

Artículo Original

**FDG-PET INTRA-TRATAMIENTO
COMO VALOR PRONÓSTICO
EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA HODGKIN**

Flavio Albarracín Garramuño^(a) y Valentín Labanca^(b)

^(a) Área Hematología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

^(b) División Hematología. Hospital Central. Mendoza. Argentina

Contacto: Flavio Albarracín Garramuño. Correo electrónico: fhalbarracin@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La utilización de regímenes de tratamiento más individualizados requiere de mejores sistemas de estratificación temprana en Linfoma Hodgkin (LH). El estudio Tomografía por Emisión de Positrones utilizando 2-[18F] fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG-PET) intra-tratamiento podría jugar un rol muy importante en esta evaluación.

Objetivo: Determinar el valor pronóstico del FDG-PET intra-tratamiento en pacientes con LH para predecir sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

Material y método: El estudio fue llevado a cabo en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Mendoza incluyendo pacientes con diagnóstico de LH confirmados por histología.

De acuerdo al estadio y sitio de presentación, los pacientes recibieron quimioterapia sola o la combinación de radioterapia y quimioterapia, con el uso del esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) como protocolo estándar. Los estudios FDG-PET fueron practicados como parte de la evaluación intra-tratamiento y a la finalización.

Resultados: En total fueron evaluados 8 pacientes, Sexo: F/M: 4/4, Edad: 18-58 años (Mediana: 29 años), Estadios: IIB:1, IIIA:2, IIIB:1, IVA:1, IVB:3, regiones nodales: 2-10 (Mediana:4), compromiso extranodal: 4/8, síntomas B: 5/8, enfermedad *bulky* 2/8 . Subtipos: Escleronodular: 6/8, Celularidad mixta: 1/8, Depleción linfocítica: 1/8. IPS: 1: 3/8 2: 3/8 3: 1/8 4: 0/8 \geq 5: 1/8. Tratamientos: ABVD x 6: 6/8, ABVD x 6 + Radioterapia: 2/8. PET intermedio: 8/8 negativos (6/8 PET 3, 2/8 PET 2). PET final: 7/8 PET negativo, 1/8 PET positivo. Recaída: 1/8 (10° mes). Seguimiento: 11-37 meses (mediana de 24 meses).

Discusión y Conclusiones: Al momento actual el FDG-PET intra-tratamiento demostró tener un importante valor predictivo negativo dado que todos los pacientes, menos

uno, se encuentran en remisión completa sin progresión de enfermedad. Resta aún determinar el rol que esta herramienta pueda tener en el futuro en la terapia adaptada al riesgo de pacientes con LH.

Palabras clave: FDG-PET intra-tratamiento, terapia adaptada al riesgo, linfoma Hodgkin.

ABSTRACT

Introduction: Better early stratification systems are required to deliver more individualized treatment regimens in Hodgkin Lymphoma (HL). The interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) may play an ideal role in this perspective.

Objective: To assess the prognostic role of the interim FDG-PET for predicting progression free survival and overall survival in HL patients.

Patients and methods: This study was carried out at the Mendoza Central Hospital Haematology Division including patients with HL confirmed by histology.

According to the stage and presentation site, patients received chemotherapy alone or the combination of chemotherapy plus radiotherapy, using the ABVD regimen (adryamicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazyne) as the standard protocol. The FDG-PET scans were practiced as part of the interim staging and at the end of the therapy.

Results: Eight patients were evaluated, Sex: F/M: 4/4, Age: 18-58 years (Medium: 29 years), Stages: IIB: 1, IIIA: 2, IIIB: 1, IVA: 1, IVB: 3, nodal sites: 2-10 (Medium: 4), extranodal involvement: 4/8, B symptoms: 5/8, bulky disease: 2/8. Histologic types: Nodular esclerosis: 6/8, Mixed cellularity: 1/8, Lymphocyte depletion: 1/8. IPS: 1: 3/8 2: 3/8 3: 1/8 4: 0/8 \geq 5: 1/8. Therapy: ABVD x 6: 6/8, ABVD x 6 + Radiotherapy: 2/8.

Interim PET: 8/8 negative (6/8 PET 3, 2/8 PET 2). Final PET: 7/8 negative PET, 1/8 positive PET. Relapse: 1/8 (10^o month). Follow-up: 11-37 months (medium of 24 months).

Conclusions: The interim FDG-PET showed an important negative predictive value taking account that all the patients, except one, are in complete remission and without disease progression at the last update. It's not already resolved the optimal role of this tool in the future of risk adapted therapy of HL patients.

Key words: interim FDG-PET, risk adapted therapy, hodgkin lymphoma.

Introducción

La reciente combinación de quimioterapia y radioterapia ha elevado la sobrevida libre de enfermedad (SLE) en Linfoma Hodgkin (LH) a más del 80% en las últimas décadas¹. De todas maneras el seguimiento a largo plazo ha demostrado severos efectos adversos relacionados al tratamiento, incluyendo enfermedad pulmonar, cardíaca y neoplasias secundarias. Los pacientes con LH tienen una excesiva mortalidad directamente relacionada a estos efectos tardíos del tratamiento^{2,3}. A 15 años de seguimiento, el riesgo de muerte por LH es superado por el riesgo de muerte por otras causas, y en estadios tempranos de LH las complicaciones relacionadas al tratamiento cuentan con más muertes que la enfermedad en sí misma^{4,5}.

El paradigma de tratamiento actual es avanzar hacia una terapia mejor adaptada donde el tratamiento pueda ser dirigido de acuerdo al pronóstico de cada paciente en forma individual. Algunos pacientes podrían beneficiarse con un cambio temprano hacia un tratamiento alternativo más intenso, mientras que otros podrían ser curados con terapias menos agresivas, disminuyendo de esta forma el riesgo de morbilidad relacionada al tratamiento⁶.

En el caso del LH, el estadio de enfermedad, el número de regiones comprometidas, los síntomas B, la enfermedad extranodal, la enfermedad *bulky*, la edad del paciente, el hemograma y los parámetros bioquímicos que conforman el Score Pronóstico Internacional (IPS), han demostrado predecir la sobrevida en estudios con grandes grupos de pacientes⁷⁻⁹.

Otro importante factor predictor de resultado es la respuesta al tratamiento, el cual tiene como ventaja el poder guiar las decisiones terapéuticas para cada paciente en particular. El monitoreo de la eficacia del tratamiento se realiza generalmente con la evaluación secuencial mediante la Tomografía Computada (TAC), midiendo en forma anatómica el tamaño del tumor. Sin embargo la TAC no puede distinguir entre masa

de tumor viable y tejido residual cicatrizal. Además, la reducción del volumen tumoral requiere de cierto tiempo por lo que la dificultad radica en establecer la respuesta temprana al tratamiento.

La Tomografía por Emisión de Positrones utilizando 2-[18F] fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG-PET), permite la evaluación de los cambios metabólicos antes que los cambios morfológicos del linfoma durante la terapia. Estudios previos realizados en esta institución demostraron en forma muy contundente la superioridad en cuanto a valoración de respuesta del FDG-PET sobre la TAC¹⁰. Numerosos estudios han demostrado además el valor pronóstico del FDG-PET luego de pocos ciclos de quimioterapia en pacientes con Linfoma No Hodgkin de alto grado (LNH-AG) y LH¹¹⁻¹⁶. Estos sugieren que es posible evidenciar la remisión completa (RC) con FDG-PET luego de 2 o 3 ciclos y que, además, esta temprana RC obtenida en el FDG-PET confiere un pronóstico favorable.

Dos estudios muy recientes han evaluado la utilidad del FDG-PET luego del primer ciclo de quimioterapia tanto en LH como LNH-AG^{17,18}. Estos han demostrado mejores índices de sensibilidad, especificidad y un mayor valor predictivo del resultado clínico con el FDG-PET practicado en forma muy temprana luego del primer ciclo (PET1), comparado con el FDG-PET intermedio practicado en forma más tardía.

En resumen, la utilización de regímenes de tratamiento más individualizados requiere de mejores sistemas de estratificación temprana tanto en LH como LNH-AG. Nuestra hipótesis es que el estudio FDG-PET intra-tratamiento, podría jugar un rol muy importante en esta evaluación. El objetivo del presente estudio fue examinar el valor pronóstico del FDG-PET intra-tratamiento en pacientes con LH, en un estudio prospectivo con inclusión sistemática de pacientes utilizando protocolos de tratamiento estándar.

Material y métodos

Pacientes

El estudio fue llevado a cabo en el Servicio de Hematología del Hospital Central, situada en la provincia de Mendoza. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LH confirmados por histología. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, embarazadas y menores de 18 años.

En los pacientes se evaluaron las siguientes variables: sexo, edad, estadio clínico (I-IV), número de regiones nodales comprometidas, compromiso extranodal, presencia de síntomas B, enfermedad *bulky* (tumor mayor a 10 cm y/o masa *bulky* mediastinal mayor a 1/3 del diámetro torácico), subtipo histológico de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁹ y los parámetros bioquímicos: albúmina, hemoglobina (Hb), recuento de glóbulos blancos (GB) y el recuento de linfocitos (Li) para conformar el *Score* Pronóstico Internacional (IPS).

Tratamiento

Los protocolos de tratamiento fueron los que actualmente son considerados estándar. De acuerdo al estadio y sitio de presentación, los pacientes recibieron quimioterapia sola o la combinación de radioterapia y quimioterapia, con el uso del esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) como protocolo estándar.

Estudio FDG-PET

Los estudios FDG-PET fueron practicados como parte de la evaluación intra-tratamiento y a la finalización. El estudio FDG-PET intra-tratamiento podía practicarse en forma temprana luego del primer ciclo de quimioterapia (PET1), segundo ciclo (PET2), tercer ciclo (PET3) o cuarto ciclo (PET4). Todos los estudios fueron llevados a cabo en la Fundación Escuela de Medicina Nuclear situado en la provincia de Mendoza.

Evaluación de respuesta

La evaluación de la respuesta fue definida de acuerdo a los criterios de respuesta revisados para linfomas malignos según Cheson y colaboradores²⁰. Estos criterios incluyen: respuesta completa (RC) como la desaparición de toda evidencia de enfermedad, respuesta parcial (RP) como la regresión de enfermedad medida en $\geq 50\%$ y sin otros sitios nuevos de enfermedad, enfermedad estable como la falla en alcanzar RC/RP o progresión de enfermedad (PE), y enfermedad refractaria o PE como cualquier nueva lesión o incremento en $\geq 50\%$ en áreas previamente comprometidas desde el inicio.

Análisis estadístico.

Los objetivos primarios del estudio fueron la evaluación de sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) para determinar el valor pronóstico del FDG-PET intra-tratamiento. La SLP fue definida como el tiempo desde la entrada al estudio hasta la progresión del linfoma o muerte como resultado de cualquier causa. La SG fue definida como el tiempo desde la entrada al estudio hasta la muerte por cualquier causa.

Resultados

En total fueron evaluados 8 pacientes (tabla 1). La distribución por sexo fue igual (F/M: 4/4). La edad mediana fue de 29 años con un rango de 18 a 58 años. Los estadios de presentación fueron: IIB: 1, IIIA: 2, IIIB: 1, IVA: 1, IVB: 3. El número de regiones nodales comprometidas tuvo un rango de 2 a 10 con una mediana de 4. Cuatro pacientes se presentaron con compromiso extranodal y 5 presentaron síntomas B al inicio. Dos pacientes presentaron enfermedad *bulky*. Los subtipos histológicos fueron: escleronodular: 6; celularidad mixta: 1 y depleción linfocítica: 1. La evaluación por el score IPS fue la siguiente: Grupo 1: 3/8, Grupo 2: 3/8, Grupo 3: 1/8, Grupo 4: 0/8, Grupo ≥ 5 : 1/8. En cuanto a los tratamientos, 2 pacientes recibieron

ABVD por 6 ciclos más radioterapia y los restantes 6 pacientes recibieron 6 ciclos de ABVD solamente. La evaluación por el estudio PET intermedio demostró que los 8 pacientes eran negativos (6/8 PET 3, 2/8 PET 2). El estudio PET final resultó ser negativo también en 7 pacientes mientras que 1 sólo paciente fue positivo. Este paciente fue el único que presentó recaída al décimo mes. La mediana de seguimiento fue de 24 meses (11-37) y todos los pacientes se encuentran vivos.

Tabla 1. Características de los pacientes.

-
- *n*: 8
 - Sexo: Femenino: 4 Masculino: 4
 - Edad: 18-58 años Mediana: 29 años
 - Estadíos: IIB: 1 IIIA: 2 IIIB: 1 IVA: 1 IVB: 3
 - N° regiones nodales: 2-10 Mediana: 4
 - Compromiso extranodal: 4/8
 - Síntomas B: 5/8
 - Enfermedad *bulky*: 2/8
 - Subtipos: Escleronodular: 6/8
Celularidad mixta: 1/8
Depleción linfocítica: 1/8
 - Albúmina < 4: 4/8
 - Hb < 10.5: 0/8
 - GB > 15.000: 3/8
 - Linfocitos < 600: 0/8
 - IPS: 1: 3/8 2: 3/8 3: 1/8 4: 0/8 ≥ 5: 1/8
 - Tratamientos: ABVD x 6: 6/8
ABVD x 6 + Rt: 2/8
 - PET de inicio: 6/8
 - PET intermedio: 6/8 PET 3 2/8 PET 2 8/8: PET-
 - PET final: 7/8 PET- 1/8 PET+ (recaída)
 - RC: 7/8
 - Recaída: 1/8 (10° mes)
 - **Seguimiento: 11-37 meses (mediana de 24 meses)**
-

Abreviaturas: Hb, hemoglobina; GB, glóbulos blancos; IPS, International Prognostic System; Rt, radioterapia; RC, remisión completa.

Discusión y conclusiones

En nuestro estudio, el FDG-PET intra-tratamiento demostró tener un importante valor predictivo negativo dado que todos los pacientes, menos uno, se encuentran en remisión completa sin progresión de enfermedad con 2 años de seguimiento medio. Es de destacar que prácticamente todos los pacientes de este grupo presentaban características de estadios avanzados. Al momento actual todos los pacientes se encuentran vivos. El único paciente que presentó recaída de enfermedad fue sometido a terapia de rescate y posteriormente recibió altas dosis de quimioterapia seguido de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.

Alrededor de un 80 % de los pacientes con LH muestran una completa normalización del FDG-PET luego de 2 ciclos de ABVD^{16,21}. Este fenómeno, que ha sido llamado “remisión metabólica”^{17,22}, puede explicarse por la peculiar arquitectura y organización del tejido neoplásico del LH. Solo unas pocas células neoplásicas dispersas (menos del 1 % de la población total), están rodeadas por una población de células mononucleares no neoplásicas circundantes. Estas últimas son probablemente responsables de la inmortalización de las células de Hodgkin y de Reed-Sternberg (HRS) al estimular la producción de citoquinas por parte de linfocitos CD4+ reclutados por el timo y otras citoquinas activadoras (estimulación parácrina), o al disparar la liberación de citoquinas por células HRS capaces de inducir la sobrevida de dichas células (estimulación autócrina)²³. Por otro lado, en LH, luego de 2 ciclos de ABVD, el FDG-PET temprano es positivo o mínimamente positivo en un 20 % y 9-10 % de los pacientes, respectivamente^{15,16,21}.

El rol pronóstico de la determinación de la sensibilidad temprana a la quimioterapia, parece independiente y más predictivo del resultado del tratamiento que el *score* IPS. En un estudio italiano-danés el FDG-PET temprano probó ser el único factor

predictivo de resultado de tratamiento cualquiera fuera el *score* IPS en el paciente individual.²³

Por todo lo expuesto el estudio FDG-PET podría dar una actualización visual del estado del linfoma en cualquier momento durante la terapia y muy posiblemente identificar pacientes con diferente quimiosensibilidad y respuesta al tratamiento. Sobre esta perspectiva, se están llevando a cabo diversos estudios clínicos que están investigando dos grandes puntos:

1. ¿En estadios tempranos, podría administrarse radioterapia en campos irradiados sólo a aquellos pacientes con pronóstico pobre, definido por un FDG-PET positivo intra-tratamiento luego de pocos ciclos de quimioterapia?
2. ¿En estadios avanzados, podría reservarse la quimioterapia agresiva sólo para aquellos pacientes con muy pobre pronóstico, definido como un FDG-PET positivo intra-tratamiento luego de pocos ciclos de quimioterapia?

Una posible respuesta a la primera pregunta podría emerger a partir del estudio H10 llevado a cabo por el grupo GELA-EORTC-IIL²⁴ y por el estudio RAPID²⁵ del Grupo MRC del Reino Unido. Para la segunda pregunta, los estudios RATHL (Grupo Nórdico BMC y GISL), HD18 (Grupo alemán GHSG) y HD0607 (Grupo italiano GITIL)²⁶, tratarán de brindarnos una respuesta.

Como conclusión, resta aún determinar el rol que esta herramienta pueda tener en el futuro en la terapia adaptada al riesgo de pacientes con LH.

Referencias bibliográficas

1. Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM. Hodgkin's Disease. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
2. Hancock SL, Hoppe RT. Long-term complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol.* 1996;6:225-242.
3. Henry-Amar M, Somers R. Survival outcome after Hodgkin's disease: a report from the international data base on Hodgkin's disease. *Semin Oncol.* 1990;17:758-768.
4. Hoppe RT. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol.* 1997; 8(suppl 1):115-118.
5. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients: International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:830-843.
6. Canellos GP. CHOP may have been part of the beginning but certainly not the end: issues in risk-related therapy of large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1713–1716.
7. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339:1506-1514.
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: 1630-1636.
9. Specht L. Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol.* 1996;6:146-161.
10. García de Labanca A, Guirao M, Labanca V. Experiencia con ([18F] FDG-PET) en el estudio de los Linfomas Hodgkin y No Hodgkin. *Hematología.* 2001, Vol.5 N°2: 120.
11. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2000;85:613-618.
12. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma.* 2000;39:543-553.

13. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005;16 :1514-1523.
14. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood.* 2005;106:1376-1381.
15. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDGPET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005;16:1160-1168.
16. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, Buus S, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Berthelsen AK, Specht L. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006 Jan 1; 107(1):52-9.
17. Kostakoglu L et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in Diffuse Large Cell Lymphoma and Classic Hodgkin Disease. *Cancer.* 2006 Vol 107; 2678-2687.
18. Cabanillas F et al. Very early post-treatment PET/CT scan performed one week after first chemotherapy course compared against the standard PET after third course in histologically Aggressive Lymphoma (NHL). *ASH 2006. Póster Board. Session: 611-II*
19. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
20. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME., et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:579–586.
21. Gallamini A, Rigaci L, Merli F, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006; 91: 475-81.
22. MacManus MP, Seymour J, Hicks RJ. Overview of early response assessment in lymphoma with FDG-PET. *Cancer Imaging* 2007; 7: 10-8.
23. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-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: 3746-52.
24. Fitoussi O, Brice P, Hirt S. Early interim FDG-PET scan in localized Hodgkin Lymphoma: Evaluation of practice in 5 French centers. *Blood* 2008;112,4935.

25. Radford J, O'Doherty M, Barrington S, et al. Results of the 2nd planned interim analysis of the RAPID trial (involved field radiotherapy versus no further treatment) in patients with clinical stages 1A and 2A Hodgkin Lymphoma and a “negative” FDG-PET scan after 3 cycles ABVD. *Blood* 2008; 112: 369.
26. Gallamini A, Rambaldi A, Patti C, et al. BEACOPP chemotherapy is able to induce durable complete remission in poor-prognosis Hodgkin's Lymphoma patients with a positive interim PET after 2 ABVD cycles. *Blood* 2008; 112: 2594.