



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

Uso de PET-TC como indicador de riesgo de recaída/recidiva de la enfermedad en pacientes con linfoma de Hodgkin agresivo. Estudio retrospectivo de dos centros españoles.

**Alumno:** David Collado Martínez.

**Tutor:** Pascual Fernández Abellán.

Curso: 2016-2017

## RESUMEN

El linfoma de Hodgkin (LH) es una enfermedad curable que afecta a individuos jóvenes. Antiguamente se aplicaba un mismo tratamiento tóxico a todos los pacientes pero ahora se individualiza en función de sus características. Al igual que mejoran los tratamientos también lo hacen las técnicas para detectar pacientes de alto o bajo riesgo y así individualizar aún más el tratamiento.

El diagnóstico por imagen se quiere convertir en una herramienta fundamental para el detectar pacientes de alto riesgo. Se utiliza la tomografía computerizada (TC) pero presenta muchos falsos negativos en enfermedad de bajo volumen. Una alternativa importante es la tomografía por emisión de positrones (PET-TC).

En nuestra investigación queremos saber si el PET-TC puede determinar el estado de la enfermedad y si éste influye en la supervivencia libre de progresión (SLP). Un PET-TC negativo representa ausencia de enfermedad y positivo enfermedad activa.

Hemos realizado un estudio de cohortes retrospectivas de dos centros con un tamaño muestral relevante. Tras los análisis estadísticos, los pacientes con PET-TC positivo antes del trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos presentan una menor SLP que los pacientes con PET-TC negativo. Se relaciona el PET-TC positivo con una peor evolución de siendo éstos los pacientes de alto riesgo.

**Palabras clave:** Linfoma de Hodgkin, recaída tumoral, PET-TC, trasplante autólogo, progresión tumoral.

## ABSTRACT

Hodgkin Lymphoma (HL) affects young people but it can be cured. At the beginning they were treated with the same chemotherapy but it produced many side effects. Nowadays the treatment to HL is individualized. The new therapies are improving as well as the techniques to select the high or low risk patients.

Diagnostic imaging is a very useful tool to expose high-risk patients. The Computed Tomography (CT) is used for the diagnose of HL. It can present false positive results. The PET-TC is currently the most commonly used technique for diagnosis

In our study, we want to know if the PET-CT is usefull to evaluate the HL and if its results are associated with progression free survival (PFS). We considered that PET-CT negative links a patient without HL and a PET-CT positive links an active disease.

Our investigation project consists of a retrospective cohort study that includes patients from two hospitals. Analycing our results we can say that patients with a positive PET-CT before the autologous stem cell transplantation has worse PFS than patients with a negative PET- CT. As conclusion, a positive PET-CT is related to a worse evolution of the disease and could be considered as high-risk individuals.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma, disease relapse, PET-CT, autologous transplantation, disease progression.

## ÍNDICE

1. Resumen/Palabras clave: .....	1.
2. Abstract/Keywords: .....	2.
3. Índice: .....	3.
4. Introducción:.....	5.
a. Epidemiología: .....	5.
b. Clasificación: .....	5.
c. Factores de riesgo: .....	6.
d. Clínica: .....	7.
e. Diagnóstico: .....	7.
f. Anatomía Patológica: .....	8.
g. Estadificación tumoral: .....	9.
h. Factores pronósticos: .....	10.
i. Tratamiento: .....	11.
i. Primera línea: .....	12.
ii. Recaída.....	12.
iii. Trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos:.....	13.
iv. Peculiaridades del LH predominio linfocítico nodular: .....	13.
j. Secuelas del tratamiento del LH: .....	14.
i. Secuelas tras el TPH: .....	15.
k. PET-TC: .....	15.
5. Justificación del estudio:.....	17.
6. Hipótesis:.....	17.
a. Hipótesis conceptual: .....	17.
b. Hipótesis operativa: .....	18.
7. Objetivos: .....	18.
a. Objetivo general: .....	18.
b. Objetivo específico: .....	18.
c. Objetivos secundarios: .....	18.
8. Material y métodos: .....	19.
a. Diseño del estudio: .....	19.
b. Criterios de inclusión y exclusión: .....	20.
c. PET-TC y análisis de imágenes: .....	20.

d. Cálculo del tamaño muestral y definición de pérdidas: .....	21.
e. Muestreo: .....	21.
f. Variables del estudio: .....	22.
i. Variables demográficas: .....	22.
ii. Variables asociadas al LH: .....	22.
iii. Variables asociadas al tratamiento: .....	23.
iv. Variables asociadas al PET-TC: .....	23.
g. Procedimiento del estudio: .....	23.
9. Análisis de datos: .....	24.
a. Análisis univariante: .....	24.
b. Análisis bivariante: .....	25.
c. Análisis estratificado: .....	25.
10. Dificultades y limitaciones: .....	25.
11. Aspectos éticos: .....	26.
12. Plan de trabajo: .....	27.
a. Asignación y experiencia del equipo: .....	27.
13. Cronograma de actividades: .....	29.
14. Marco estratégico: .....	30.
a. Utilidad y aplicabilidad práctica de los resultados previsibles: .....	30.
b. Capacidad del proyecto de abordar los objetivos, prioridades enmarcadas en el reto Salud, cambio demográfico y bienestar de la Estrategia Española de Ciencia y de Tecnología y de Innovación: .....	31.
c. Plan de difusión: .....	31.
15. Medios disponibles para la realización del proyecto: .....	32.
16. Presupuesto: .....	32.
a. Gasto de personal: .....	33.
b. Gasto de ejecución: .....	33.
c. Gasto de viaje:.....	33.
d. Gasto global del estudio: .....	33.
17. Anexo: .....	35.
18. Bibliografía: .....	39.

## INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH) es una de las neoplasias que se consideran curables en el adulto <sup>1</sup>. Corresponden a un 0,6% de todos los tumores y dentro de los linfomas un 10% de los mismos. En Europa hay 2,4 casos cada 100000 habitantes <sup>2</sup>.

Los pacientes tienen una supervivencia libre de progresión superior al 80% a los 5 años y los que consiguen intervalos libre de progresión prolongados se consideran curados <sup>1</sup>. La tasa de recaídas es del 10-20 % en estadios iniciales (I-II) y del 30-40% en estadios avanzados (III-IV). Siempre que se sospeche una recaída tumoral es recomendable realizar una biopsia para saber si conserva las características iniciales de la enfermedad <sup>3</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

En países desarrollados tiene una distribución bimodal y con un pico de incidencia entorno a los 20 años y el otro entorno a los 65 años <sup>2,5</sup>. Es una patología más frecuente en varones excepto entre los 10-40 años donde afecta más a mujeres <sup>4,5</sup>. En países subdesarrollados afecta más a niños varones, desapareciendo el pico de incidencia entorno a los 20 años, pero el aumento de incidencia a los 65 años se mantiene <sup>2,5</sup>.

## CLASIFICACIÓN

El LH es una neoplasia generalmente de linfocitos B. Este tipo de tumor se caracteriza por estar formado por unas escasas células específicas llamadas células de Reed Stenberg (RS) rodeadas de un abundante estroma inflamatorio formado por linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos no tumorales <sup>2</sup>.

Este tipo de tumor está dividido en dos grupos y cinco subtipos según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) <sup>2,4,5</sup>:

- **LH clásico:** Se forman en el centro germinal del ganglio linfático. Se dividen en cuatro subtipos:
  - **LH tipo esclerosis nodular (54%):**

- Predominio en mujeres.
- Buen pronóstico.
- Diagnóstico en fases avanzadas (III-IV).
- Afectación mediastínica.
- **LH tipo celularidad mixta (16%):**
  - Predominio en hombres.
  - Pronóstico intermedio.
  - Diagnóstico en fases avanzadas (III-IV).
  - Afectación abdominal.
- **LH tipo predominio linfocítico (10%):**
  - Pacientes de edad avanzada.
  - Pronóstico muy bueno.
  - Diagnóstico en fases avanzadas (III-IV) y con esas recaídas.
  - Ausencia de eosinófilos y neutrófilos.
- **LH tipo depleción linfoide (1%):**
  - Asociado a inmunosupresión (VIH, VEB, etc).
  - Pronóstico malo.
  - Diagnóstico en fases avanzadas (III-IV).
  - Afectación abdominal.
- **LH de predominio linfocítico nodular (19%):** Se origina en ganglios periféricos. No tiene células RS si no células L y H o células “popcorn”. Algunos estudios consideran que es un Linfoma No Hodgkin (LNH) de bajo grado.
  - Gran número de recaídas.
  - Buen pronóstico.
  - Diagnóstico en fases iniciales.

## FACTORES DE RIESGO

El que haya variaciones de la distribución de la enfermedad en función del desarrollo industrial se sospecha a que puede deberse a las infecciones y contaminantes. Por ejemplo <sup>2,5</sup>:

- Mononuclueosis infecciosas por virus de Epstein Bar (EBV): Es útil en el diagnóstico diferencial de otros linfomas anaplásicos que son EBV -. Los que más frecuentemente se relacionan son el LH de celularidad mixta (70%) y LH rico

en linfocitos (40%). Si además asociamos a esta infección la infección por VIH se asocia con los subtipos de depleción linfocitaria y de celularidad mixta.

- Inmunosupresión: Trasplante, VIH, etc. Presentan un menor riesgo que en los LNH y aparece más tardíamente respecto a éstos (unos 5 años).
- Enfermedades autoinmunes.
- Tipaje HLA: HLA-1 aumenta el riesgo. HLA B5, B8 y B18 disminuyen el riesgo.
- Tabaquismo activo.
- Lactancia activa y la aspirina disminuyen el riesgo.

## CLÍNICA

El 70% de los pacientes debutan asintomáticos con una adenopatía periférica indolora o una masa mediastínica como hallazgo incidental en una radiografía de tórax <sup>2,4</sup>.

Unos síntomas específicos que no siempre aparecen y que empeoran el pronóstico son los síntomas B <sup>2,4</sup>:

- Fiebre vespertina.
- Sudores nocturnos.
- Pérdida no explicada de más del 10% del peso total en menos de 3 meses.

El prurito no se considera síntoma B y aparece en el 85% de los casos y en el 10-15% de los pacientes aparece como síntoma inicial. Otro síntoma característico aunque escasamente frecuente es la aparición de dolor adenopático a las pocas horas de ingerir alcohol <sup>2,4</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico de LH se deben cumplir los siguientes requisitos <sup>2,4,5,6</sup>:

- Anamnesis.
- Exploración física: El 60-80% de los pacientes tienen adenopatías cervicales o supraclaviculares. El 30% de los pacientes tienen esplenomegalia.
- Radiografía de tórax.

- Analítica completa: Hemograma, bioquímica, pruebas de función hepática, LDH, albúmina, VSG, proteína C reactiva, LDH.
- Test VIH, VHC y VHC.
- Tomografía Computerizada (TC).
- PET-TC: Precisión del 95%. No es obligatorio para el diagnóstico pero la ESMO aconseja su utilización para el estadiaje y evolución.
- Gammagrafía ósea: Realizar si presenta datos de osteolisis como el dolor óseo, aumento de la fosfatasa alcalina (FA) y/o calcio.
- Biopsia escisional: No se recomienda punción con aguja debido a que no se obtiene la arquitectura global del ganglio en cuestión. Esta información es vital para el diagnóstico.
- Biopsia y aspirado de Médula Ósea: No es necesario para los subtipo IA y IIA. Según la European Society of Medical Oncology (ESMO) no es necesario su realización si presenta captación patológica en el PET-TC.
- Pruebas de función cardíaca y pulmonar: Valorar el riesgo de complicaciones agudas por quimioterapia.
- Preservación de óvulos y espermatozoides: Realizar en pacientes jóvenes con deseo genético que vayan a someterse a tratamiento con poliquimioterapia y/o radioterapia.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

La anatomía patológica difiere en función de cada familia de LH:

- **LH clásico:** Células RS sobre entorno inflamatorio. Las células RS son células con abundante citoplasma basófilo, núcleo bilobulado doble o múltiple con dos o más nucléolos intensamente basófilos <sup>2</sup>. Su inmunohistoquímica es:
  - CD15+, CD30+ y ocasionalmente CD20+ y CD45+ <sup>6</sup>.
  - Otros marcadores menos frecuentes: PD-L1/PD-1 <sup>2</sup>.
- **LH tipo linfocítico-nodular:** Células L y H o células en “palomita”. Son células con núcleos polilobulados, nucléolos pequeños y periféricos sin halo perinucleolar <sup>2</sup>. Su inmunohistoquímica es:
  - CD15-, CD30-, CD20+, CD45+, CD79a+ <sup>5</sup>.

Estos linfomas presentan alteraciones genéticas por inestabilidad de cromosomas <sup>2</sup>:

- Alteración de 14q: El reordenamiento de Bcl-2. Traslocación t(14;18) es más rara.
- Alteración de 9p: La amplificación de 9p24.1 produce el aumento de PD-L1 y PD-L2 y es frecuente en el subtipo esclerosis nodular.

## ESTADIFICACIÓN TUMORAL

Debido a que el LH no tiene un comportamiento similar al de los tumores sólidos no usa los criterios de la escala TNM para su gradación. En 1974 surgió la clasificación de Ann Harbor que posteriormente se modificaron en 1988 con las modificaciones de Costwolds. La última novedad en la estadificación son la clasificación de Lugano que apareció en 2014. Esta última clasificación utiliza los criterios anteriores y le añade la enfermedad extranodal y la estadificación por PET-TC. La clasificación de Lugano aún no se utiliza en la práctica clínica habitual <sup>7</sup>.

Los criterios utilizados son la escala **Ann Arbor modificada según la clasificación de Cotswolds**. Tiene 4 escalas numéricas acompañadas de una letra <sup>4,7</sup>:

- **I:** Un sola región de ganglios linfáticos.
- **II:** Dos o más regiones linfáticas del mismo lado del diafragma.
- **III:** Afectación de regiones ganglionares o estructuras a ambos lados del diafragma.
  - 1: Hilio esplénico, celiacos o portales.
  - 2: Paraaórticos, hiliacos y mesentéricos.
- **IV:** Una o más regiones extraganglionares. Además se añade la letra E.

**Letras.** Aplicables a cualquier estado de la enfermedad:

- **A:** Ausencia de síntomas.
- **B:** Síntomas B. Fiebre >38°C, sudoración nocturna o pérdida >10% del peso corporal en los últimos 6 meses.
- **X:** Masa Bulky: Mediastínica >1/3 del diámetro transversal del tórax o masa ganglionar >10 cm.
- **E:** Una sola localización extraganglionar continua.
- **EC:** Estadio clínico.
- **PS:** Estadio anatomopatológico.

## FACTORES PRONÓSTICOS

Hay multitud de escalas que predicen el riesgo de recaída<sup>4,7</sup>. Las más usadas son:

INTERNATIONAL PRONOSTIC SCORE (IPS). En enfermedad avanzada<sup>4,7</sup>:

- Albumina en suero <4 g/dL.
- Hemoglobina < 10,5 g/dL.
- Genero masculino.
- Edad >45 años.
- Estadio IV.
- Leucocitos en sangre periférica >150000 células/microlitro.
- Linfocitos absolutos < 8% o < 600/microlitro.

Cada valor es un punto (escala 0 a 7). La supervivencia libre de progresión a 5 años según esta escala es: 0: 84%. 1: 77%. 2: 67%. 3: 60%. 4: 51%. >4: 42%.

Un estudio relacionó la escala IPS en pacientes con enfermedad avanzada (estadios III-IV) tras la administración de 6 ciclos de ABVD y obtuvo los siguientes intervalos libres de progresión (ILE) y supervivencia global (SG):

- 0: ILE: 88% y SG: 98%.
- 1: ILE: 84% y SG: 97%.
- 2: ILE: 80% y SG: 91%.
- 3: ILE: 74% y SG: 88%.
- 4: ILE: 67% y SG: 85%.
- >4: ILE: 62% y SG: 67%.

Otras escalas útiles se dividen en función de enfermedad localizada (estadios I-II) y enfermedad avanzada (III-IV). Estas escalas son:

ESCALA DE LA EUROPEAN ORGANIZATION FOR THE RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (EORTC). Enfermedad localizada<sup>4,7</sup>:

- Masa Bulky >3,5 cm (masa Bulky/diámetro torácico).
- Subtipo celularidad Mixta o Depleción linfocítica.

- VSG <50 mm estadio A y > 500 mm estadio B.
- > 50 años.
- > 3 líneas nodales afectas.

Con solo un factor de riesgo se consideran enfermedades de alto riesgo.

En los pacientes con recaída también tienen una escala para saber el pronóstico de su enfermedad. Esta escala la realizó el German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG)<sup>8</sup>. La escala es:

- Recaída antes del primer año.
- Estadio III o IV.
- Hb < 10,5 g/dL en mujeres o < 12,0 g/dL en varones

La supervivencia global a los 4 años del seguimiento se verán influenciados en función de la puntuación: 0 puntos = 83%, 1 punto = 66%, 2 puntos = 36% y 3 puntos = 27%.

## **TRATAMIENTO**

Inicialmente estos pacientes se sometían a tratamientos con poliquimioterapia de alta intensidad y radioterapia de campo amplio. Los esquemas iniciales en 1960 incluían el esquema MOPP (Mechloretramina, Vincristina, Procarbazina y Prednisona) padeciendo muchos efectos secundarios y altas tasas de mortalidad durante el tratamiento. La aparición del esquema ABVD fue una revolución en cuanto a la toxicidad. Este esquema era mucho menos emetógeno, producía mucha menos disfunción gonadal y menos tendencia a leucemias secundarias<sup>9,10,11</sup>.

Aunque están las guías clínicas que se actualizan constantemente, con el paso del tiempo se va optando por un tratamiento específico para cada tipo de paciente cuyo objetivo principal es el mínimo tratamiento para asegurar una tasa libre de progresión y supervivencia global prolongada. Para conseguir esto, se buscan técnicas que nos permitan seleccionar a pacientes de bajo riesgo de recaída<sup>5,9,10</sup>.

PRIMERA LÍNEA ( GUIA ESMO 2016):

- ESTADIO INICIAL <sup>6</sup>:
  - 4 ciclos de Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbacina (ABVD) + 30 Greys (Gy) de radioterapia externa (RTE).
  - Alternativa: 2 ciclos de Bleomicina, Etoposido, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbocina, Prednisona (BEACOPP), seguido de 2 ciclos de ABVD y 30 Gy RTE.
- LH ESTADIO AVANZADO <sup>6</sup>: < 60 años:
  - 6 u 8 ciclos de ABVD más RTE si hay masas mayores a 1,5 cm.
  - Alternativas: 6 ciclos BEACOPP más RTE si masas >2,5 cm captantes en PET.

LH EN RECAÍDA (GUIA ESMO 2016) <sup>6,12</sup>:

- Quimioterapia a altas dosis más trasplante autólogo de médula ósea. Los esquemas de quimioterapia son:
  - Dexametasona, Citarabina a altas dosis y Cisplatino (DHAP).
  - Ifosfamida, Gemcitabina y Vinorelbina (IGEV).
  - Ifosfamida, Carboplatino y Etoposido (ICE).
- En pacientes de alto riesgo: Trasplante autólogo de médula ósea en tándem.
- Recaída tras trasplante autólogo: No hay tratamiento de elección:
  - Minitrasplante alogénico en pacientes jóvenes con buen estado general.
  - Brentuximab vedotin si no son candidatos a trasplante alogénico.
- Recaídas múltiples: Una opción es la poliquimioterapia paliativa con Bendamustina o Gemcitabina en monoterapia.

En el metanálisis de *Adams et. al.* hacen una revisión del valor pronóstico del PET-TC pretrasplante autólogo en pacientes con LH en recaída. En este estudio se evidencia que los pacientes con esta prueba negativa presentan un mayor intervalo libre de progresión y supervivencia global. Aunque presenta resultados prometedores esta prueba tiene alta tasa de falsos positivos y negativos por lo que no se recomienda aún en la práctica clínica <sup>13</sup>.

### TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

Es una técnica ampliamente realizada en el LH. Una revisión sistemática de la Cochrane de 2013 se ha demostrado el aumento de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes que reciben trasplante autólogo de médula ósea respecto a quimioterapia tradicional<sup>3,14,15</sup>.

No todos los pacientes son candidatos al TPH. Los criterios de selección son:

- Edad: no es un factor.
- ECOG  $\leq 2$  o Karnofsky  $\geq 70$ .
- FEVI  $\geq 40\%$  (tratamiento con BEAM) o FEVI  $\geq 50\%$ .
- DLCO  $\geq 50\%$ .
- Ausencia de cirrosis.
- Buen soporte psicosocial.

Muchos estudios retrospectivos muestran que el estado de la enfermedad antes del trasplante es un marcador de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. En el estudio retrospectivo *Sureda et. al.* se objetivó que la respuesta libre de progresión a 5 años era: Pacientes sin enfermedad que entran a trasplante 63%, pacientes con enfermedad quimiosensible 37% y enfermedad quimioresistente 17%. El uso del PET-TC es útil para ver el estadio de la enfermedad antes del trasplante<sup>3,16</sup>.

### PECULIARIDADES DE LH PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR (ESMO 2016)<sup>6</sup>:

- Estadio IA: Tratamiento con RTE exclusivo (30 Gy).
- Recaída local: Uso de Rituximab en monoterapia.
- Contraindicado el uso de Brentuximab: Es un anticuerpo antiCD30 y es negativo en este tipo de linfomas.

En el estudio de Radford et al. se vió que los pacientes con LH estadios IA y IIA que presentaban PET-TC negativos tras 3 ciclos de ABVD no precisaban radioterapia de consolidación. Se vió mediante un ensayo clínico aleatorizado que la ausencia de radioterapia en estos pacientes no era inferior que dicho tratamiento<sup>9</sup>.

## SECUELAS DEL TRATAMIENTO DEL LH

El tratamiento del LH tiene muchos efectos secundarios. Alguno de ellos son los <sup>17,18</sup>:

- Tiroides: Hipotiroidismo tras RTE cervical (10-20%).
- Gastrointestinal: Síndrome emético en el 90% en el esquema ABVD.
- Neurológico:
  - Signo de Lhermitte: Dolor lacinante en la espalda y miembros inferiores por la radioterapia.
  - Mielopatía transversa.
  - Parestesias por Vinblastina.
- Pulmonar:
  - Neumonitis r dica: Fibrosis paramediast nica potenciada por el esquema MOPP.
  - Disminución de la capacidad pulmonar tras tratamiento con Bleomicina (no depende de la dosis).
- Cardiacas:
  - Pericarditis r dica (poco frecuente).
  - Disminución de la fracción de eyección por doxorubicina ( una dosis limitante de 300 mg/m<sup>2</sup>).
- Nefrol gico: Nefrosis lipoidea.
- Traumatológico: Necrosis avascular de cabeza femoral por dosis elevadas y prolongadas de corticoesteroides.
- Inmunodepresión celular: Infección por múltiples patógenos.
- Esplenectomía: Infecciones por microorganismos capsulados: Neumococo, Haemophilus y Salmonella.
- Neoplasias secundarias:
  - Leucemia aguda mieloide:
    - 2-10% de los pacientes tratados con: MOPP u otros alquilantes.
    - Aparece entre los 3-10 años tras tratamiento.
    - Pacientes con delección en el cromosoma 5 o 7 presentan más riesgo.
  - Linfoma No Hodgkin: Puede ser una evolución natural del linfoma de Hodgkin pero sobre todo en el tipo linfocítico nodular.

## SECUELAS TRAS EL TPH

El riesgo más importante es la aparición de síndrome mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda tras el TPH. La frecuencia es del 9-18% entre los 5 y 7 años tras el procedimiento aunque varía en función del tipo de linfoma de base y el tratamiento aplicado. Por otro lado, la aparición de tumores sólidos ocurre más en el trasplante alogénico (9%) y suelen aparecer antes (3-5 años). Otras secuelas son <sup>3,17</sup>.

- Cardíaca: Toxicidad cardíaca el 15%.
- Pulmonar: Toxicidad pulmonar el 15%.
- Infecciones: 13% de las infecciones.
- Hipogonadismo e infertilidad. En regímenes mielablativos suele ser permanente. Se produce pérdida del líbido, dispareunia, etc.
- Trastornos psicosociales.
- Xerostomía, queratoconjuntivis seca y cataratas. El 20% de los pacientes presentan esos defectos oculares.

Unas complicaciones propias del trasplante alogénico son:

- Síndrome de injerto contra huésped crónico. 22%.
- Miopatías escleróticas. Empeoran: Calcio, Vit D y Calcitonina.
- 29% muertes por el propio tumor entre el 2-5 % de los casos.
- 30% desarrollan una diabetes a los 2 años.

## **PET-TC**

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica diagnóstica que usa material radiactivo. Debido a la sensibilidad de la prueba podemos detectar patología cuando aún no son visibles en pruebas como el TC. Para mejorar esta prueba de imagen se superpone al TC denominándose PET-TC.

El radionúclido más usado es el fluorino-18 y se realiza en el ciclotrón. Su semivida es de 110 minutos y la reacción que se produce es: el 2-deoxy-D-glucosa se transforma en 2-(fluorino-18)fluoro-2-deoxy-glucosa (18F-FDG), se administra vía intravenosa modificándose intracelularmente a F-18 FDG-6-fosfato y degradándose a oxígeno-18 liberando un positrón

que es aniquilado por un electrón emitiendo dos fotones de 0,511 MeV en direcciones opuestas <sup>19</sup>.

Numerosos estudios han demostrado los beneficios del PET-TC sobre la supervivencia global en el LH. Hay estudios tras el primer, segundo o final de los ciclos de quimioterapia. Los pacientes con PET-TC negativo presentan mejor evolución que los pacientes con esta prueba positiva en el mismo momento <sup>3,15</sup>.

Tiene un factor pronóstico importante en pacientes con tratamiento quimioterápico intensivo del LH y LNH. El Subcomité de imagen del proyecto internacional de armonización en linfoma aprueba el uso del PET-TC pretratamiento en el LH por su avidéz hacia esta prueba aunque no hay consenso acerca de la utilidad de los resultados <sup>20</sup>.

El estudio prospectivo de Cremerius et al. cogió 24 pacientes con linfoma y le realizó FDG-PET: al diagnóstico, tras tres ciclos de quimioterapia de inducción, antes y después del trasplante autólogo. Los clasificó como respuesta metabólica completa, respuesta metabólica parcial (reducción del SUV 25%) y no respuesta. Los pacientes que no tuvieron respuesta al tratamiento quimioterápico en el PET posttrasplante tuvieron una supervivencia libre de progresión de 4 meses respecto a los 25 meses de las otras respuestas. ( $p=0,006$ ) <sup>20</sup>.

Según el estudio de Kobe et al. el PET-TC es útil para detectar recaídas precoces y mucho antes que el TC. Por cuestiones técnicas todavía no tiene tanta resolución como para detectar enfermedad mínima residual. Un PET-TC negativo suele dar una SLP > 12 meses <sup>1</sup>.

Muchos ensayos clínicos y artículos científicos han utilizado el PET-TC como una manera de desescalar tratamiento quimioterápico en pacientes con buena respuesta a la quimioterapia. Del mismo modo, ha servido para intensificar tratamiento en pacientes no respondedores. El PET-TC son más sensibles en prever respuesta que la escala IPS <sup>21</sup>.

Uno de los temas esenciales de la falta de aplicabilidad del PET-TC en la práctica clínica es la diversidad de resultados entre centros hospitalarios. Esto dificulta la realización de ensayos clínicos multicéntricos. Un intento para solventar este problema fue el ensayo clínico RATHL que buscaba una escala para comparar los resultados del PET-TC en el LH entre centros hospitalarios <sup>11,21</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

El linfoma de Hodgkin es una enfermedad con buen pronóstico comparada con el resto de enfermedades oncológicas. Hay numerosos estudios en estadios iniciales para detectar a pacientes de bajo riesgo subsidiarios a recibir un tratamiento de menor intensidad evitándose efectos secundarios de terapias que no les aportarían un beneficio relevante. Alguno de dichos estudios son el de Kobe C. et al.<sup>1</sup>, Sickinger M. et al.<sup>5</sup>, Radford J. et al.<sup>9</sup> y Raemaekers JMM et al.<sup>10</sup>. donde apuestan por el PET-TC en la detección de pacientes de bajo riesgo.

Los estudios en pacientes con enfermedad avanzada son mucho más escasos. Existen varias líneas de tratamiento pero no tienen tanta evidencia como en primera línea. En estos pacientes, aunque la supervivencia es menor, sigue siendo superior que el resto de tumores. Es importante en estos casos la detección de individuos de bajo riesgo que no serían candidatos a tratamientos fútiles.

En nuestro estudio observacional vamos a seleccionar a pacientes con enfermedad avanzada que presentan persistencia o recidiva de su LH tras la primera línea. Con una prueba de imagen, como es el PET-TC, pretendemos seleccionar a pacientes de bajo riesgo que presentarían una mayor supervivencia libre de progresión. Estos pacientes serían en un futuro subsidiarios de un menor tratamiento respecto a los pacientes de alto riesgo, por lo tanto, se evitarían toxicidades y efectos secundarios de terapias fútiles. Revisando la literatura apenas existen estudios de investigación. En el estudio de Adams HJA et al.<sup>13</sup> apuestan por el uso del PET-TC en estos pacientes como indicador de bajo y alto riesgo y en nuestro estudio también comprobaremos si en nuestro medio se llega a las mismas conclusiones.

## **HIPÓTESIS**

### **HIPÓTESIS CONCEPTUAL**

El PET-TC es útil para detectar a pacientes con linfoma de Hodgkin que van a presentar una mejor evolución de su enfermedad. Esta técnica sirve para detectar recaídas precoces que no

son evidentes con otras pruebas complementarias, por lo tanto, sirve para detectar antes a pacientes poco respondedores o de peor pronóstico.

## **HIPÓTESIS OPERATIVA**

Los pacientes con LH refractarios a primera línea con ABVD, que se van a someter a trasplante autólogo de médula ósea, que tienen un PET-TC positivo tienen menor supervivencia libre de progresión tras el trasplante que los mismos pacientes con PET-TC negativo.

## **OBJETIVO**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar si el PET-TC pretrasplante autólogo de precursores hematopoyéticos es un buen indicador para determinar un mayor riesgo de recaída del LH. Se pretende determinar si este procedimiento en dicho momento es útil para detectar a pacientes con LH más agresivo que serían los únicos candidatos a tratamiento posteriores para aumentar la supervivencia libre de progresión.

### **OBJETIVO ESPECÍFICO**

Determinar sobre una población de pacientes con LH con persistencia o recidiva de su enfermedad tras una primera línea de quimioterapia (esquema ABVD), diagnosticados entre el 1 de Julio de 2012 y el 31 de Julio del 2017 en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) y el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), presentan una menor supervivencia libre de progresión si tienen un PET-TC positivo antes del trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Determinar el porcentaje de pacientes que consiguen negativizar el PET tras el tratamiento de rescate.
- Observar si el tipo de quimioterapia de intensificación antes del trasplante autólogo influye en la respuesta.

- Detectar si la afectación extraganglionar influye en el pronóstico.
- Objetivar si hay diferencias en cuanto a la respuesta del LH entre pacientes refractarios al tratamiento y pacientes con recidiva.
- Cuantificar si el estadio tumoral antes del rescate influye en la supervivencia libre de progresión.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

El estudio consiste en un ensayo de cohortes retrospectivo realizado en dos centros hospitalarios españoles. Los pacientes procedían del servicio de Oncología Médica y de Hematología del HCUVA (Murcia) y del HGUA (Alicante).

Los pacientes debían presentar recaída o persistencia de la enfermedad de su LH tras una primer línea de poliquimioterapia según el esquema ABVD. Para considerarse recaída o refractariedad deberían presentar clínica compatible, prueba de imagen positiva (TC o PET-TC) y biopsia diagnóstica.

Los pacientes deberían haber sido sometidos a un esquema de poliquimioterapia de intensificación antes del trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos. Se permitía cualquier esquema aprobado en las guías clínicas:

- Dexametasona, Citarabina a altas dosis y Cisplatino (DHAP).
- Ifosfamida, Gemcitabina y Vinorelbina (IGEV).
- Ifosfamida, Carboplatino y Etoposido (ICE).

Tras el tratamiento de intensificación los pacientes se sometían a un PET-TC y en función del resultado los pacientes se dividían en dos grupos. Los pacientes con resultado positivo se clasificaban cohorte A y los que tenían el resultado negativo en la cohorte B.

Los pacientes debían realizarse el trasplante autólogo entre el 1 de Agosto de 2012 a 31 de Agosto de 2017. El periodo de seguimiento ocupa el mismo intervalo de tiempo. La recogida de datos se realizó obteniendo los datos de las historias clínicas impresas o digitales. Esta

tarea tuvo lugar entre el 1 de Marzo del 2017 al 31 de Agosto del 2017. Dicho estudio obtuvo la aprobación del Comité de Ética Médica del HCUVA.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Como criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes entre 18-65 años, diagnóstico de refractariedad o recidiva tras tratamiento con ABVD, cualquier estadio de Ann Harbor con variante de Cotswolds, cualquier tipo histológico de Linfoma de Hodgkin según la clasificación de la OMS, pacientes que cumplan criterios para la realización de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos, PET-TC realizado entre 60 y 120 días tras el último ciclo de quimioterapia de intensificación, realización del trasplante autólogo antes de los 12 meses siguientes al diagnóstico de recaída/recidiva.

Los criterios de exclusión son: pacientes con tratamiento de primera línea exclusivamente con radioterapia, infecciones activas antes de realizarse el PET-TC, pacientes con trasplante hematopoyético previo, pacientes inmunodeprimidos por cualquier circunstancia (trasplantados, VIH, SIDA, enfermedades hematológicas, etc), pacientes con otro tumor sincrónico, pacientes con otra patología hematológica grave concomitante.

## **PET-TC Y ANÁLISIS DE IMÁGENES**

Los pacientes procedentes de HCUVA se realizaron los PET-TC en dicho centro pero los pacientes del HGUA se realizaron los PET-TC en el Hospital Universitario del Vinalopó (HUV) y en la Hospital Clínica de Benidorm (HCB). Ambos servicios de medicina nuclear cumplían con los requisitos de European Association of Nuclear Medicine (EANM) para la realización de PET-TC. Aproximadamente 60 minutos después de la administración de 12-15 mCi de fluoro-deoxy-glucosa se tomaban las imágenes. Los pacientes debían estar 6 horas de ayuno antes del procedimiento y tener una glucemia < 200 mg/dL (medida por glucometer con sangre digital). Los parámetros de toma de imágenes fueron: 60 mAs, 120-140 kVp, cortes de 5 mm y respiración libre. Ambos centros usaban los criterios europeos de interpretación de PET-TC según EANM. Los resultados se expresaban e función de la escala basada en 5 niveles de Deauville.

## **CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL Y DEFINICIÓN DE PÉRDIDAS**

Para calcular el tamaño muestral necesario para que el estudio tenga una potencia necesaria hemos utilizado el programa EpiDAT 4.2 que es ampliamente utilizado en estos estudios. Observando la literatura vemos los pacientes con LH con enfermedad refractaria o recaída a la primera línea, que se someten a quimioterapia intensiva antes del trasplante autólogo, se realizan un PET-TC tras acabar dicha quimioterapia. El 80% de los pacientes con esta prueba negativa tiene un intervalo libre de progresión superior a 5 años. En cambio, los pacientes con esta prueba positiva tienen este intervalo inferior al 30% <sup>12</sup>.

Para que las conclusiones de nuestro estudio no se vean artefactada por errores aleatorios, nuestra muestra va a cumplir las siguientes características: La proporción de sujetos en nuestro debe ser de 2 sujetos en la cohorte B por cada sujeto de la cohorte A. La potencia será del 80% con un intervalo de confianza del 95%. Para cumplir con estos requisitos hemos realizado una muestra de 35 pacientes de los cuales 12 estarán en la cohorte A (PET-TC +) y 23 estarán en la cohorte B (PET-TC -).

El porcentaje de pérdidas del estudio es inferior al 0,001% por lo que las pérdidas son despreciables.

## **MUESTREO**

Los pacientes que se diagnosticaban de recaída o persistencia de la enfermedad tras la primera línea y que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ningún criterio de exclusión se seleccionaban para el estudio. En función del resultado del PET-TC se clasificaban en una cohorte u otra. Se realizó un muestreo no probabilístico consecutivo hasta tener el tamaño muestral adecuado. Se obtuvieron 35 pacientes, 12 en la cohorte A y 23 en la cohorte B. Una vez obtenido este tamaño muestral se suspendió definitivamente el reclutamiento.

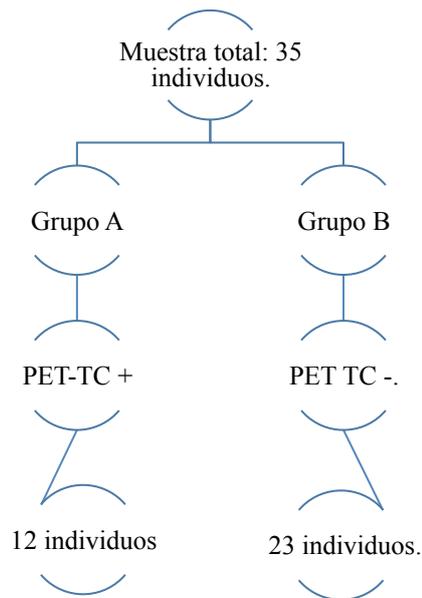


FIGURA 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

## VARIABLES DEL ESTUDIO

### VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

- **Código del sujeto:** Cuantitativa continua (1/35).
- **Edad:** Cuantitativa continua (18/65 años).
- **Sexo:** Cualitativa, nominal y dicotómica (hombre/mujer).
- **Fecha del Trasplante Autólogo de Médula Ósea:** Cuantitativa continua (fecha).

### VARIABLES DEL LINFOMA DE HODGKIN

- **Tipo de Linfoma de Hodgkin según la clasificación de la OMS:** Cualitativa, nominal y con 5 categorías (esclerosis nodular/celularidad mixta/rico en linfocitos/depleción linfocitaria/ linfocítico nodular).
- **Clasificación de Ann Arbor con modificación de Cotswolds a la recidiva:** Cualitativa, ordinal y con 4 categorías (I/II/III/IV).
- **Presencia de recaída o persistencia de la enfermedad:** Cualitativa, nominal y dicotómica (recaída/persistencia).
- **Afectación extranodal a la recaída/refractoriedad:** Cualitativa, nominal y dicotómica (si/no).

- **Síntomas B a la recaída/refractariedad:** Cualitativa, nominal y dicotómica (si/no).
- **Valor de lactato deshidrogenasa (LDH) a la recaída/ refractariedad:** Cuantitativa continua (0/1000).

#### VARIABLES DEL TRATAMIENTO

- **Esquema de poliquimioterapia de intensificación:** Cualitativa, nominal y con tres categorías (DHAP/IGEV/ICE).
- **Ciclos retrasados por toxicidad de la quimioterapia de intensificación:** Cualitativa, nominal y dicotómica (si/no).

#### VARIABLES DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN

- **Clasificación de Deauville:** Cualitativa, ordinal y con cinco categorías (I/II/III/IV/V).
- **PET-TC al diagnóstico:** Cualitativa, nominal y dicotómica (positivo/negativo).
- **Resultado del PET-TC antes del trasplante:** Cualitativa, nominal y dicotómica (positivo/negativo).
- **Fecha de recaída por TC tras el trasplante autólogo:** Cuantitativa continua (fecha).
- **Fecha de recaída por PET-TC tras el trasplante autólogo:** Cuantitativa continua (fecha).

### **PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO**

Los pacientes en los que se confirma una recaída o persistencia de enfermedad por clínica, analítica (elevación de LDH), pruebas de imagen (TC/PET-TC) y anatomía patológica (BAG/biopsia excisional), entre el 1 de Agosto de 2012 a 31 de Agosto de 2017, se plantea el trasplante autólogo de médula ósea. Los pacientes que cumplan los requisitos recibirán primero un tratamiento con quimioterapia de intensificación, después un PET-TC de evaluación y por último el trasplante autólogo.

En este punto comienza nuestra selección de pacientes. Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y no presentan ningún criterio de exclusión se seleccionarán para

nuestro estudio y se dividirán en dos cohortes en función del resultado del PET-TC. Una vez se obtenga el tamaño muestral suficiente se interrumpirá el reclutamiento.

Entre el 1 de Marzo y el 31 de Agosto del 2017 se recogerán los números de historia clínica de los pacientes, se obtendrán las historias (electrónicas y en papel) y se codificarán para mantener la anonimidad. Tras esto, se recogerán datos para cumplimentar todas las variables del estudio y se transcribirán a una base de datos.

Los datos del estudio se recogerán en un cuaderno de recogida de datos basado en un formulario de Google® (Anexo 1). Este formulario y la base de datos donde se almacena la información conjunta solo tendrán acceso los investigadores colaboradores.

## **ANÁLISIS DE DATOS**

Una vez obtenido todos los datos necesarios para la investigación se procede a su análisis. Para ello utilizamos el programa SPSS versión 23 de la marca IBM®. Se realizarán tres tipos de análisis: descriptivo, bivariante y multivariante.

### **ANÁLISIS DESCRIPTIVO O UNIVARIANTE**

El primer análisis que realizaremos será para describir la muestra. Mediante tablas, gráficos y resúmenes estadísticos describiremos las características más importantes de la población. Con esto detectaremos valores no habituales que puedan deberse a errores.

En el apartado de variables hemos visto que hay varios tipos. Las variables categóricas las describiremos por proporciones y tablas de frecuencias. El análisis de las variables continuas todo dependerá del test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de distribución simétrica se analizarán con la media y la desviación estándar. Por otro lado, las variables de distribución asimétrica con la mediana, rango, cuartiles y percentiles. Como medida de impacto, al ser un estudio de cohortes, usaremos el riesgo relativo. Por último, para extrapolar la descripción de nuestras variables a la población general utilizaremos un intervalo de confianza del 95% para expresar los datos.

## **ANÁLISIS BIVARIANTE**

En este tipo de análisis estadístico lo utilizaremos para valorar las relaciones entre las dos variables más relevantes de nuestro estudio. Comprobaremos si hay relación entre los resultados del PET-TC y la supervivencia libre de progresión. Al ser un estudio de supervivencia utilizaremos el test de Kaplan-Meier y la regresión de Cox.

## **ANÁLISIS ESTRATIFICADO**

En este análisis estadístico se crearán subgrupos para intentar controlar factores de confusión y modificadores del efecto. Se realizarán subgrupos donde estará presente la variable confusora y veremos el OR. En el caso de que se observen diferencias en el resultado podremos decir si hay factores modificadores del efecto o factores de confusión.

## **DIFICULTADES Y LIMITACIONES**

Vamos a realizar un estudio de cohortes retrospectivo, con bajo poder estadístico, que no va a aportar una evidencia científica notable. La ventaja de nuestro estudio es que puede dar pie a otros estudios de mayor poder estadístico para seleccionar pacientes con alto riesgo de recaída. En estos nuevos estudios se podría aplicar un tratamiento de mayor intensidad solo en este tipo de pacientes para evitar estas recaídas y así aumentar la supervivencia libre de progresión en estos pacientes.

Otras limitaciones relevantes son:

- El periodo de recogida de datos es adecuado aunque los investigadores no dejarán durante este tiempo la práctica asistencial a pesar de retribuirse el tiempo de investigación. El dejar la investigación a un segundo plano puede comprometer el cumplimiento de los plazos del estudio.
- No hay un espacio físico dedicado exclusivamente a dicha investigación. Los investigadores usarán sus despachos clínicos para realizar la investigación.
- El usar interpretaciones de PET-TC de dos centros diferentes compromete la comparación entre individuos. Los PET-TC tienen mucha variabilidad interobservador a la hora de interpretarlos aunque se utilicen escalas aprobadas a nivel europeo.

El papel del investigador principal es fundamental en este estudio. Este debe controlar los que los investigadores cumplan los plazos del estudio. Por lo tanto, con una labor activa las limitaciones mencionadas previamente no deben ser un inconveniente a la hora de realizar el estudio.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

A la hora de realizar el estudio hemos tenido en cuenta varios aspectos cara a los sujetos del mismo. Al ser un estudio retrospectivo no realizamos procedimientos que supongan un riesgo para el paciente. Tampoco realizamos intervenciones que modifiquen el diagnóstico, tratamiento o el curso de su enfermedad.

Un dato importante a tener en cuenta es la confidencialidad de datos y anonimidad de la identidad de los sujetos de estudio (Pto. 7, Art. 2, Cap. 1, Ley 41/2002). Se respeta esta ley realizando varios procedimientos. El primero de ellos es la codificación inmediata de los números de historia. Otro aspecto es que no se permiten copiar documentos donde aparezcan los datos personales de los sujetos de estudio. Por último, una vez utilizadas las historias clínicas se devolverán el mismo día a su archivo correspondiente y nunca se extraerán del recinto de investigación.

En nuestro estudio no realizamos consentimiento informado debido a que no es preciso según la ley 41/2002 del 14 de Noviembre. Podemos omitir esto por diferentes aspectos: No realizamos ninguna actuación sobre pacientes (Pto. 2, Cap. 1, Art. 2); los pacientes deben facilitar datos sobre su salud cuando son razones de interés público o asistencia sanitaria (Pto.5, Cap.1, Art. 2); los pacientes tienen derecho a prestar su consentimiento para cualquier procedimiento sobre los mismos (diagnóstico, pronóstico o terapéuticos) en la investigación clínica (Pto. 4, Cap. 4, Art. 8). En cuanto al último aspecto, no realizamos intervenciones sobre los pacientes, solo vamos a obtener datos de manera retrospectiva.

El estudio estará disponible en los servicios de Oncología Médica y Hematología accesible a todos los pacientes con LH que estén interesados en su lectura. Los facultativos responsables de dichos pacientes serán los encargados en explicar las dudas a los pacientes en la lectura del artículo.

Una vez realizado el protocolo del estudio con todos sus anexos se ha presentado en el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca consiguiendo su aprobación.

## **PLAN DE TRABAJO**

El trabajo de investigación comienza con la selección de pacientes que se han realizado el PET-TC de reevaluación tras el tratamiento con quimioterapia de intensificación de su LH en recaída o enfermedad refractaria tras primera línea. Estos pacientes se someten al cumplimiento de criterios de inclusión y determinar que no presentan ningún criterio de exclusión. Se realiza el muestreo no probabilístico consecutivo hasta obtener el tamaño muestral adecuado. Cuando se cumple dicho tamaño se procede a cerrar el reclutamiento y a la búsqueda de las historias clínicas de los pacientes seleccionados. Una vez se han obtenido se realiza la codificación con números aleatorios entre el 1 y el 35.

Entre el 1 de Marzo a 31 de Agosto de 2017 se procederá a seleccionar todos los datos relevantes de las historias clínicas y recogerlos en el formulario de recogida (Anexo 2). Todos los investigadores deberán dedicarle una media de 3 horas diarias de lunes a viernes al proyecto y éstas serán remuneradas económicamente. Entre el 1 de Septiembre y el 30 de Octubre se deberá realizar el análisis estadístico por los profesionales aportando los resultados al investigador principal el día que finalice el tiempo previsto. Una vez al mes habrá una reunión en el HCUVA de todo el equipo para evaluar el estado de la investigación y solventar los problemas que aparezcan. Una vez obtenidos los resultados del análisis estadístico se elaborarán las conclusiones y se escribirá el artículo que explique el proyecto de investigación.

## **ASIGNACIÓN DE TAREAS Y EXPERIENCIA DEL EQUIPO**

- Dr. José Luis Alonso Romero. Jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Será el investigador principal y se encargará de la coordinación del equipo y vigilar el cumplimiento de plazos de todos los investigadores.

- Dr. Antonio Rubio López. Facultativo especialista en Hematología y Hemoterapia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Investigador asociado encargado de coordinar los investigadores del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y el resto de colaboradores de este centro.
- Dr. Pascual Fernández Abellán. Jefe de Sección en el servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital General de Alicante. Investigador asociado encargado de coordinar los investigadores del Hospital General de Alicante y resto de colaboradores.
- Dra. M<sup>a</sup> Dolores Jiménez Lucas. Facultativo Especialista en Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Investigadora asociada encargada de la selección de pacientes y recogida de datos de los pacientes de su centro.
- Dr. David Collado Martínez. Residente en Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Investigador asociado encargado de la selección de pacientes y recogida de datos de los pacientes de su centro.
- Dra. Carmen Botella Prieto. Facultativo especialista en Hematología y Hemoterapia del Hospital General Universitario de Alicante. Investigadora asociada encargada de la selección de pacientes y recogida de datos de los pacientes de su centro.
- Dra. Itxiar Molina Pomares. Residente de Hematología y Hemoterapia del Hospital General Universitario de Alicante. Investigadora asociada encargada de la selección de pacientes y recogida de datos de los pacientes de su centro.
- Sra. Juana Fernández Pons. Técnico en Auxiliar de Enfermería y responsable de Archivo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Responsable de búsqueda y envío de historias clínicas a los investigadores colaboradores.
- Sr. Francisco Ríos Buendía. Técnico en Auxiliar de Enfermería y responsable de Archivo del Hospital General Universitario de Alicante. Responsable de búsqueda y envío de historias clínicas a los facultativos investigadores.
- Dra. María Lujan Pérez. Especialista en Estadística del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Encargada del análisis estadístico del estudio.
- Dr. José Martínez Galarza. Especialista en Estadística del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Encargado del análisis estadístico del estudio.

El Dr. José Luis Alonso Romero es oncólogo médico con más de 20 años de especialista y más de 10 años como Jefe de Servicio. Se formó en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid y actualmente es jefe de servicio en el Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca de

Murcia (hospital de referencia para toda la región de Murcia). Otros cargos asistenciales son: jefe de sección de la unidad de cáncer de mama, tumores ginecológicos y sarcomas y jefe de la sección de consejo genético. Es presidente del comité técnico de la Asociación Española Contra el Cáncer de Murcia.

El Dr. Alonso tiene una amplia carrera investigadora desde su formación como residente. Actualmente forma parte del Instituto Murciano de Investigación Biomédica como investigación asociado. Es director de tesis doctoral de numerosos doctores en la línea de Oncología Traslacional de la Universidad de Murcia. Forma parte activa en más de 41 ensayos clínicos fase II y fase III sobre farmacología experimental en Oncología Médica y se encuentra pendiente de iniciar ensayos clínicos fase I en los próximos meses.

El resto de investigadores colaboradores tienen experiencia en la investigación clínica. Entre ellos el profesor Pascual Fernández Abellán que es jefe de sección de Hematología y Hemoterapia del Hospital General Universitario de Alicante. El Dr. Fernández lleva 25 años de experiencia en esta especialidad y compagina su labor asistencial con la docente. Es profesor asociado en el grado de medicina y en el máster universitario de investigación clínica de la Universidad Miguel Hernández. Ambas tareas las compagina con su labor investigadora. El resto de investigadores también tienen experiencia en la investigación clínica con una experiencia que depende de su trayectoria profesional.

## CRONOGRAMA

ACTIVIDAD/TAREA	PERSONAS/ IMPLICADAS	TIEMPO EMPLEADO
<b>Elaboración de la estrategia de estudio, cuaderno de recogida de datos, pautas y protocolos a seguir.</b>	Dr. José Luis Alonso Romero. Dr. Antonio Rubio López Dr. Pascual Abellán Fernández.	1 de Enero de 2017 a 31 de Febrero de 2017.
<b>Selección de Pacientes.</b>	Dra. M <sup>a</sup> Dolores Jiménez Lucas. Dr. David Collado Martínez Dra. Carmen Botella Prieto. Dra. Itxiar Molina Pomares.	1 de Marzo de 2017 a 31 de Agosto de 2017.

ACTIVIDAD/TAREA	PERSONA/S IMPLICADAS	TIEMPO EMPLEADO
<b>Selección de Historias Clínicas</b>	Dra. M <sup>a</sup> Dolores Jiménez Lucas. Dr. David Collado Martínez Dra. Carmen Botella Prieto. Dra. Itxiar Molina Pomares.	1 de Marzo de 2017 a 31 de Agosto de 2017.
<b>Búsqueda y adquisición de historias clínicas</b>	Sra. Juana Fernández Pons. Sr. Francisco Ríos Buendía.	1 de Marzo de 2017 a 31 de Agosto de 2017.
<b>Selección de datos e introducción en base de datos</b>	Dra. M <sup>a</sup> Dolores Jiménez Lucas. Dr. David Collado Martínez Dra. Carmen Botella Prieto. Dra. Itxiar Molina Pomares.	1 de Marzo de 2017 a 31 de Agosto de 2017.
<b>Análisis estadístico.</b>	María Luján Pérez. José Martínez Galarza.	1 de Septiembre de 2017 a 31 de Octubre de 2017
<b>Comunicación de los resultados.</b>	Todos los colaboradores	1 de Noviembre de 2017 a 30 de Noviembre de 2017
<b>Reuniones mensuales.</b>	Todos los colaboradores	1 de Marzo de 2017 a 30 de Noviembre de 2017.

## MARCO ESTRATÉGICO

### UTILIDAD Y APLICABILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS PREVISIBLES

En los tumores asociados a la Oncología Médica el linfoma de Hodgkin es un tumor potencialmente curable. Antiguamente el tratamiento de estos tumores era muy agresivo condicionando a los pacientes a sufrir efectos secundarios graves durante toda su vida. Desde hace escasos años se estudia la forma de aplicar el menor tratamiento posible a estos pacientes siempre que se consiga un resultado eficaz en tasas de remisión y curación de la enfermedad. Todos estos avances se han conseguido con proyectos de investigación centrados en pacientes con tratamiento en la primera línea del tratamiento. Los proyectos y avances en pacientes con enfermedad avanzada son muy escasos a fecha de hoy.

En nuestro estudio queremos determinar si una prueba complementaria como el PET-TC, que últimamente va aumentando su uso en la patología oncológica, nos permite seleccionar a pacientes con LH de mayor riesgo que serían los únicos indicados para recibir una mayor intensidad de tratamiento. De esta manera conseguiríamos el objetivo indicado previamente: los pacientes de bajo riesgo no recibirán tratamientos que no les aporten beneficio y sí efectos no deseables.

Como conclusión, en nuestro estudio queremos determinar que los pacientes con PET-TC positivo antes del trasplante autólogo se asocian a un peor pronóstico. Solo éstos se beneficiarían de tratamientos de rescate dejando a los pacientes con PET-TC negativo (menor riesgo) libres de tratamientos fútiles para ellos y de toxicidades.

### **CAPACIDAD DEL PROYECTO DE ABORDAR LOS OBJETIVOS, PRIORIDADES ENMARCADAS EN EL RETO DE SALUD, CAMBIO DEMOGRÁFICO Y BIENESTAR DE LA ESTRATEGIA ESPAÑOLA DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE LA INNOVACIÓN.**

Esta estrategia tiene cuatro objetivos principales y nuestro estudio los aborda con varios aspectos. Nuestro estudio retrospectivo y de bajo poder estadístico crea la base para realizar nuevos estudios de mayor evidencia científica (ensayos clínicos) que pueden crear más programas de I-D-i. El hacer estudios de alta calidad científica hace que se creen proyectos de investigación de alta excelencia. También, el que sea un proyecto realizado en la región de Murcia y Comunidad Valenciana puede crear más proyectos nacionales que aumente el liderazgo de nuestro país en el sector científico. Por último, como se ha nombrado numerosas veces, es un proyecto que afecta a un reto global de la sociedad como mejorar el tratamiento de una patología grave, con altas tasas de curación y prolongación de la supervivencia en estadios no curables.

### **PLAN DE DIFUSIÓN**

La previsión realizada para este estudio es poder presentar las conclusiones en el Congreso Europeo de Oncología Médica y de Hematología (ESMO y EHA) y americano (ASCO y ASH) del año 2018 a modo de ponencia o comunicación oral. También se prevé realizar la

misma tarea en congresos más específicos de linfomas, medicina nuclear y trasplante de médula ósea.

En caso de que sea posible se prevé publicar la información en una revista de impacto de Oncología Médica, como Journal of Clinical Oncology (JCO), y de Hematología, como BLOOD.

### **MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO**

Para la realización de nuestro estudio vamos a contar con los siguientes recursos:

- Consultas Externas del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y del Hospital General Universitario de Alicante. Con el sistema informá donde emplearemos el sistema informático para la obtención de las y procesamiento de la información.
- Despachos médicos y sala de sesiones del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y del Hospital General Universitario de Alicante donde emplearemos el sistema informático para la obtención y procesamiento de la información.
- Archivos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y del Hospital General Universitario de Alicante donde obtendremos las historias en papel.
- Sala de estadística del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca donde los estadísticos realizarán el análisis de resultados de nuestro estudio.
- Instituto Murciano de Investigación Biométrica (IMIB) y Fundación para la Formación e Investigación Santiarias de la Región de Murcia (FFIS) que nos aportaría el soporte formativo y material necesario. Un ejemplo de esto discos duros para almacenar los datos de forma segura, material de impresión para rellenar documentos y consentimientos, etc.

### **PRESUPUESTO**

El presupuesto lo vamos a dividir en diferentes aspectos:

## **GASTOS DE PERSONAL**

Se prevé un contrato de investigación de duración determinada a todos los participantes en el proyecto de investigación de 15 horas semanales durante los meses que duren sus funciones:

- Facultativos especialistas: Contrato de 500 euros mensuales.
- Médicos internos residentes: No se remunerará económicamente por imposibilidad de realizar otro trabajo remunerado durante el periodo MIR.
- Estadísticos: Contrato de 325 euros mensuales.
- Auxiliares de enfermería: 250 euros mensuales.
- TOTAL: 33.600 euros.

## **GASTOS DE EJECUCIÓN:**

Aquí observamos dos tipos de gastos:

- Bienes invetariales: No se va a emplear ningún instrumento o máquina nueva en este estudio. Se van a usar los dispositivos necesarios de ambos centros hospitalarios.
- Material fungible: Impresión de documentos de envío, material bibliográfico, consentimientos y otros documentos necesarios. Reparación del la maquinaria usada durante la investigación. No se van a hacer determinaciones extras.
- TOTAL: 1.000 euros.

## **GASTOS DE VIAJE:**

Se preverá un pool económico para los congresos previstos y también gastos necesarios para la publicación de nuestro proyecto en revistas de impacto.

TOTAL previsto: 6.000 euros.

## **GASTO GLOBAL DEL ESTUDIO:**

TOTAL: 40600 euros.

TIPO DE GASTO	SUBTIPO	IMPORTE (€)
PERSONAL (contratos)	Facultativos: 3 x 12 meses, + 2 x 10 meses	3 contratos: 6000 2 contratos: 5000
	Estadísticos: 2 x 4 meses.	2 contratos: 1300
	Auxiliar de enfermería: 2 x 6 meses.	2 contratos: 1500
EJECUCIÓN	Inventariables	0
	Fungible	1000
VIAJES		6000
TOTAL		40600

Tabla 1. Desglose del presupuesto del estudio



## ANEXO

PREGUNTAS	RESPUESTAS
<p><b>Uso de PET-TC como indicador de riesgo de recaída/recidiva de la enfermedad en pacientes con linfoma de Hodgkin agresivo. Estudio retrospectivo de dos centros españoles.</b></p>	
<p>FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS.</p>	
<p>Código del sujeto</p> <p><input type="radio"/> 1</p> <p><input type="radio"/> 2</p> <p><input type="radio"/> 3</p> <p><input type="radio"/> 4</p> <p><input type="radio"/> 5</p>	



**Edad**

- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- Otra...

**Sexo**

- Hombre
- Mujer

**Tipo de Linfoma de Hodgkin según la clasificación de la OMS**

- Esclerosis nodular
- Celularidad Mixta
- Rico en linfocitos
- depleción linfocitaria
- linfocítico nodular

**Clasificación de Ann Arbor con modificación de Cotswolds a la recidiva**

- I
- II
- III
- IV

**Presencia de recaída o persistencia de la enfermedad**

- Recaída
- Persistencia

**Afectación extranodal a la recaída**

- Sí
- No

Síntomas B a la recaída

Sí

No

Valor de la LDH a la recaída/refractariedad

0

1

2

3

4

5

Esquema de poliquimioterapia de intensificación

DHAP

ICEV

ICE

Ciclos retrasados por toxicidad de la quimioterapia de intensificación

Sí

No

Clasificación de Deauville

I

II

III

IV

V

Resultado del PET-TC antes del trasplante

Positivo

Negativo

**Fecha de recaída por TC tras el trasplante autólogo**

Mes, día, año 

**Fecha de recaída por PET-TC tras el trasplante autólogo**

Mes, día, año 

ANEXO 1: Formulario de recogida de datos.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Kobe C., Dietlein M., Franklin J., Markova J., Lohri A., Amthauer H., et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. Nov 2008. 10. 3989-3994.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116:3724.
3. Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51:521.
4. Sureda A., Pavlovsky S., Sanz M.A., Carreras E. *Manual Práctico de Hematología Clínica*. 2ª edición. Editorial Antares. Edición 2005. 4.15(277-286).
5. Sickinger M, von Tresckow B, Kobe C, Engert A, Borchmann P, Skoetz N. Terapia de emisión de positrones adaptada por tomografía para el tratamiento de primera línea de pacientes con linfoma de Hodgkin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 Issue 1. Art. No.: CD010533.
6. Eichenauer D.A., Engert A., André M., Federico M., Illidge T., Hutchings M., et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 3): i70-5.
7. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, 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.
8. LaCasce A.S., Canellos G.P., Freedman A.S., Rosmarin A.G. Treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Wolters Kluwer*. Jun 2017.
9. Radford J., Illidge T., Counsell N., Hancock B., Pettengell R., Johnson P., et al. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 272;17. Abril 23, 2015.
10. Raemaekers, JMM; André, MPE; Federico, M; 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 randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1188-94.

11. Gentzler R.D., Events A.M., Rademaker A.W., Weitner B.B., Mittal B.B., Dillehay G.L et al. F-18 FDG-PET predicts outcomes for patients receiving total lymphoid irradiation and autologous blood stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology*, 2014, 165, 793-800.
12. Moskowitz, C. H. et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 119, 1665–1670 (2012).
13. Adams H.J.A., Kwee T.C. Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* (2016) 95: 695-706.
14. Rancea M., Monsef I., Von Tresckow B., et. al. High-Dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;: CD009411.
15. Ulaner G.A., Goldman D.A., Sauter C.S., Migliacci J., Lillestein J., Gönen M., et al. Prognostic Value of FDG PET/CT before Allogeneic and Autologous Stem Cell Transplantation for Aggressive Lymphoma. *Radiology: Volume 277: Number 2-Nov. 2015.*
16. Sureda A., Arranz R., Iriondo A., et. al. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autólogo de Médula Ósea Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2011; 19: 1395.
17. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18:348.
18. Brusamolino E, Lazzarino M, Orlandi E, et al. Early-stage Hodgkin's disease: long-term results with radiotherapy alone or combined radiotherapy and chemotherapy. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 2:101.
19. Johnston P.B., Wiseman G.A., Micallef I.N.M. Positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose pre- and post-autologous stem cell transplant in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* (2008) 41, 919-925.
20. Cremerius U., Fabry U., Wildberger J.E., Zimny M., Reinartz P., Nowak B., et al. Pre-transplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous

stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 103-111.

21. Barrington S.F., Qian W., Somer E.J., Franceschetto A., Bagni B., Brun E., et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin Lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2010) 37: 1824-1833.

