

¹Departamento de Hematología,
Facultad de Medicina, Pontificia
Universidad Católica de Chile.
Santiago, Chile.

²Programa de Trasplante
Hematopoyético del Adulto, Red
de Salud Christus UC. Santiago,
Chile.

Recibido el 29 de mayo de 2023,
aceptado el 24 de julio de 2023.

Correspondencia a:
Maximiliano Vergara Valdebenito.
Diagonal Paraguay 362, sexto
piso, Dpto de Hemato-Oncología.
Santiago de Chile.
mevergrar@uc.cl

Análisis del manejo del linfoma de Hodgkin clásico durante 10 años en el Hospital Clínico Red Salud UC-Christus con énfasis en el uso del PET CT

MAXIMILIANO VERGARA¹, NICOLÁS TRIANTAFILO¹, JAMES CAMPBELL¹,
MARÍA JOSÉ GARCÍA¹, PATRICIO ROJAS^{1,2}, VICENTE SANDOVAL¹,
MAURICIO SARMIENTO M.^{1,2}, MAURICIO OCQUETEAU M.¹

Decade of Hodgkin lymphoma: PET CT vs biopsy in single Academic Chilean Center

Introduction: Hodgkin Lymphoma (HL) is a prevalent hematological cancer in the world and Chile. **Objectives:** Show the experience of 10 years treating HL in a Chilean academic center. Additionally, it exposes the diagnostic performance of PET CT and Bone Marrow Biopsy. **Material and Methods:** We conducted a retrospective cohort study to collect data and outcomes of patients treated in our center. **Results:** 82 patients were analyzed (Average age, 35 years old; the ratio between men and women was 1.9:1). Progression-free survival was 88.6% and 66.4% for localized and advanced stages, respectively. PET as a staging strategy had better sensitivity than Marrow Biopsy. **Conclusions:** The clinical results of the patients treated in this Chilean teaching center were comparable to the international literature. Additionally, PET CT proved to be a superior tool in diagnosis and staging compared to biopsy in our patients.

(Rev Med Chile 2023; 151: 992-998)

Key words: Bone Marrow Examination; Hodgkin Disease; Overall Survival; PET CT; Progression-Free Survival.

RESUMEN

Introducción: El Linfoma de Hodgkin (LH) es una causa prevalente de morbilidad por Cáncer Hematológico en el mundo y también en nuestro entorno. **Objetivos:** Mostrar la experiencia de diez años tratando el LH en un centro docente chileno. Adicionalmente, exponer el rendimiento de diagnóstico del PET CT y la Biopsia de Médula Ósea. **Material y Métodos:** Se realiza un estudio de Cohorte retrospectivo para recopilar datos y resultados de los pacientes tratados en nuestro centro. **Resultados:** Se analizaron 82 pacientes (edad promedio 35 años. Razón entre hombres y mujeres de 1,9:1). La supervivencia libre de progresión de 88,6% y 66,4% para estadios localizados y avanzados respectivamente. El PET como estrategia de etapificación tuvo mejor sensibilidad al comparar con la Biopsia de Médula. **Conclusiones:** El resultado clínico de los pacientes tratados en este centro docente chileno fueron comparables a la literatura internacional.

Adicionalmente, el PET CT evidenció ser una herramienta superior en el diagnóstico y etapificación superior a la biopsia en nuestros pacientes.

Palabras clave: *Enfermedad de Hodgkin; Examen de la Médula Ósea; Supervivencia sin Progresión; Tomografía Computarizada por Tomografía de Emisión de Positrones.*

El Linfoma de Hodgkin (LH) es una enfermedad de peculiar biología y alta tasa de curación incluso en estadios avanzados. Dado que afecta principalmente a entre 15 y 35 años¹ se han hecho grandes esfuerzos para prevenir la toxicidad del tratamiento a corto y largo plazo. En los últimos años diversos estudios europeos y americanos han establecido estándares para el tratamiento, con participación minoritaria de población latinoamericana. Esto representa un desafío para nuestro país, haciendo imperativa la producción de datos para una adecuada implementación de políticas públicas. El PET CT se considera estándar para la etapificación y seguimiento de pacientes con LH, sin embargo, no está incorporado en las garantías de nuestro sistema de salud (Ley GES-AUGE) para etapificación. Por otro lado, su aplicación al seguimiento permite modificar el tratamiento de los pacientes logrando mejores respuestas y/o disminuyendo toxicidades². El objetivo de este artículo, entonces, es analizar la data de nuestro centro, con énfasis en el uso del PET CT y su aplicación siguiendo protocolos internacionales. Nos centraremos en la demografía, la etapificación diagnóstica y los resultados de nuestros pacientes.

Metodología

Para medir los objetivos trazados anteriormente, se llevó a cabo un estudio de Diseño Retrospectivo del tipo "Cohorte Retrospectiva". Se recopiló información de los mayores de 15 años con LH clásico entre enero de 2010 y diciembre de 2019. Se seleccionó aquellos diagnosticados y tratados completamente en nuestro centro, excluyéndose quienes fueron derivados a segundas líneas o trasplante.

Mediante la ficha electrónica se reunieron datos de demografía, clínica, etapificación, terapia y pronóstico. El seguimiento se realizó hasta la fecha de muerte o de último control con último

seguimiento en octubre de 2021.

El diagnóstico fue establecido por el equipo de anatomía patológica bajo características morfológicas e inmunohistoquímicas. Los pacientes fueron catalogados como etapas localizadas y avanzadas según Ann Arbor. Los pacientes con etapa localizada (I y II) fueron estratificados en riesgo favorable y desfavorable según EORTC. Los pacientes en etapa avanzada (III y IV) fueron estratificados por IPS. La respuesta del PET siguió la clasificación de lugano 2014 que considera respuestas metabólicas completas (PET-) al puntaje de Deauville de 1 a 3 y PET positivo (PET+) a los puntajes 4 y 5.

El estudio tuvo los siguientes objetivos: Conocer la demografía local, analizar el rendimiento de la etapificación con PET y/o Biopsia Medular, evaluar tasas de respuesta por PET interino (PETi) y PET de fin de tratamiento (PET EOT), evaluar sobrevida libre de progresión (SLP) y global (SG) según escalas de riesgos y según resultados del PET. Para estos últimos se decidió evaluar la omisión de bleomicina en pacientes con etapa avanzada tras PET interino (PETi) con respuesta metabólica completa (PETi-).

Se analizó SLP y SG con curvas de Kaplan-Meier. Para SG los pacientes que permanecieron vivos fueron censurados en la fecha del último control. La significancia estadística fue evaluada por *Log-Rank*, considerando $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el programa Prism 8.0.

Todos los pacientes consintieron según el formato institucional de consentimiento informado, tanto sus terapias como la posibilidad de analizar sus datos, guardando la confidencialidad.

Resultados

Demografía

Entre enero de 2010 y diciembre de 2019 se identificaron 107 pacientes con diagnóstico de

LH. veintidos fueron excluidos por haber recibido partes del tratamiento en otro centro (p ej. radioterapia o trasplante) y 3 por tener LH no clásico. De los 82 pacientes que cumplieron criterios de inclusión, 1 fue excluido de los análisis de sobrevida por recibir sólo cuidados paliativos. Este paciente, sin embargo, fue incluido para los análisis descriptivos. Los desenlaces de los pacientes fueron evaluados hasta agosto de 2021 con una mediana de seguimiento de 5,2 años (0,6 a 10,4 años).

De los 82 pacientes elegibles para análisis, la mediana de edad fue 35 años, con mayor incidencia entre 26 y 30 años (Figura 1). La razón de hombres a mujeres fue de 1,9:1. 39% presentó síntomas B al diagnóstico y 9,8% fueron VIH positivos (debut o antecedente). 54,9% debutó en etapa avanzada y, la variedad frecuente fue la esclerosis nodular (EN) (68,3%). La variedad EN también fue la más prevalente en VIH (6/8). No se pesquisó la variedad depleción linfocitaria en esta población.

Etapificación

Con respecto a la etapificación, el 82,9% contó con TAC de Tórax Abdomen y Pelvis (TAC TAP), 90,2% contó con un PET FDG al basal y 73,2% (60 pacientes) con TAC TAP y PET. En 89% se realizó Biopsia de Médula Ósea (BMO).

Para analizar el rendimiento del PET sobre el TAC se comparó sus resultados en una tabla (Figura 2A). La concordancia entre ambas técnicas fue de 76,7% y 16,7% de pacientes subieron de etapa con el PET. Para analizar el posible impacto de esto y considerando que una diferencia principal del tratamiento está determinada por la etapa (localizada o avanzada), se procedió a comparar los resultados de PET en pacientes estratificados como etapas I y II por TAC. De este grupo un 12,5% (4/32) pasó a etapas avanzadas al contar con un PET.

Para analizar el impacto de la etapificación con BMO, se comparó su rendimiento en pacientes etapificados por PET. El 64% de pacientes contó con BMO y PET, resultando los 3 pacientes con BMO positiva para LH (BMO+) también identificados por el PET. En contraste, de los 12 pacientes con médula ósea positiva por PET (PET MO+) sólo 3 fueron pesquisados mediante BMO. Ningún paciente con PET negativo para compromiso

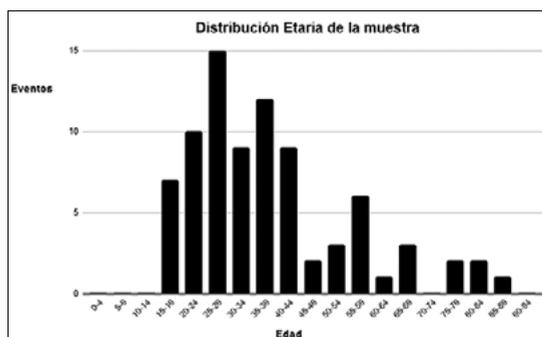


Figura 1. Distribución etaria del LH en la muestra de pacientes analizada.

de médula ósea al diagnóstico tuvo compromiso en la BMO (Figura 2B). Para determinar posteriormente, el impacto pronóstico se analizó la SLP de los pacientes con BMO+ versus los pacientes con BMO negativa, pero con PET MO+. La SLP a 5 años fue de 83,3% vs 66,7% respectivamente no alcanzando la significancia estadística (Figura 2C).

Tratamiento

Descartando al paciente que no recibió terapia, el 96,3% de los 81 pacientes fue tratado con esquema ABVD y sólo 2 con AVD. Ningún paciente recibió BEACOPP o escBEACOPP. En etapas localizadas la mediana de ciclos fue 4 y en avanzadas 6. 29,7% de pacientes en etapas localizadas fue consolidado con radioterapia.

El PETi fue realizado en 84% (58,8% entre el 2do y 3er ciclo y 35,3% entre el 3er y 4to ciclo). Se hizo PET EOT en 92,6%. Se logró respuesta metabólica completa en el 91,2% de PETi y en 86,7% de los PET EOT.

En el seguimiento se constató 22,2% de refractariedad primaria o recaída (por TAC o PET), siendo el 61,1% refractaria primaria o recaídas antes de los 12 meses, 11,1% recaídas entre el 1er y 2do año y 27,8% posteriores a 2 años.

La segunda línea más usada fue ICE seguido de GDP (n 12). De los 12 pacientes, 11 contaron con PET para evaluar respuesta y de estos un 54,5% logró respuesta completa. En total 9 pacientes (11,1%) de entre 18 y 59 años recibieron trasplante autólogo y 2 (2,5%) alogénico (18 y 21 años).

La SLP y SG a 5 años de toda la población

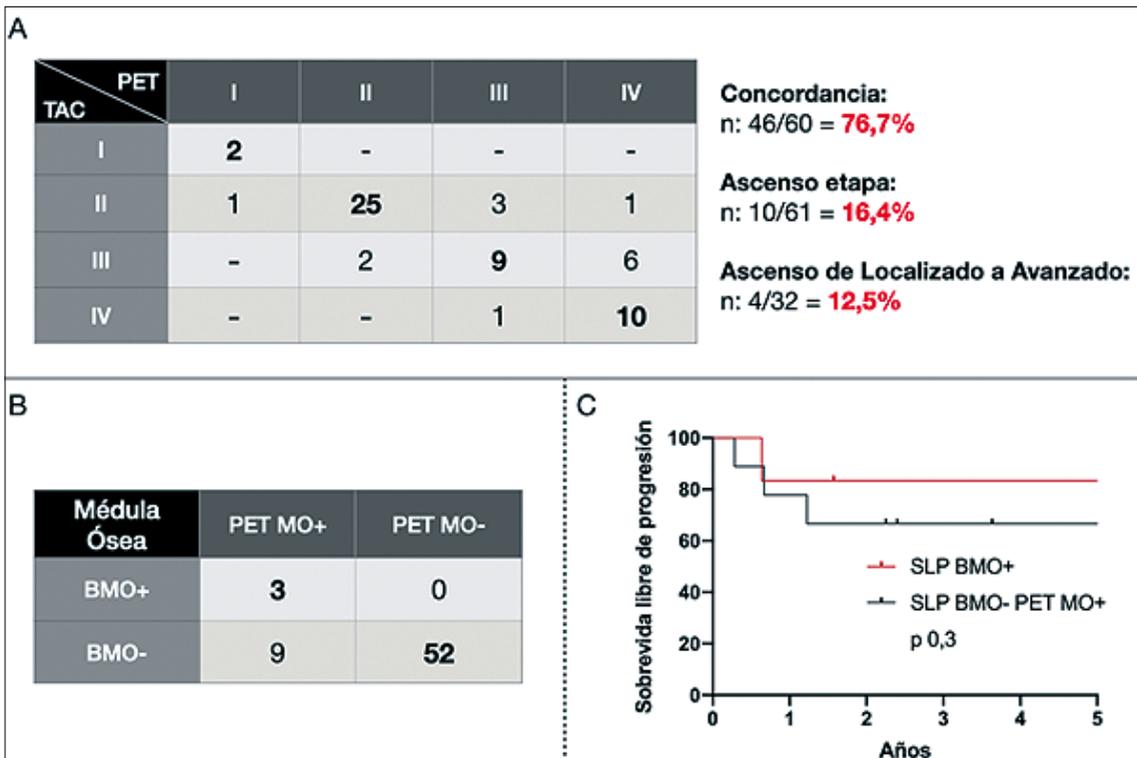


Figura 2. Rendimiento diagnóstico y correlación del PET CT vs la biopsia de médula ósea. *BMO: Biopsia de médula ósea

tratada fue de 76,6% y 90% respectivamente (el rango de recaídas fue entre 1 y 83 meses, aunque la mayoría ocurrió en los 2 primeros años del seguimiento) (Figura 3A). La SLP y SG a 5 años en etapas localizadas y avanzadas fue de 88,6% y 100% y de 66,4% y 81,9% respectivamente (Figura 3B). La SLP a 5 años según PETi fue de 77,4% en los PETi- y 33,3% en los PETi+ (Figura 3C).

Si bien había datos que sugerían la suspensión Bleomicina con PETi-, y esta práctica se estaba llevando a cabo en distintos centros, la publicación del estudio RATHL (año 2016), estandarizó su omisión en pacientes con LH avanzado y PETi-. Del total de pacientes con etapa avanzada y PETi-, 51,4% (18/35) de los pacientes continuó sin bleomicina. La SLP a 5 años de los pacientes con etapas avanzadas que continuaron o suspendieron bleomicina después de un PETi- no fue estadísticamente distinta (Figura 3E).

Al analizar poblaciones específicas se evidenció que en los 8 pacientes con VIH solo existió 1 recaída (12,5%). Al establecer un corte por edad la SLP a 5 años fue significativamente menor en la

población entre los 50 y 69 años en comparación a los menores de 40 (57,1% vs 81,2% p 0,025) (Figura 3D).

Discusión

Introducción epidemiológica

El año 2019, se publicó la serie más grande de LH en Chile, analizando los resultados de 915 pacientes tratados entre 1990 y 2014 bajo el programa nacional de Cáncer³. Nuestro análisis de 82 pacientes pretende aportar información relevante y original en áreas que no fueron indagadas en artículos previos.

Demografía

La población de nuestro estudio tiene un perfil etario similar a la serie de Cabrera et al, ambas con mediana de 35 años. La distribución etaria de nuestro estudio refrenda un patrón bimodal,

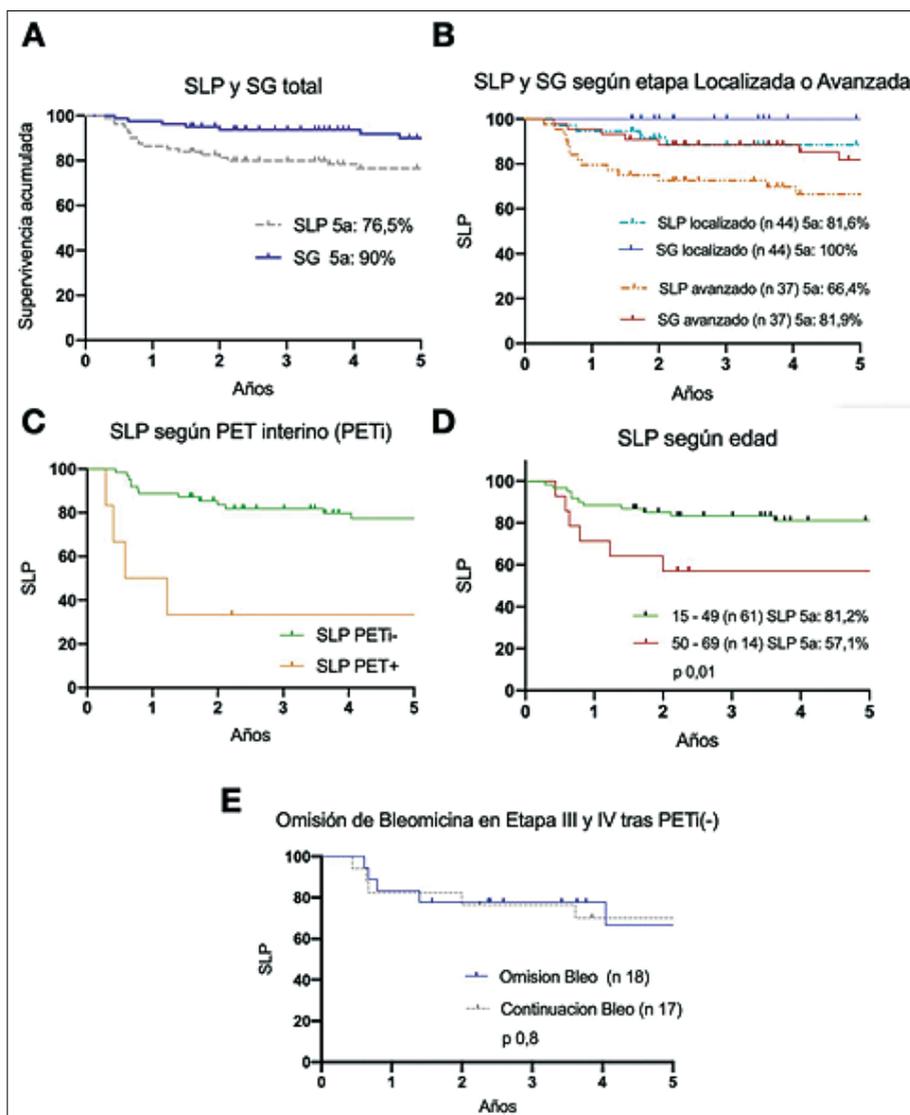


Figura 3. Desenlaces de la muestra analizada. *SLP: Sobrevida libre de progresión. *SG: Sobrevida global.

descrito previamente, con un pico más pequeño en la 6ta década de la vida⁴. La distribución por sexo, a diferencia de la serie mencionada, muestra un leve predominio masculino, que coincide con lo reportado internacionalmente⁵. La población VIH representó 9,8% del total.

Análisis de la etapificación y rol del PET CT

Un elemento central del estudio fue evaluar el papel del PET CT en la etapificación. El PET CT es considerado el estándar de oro en la etapifica-

ción del LH porque precisa la etapa con mejor rendimiento, puede evitar la BMO y sirve como base para el seguimiento imagenológico. El PET CT inicial no está incluido en la canasta GES de linfoma de nuestro país, lo que implica un esfuerzo adicional de los pacientes, demoras de terapia y eventuales errores en la etapificación. En nuestra población 90,2% tuvo un PET basal y 73,2% contó tanto con un TAC como PET, lo que permitió analizar el impacto de esta herramienta. Si bien la concordancia entre ambas técnicas fue 76,7%, lo más relevante es que 12,5% de los pacientes po-

dría ser erróneamente diagnosticado con etapas localizadas trayendo consigo un eventual subtratamiento (menos ciclos y mayor uso de radioterapia). Estos números coinciden con lo reportado en diversas series, donde se reporta además que el PET puede modificar la terapia hasta en 20% de los casos². La alta sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad en médula ósea es conocida hace varios años, pudiendo ahorrar el uso de BMO de rutina⁶. Nuestros hallazgos siguen esta misma línea y demuestran tanto por diagnóstico como por pronóstico que esta técnica puede ser evitada en los pacientes con LH etapificados con PET. El impacto de eliminar la BMO reduciría tiempos de espera al tratamiento, utilización de recursos, personal y efectos adversos en el paciente.

Análisis de respuesta y supervivencia

La respuesta del PETi- catalogada con puntaje Deauville de 1-3 de 91,2% es similar a lo reportado en otras series. La mayoritaria realización de este entre el segundo y tercer ciclo (58,8%) coincide con lo realizado comúnmente en los ensayos clínicos internacionales.

La SLP resulta similar a lo publicado por Cabrera et al, con SLP en estadios localizados y avanzados de 87,2 y 64,3 versus 88,6% y 66,4% en nuestro estudio. Esta concordancia probablemente radica en el uso común del esquema ABVD en poblaciones similares. La mejor SG en nuestros pacientes, similar al reporte estadounidense del NIH⁵, podría estar en contexto de mayores opciones de segunda y tercera línea como también a la amplia disponibilidad de trasplante autólogo y/o alogénico. No es descartable, sin embargo, que esta diferencia no tenga significado estadístico. Un hecho que llama la atención es la diferencia en SLP al comparar nuestros datos con series internacionales. Uno de los datos más recientes con quimioterapia ABVD puede obtenerse de la rama control del estudio ECHELON-1 con una SLP a 5 años de 75,3%⁷. Esta diferencia de 10 puntos porcentuales no parece ser explicada solamente por la población estudiada dado que la mediana de edad fue similar como también el porcentaje de población sobre 60 años. Este hallazgo, en consideración de que la quimioterapia fue la misma, invita a pensar en que pudiese existir aspectos de índole farmacogenómico que expliquen la dispa-

ridad del resultado.

El estudio randomizado RATHL, publicado en 2016 que demostró que suspender la bleomicina de lograr un PETi- no afectaba la respuesta ni el pronóstico⁸. Sin embargo, una de sus críticas fue la inclusión de 41,6% de pacientes etapa II de riesgo desfavorable. Por dicho motivo, analizamos nuestros resultados enfocándonos solamente en los estadios avanzados que lograron PETi-. Al cabo de 3 y 5 años no se evidenciaron diferencias significativas en sobrevida libre de progresión, evidenciando que, en nuestra cohorte, la omisión de bleomicina nuestra cohorte.

Análisis de poblaciones específicas

La población VIH+ ha sido excluida en varios ensayos, a pesar de la clara asociación con LH. En este trabajo, si bien la muestra es pequeña, se observó una tasa de recaídas al menos similar al del resto de la población estudiada. Esto ha sido reportado por varios grupos desde la introducción de las terapias antirretrovirales de alta intensidad⁹, incentivando a tratar estos pacientes con los mismos estándares que la población VIH negativa.

A pesar de ser un linfoma con altas tasas de curación esto no es parejo en para todas las edades. La clasificación EORTC para etapas localizadas y el IPS para etapas avanzadas asignan puntaje de riesgo por edad mayor a 50 y mayor a 45 respectivamente. En otros trabajos reportan además que los resultados en mayores de 60 años son significativamente inferiores a los jóvenes, con sobrevida libre de progresión a 5 años de 68 y 78% respectivamente⁹. Los motivos incluyen comorbilidades, toxicidades a tratamiento y variedades histológicas. En nuestro análisis y a pesar de excluir a los 7 pacientes sobre los 70 años, se evidenció una peor SLP en los pacientes entre 50-69 años.

Conclusión

El linfoma de Hodgkin, al igual que en todo el mundo, en Chile también es una causa importante de morbimortalidad por causa hemato-oncológica. En la serie expuesta se evidencia que los resultados obtenidos en un centro docente de nuestro país son comparables a lo reportado en la

literatura internacional con quimioterapia ABVD, aunque con resultados algo inferiores en los casos avanzados.

El PET CT mostró ser una herramienta fundamental en el diagnóstico y el seguimiento interino de los pacientes con Linfoma de Hodgkin, principalmente por su rol en la correcta etapificación (disminuyendo la subestadificación) y seguimiento (principalmente disminuyendo toxicidades). Por este motivo, se requiere hacer un esfuerzo por incluirlo en nuestras guías nacionales.

Referencias

1. Connors JM, Cozen W, Steidl: Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers* 6, 61 (2020). doi.org/10.1038/s41572-020-0189-6
2. Kanoun S, Rossi C, Casasnovas O: [18F]FDG-PET/CT in Hodgkin Lymphoma: Current Usefulness and Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2018;10(5):145. Published 2018 May 18. doi:10.3390/cancers10050145
3. Cabrera CME, Puga LB, Torres V. Evaluación del tratamiento de linfoma de Hodgkin con esquema ABVD en Chile [Treatment of Hodgkin lymphoma. Analysis of 915 patients]. *Rev Med Chile* 2019;147(4):437-443. doi:10.4067/S0034-98872019000400437
4. Brice P, De Kerviler E, Friedberg JW: Classical Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2021;398(10310):1518-1527. doi:10.1016/S0140-6736(20)32207-8
5. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma (2012-2018). Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>
6. Voltin CA, Goergen H, Baues C: Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18. *Ann Oncol*. 2018;29(9):1926-1931. doi:10.1093/annonc/mdy250
7. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Haematol*. 2022 Feb;9(2):e91]. *Lancet Haematol*. 2021;8(6):e410-e421. doi:10.1016/S2352-3026(21)00102-2
8. Johnson P, Federico M, Kirkwood A. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2419-2429. doi:10.1056/NEJMoa1510093
9. Besson C, Lancar R, Prevot S. High Risk Features Contrast With Favorable Outcomes in HIV-associated Hodgkin Lymphoma in the Modern cART Era, ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort. *Clin Infect Dis*. 2015;61(9):1469-1475. doi:10.1093/cid/civ627
10. Evens AM, Carter J, Loh KP. Management of older Hodgkin lymphoma patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):233-242. doi:10.1182/hematology.2019000028