quimioterapia y al finalizar el tratamiento. La supervivencia fue representada usando las curvas de Kaplan-Meier. Se utilizó análisis de regresión para valorar la independencia del PET-TAC inicial de los factores pronósticos establecidos. **Resultados:** Tras 2 ciclos de tratamiento 43 de 57 (75,4 %) pacientes presentaron PET-TAC negativo. En 4 pacientes (7 %), el PET-TAC mostraba actividad hipermetabólica positiva. El segundo PET-TAC realizado tras completar tratamiento resultó negativo en la totalidad de los pacientes en estadio I y II, mientras que 6 de los pacientes en estadio avanzado presentaban persistencia de actividad hipermetabólica tras 6 ciclos de tratamiento. **Conclusión:** En nuestra experiencia la evaluación de la respuesta temprana al tratamiento con PET-TAC en LH es de gran utilidad, siendo un fuerte factor de predicción en la supervivencia libre de progresión (SLP) para esta enfermedad. La realización del segundo PET-TAC al finalizar el tratamiento en los pacientes con estadios I y II y PET-TAC precoz negativo podría considerarse prescindible.

Introducción

La tasa de curación de los pacientes diagnosticados de Linfoma de Hodgkin (LH) supera el 80-90 %, con el tratamiento disponible actualmente (1), consistente en quimioterapia y/o radioterapia. Sin embargo se han observado efectos adversos importantes a largo plazo relacionados con este tratamiento como segundas neoplasias, complicaciones cardiovasculares y pulmonares (9). Ciertos estudios han observado que para estadios tempranos en LH, las causas de mortalidad a largo plazo, son mayores, las relacionadas al propio tratamiento que a la misma enfermedad (2,8,9). Todo esto ha condicionado que cada vez se desarrollen estrategias terapéuticas adaptadas a los factores pronósticos en cada individuo con el fin de reducir el coste tóxico y minimizar los efectos adversos. Dichos factores

pronósticos se encuentran bien establecidos; estos son el estadio clínico, la presencia de síntomas B, el número de regiones ganglionares comprometidas, presencia de enfermedad extra nodal, la edad, presencia de masa tipo bulky, valores del hemograma y parámetros bioquímicos. Otro muy importante factor pronóstico es la respuesta al tratamiento (3).

El TAC como método convencional utilizado para la monitorización de la respuesta al tratamiento se basa en criterios morfológicos y de reducción del volumen del tumor, sin embargo este método no es el más preciso, posiblemente porque las células del LH solo representan una pequeña parte del tumor y porque la reducción del volumen tumoral lleva un tiempo, por lo que no es posible una valoración temprana exacta (7).

Las imágenes funcionales de la Tomografía por emisión de positrones usando 2-[18F] fluoro-2-desoxy-D-glucosa (FDG PET) permiten valorar cambios metabólicos en lugar de cambios morfológicos durante el tratamiento para el LH (7).

Los tres puntos fuertes de la FDG PET en Oncología clínica son: 1) la posibilidad de estudiar el cuerpo completo en un mismo acto exploratorio, lo que permite establecer la extensión a distancia de los tumores malignos; 2) su alta sensibilidad de detección, incluso aún cuando las adenopatías infiltradas son de tamaño normal o los órganos no presentan alteraciones estructurales en la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y 3) su alta resolución de contraste, que permite identificar fácilmente las lesiones. Numerosos trabajos demuestran que la PET tiene mayor sensibilidad y mejor especificidad que la TAC para detectar la enfermedad tumoral, sobre todo en casos de recurrencia (11).

El punto débil de la FDG-PET es la información anatómica. Las lesiones se aprecian en la PET como áreas captantes aisladas, sin poder precisar la localización exacta del tumor, ni su extensión y límites anatómicos .

Hasta ahora, la TAC era y es hasta la exploración de mayor impacto clínico y de mejor coste/eficiencia. El punto fuerte de la TAC es su extraordinaria resolución morfológica, que hace que pueda definir exactamente la localización anatómica de la enfermedad tumoral y delimitar su extensión local. El punto débil de la TAC es la evaluación exclusiva de parámetros morfométricos tamaño y densidad de las estructuras anatómicas ya que en ocasiones existe poca diferencia entre la lesión y el tejido que la envuelve (11).

Es por ello que en 1998 surge, dentro del arsenal diagnóstico, la tecnología PET-TAC que permite al especialista en diagnóstico por la imagen obtener en una sola exploración la información metabólica de la PET y la anatómica de la TAC

Varios estudios han demostrado el valor pronóstico que tiene el PET-TAC después de 2-3 ciclos de quimioterapia en pacientes con LNH de alto grado. En los últimos años se ha ido incrementando la evidencia acerca del papel del PET-TAC en la valoración de la respuesta al tratamiento en el LH, pero esta evidencia no deja de ser aún escasa.

Objetivos:

El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad y el valor predictivo del PET-TAC en la monitorización de la respuesta al tratamiento en el LH.

Pacientes y Métodos

Pacientes:

Se realizó un estudio retrospectivo-prospectivo analítico de un total de 61 pacientes con diagnóstico confirmado mediante estudio histológico de LH. Los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario Miguel Servet durante el periodo comprendido entre enero 2002 y diciembre del 2011.

Se recabaron los siguientes datos de todos los pacientes incluidos en el estudio: edad, sexo, estadio clínico (I-IV), subtipo histológico según la clasificación de la OMS y presencia de síntomas B. El estadiaje inicial se realizó mediante tomografía computarizada convencional de cuerpo entero y biopsia de médula ósea en todos los casos.

Se realizó en los pacientes un estudio de PET-TAC después de 2 ciclos de quimioterapia (PET-TAC 1) y al completar todo el tratamiento (PET-TAC 2). En 9 pacientes no fue posible realizar el PET-TAC después de 2 ciclos de quimioterapia.

La progresión libre de enfermedad (PLE) fue definida como el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta el primer signo clínico o radiológico de recaída.

Tratamiento

El tratamiento fue dado de acuerdo al protocolo del servicio de hematología de nuestro centro, basándose en tratamiento de quimioterapia sola o en combinación con radioterapia dependiendo del estadio y el sitio de presentación. Se administró ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) en dosis estándar para los estadios I, II, IIIA (localizados) cada 15 días (1 ciclo = 4 semanas) y BEACOPP14 para estadios IIIB y IV (avanzados según criterios de los grupos *EORTC/GELA, *GHS GP)

PET-TAC

Todos los PET-TAC se realizaron en la última semana antes de iniciar el 3er ciclo de quimioterapia y dos semanas después de administrar el último ciclo de tratamiento en un mismo centro y por un mismo equipo de especialistas en radio-diagnóstico.

Se consideró actividad hipermetabólica positiva cuando el SUV (Standardized Uptake Value) > 2,5.

Análisis Estadístico

Para el estudio del valor predictivo del PET-TAC en el LH, la supervivencia libre de progresión (SLP) fue establecida como criterio a valorar. Esta fue definida como el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta el primer signo clínico o radiológico de recaída.

Para el análisis estadístico se utilizó una base de datos en SPSS 15.0, realizando estadística descriptiva, análisis comparativo con el Test de ANOVA. La supervivencia fue representada usando las curvas de Kaplan-Meier. El análisis de regresión de Cox se aplicó para valorar la independencia del PET-TAC de los factores pronósticos establecidos para la predicción de la SLP.

Resultados:

De los 61 pacientes incluidos en el estudio, 57 fueron evaluables (93,4%); la edad media fue de 34,4 años (extremos 14-77). Los hombres representaron el 68% (39) mientras que las mujeres el 32% (18), del total de pacientes incluidos en el estudio, como se muestra en la tabla No1.

Tabla No 1

Edad (años)

Media 34,4

Extremos 14-77

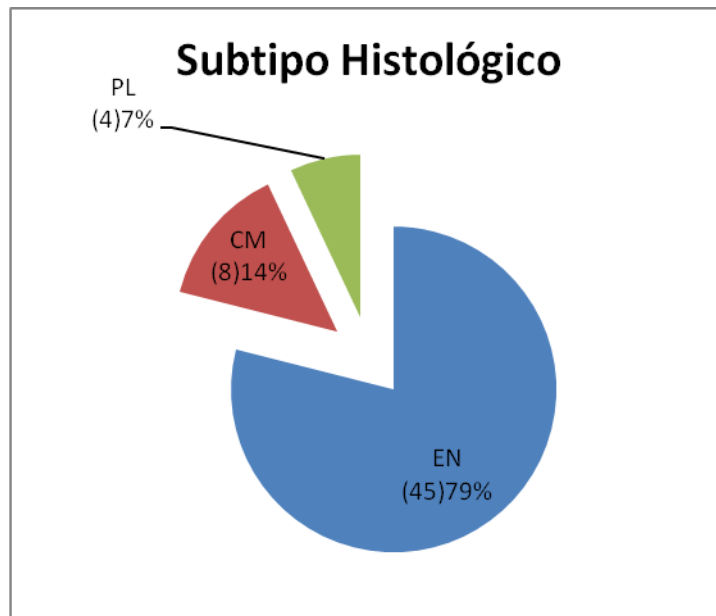
Sexo

Hombres 68% (39)

Mujeres 32% (18)

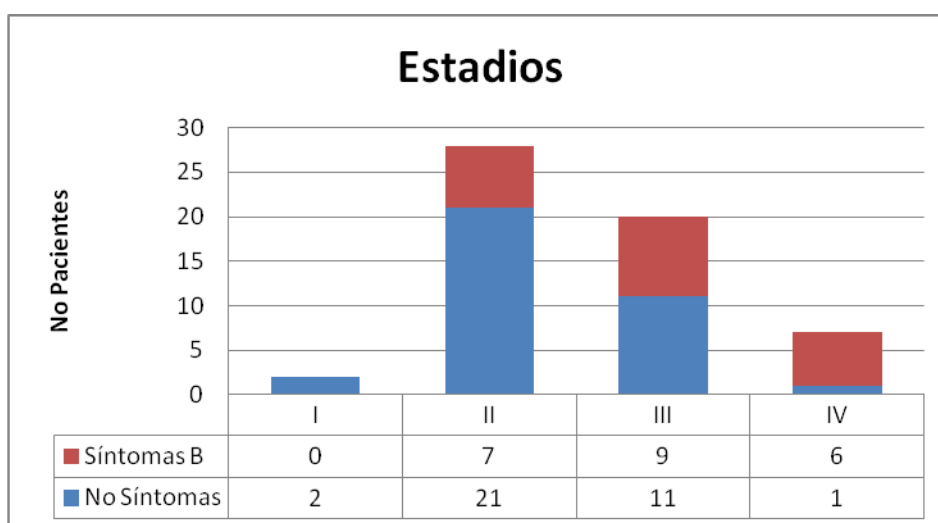
La distribución por porcentajes de los subtipos histológicos, así como la cantidad de pacientes en estadios localizados (I y II) y avanzados (III y IV) con la presencia o no de síntomas B se puede observar en la figura 1 y 2 respectivamente.

Fig 1



*EN: Esclerosis Nodular; CM: Celularidad Mixta; PL: Predominio Linfocítico.

Fig 2



Tras 2 ciclos de tratamiento 43 de 57 (75,4 %) pacientes presentaron ausencia de actividad hipermetabólica en el PET-TAC por lo que fueron considerados como negativos. En 4 pacientes (7 %), el PET-TAC mostraba actividad hipermetabólica positiva, como se observa en la tabla 2.

El segundo PET-TAC realizado tras completar tratamiento resultó negativo en la totalidad de los pacientes en estadio I y II, mientras que 6 de los pacientes en estadio avanzado presentaban persistencia de actividad hipermetabólica tras 6 ciclos de tratamiento.

Tabla No2

| PET-TAC | Tras 2 C de QT* | | Tras 6 C de QT | |
|----------|-------------------------|--------|-------------------------|--------|
| | I-II | III-IV | I-II | III-IV |
| Positivo | 2 | 2 | 0 | 6 |
| Negativo | 23 | 20 | 31 | 20 |
| NV** | 6 | 4 | 0 | 0 |
| | <i>Tras 2 C Recaída</i> | | <i>Tras 6 C Recaída</i> | |
| Positivo | 1 | 3 | 2 | 4 |
| Negativo | 3 | 40 | 3 | 0 |
| NV | 1 | 9 | 48 | 0 |

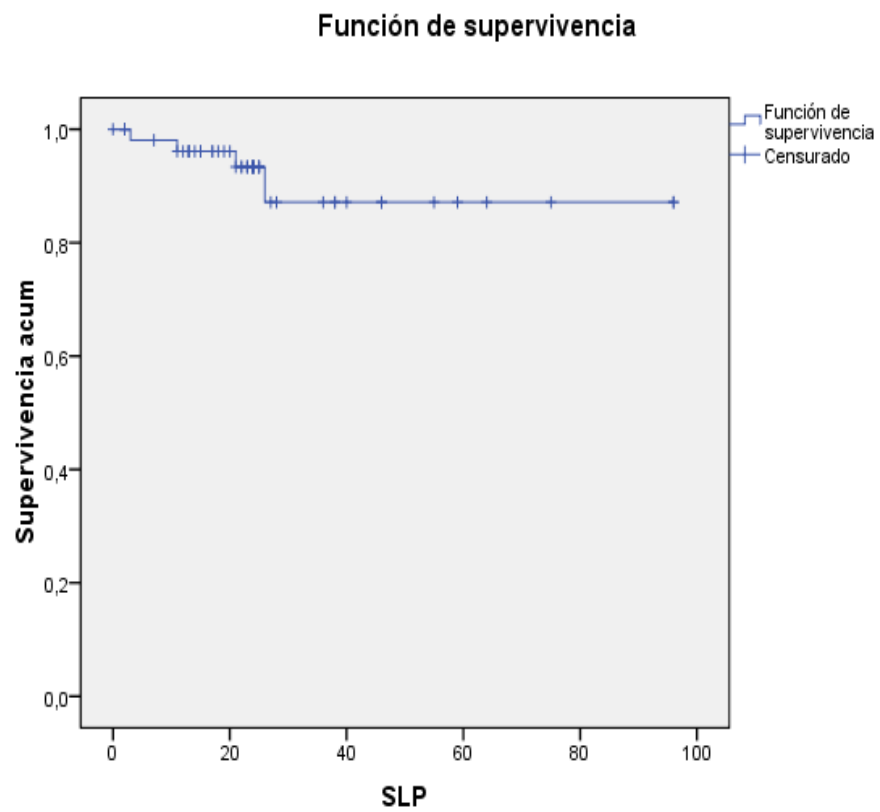
*Ciclos de quimioterapia

**No Valorable

En los pacientes en los cuales se realizó el estudio de PET-TAC 1 , se observó una PLE a los 24 meses del 71 % (33) en el grupo con PET-TAC negativo, vs 0 % en el grupo con PET-TAC positivo ($p < 0.005$); 3 pacientes tuvieron un PET-TAC positivo tras 2 ciclos de tratamiento, ninguno de ellos supero los 12 meses en PLE; dentro del grupo de pacientes con PET-TAC 1 negativo; 5 tuvieron un PET-TAC positivo al completar el tratamiento, no llegando tampoco ninguno de ellos a los 12 meses en SLP.

En la figura 3 se muestra la curva de supervivencia para los pacientes que obtuvieron el 1PET-TAC 1 negativo.

Fig 3



Media: 86,127 meses IC 95%: 76,083; 96,172

Discusión

Las terapias actuales para estadios iniciales en el LH han demostrado tener muy altas tasas de curación. Con el transcurrir de los años por lo tanto, la preocupación se ha ido centrando en aquellos casos en los cuales no existe respuesta al tratamiento inicial, y en los efectos adversos a largo plazo que producen estos tratamientos.

Las estrategias terapéuticas actuales procuran brindar un tratamiento individualizado adaptado a los factores pronósticos para de esta forma tratar de disminuir el coste tóxico y minimizar los efectos adversos a largo plazo.

Cuando el pronóstico pre-tratamiento puede ser bien estimado utilizando unos índices adecuadamente establecidos y validados, probablemente el factor pronóstico más importante de manera individual e independiente es la respuesta al tratamiento.

Los estudios radiológicos empleados no han sido en ciertas ocasiones de buena utilidad para valorar la respuesta al tratamiento, sobre todo para valorar la respuesta temprana al tratamiento, más si, para hacer el estadiaje inicial de la enfermedad. Esto nos ha conducido a enfocarnos en los estudios de medicina nuclear como herramienta para monitorizar la respuesta al tratamiento (4,5)

En el 2004 Friedberg y colaboradores publicaron un estudio donde 22 pacientes con diagnóstico de LH de novo, se les realizó un FDG-PET tras 3 ciclos de quimioterapia, y se les hizo un seguimiento durante 24 meses; 5 de los cuales presentaron un FDG-PET 1 positivo habían recaído y los 17 restantes que habían presentado un estudio negativo se mantenían en remisión completa (6).

En un estudio retrospectivo que incluyó 85 pacientes realizado por *M. Hutchings*, publicado en el 2006, se evaluó el valor pronóstico que tenía un PET-TAC realizado en el intermedio del tratamiento en pacientes con LH con una mediana de seguimiento de 3 años. Este estudio mostró que el PET-TAC realizado después del 2do o 3er ciclo tenía un fuerte valor predictivo negativo en las etapas iniciales y un fuerte valor predictivo positivo en las etapas avanzadas de la enfermedad independientemente de los otros factores pronósticos (7).

En el presente estudio que incluyó un total de 57 pacientes, en 10 de ellos no fue posible realizar un PET-TAC tras 2 ciclos de tratamiento por distintas razones (paciente no acudió a su cita, desperfecto técnico, etc.) Teniendo en cuenta para el análisis 47 pacientes; en 33 (71 %) de ellos el PET-TAC inicial fue negativo permaneciendo aún en remisión completa (RC) a los 24

meses de seguimiento, en comparación con el grupo que había presentado un estudio inicial positivo de los cuales ninguno de ellos había podido permanecer en RC a los 24 meses, siendo incluso la recaída muy temprana (antes de los 12 meses). De los 33 pacientes con estudio inicial negativo, el 93.9 % (31) permanecían aun con un PET-TAC negativo al finalizar el tratamiento, demostrando de esta manera que un PET-TAC temprano posee un alto valor predictivo y un importante valor pronóstico cuando se utiliza para monitorizar la respuesta al tratamiento en el LH.

De los pacientes con enfermedad localizada y PET-TAC 1 negativo (23), casi todos mantuvieron el PET-TAC final negativo, por lo que se confirma lo que se ha observado en estudios previos, que un PET-TAC positivo tras 2 o 3 ciclos de quimioterapia en estadios avanzados tiene un alto riesgo de recaída con una PLE muy por debajo de los que presentan un PET-TAC 1 negativo en estadios iniciales como lo mostró *M. Hutchings* y colaboradores en 2 estudios publicados en el 2005 y 2006 (7,10)

En conclusión, en nuestra experiencia la evaluación de la respuesta temprana al tratamiento con PET-TAC en Linfoma de Hodgkin es de gran utilidad, siendo un fuerte factor de predicción en la supervivencia libre de progresión para esta enfermedad. La realización del segundo PET-TAC al finalizar el tratamiento en los pacientes con estadios I y II y PET-TAC precoz negativo podría considerarse prescindible.

Bibliografía

1. *Lynny Yung, David Linch*. Seminar Hodgkin's Lymphoma. *Lancet*; 361: 943–51, 2003.
2. *Provan D, Singer C, Baglin T, Dokal I*. Manual Oxford de Hematología Clínica; Tercera edición. Aula Médica, 2009.
3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2012*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2012.
4. *Andre, T Vander Borght, A Bosly*. Review Article. Interim FDG-PET Scan in Hodgkin's Lymphoma: Hopes and Caveats. *Advances in Hematology* ; 11: 72-78, 2011.
5. *Terasawa et al*. 18F-FDG PET for Posttherapy Assessment of Hodgkin's Disease and Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A Systematic Review. *The Journal of Nuclear Medicine*; 49 No. 1, 2008.
6. *Friedberg JW, Fischman A, Neuberg D, et al*. FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. *Leuk Lymphoma*; 45:85-92, 2006.
7. *M Hutchings, A Loft, M Hansen, L Møller Pedersen, T Buhl*. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* ; 107, Number 1: 52-59, 2006.
8. *R. T. Hoppe*. Hodgkin's Disease: Complication of therapy and excess mortality. *Annals of Oncology*; 8 (suppl. 1). 115-18, 1997.
9. *L Specht, R. G. Gray, M.J Clarke*. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome on early-stage Hodgkin's disease: A Meta-analysis of 23 randomized trials involving 3888 patients. *Journal of Clinical Oncology* ; 16: 830-43, 1998.
10. *M. Hutchings, N. G. Mikhaeel, P. A. Fields, T. Nunan & A. R. Timothy*. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology* 16: 1160–1168, 2005.
11. *A Maldonado, JP Suarez*. PET-TAC: Presente y futuro de la imagen en Oncología. *Oncología (Barc)*; 27, No 8, 2004.