

## ¿Es de utilidad realizar una PET-CT intermedia para guiar el tratamiento inicial de pacientes con linfoma de Hodgkin? Costo-beneficio en el mundo real

Gómez-De León A, Rivas-García PE, González-López EE, Medellín-Ramos B, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D

### Resumen

**OBJETIVO:** evaluar el costo-beneficio de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computada intermedia (PET-CTi) posterior al segundo o tercer ciclo de ABVD en linfoma de Hodgkin como modelo para aplicar en México y otros países en desarrollo.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio ambispectivo en el que se incluyeron pacientes con linfoma de Hodgkin, quienes posterior al segundo o tercer ciclo de ABVD se estudiaron mediante PET-CTi.

**RESULTADOS:** 20 pacientes se siguieron durante 25 meses. Al diagnóstico, el estadio Ann Arbor fue I-II en 70% de los casos, 35% manifestó síntomas B y un paciente tuvo masa *bulky* mediastinal. En 16 casos la PET-CTi fue negativa y en 4 fue positiva. Al final del tratamiento, los 16 pacientes con PET-CTi negativa continuaron en remisión completa, uno recayó posteriormente. Dos de cuatro pacientes con PET-CTi positivas tuvieron remisión completa, uno recayó posteriormente y los otros dos progresaron. La supervivencia libre de progresión de los pacientes con resultado negativo y positivo fue de 94 y 25%, respectivamente.

**CONCLUSIONES:** la PET-CTi permite predecir el pronóstico en cualquier estadio clínico. Nuestro análisis de costo-beneficio sugiere que es factible realizar una PET-CTi antes del cuarto ciclo de quimioterapia, a pesar de su costo elevado, ya que a la larga los costos se igualan. Esta estrategia es prometedora y debe reproducirse en nuestro país y en otros países en desarrollo.

**PALABRAS CLAVE:** linfoma de Hodgkin, PET-CT intermedia, costo-beneficio, ABVD.

Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

**Recibido:** septiembre 2016

**Aceptado:** enero 2017

### Correspondencia

Dr. David Gómez Almaguer  
dgomezalmaguer@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Gómez-De León A, Rivas-García PE, González-López EE, Medellín-Ramos B y col. ¿Es de utilidad realizar una PET-CT intermedia para guiar el tratamiento inicial de pacientes con linfoma de Hodgkin? Costo-beneficio en el mundo real. Rev Hematol Mex. 2017 enero;18(1):5-15.

Rev Hematol Mex. 2017 Jan;18(1):5-15.

## Is it useful to perform an interim PET-CT to guide the initial treatment of patients with Hodgkin's lymphoma? Cost-benefit in the real world.

Gómez-De León A, Rivas-García PE, González-López EE, Medellín-Ramos B, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D

### Abstract

**OBJECTIVE:** To evaluate the cost-effectiveness of performing an interim PET-CT (PET-CTi) after cycles 2-3 of ABVD in patients with Hodgkin's lymphoma, as a model for application in Mexico and other developing countries.

**MATERIAL AND METHOD:** An ambispective study was done including patients with Hodgkin's lymphoma who underwent PET-CTi.

**RESULTS:** A total of 20 patients were followed for 25 months. At diagnosis, Ann Arbor stage was I-II in 70%. Sixteen PET-CTi scans were negative and in complete remission; 4/20 were positive. At the end of treatment, patients with a negative PET-CTi were still in complete remission, one relapsed later. Two of the four PET-CTi-positive patients were in complete remission; one relapsed later, while the remainder had progressive disease. The progression-free survival of patients with negative and positive PET-CT was 94% and 25%, respectively.

**CONCLUSIONS:** PET-CTi is able to predict prognosis in any clinical stage. Our cost-effectiveness analysis suggests that it is feasible to perform an interim PET-CTi before the fourth cycle of ABVD despite its high cost, as eventually costs will balance. This is a promising strategy, which should be reproduced in Mexico and other developing countries.

**KEYWORDS:** Hodgkin's lymphoma; interim PET-CT; cost-effectiveness; ABVD

Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

### Correspondence

Dr. David Gómez Almaguer  
dgomezalmaguer@gmail.com

## ANTECEDENTES

Los pacientes con linfoma de Hodgkin tienen una de las mayores tasas de curación en la hematología oncológica; 80 a 90% de los pacientes logra supervivencia prolongada con tratamiento convencional.<sup>1</sup> La combinación

de doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD) con o sin radioterapia se considera generalmente la primera línea, con respuestas completas y duraderas en 75-92% de los casos.<sup>2,3</sup> El resultado del tratamiento está determinado por diversos factores de pronóstico que incluyen la edad del paciente, el estadio

clínico, la existencia de síntomas B, enfermedad extranodal o enfermedad *bulky*, así como algunos parámetros de laboratorio.<sup>4</sup> La evaluación inicial de la extensión de la enfermedad por medio de una tomografía axial computada (TAC), acompañada del examen físico y biopsia de médula ósea, fue la modalidad de imagen de elección previo al año 2000.<sup>5</sup> A diferencia de la TAC, la tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) permite detectar enfermedad metabólicamente activa en ganglios linfáticos de tamaño normal, además de infiltración medular, hepática y esplénica. Asimismo, se ha demostrado que la realización de una PET-FDG combinada con TAC (PET-CT) es capaz de determinar no sólo la extensión inicial de la enfermedad por medio de evaluación anatómica y metabólica en conjunto, además de su quimiosensibilidad y calidad de respuesta al final del tratamiento, con mejor sensibilidad y especificidad que la TAC o PET-FDG realizadas por separado.<sup>6,7</sup> Por tanto, desde 2007 la PET-CT se ha integrado en las recomendaciones para estadiaje y evaluación de respuesta en pacientes con linfoma de Hodgkin por el *International Working Group*, a pesar de tener un costo considerablemente más elevado que una TAC.<sup>8,9</sup>

En los últimos años, se ha establecido que una PET-CT antes del tercer o cuarto ciclo de ABVD –o PET-CT intermedia (PET-CTi)– puede predecir con seguridad la respuesta o falla del tratamiento, además de predecir la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.<sup>10-13</sup> De esta manera, los pacientes pueden estratificarse tempranamente, con el objetivo de eliminar toxicidad innecesaria en respondedores, o incrementar la intensidad del tratamiento en aquéllos con falta de respuesta y alto riesgo de progresión.<sup>14</sup> En México no existen estudios que integren la utilidad de la PET-CTi para dirigir la estrategia de tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin. Por esta razón nuestro grupo decidió realizar un estudio ambispectivo cuyo objetivo fue determinar la eficacia de este estudio

posterior al segundo o tercer ciclo de ABVD, con insistencia en los costos y su efecto a mediano plazo en nuestro medio.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte de pacientes, ambispectivo, realizado de diciembre de 2010 a enero de 2015, que incluyó pacientes tratados en el Servicio de Hematología de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años y sexos indistintos con diagnóstico definitivo de linfoma de Hodgkin determinado por biopsia, quienes recibieron el esquema convencional de quimioterapia ABVD, y posterior al segundo o tercer ciclo se realizaron una PET-CTi. En caso de pacientes estudiados de manera retrospectiva requirieron haber completado el tratamiento para poder ser incluidos en el estudio. La estadificación inicial se realizó por TAC de cuello, tórax y abdomen contrastado, además de biopsia de médula ósea en los pacientes con enfermedad avanzada, masa *bulky* o sospecha de daño. Se excluyeron las pacientes embarazadas, con infección por VIH, VHC, VHB o los tres. Previo a la captura de datos, nuestro estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación de nuestra Institución.

### Tratamiento

Todos los pacientes recibieron el esquema ABVD; en el caso de los pacientes estudiados de manera prospectiva con resultado negativo de la PET-CTi, si tenían estadio Ann Arbor temprano (I, II) se planeó administrar cuatro ciclos, si tenían estadio Ann Arbor avanzado (III, IV), o hallazgos de alto riesgo, incluyendo síntomas B, masa *bulky* mediastinal, se planeó administrar seis ciclos de ABVD, pero los últimos dos ciclos sin bleomicina (AVD). Respecto a los pacientes estudiados de manera prospectiva con resultado positivo de la PET-CTi, se planeó administrar seis

ciclos de ABVD completos, independientemente de su estadio Ann Arbor inicial. Ningún paciente se trató con radioterapia. En nuestra institución, al momento del estudio, un ciclo de ABVD tenía un costo de 4,123 pesos mexicanos y un ciclo de AVD (sin bleomicina) tenía un costo de 2,983 pesos mexicanos. El costo unitario de la PET-CT fue de 20,000 pesos mexicanos. Para el análisis no se tomaron en cuenta los costos potencialmente requeridos para consultas, estudios de laboratorio o los relacionados con complicaciones asociadas con el tratamiento o el curso de la enfermedad.

### PET-CT

Se realizó una PET-CTi con 18-fluorodesoxiglucosa aproximadamente dos semanas posteriores al segundo o tercer ciclo de ABVD y antes de la siguiente aplicación. La PET-CT para evaluación de respuesta se realizó por lo menos cuatro semanas posteriores al último ciclo de tratamiento. Se utilizó la escala de Deauville de cinco puntos<sup>15</sup> para interpretar el resultado como positivo (Deauville 3-5) o negativo (Deauville 1-2) y, con base en los criterios de Cheson,<sup>8,9</sup> se evaluó la respuesta en completa, parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad. La PET-CT se realizó en el servicio de Radiología de nuestra institución utilizando el modelo Discovery PET/CT 690 Elite, fabricado por General Electric Healthcare (Chicago, Illinois, Estados Unidos).

### Análisis estadístico

Para la descripción de los datos generales se utilizaron medidas de tendencia central. Se estudió la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global por medio del método de Kaplan-Meier y se compararon grupos mediante la prueba de log-rank. La supervivencia libre de progresión se definió como tiempo desde el diagnóstico hasta la primera evidencia de progresión o recaída. La supervivencia global se

definió como tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa, como se describió previamente.<sup>8</sup> La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) se obtuvieron mediante tablas de contingencia, tomando como referencia la presencia o ausencia de progresión ulterior. Los datos se analizaron utilizando el programa estadístico JMP 10.

## RESULTADOS

### Características iniciales

Se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, 15 estudiados de manera prospectiva y 5 de forma retrospectiva. Trece eran de sexo masculino y siete del femenino, con mediana de edad de 25 años (límites: 15-54). La mediana de seguimiento fue de 25 meses (límites: 7-49). Al diagnóstico, 70% de los pacientes tenían enfermedad limitada (estadios I/II). El estadio Ann Arbor más común fue el II en 45% (n=9), seguido del I y III, ambos con 5 pacientes (25%), mientras que un paciente tenía estadio IV. La mayor parte de los subtipos histológicos fueron de la variedad escleritis nodular (n=12; 60%), seguidos de celularidad mixta (n=6; 30%). El 35% de los pacientes tenía síntomas B al diagnóstico, 15% tenía esplenomegalia y sólo uno tenía una masa *bulky* mediastinal. El resto de las características iniciales de los pacientes se muestra en el Cuadro 1.

### Resultados de la PET-CT intermedia

Todos los pacientes recibieron el esquema AVBD, con mediana de cuatro ciclos administrados (límites: 3-6). El paciente con variedad linfocítica nodular recibió además rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) cada 21 días por seis ciclos. Se realizó la PET-CTi posterior al segundo ciclo en 17 pacientes y posterior al tercer ciclo en 3. Dieciséis pacientes se encontraron con PET-CTi negativa y en este

Cuadro 1. Características de los pacientes al diagnóstico

Variables	Núm. (%)
Edad en años, mediana	25.5 (límites: 15-54)
Sexo	
Masculino	13 (65)
Femenino	7 (35)
Variedad histológica	
Esclerosis nodular	12 (60)
Celularidad mixta	6 (30)
Rico en linfocitos	1 (5)
Nodular linfocítico	1 (5)
Estadio clínico	
I	5 (25)
II	9 (45)
III	5 (25)
IV	1 (5)
Síntomas B	7 (35)
Enfermedad <i>bulky</i>	1 (5)
Esplenomegalia	3 (15)
Total	20 (100)

grupo 12 (75%) tenían enfermedad limitada al diagnóstico. Cuatro pacientes tuvieron una PET-CTi con resultado positivo (50% de ellos tenían enfermedad avanzada al diagnóstico), de los que dos estaban en respuesta parcial, uno en enfermedad estable y uno en progresión de la enfermedad. De los resultados negativos, 10 pacientes completaron 4/4 ciclos de ABVD y seis completaron 6/6 ciclos planeados. De los pacientes con PET-CTi positiva, el paciente con progresión de la enfermedad, quien tenía enfermedad avanzada, recibió un esquema distinto de tratamiento, los otros tres pacientes completaron seis ciclos de ABVD, dos de ellos requirieron posteriormente un esquema terapéutico adicional.

#### Respuestas al final del tratamiento

Al final del tratamiento, los 16 pacientes con PET-CTi negativa continuaron en respuesta

completa. Sólo un paciente de este grupo, quien tenía masa *bulky* mediastinal al diagnóstico, tuvo recaída dos meses después. Este paciente recibió un nuevo esquema de inducción seguido de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y actualmente está en respuesta completa. En cuanto a los cuatro pacientes con PET-CTi positiva, dos lograron respuesta completa con ABVD (ambos tenían PET-CTi considerada respuesta parcial), uno de estos pacientes, quien padecía enfermedad limitada, tuvo recaída dos meses después de terminar su tratamiento. El otro paciente, quien padecía enfermedad avanzada, continúa en respuesta completa. El resto de los pacientes con PET-CTi positiva tuvieron progresión; un paciente con estadio avanzado actualmente está en respuesta parcial y el otro paciente con estadio inicial limitado falleció durante el esquema de rescate por sepsis. De esta manera, la PET-CTi fue capaz de predecir todos los casos de enfermedad primaria resistente. Al dividirlos de acuerdo con el estadio inicial, al final del seguimiento, 13 de 14 pacientes con estadios limitados continuaron en respuesta completa y en vigilancia (93%). Cinco de seis pacientes en estadio avanzado (83%) continúan en respuesta completa y uno en respuesta parcial. Las características de los pacientes con estadio avanzado se muestran en el Cuadro 2.

#### Análisis de supervivencia

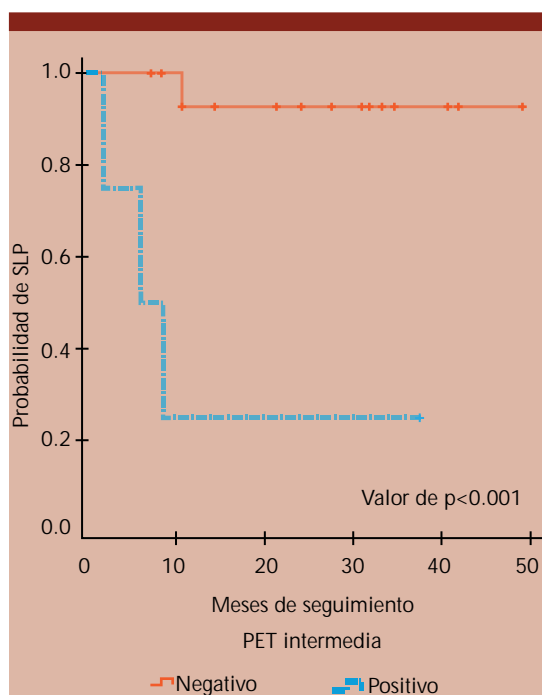
Se obtuvo una supervivencia libre de progresión a dos años de 78% con supervivencia global de 94%, la mediana no se alcanzó. La supervivencia libre de progresión a dos años de los pacientes con PET-CTi negativa fue de 93%; la de los pacientes con PET-CTi positiva fue de 25% (Figura 1). La mediana de tiempo a la progresión o recaída fue de 7.3 meses (límites: 1.9-10.7). La capacidad de la PET-CTi para predecir supervivencia libre de progresión a dos años tuvo sensibilidad de 75%, especificidad de 94%, valor predictivo positivo de 75% y valor predictivo negativo de 94%. La supervivencia

**Cuadro 2.** Características de los pacientes con estadios avanzados

Estadio	Variedad	PET-CTi	Quimioterapia	Respuesta final	Recaída/progresión	Supervivencia libre de progresión (meses)	Estado actual
IIIA	Esclerosis nodular	+ Remisión parcial	6 ABVD	Remisión completa	No	37	Remisión completa
IIIB	Esclerosis nodular	+ Progresión de la enfermedad	2 ABVD*	Remisión completa	Sí	-	Remisión parcial
IIIB	Esclerosis nodular	-	6 ABVD	Remisión completa	No	30	Remisión completa
IIIA	Esclerosis nodular	-	6 ABVD	Remisión completa	No	42	Remisión completa
IIIB	Celularidad mixta	-	6 ABVD	Remisión completa	No	27	Remisión completa
IVB	Celularidad mixta	-	6 ABVD	Remisión completa	No	33	Remisión completa

\*Esquema de inducción con IGEV y trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

PET-CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computada; PET-CTi: PET-CT intermedia; ABVD: doxorribicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.



**Figura 1.** Supervivencia libre de progresión (SLP) basada en la respuesta de la PET-CTi posterior a dos o tres ciclos de ABVD en 20 pacientes con linfoma de Hodgkin.

global de los pacientes con resultado negativo fue de 100% y de 75% en los pacientes con resultado positivo (Figura 2). La supervivencia libre de progresión de los pacientes con resultado intermedio negativo fue muy similar en ambos estadios (temprano y avanzado), estos últimos lograron una supervivencia libre de progresión de 100% a dos años (Figura 3).

### Análisis de costos

De los pacientes que obtuvieron un resultado negativo en la PET-CTi, 10 de 16 completaron cuatro ciclos de ABVD y 6 de 16 completaron seis ciclos, los últimos dos ciclos de estos pacientes fueron sin bleomicina. La mediana del costo de la quimioterapia fue de 16,492 pesos mexicanos (límites: 16,492-22,458). Al incluir el costo de la PET-CTi (20,000 pesos mexicanos), en promedio, un paciente gastó en el tratamiento de su enfermedad un total de 36,492 pesos mexicanos. De no realizarse la PET-CTi, el esquema de quimioterapia convencional consistió en seis a ocho ciclos de ABVD con un costo de

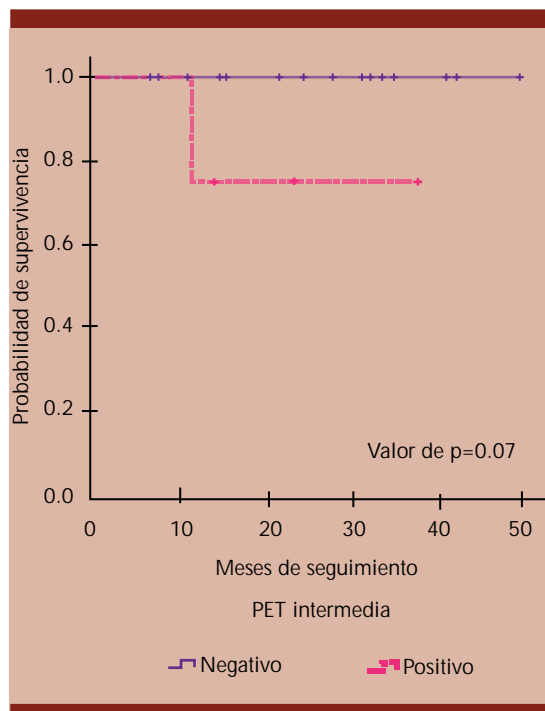


Figura 2. Supervivencia global basada en la respuesta de la PET-CTi posterior a dos o tres ciclos de ABVD en 20 pacientes con linfoma de Hodgkin.

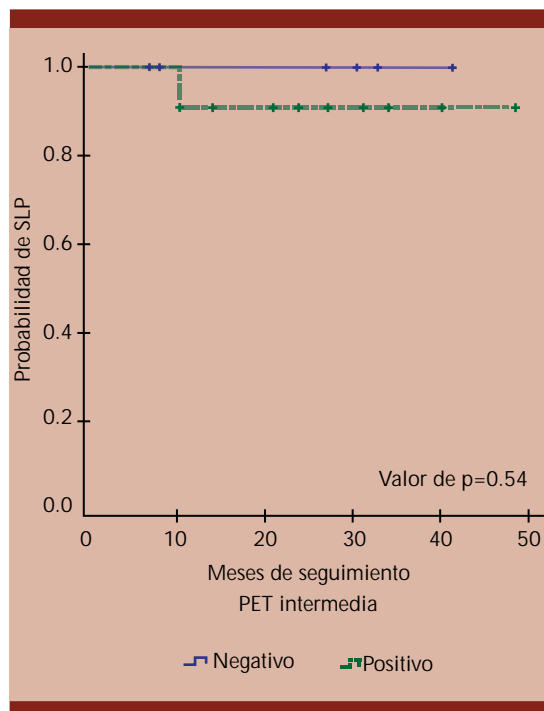


Figura 3. Supervivencia libre de progresión (SLP) a dos años en 20 pacientes con linfoma de Hodgkin y PET-CTi negativa con base en su estadio inicial.

24,738 a 32,984 pesos mexicanos para todos los pacientes.

## DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes con linfoma de Hodgkin en estadios tempranos alcanzará la curación. En años recientes, la atención se ha dirigido a utilizar la menor dosis de quimio-radioterapia posible, con el objetivo de minimizar efectos adversos tardíos, particularmente la aparición de segundas neoplasias.<sup>16</sup> De tal manera, se ha demostrado que al administrar un menor número de ciclos de ABVD que los seis ciclos diseñados originalmente –sin radioterapia– se obtienen resultados similares a largo plazo.<sup>3</sup> Asimismo, alrededor de 20-30% de pacientes con enfermedad avanzada o hallazgos de riesgo alto serán resistentes al tratamiento inicial o ten-

drán recaída; en estos pacientes la quimioterapia de rescate intensiva y el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos permiten alcanzar respuestas duraderas.<sup>17</sup> Hasta el momento, determinar la respuesta inicial al tratamiento con una PET-CTi es el mejor método para identificar este grupo de pacientes. Nuestros resultados son similares a la información publicada previamente en otros estudios observacionales acerca de la capacidad predictiva de esta modalidad de imagen, logrando una supervivencia libre de progresión mayor de 90% en pacientes con PET-CTi negativa *versus* menor de 30% en aquellos con PET-CTi positiva en todos los estadios ( $p < 0.001$ ), con valor predictivo negativo alto.<sup>10,11,18,19</sup>

Recientemente se publicaron los resultados de estudios de fase II y III diseñados para determinar la utilidad de realizar una estrategia terapéutica



adaptada a la respuesta de la PET-CTi (estrategia guiada por PET-CTi) comparada contra no modificar el tratamiento independientemente del resultado del estudio.<sup>20,21</sup> En el estudio EORTC/LYSA/FIL H10 los pacientes en estadios tempranos se dividieron en grupos de riesgo favorable (n=190) o desfavorable (n=260) de acuerdo con diversos factores de riesgo y posteriormente distribuidos al azar para recibir tratamiento convencional (ABVD + radioterapia) *versus* tratamiento dirigido por PET-CTi. Los pacientes del grupo con tratamiento dirigido por PET con resultado negativo recibieron dos o cuatro ciclos adicionales de ABVD según sus factores de riesgo. Los pacientes con PET positiva recibieron BEACOPP escalado y radioterapia. Con un año de seguimiento, los resultados preliminares mostraron supervivencia libre de progresión en pacientes PET-negativos de riesgo favorable de 95% en los tratados con sólo ABVD *vs* 100% en los tratados con radioterapia. En los pacientes del grupo desfavorable la supervivencia libre de progresión fue de 95 *vs* 97% en los tratados con BEACOPP y ABVD + radioterapia, respectivamente. Los autores concluyeron que ambos grupos tuvieron un excelente resultado a corto plazo; sin embargo, los pacientes con ABVD o BEACOPP sin radioterapia tienen más riesgo de recaída temprana comparados con los pacientes que recibieron radioterapia; sin embargo, con un seguimiento corto y sin diferencias en la supervivencia global.<sup>20</sup>

Asimismo, en el ensayo inglés RAPID se estudiaron 604 pacientes con linfoma de Hodgkin en estadio temprano (I-IIA), a 571 se les realizó una PET posterior a tres ciclos de ABVD; los pacientes con resultado negativo se distribuyeron al azar en dos grupos para determinar la utilidad de radiación local adicional. Se estudiaron 420 pacientes; 209 en el grupo de radioterapia y 211 en el grupo sin radioterapia. La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión a tres años en el grupo con radioterapia y en

el grupo sin tratamiento adicional fueron de 97 *vs* 99% y 95 *vs* 91%, respectivamente, sin obtener diferencia significativa al comparar ambos grupos. Los autores concluyeron que los pacientes con PET-CT negativa sin terapia de consolidación adicional tienen un excelente pronóstico; sin embargo, no lograron alcanzar la no-inferioridad.<sup>21</sup> Por último, recientemente se comunicaron los resultados iniciales del estudio estadounidense CALGB/Alliance 50604, que utilizó una estrategia guiada por PET-CTi al segundo ciclo en 164 pacientes con estadios tempranos sin masas *bulky*; los pacientes PET-CTi negativos completaron cuatro ciclos de ABVD sin radioterapia, los pacientes PET-positivos recibieron BEACOPP escalado + radioterapia. Se reportó una supervivencia libre de progresión a tres años de 92 y 66% en pacientes con PET-CT negativa y positiva, respectivamente, concluyendo que la administración de cuatro ciclos de ABVD sin radioterapia en pacientes PET-CT negativos es una excelente alternativa. Asimismo, concluyeron que el tratamiento más intensivo con BEACOPP escalado probablemente no mejore la supervivencia libre de progresión a tres años, como se pensó originalmente al compararse con ABVD; sin embargo, el estudio no contó con un grupo control.<sup>22</sup>

De manera similar, uno de nuestros objetivos fue disminuir el número de ciclos de quimioterapia si los pacientes tenían un estadio temprano y PET-CTi negativa; 10 pacientes lograron cumplir con estas características a los que sólo se les administraron cuatro ciclos de ABVD sin radioterapia. Casi todos los pacientes lograron mantener la remisión completa hasta su última valoración logrando una supervivencia global de 100% con supervivencia libre de progresión de 94% a dos años. El valor predictivo negativo del estudio de imagen realizado fue de 94%, con lo que podemos deducir que la PET-CTi negativa al segundo o tercer ciclo puede identificar a un subgrupo de pacientes con



un pronóstico excelente que probablemente no necesita radioterapia. Sólo un paciente con estadio limitado y PET-CTi negativa tuvo recaída dos meses posteriores a completar cuatro ciclos de ABVD. Requirió iniciar un nuevo esquema de inducción con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos logrando la remisión completa, éste fue el único paciente con masa *bulky* mediastinal al diagnóstico.

En cuanto a los pacientes con enfermedad avanzada y PET-CTi positiva, sólo uno de ellos tuvo progresión con el esquema ABVD, obteniendo un valor predictivo positivo bajo, como se ha demostrado en otros estudios de fase II.<sup>23,24</sup> El esquema BEACOPP escalado no ha demostrado incrementar la supervivencia global a largo plazo en pacientes con estadios avanzados cuando se prescribe de primera línea, aunque mejora la supervivencia libre de progresión con la desventaja de tener más efectos adversos.<sup>25,26</sup> Asimismo, la intensificación con este esquema en los pacientes con PET-CTi positiva no se ha comparado frente a frente con ABVD, aunque ha mostrado supervivencia libre de progresión de 64% en las PET-CTi positivas en un estudio de fase III sin brazo control, previamente considerado un subgrupo de mal pronóstico.<sup>27</sup> En consecuencia, este esquema no forma parte del tratamiento rutinario en nuestro centro. Recientemente se publicaron los resultados definitivos del estudio RATHL acerca del uso de una estrategia guiada por PET-CTi en pacientes con enfermedad avanzada, en el que 1,214 pacientes en estadio avanzado recibieron dos ciclos de ABVD seguidos de PET-CTi; aquéllos con resultado negativo se distribuyeron al azar a un grupo que continuó con ABVD *versus* un grupo en el que se eliminó la administración de bleomicina (ABVD), de manera similar a nuestro estudio y con desenlaces favorables; no se encontraron diferencias en la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia global a

tres años.<sup>28</sup> La mayor parte de los resultados de estos estudios no se han reproducido hasta el momento y debido a ello utilizar una estrategia guiada por PET-CTi para escalar o desescalar el tratamiento se considera controvertido.<sup>29-31</sup>

En México existen pocos estudios en los que se observe la utilidad de la PET-CT en la evaluación del esquema terapéutico en pacientes con linfoma de Hodgkin. En un estudio realizado en 40 pacientes por el Instituto Nacional de Cancerología de México se investigó la eficacia de la PET posterior a tres ciclos de ABVD en comparación con la TAC, sus conclusiones fueron que la PET tiene mayor valor pronóstico en comparación con la TAC, y que podría ayudar en la identificación de pacientes que pudieran beneficiarse con un cambio o modificación de su esquema terapéutico de manera temprana; sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, los autores no modificaron su esquema de tratamiento basados en el resultado de la PET.<sup>18</sup> Nuestro estudio tiene el defecto de contar con un número limitado de pacientes; sin embargo, la mayoría se estudiaron de manera prospectiva. Mediante el análisis de costos observamos que no existe una gran diferencia entre utilizar o no una estrategia guiada por PET-CTi; si tomamos la cifra superior del costo de la terapia convencional con ABVD (hasta ocho ciclos) y la comparamos con la media del costo del tratamiento en los pacientes que se realizaron la PET-CTi, incluir esta herramienta costó alrededor de 3,500 pesos mexicanos más por paciente incluido. El costo de realizar una PET-CT puede variar entre centros y ser, incluso, menor, según los recursos disponibles. Entre otras ventajas, estos pacientes cuentan con un estudio que demuestra si su enfermedad está avanzando o si respondió al tratamiento, además de la posibilidad de realizar modificaciones, con la consecuente disminución de toxicidad y costos potenciales no analizados, como consultas, transporte, medicamentos adicionales, entre otros.

## CONCLUSIÓN

La PET-CTi demostró ser una herramienta que tiene valor pronóstico considerable y ayuda a identificar a los pacientes que se benefician de un tratamiento menos intensivo. De igual manera, nuestro análisis de costo-beneficio sugiere que es factible realizar una PET-CTi antes del cuarto ciclo de quimioterapia, a pesar del costo aparentemente elevado, debido a que a la larga los costos se igualan. Es posible que en el futuro esta nueva estrategia pueda implementarse de manera rutinaria para poder ofrecer el mejor tratamiento, a un menor costo, minimizando los efectos adversos a corto y largo plazos.

## REFERENCIAS

1. Keller J, Carson KR. Risk-adapted strategies for the treatment of Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1519-30.
2. Chiesi T, Bellei M, Luminari S, Montanini A, et al. Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD *versus* Stanford V *versus* MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* 2011;29:4227-33.
3. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, et al. ABVD Alone *versus* radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 2012;366:399-408.
4. Cuccaro A, Bartolomei F, Cupelli E, Galli E, et al. Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6:e2014053.
5. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1244.
6. Kostakoglu L, Schoder H, Johnson JL, Hall NC, et al. Interim [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in stage I-II non-bulky Hodgkin lymphoma: would using combined positron emission tomography and computed tomography criteria better predict response than each test alone? *Leuk Lymphoma* 2012;53:2143-50.
7. Valls L, Badve C, Avril S, Herrman K, et al. FDG-PET imaging in hematological malignancies. *Blood Rev* 2016;DOI 10.1016/j.blre.2016.02.003.
8. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
9. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-68.
10. 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;16:1160-8.
11. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht 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;25:3746-52.
12. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2009;107:52-9.
13. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica* 2014;99:1107-13.
14. Gallamini A, Kostakoglu L. Interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: a compass for a safe navigation in clinical trials? *Blood* 2012;120:4913-20.
15. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571-8.
16. Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014:488-94.
17. Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. *Blood* 2016;127:DOI 10.1182/blood-2015-10-671826.
18. Altamirano J, Esparza JR, de la Garza Salazar J, Vera SR, et al. Staging, response to therapy, and restaging of lymphomas with 18F-FDG PET. *Arch Med Res* 2008;39:69-77.
19. Pophali P, Rybicki L, Fenner K, Jagadeesh D, et al. Bulky disease does not adversely affect overall survival in early stage Hodgkin lymphoma: role of interim PET and possible omission of radiotherapy in select patients. *ASH 2014 Annual Meeting Abstracts*. 2014;124:4428.
20. Raemaekers JMM, André MPE, Federico M, Girinsky T, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1188-94.
21. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:1598-1607.

22. Strauss DJ, Pitcher B, Kostakoglu L, Grecula JC, et al. Initial results of US Intergroup trial of response-adapted chemotherapy/radiation therapy based on PET for non-bulky stage I and II Hodgkin Lymphoma (HL) (CALGB/Alliance 50604). ASH Meeting Abstracts 2015;578 <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper79261.html>
23. Le Roux P, Gastinne T, Le Gouill S, Nowak E, et al. Prognostic value of interim FDG PET/CT in Hodgkin's lymphoma patients treated with interim response-adapted strategy: comparison of International Harmonization Project (IHP), Gallamini and London criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1064-71.
24. Avigdor A, Bulvik S, Levi I, Dann EJ, et al. Two cycles of escalated BEACOPP followed by four cycles of ABVD utilizing early-interim PET/CT scan is an effective regimen for advanced high-risk Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2010;21:126-32.
25. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:805-11.
26. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, et al. ABVD *versus* BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011;365:203-12.
27. Press OW, Li H, Schöder H, Strauss DJ, et al. US Intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol* 2016;34:2020-7.
28. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374:2419.
29. Adams HJ, Kwee TC. Controversies on the prognostic value of interim FDG-PET in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* 2016;97:491-498.
30. Adams HJ, Kwee TC. Hodgkin lymphoma: is there really a need for interim and end-of-treatment FDG-PET evaluations? *Br J Haematol* 2016; Dec 26 doi 10.1111/bjh.14495. E-pub.
31. Adams HJ, Kwee TC. Fact sheet about interim and end-of-treatment 18F-FDG PET/CT in lymphoma. *J Nucl Med* 2017 doi 10.2967/jnumed.116.187815. E-pub.