

Tratamiento del Linfoma de Hodgkin adaptado al resultado del PET. Evidencias actuales y perspectivas futuras

PET-CT adapted therapy in Hodgkin Lymphoma. Present evidence and future perspectives.

Pavlovsky A

Centro de Hematología Pavlovsky
FUNDALEU
GATLA

astridp@intramed.net

Fecha de recepción: 31/05/2014
Fecha de aprobación: 15/06/2014



YO OPINO

HEMATOLOGÍA Volumen 18 nº 3: 234-239
Septiembre-Diciembre 2014

Palabras claves: Linfoma De Hodgkin
tratamiento adaptado al PET-TC

Keywords: Hodgkin Lymphoma-Pet Ct –
Adapted treatment.

El Linfoma de Hodgkin (HL) es una enfermedad curable, con una alta incidencia en pacientes jóvenes: luego de un tratamiento combinado de quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) más del 75% de los pacientes obtendrán una remisión completa (RC) con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) prolongada y supervivencia global (SG) a 5-10 años mayor al 75%. Sin embargo, en un 15-30% de los pacientes se observa enfermedad refractaria o recaídas y una proporción de estos pacientes eventualmente morirán de su LH⁽¹⁾.

La media de edad de presentación de esta enfermedad es de aproximadamente 33 años. En sobrevivientes de un LH existe un riesgo de desarrollo de toxicidad tardía relacionada al tratamiento. Pasados los 5-7 años en esta población de pacientes se empieza a observar una mayor incidencia de neoplasias secundarias y enfermedades cardiovasculares

ocasionalmente resultando en toxicidad letal. Un análisis retrospectivo de la causa de muerte 2733 pacientes con estadio I-IV de LH tratados en la Universidad de Stanford ha observado que por cada un paciente que muere de LH, uno muere por toxicidad tardía relacionada al tratamiento. Este mismo análisis retrospectivo fue realizado en la British Columbia Cancer Agency (BCCA), en Vancouver Canadá, en 924 pacientes pero todos con estadios I-II. Este grupo observo que por cada 1 paciente que muere a causa de LH 3 pacientes mueren de segundas neoplasias o enfermedad cardiovascular. (**Cuadro I**)

Estos resultados en supervivencia global van en decremento de los excelentes resultados logrando la erradicación de la enfermedad. Es por esto que estamos en necesidad de determinar cuáles son los pacientes

que pueden curarse con tratamientos abreviados y cuales requieren de tratamientos más intensivos.

Cuadro I

Causas de muerte en pts. con LH		
	Stanford Est I-IV n: 2733 941 muertes (34%)	BCC Estadios-I-II n: 924 160 muertes (17%)
LH	383 (41)	33 (21)
Segundas neoplasias	211 (22)	61 (38)
Ev. Cardiovascular	148 (16)	27 (17)
Ev. Respiratorios	41 (4)	10 (6)
Infección	3 (4)	4 (3)
Otras	112 (12)	11 (7)

} **1:1** } **1:3**

El estadio y localizaciones al diagnóstico, la presencia de síntomas B, masa Bulky, edad, datos de laboratorio y escalas pronósticas como el Puntaje Pronóstico Internacional (IPS) han sido los determinantes en la elección de la intensidad del tratamiento indicado.

Hace casi una década se introduce el uso del PET-TC como herramienta de evaluación temprana de la respuesta al tratamiento luego de quimioterapia. Varias publicaciones han demostrado la utilidad del PET-TC como un factor preciso e independiente de predictor de SLE y SG en pacientes con LH⁽²⁾.

El objetivo actual de distintos grupos cooperativos es desarrollar estrategias terapéuticas para mantener alta eficacia en el tratamiento e intentar reducir las posibilidades del sobre-tratamiento y potencialmente toxicidades tardías, incorporando el PET-TC como herramienta decisiva en el curso del tratamiento.

Los potenciales beneficios en la incorporación del PET-CT al tratamiento de LH es reducir la intensidad del mismo en respondedores rápidos considerados de tener bajo riesgo de fracaso al tratamiento e intensificar el tratamiento en aquellos en quienes la terapia inicial ha sido menos efectiva.

Varios protocolos de investigación clínica han explorado la seguridad en adaptar el tratamiento a esta modalidad de imágenes, luego de dos o tres ciclos de quimioterapia.

Tratamiento de LH adaptado al PET-TC en estadios localizados

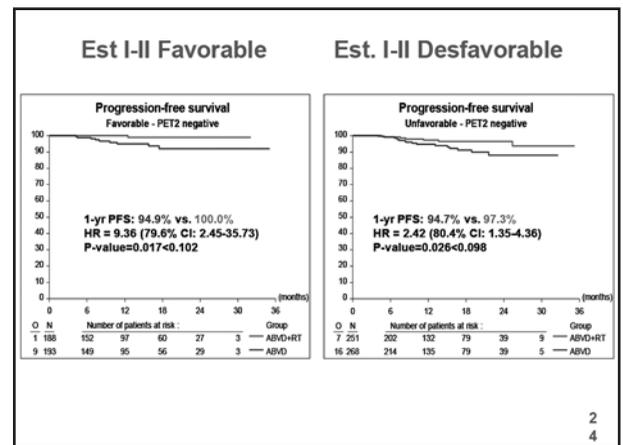
El grupo de pacientes que se presenta con estadios localizados y sin factores pronósticos desfavorables al diagnóstico, tiene una probabilidad de cura mayor

al 90% luego de un tratamiento combinado con quimio y radioterapia. Los eventos tardíos deterioran estos excelentes resultados en las curvas de supervivencia. Las complicaciones a largo plazo en el sitio de irradiación es la causa más frecuente de muerte en estos pacientes. Por esta razón, el sobre-tratamiento es una gran preocupación.

En Estadios localizados I-II los grupos cooperativos encaran el cuestionamiento de si un PET-TC negativo luego de 2 o 3 ciclos de ABVD es un marcador metabólico suficientemente potente para determinar erradicación de la enfermedad, haciendo seguro el evitar RT.

El grupo Europeo EORTC/Intergrupo inicio el protocolo HD 10 para estadios I-II favorable y desfavorable según criterios del EORTC. Luego de 2 ABVD los pacientes se randomizaron en una rama estándar que recibió terapia combinada con ABVD y RT y una rama experimental en la cual los pacientes con PET negativo continuaban únicamente con ABVD y sin RT y el grupo de PET-TC positivo intensificaba el tratamiento rotando a BEACOPP y RT.

Este protocolo estaba diseñado para la detección de no inferioridad entre ambos grupos. La SLP a un año resulto mayor de 94% en el grupo experimental sin RT tanto en los estadios favorables como desfavorables vs 100% en el grupo irradiado.



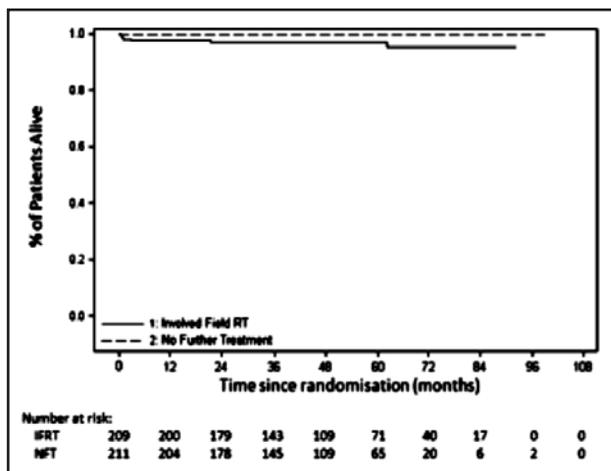
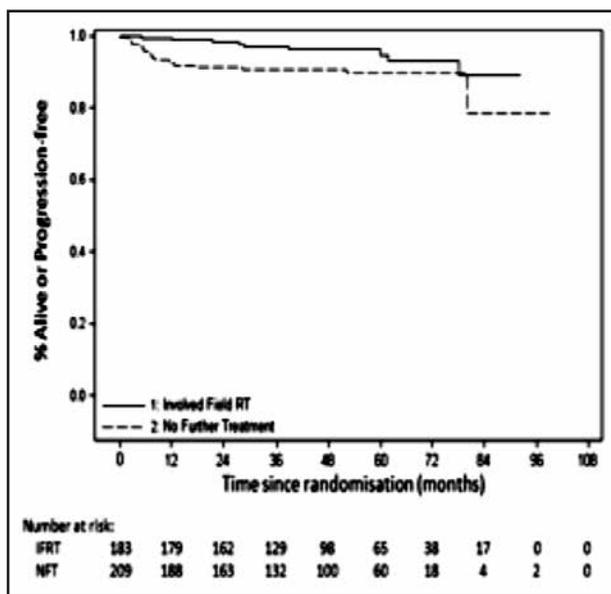
Debido al diseño de este protocolo y el objetivo de no inferioridad el grupo decidió considerarlo fútil y se suspendió la incorporación de pacientes tempranamente⁽³⁾.

Cabe destacar dos puntos al observar los resultados:

- 1) El pronóstico igualmente favorable en el grupo experiemntal sin RT, 94.5% de estos pacientes permanecieron en RC sin haber recibido RT.

2) La SLE similar en el grupo favorable vs desfavorable que lograron RC con PET-TC negativo, sugiriendo igual evolución en ambos grupos una vez logrado el PET negativo, a pesar de los factores de mal pronóstico considerados al diagnóstico

En el año 2005 el grupo Ingles liderado por el Dr. Radford inicio un protocolo similar (RAPID) pero se contemplaban *tolerar* un 7% de diferencia en SLE en la rama no irradiada a favor de poder evitar la RT. Pacientes con estadios I-II sin masa bulky recibieron 3 ciclos de ABVD y se realizaba luego PET-TC cuyos resultados eran evaluados por un comitee de revisión central. Pacientes con PET-TC negativo eran randomizados en RT vs fin del tratamiento (NFT). Con más de 600 pacientes los resultados interinos muestran una SLE a 3 años de 94% en el grupo sin RT vs 99% en el grupo con RT y SG a 3 años de 99% vs 97% a favor del grupo NO irradiado.



EL BCCA mostro sus resultados en 171 pacientes con estadios localizados con PET-TC negativo luego de 2 ABVD agregando 2 ciclos más y restringió la RT a solo 15% (31 pts) con PET positivo. Con esta modalidad más del 95% de los pacientes tienen SLE prolongada, potencialmente evitando complicaciones letales en la mayoría de los pacientes.

El grupo Aleman (GHSG) está en este momento incorporando pacientes en estadios I-II favorables y desfavorables a dos protocolos HD16 y HD17 respectivamente, randomizando los PET-TC negativos a RT vs NFT.

Todos los grupos han demostrado que más del 94% de los pacientes con LH localizado tiene un excelente pronostico sin la incorporación de la RT al esquema de primera línea

EL HD 10 y el RAPID mostraron resultados similares con conclusiones diferentes. La diferencia radica en la tolerancia a un porcentaje reducido de recaídas conociendo la posibilidad de salvataje (en casos solo agregando RT) y considerar la sobrevida global como factor más importante. Esta diferencia puede llegar a ser aceptada a favor de excelentes resultados en aproximadamente 95% de los pacientes que reciben ABVD sin RT. En aquellos pacientes que progresan luego de tratamiento con ABVD la RT como única modalidad en casos de LH localizado puede ser el tratamiento de rescate. Otros tratamientos también logran rescatar a este pequeño porcentaje de pacientes logrando una excelente SG.

De esta manera el PET -TC nos puede ayudar a seleccionar una población de pacientes en estadios I-II con bajo riesgo de recaída tratados solo con 3 ciclos de ABVD⁽⁴⁾.

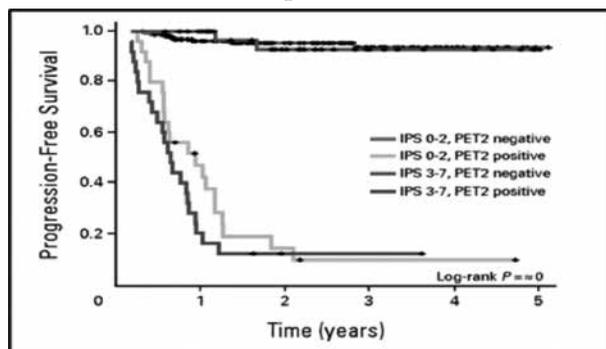
Mayor tiempo de seguimiento en SG es necesario para evaluar si este riesgo asumido al omitir la RT es aceptable a favor de evitar potenciales complicaciones relacionadas al tratamiento logrando una mayor SG.

Tratamiento de LH adaptado al PET en estadios Avanzados

En este grupo de pacientes de mayor riesgo, el tratamiento óptimo tiene como objetivo minimizar eventos adversos pero sobretodo maximizar la eficacia del mismo.

Un estudio realizado por el Grupo Italiano (Gallamini et al) en pacientes con LH en estadios avanza-

dos evaluó la SLP según el resultado de un PET-TC interino a partir del cual NO se modificaba tratamiento. Esta publicación concluyó que un PET-TC luego de 2 ABVD es un potente predictor de SLE en pacientes con LH en Estadios Avanzados y sobrepasa el valor pronóstico del IPS⁽⁵⁾. Así, el PET-TC emerge como herramienta importante en la decisión de tratamiento en estos pacientes.



En un estudio posterior este mismo grupo muestra que intensificando el tratamiento con BEACOPP en pacientes con PET-TC positivo luego de 2 ABVD mejora la SLE a 2 años comparándola con su control histórico tratados con ABVD x 6 y RT (12% vs 62%)⁽⁶⁾.

El HD15 del GHSG también en pts con estadios avanzados concluye que la omisión de la RT en pacientes con masa residual mayor a 2.5 cm por TAC y PET-TC negativo luego de BEACOPP es seguro, permitiendo seleccionar solo una minoría de pacientes irradiados⁽⁷⁾. Con el uso del PET-TC el GHSG redujo el uso de RT en pacientes con LH en estadios avanzados del 70% al 12% limitándolo solo a aquellos con PET-TC positivo posterior a un tratamiento intensivo con BEACOPP.

EL BCCA también incluyó 163 pacientes en estadios avanzados a un protocolo mostrando la seguridad de omitir la RT luego de ABVD x 6, en pacientes con masa residual PET negativa. La presencia de Enfermedad Bulky no fue un factor pronóstico desfavorable⁽⁸⁾.

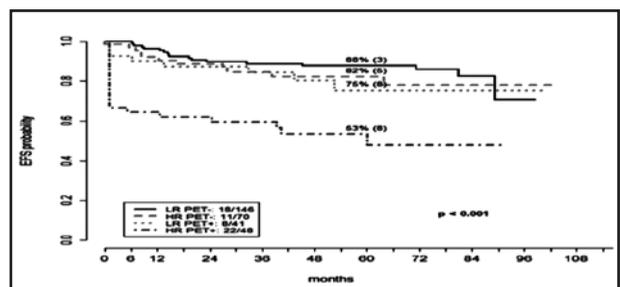
En la actualidad se siguen reclutando pacientes al protocolo RATHL que apunta a contestar, no solo si pacientes con PET-TC negativo luego de ABVD x 2, pueden omitir RT pero también si pueden de-escalar el tratamiento quimioterápico y continuar con AVD⁽⁹⁾.

EL HD18 del GHSG inicia tratamiento con BEACOPP esc y explora la seguridad de reducir el número de ciclos de este esquema y omitir la RT en

pacientes PET-TC negativo luego del segundo ciclo. Estos resultados no estarán disponibles hasta el año 2020.

Pacientes con PET-TC interino positivo son el grupo de mayor riesgo. Optimizar los resultados en este grupo es también otro desafío afrontado en distintos protocolos. La intensificación del tratamiento con BEACOPP, BEACOPP esc o tratamiento de salvataje tempranamente con altas dosis de quimioterapia y rescate con trasplante autólogo de células progenitoras son estrategias que están siendo evaluadas^(9,10,11).

El protocolo LH 05 del grupo cooperativo Argentino GATLA incorpora pacientes en todos los estadios de LH y finaliza el tratamiento luego de 3 ABVD en pacientes con PET-TC negativo. Con más de 350 pts reclutados y 305 pacientes evaluados con más de 55 meses de media de seguimiento la SLE es de 80% y SG de 95% a 3 años para todos los pacientes. En pacientes de estadios localizados y PET-TC negativo la SLE es de 88% y en pacientes con estadios Avanzados tratados con solo 3 ABVD y PET-TC negativo es de 82%.



- Estadios localizados con PET-TC negativo.
- - Estadios avanzados con PET-TC negativo
- Estadios localizados con PET-TC positivo
- • - Estadios avanzados con PET-TC positivo.

En un estudio de multivarianza el resultado del PET-CT luego de 3 ABVD es el factor pronóstico más importante para SLE.

En las dos curvas superiores se observa la SLE en pts con PET-TC negativo luego de 3 ABVD, tanto con estadios localizados como avanzados. En las dos curvas inferiores se observan pts con estadio localizados y avanzados con PET-TC negativo.

En este análisis de pacientes 3 ciclos de ABVD resulta un tratamiento adecuado para pacientes con PET-TC negativo luego de 3 ABVD.

En los resultados de los distintos grupos cooperativos, se observa que pts en estadios avanzados que

logran una respuesta temprana con PET-TC negativo tiene una SLE a 3 años cercana a 85% incluso en protocolos con quimioterapia abreviada o sin RT y de 55-65% en pts con PET-TC positivo a pesar de las diferentes estrategias de intensificación del tratamiento.

Tratamiento de LH adaptado al PET luego de 2-3 ABVD			
Gr. Coop	PET	Tratamiento	SLP 3 años
BCCA	-vo	ABVDx6	89%
	+vo	ABVDx6 +RT	55%
GITIL	-vo	ABVD x6 +/- RT	85%
	+vo	ABVD x2 + BEACOPP	65%
US Intergroup	-vo	AVBD x6	85% (1año)
	+vo	ABVD x2 BEACOPP	72% (1año)
FIL	-vo	ABVD x6 +/- RT	77%
	+vo	ABVD x2 ASCT/ALLO	61%
GATLA	-vo	ABVD x3	85%
	+vo	ABVD x6 + RT	59%

En el futuro esperamos poder mejorar el pronóstico de nuestros pacientes con LH mejorando el porcentaje de respondedores tempranos al tratamiento de primera línea tal vez incorporando nuevas drogas desde el diagnóstico y, detectando más precozmente a los no respondedores.

Hasta el momento el PET-TC es una herramienta que nos ayuda a seleccionar un grupo de pacientes en quienes puede ser seguro omitir la RT a expensas de reservar un tratamiento con esta modalidad o más intensivo en pacientes sin respuesta temprana.

En estadios avanzados el PET-TC ayuda a seleccionar un grupo que se beneficiaría de intensificar el tratamiento post ABVD o en quien podría evitar la RT post quimioterapia.

Estos resultados nos permiten plantearnos si en esta era de la incorporación del PET-TC a las decisiones en el tratamiento de pacientes con LH, los factores pronósticos tradicionales siguen siendo de utilidad. Mayor tiempo de seguimiento de diferentes protocolos bien diseñados nos permitirá decidir si un tratamiento personalizado, adaptado al resultado de un PET-TC interino, está asociado a beneficios en una supervivencia prolongada. Hasta entonces lo óptimo sería incorporar pacientes en protocolos de investigación clínica.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Bonadonna G, Viviani S, Bonfante V, Gianni AM, Valagussa P. Survival in Hodgkin's disease patients: report of 25 years of experience at the Milan cancer Institute. *Eur J Cancer*. 2005;41(7):998-1006.
- Hutchings M, Mikhael NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16(7):1160-1168.
- Interim analysis of EORTC/Intergroup H10 trial on early PET-scan driven treatment stage I/II HL. Andre MP. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012
- Radford J, O'Doherty M, Barrington S, Qian W, Popova B, Pettengl R. Results of the 3rd planned interim analysis of the UK NCRI RAPID Trial (Involved field radiotherapy versus no further treatment) in patients with clinical stage IA/IIA Hodgkin Lymphoma and a "negative" 18FDG-PETscan after 3 cycles of ABVD. 12-ICML 2013
- 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
- Gallamini A, Tarella C, Patti C, et al. Multi centre Clinical Study with early treatment intensification in high-risk Hodgkin Lymphoma (HL) patients with positive FDG-PET scan after two ABVD courses: -GITIL HD0607 study. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 4):O167.
- Engert A. Reduced intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012.
- Savage KJ, Connors JM, Klasa RJ, et al. The use of FDG-PET to guide consolidative radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with residual abnormalities on CT scan following ABVD chemotherapy. *J Clin Oncol*. 29:2011(Suppl):8034. ASCO 2011
- Fludeoxyglucose F 18-PET/CT imaging in assessing response to chemotherapy in patients with newly diagnosed stage II, stage III, or stage IV Hodgkin lymphoma (RATHL). 12-ICMI 2013
- Galamini A, HD0607 trial: interim analysis 2014.

11. Zinzani P, interim results of IIL-HD0801 on early salvage with high dose chemotherapy and stem cell transplantation in advanced stage Hodgkin Lymphoma patients with positive Positron Emission Tomography after two courses of chemotherapy. 12-ICMI 2013
12. Pavlovsky Astrid et al, PET-CT adapted therapy after 3 cycles of ABVD for all stages of Hodgkin Lymphoma. An interim analysis GATLA group. 12-ICMI 2013