

FERNANDA MARIA SANTOS

**Análise quantitativa do PET-CT ao diagnóstico e interim,
como fator prognóstico dos desfechos clínicos de
pacientes com linfoma de Hodgkin clássico:
experiência de um único centro brasileiro**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de Concentração: Distúrbios do
Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da
Hemostasia

Orientadores:

Prof. Dr. Vanderson Geraldo Rocha

Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel

São Paulo

2023

FERNANDA MARIA SANTOS

**Análise quantitativa do PET-CT ao diagnóstico e interim,
como fator prognóstico dos desfechos clínicos de
pacientes com linfoma de Hodgkin clássico:
experiência de um único centro brasileiro**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de Concentração: Distúrbios do
Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da
Hemostasia

Orientadores:

Prof. Dr. Vanderson Geraldo Rocha

Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Fernanda Maria

Análise quantitativa do PET-CT ao diagnóstico e interim, como fator prognóstico dos desfechos clínicos de pacientes com linfoma de Hodgkin clássico : experiência de um único centro brasileiro / Fernanda Maria Santos. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Distúrbios do Crescimento Celular, Hemodinâmico e da Hemostasia.

Orientador: Vanderson Geraldo Rocha.

Coorientador: Carlos Alberto Buchpiguel.

Descritores: 1.Tomografia por emissão de pósitron 2.Linfoma de Hodgkin
3.Prognóstico 4.Volume metabólico tumoral 5.Glicósile total das lesões

USP/FM/DBD-009/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus familiares,
minha mãe, **Maria Aparecida**,
pelo apoio em todas minhas decisões e projetos;
minha esposa **Andressa**, pela paciência e compreensão
das minhas ausências nesses anos de estudo;
meus irmãos, **Sandra, José Ricardo e Lídia**,
pelo companheirismo;
meus sobrinhos, **Luis Filipe, Luiza, Igor e Michelle**,
por me revigorarem sempre.

Agradecimentos

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Vanderson Rocha e Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel, por todo conhecimento transmitido com entusiasmo, dedicação e disponibilidade.

À Dra. Valeria Buccheri, chefe do grupo de linfoma de Hodgkin do ICESP-FMUSP, por todos os conselhos e apoio nesse projeto e pelo seu exemplo de perseverança e força.

Ao José Flavio Gomes Marin e Marcos Santos Lima, médicos da medicina nuclear, pelos ensinamentos e pelas horas infindáveis dedicadas na análise das imagens incluídas neste estudo.

Aos amigos Rodrigo Dolphini Velasques, Marcelo Junqueira Atanazio e Ana Carolina Arrais Maia, pelo companheirismo e trabalho conjunto no grupo de linfoma de Hodgkin do ICESP.

A Karin Rodrigues Schmidt Massaro e Ana Paula Curi, companheiras de longa jornada no Hospital Santa Catarina, que muito trabalharam por mim enquanto eu me dedicava a este projeto.

Ao Wellington Fernandes da Silva Junior e Fernanda Salles Seguro por sempre me incentivarem, pela partilha de ideias e por todo suporte estatístico nas análises dos resultados.

Ao Lucas Bassolli de Oliveira Alves, pelo apoio na organização do banco de dados, bem como orientações estatísticas e de programação.

Ao Frederico Rafael Moreira, pelo suporte estatístico e por todos os ensinamentos.

A Izabel Maria Mota Romano, pelas orientações e auxílio nas documentações necessárias para aprovação em todas as plataformas.

A todos os pacientes que contribuíram para a construção desse conhecimento e aos outros que estão por vir, que certamente continuarão contribuindo para o desenvolvimento contínuo da ciência.

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas.....	ix
Lista de Figuras.....	xii
Lista de Quadros.....	xiv
Lista de Tabelas.....	xv
Resumo.....	xvii
Abstract.....	xix
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Dados históricos	2
1.2 Classificação do Linfoma de Hodgkin	3
1.3 Linfoma de Hodgkin Clássico.....	4
1.3.1 Aspectos gerais da epidemiologia e diagnóstico	4
1.3.2 Estadiamento.....	6
1.3.3 Fatores de prognósticos	8
2 REVISÃO DE LITERATURA: 18F-FDG-PET-CT COMO FATOR DE PROGNÓSTICO	13
2.1 Aspectos gerais do 18F-FDG-PET-CT	14
2.2 Aspectos físicos do 18F-FDG-PET-CT	15
2.3 Análise de resposta interina.....	17
2.4 Análise quantitativa do 18F-FDG-PET-CT	21
2.4.1 Aspectos gerais	21
2.4.2 Análise quantitativa como fator prognóstico	23
3 OBJETIVO	29
4 MÉTODOS.....	31
4.1 Ética.....	33
4.2 Estadiamento, estratificação de risco e tratamento	33
4.3 Avaliação de resposta ao tratamento.....	34
4.4 Seguimento.....	36
4.5 Aquisição de imagem do PET.....	37
4.6 Análise das imagens.....	37

4.6.1 SUV (Valor padrão de captação).....	38
4.6.2 TMTV (Volume metabólico tumoral total) e TGL (Glicólise total das lesões).....	39
4.6.3 Escore de 5 pontos de Deauville (5-DS)	41
4.7 Variáveis analisadas	42
4.8 Definições e desfechos	43
4.9 Análise estatística	43
4.9.1 Descrição da amostra.....	43
4.9.2 Análise de concordância inter-avaliadores	44
4.9.3 Análises dos desfechos.....	46
5 RESULTADOS.....	48
5.1 Descrição da população	49
5.2 Tratamento	54
5.3 Piloto para avaliação quantitativa do PET0	55
5.4 Avaliação de concordância da análise do PET0 e PETi	56
5.5 Quantificação do PET0 e PETi	59
5.6 Desfechos.....	61
5.6.1 Avaliação da resposta ao tratamento	61
5.6.2 Seguimento e sobrevida	62
5.6.3 Análise de sobrevida de acordo com o PET0.....	66
5.6.4 Análise de sobrevida de acordo com o PETi.....	76
5.6.5 Análise comparativa entre os fatores prognósticos conhecidos e em estudo	81
5.7 Análise de desfecho por subgrupo.....	84
5.7.1 Subgrupo precoce	84
5.7.2 Subgrupo avançado.....	89
5.7.3 Subgrupo de indivíduos com 60 anos ou mais	92
6 DISCUSSÃO.....	94
7 CONCLUSÃO	110
REFERÊNCIAS.....	112
APÊNDICES	139
Apêndice 1 - Características gerais dos pacientes com LHC incluídos e não incluídos.....	140
Apêndice 2 - Características gerais dos pacientes de acordo com o PETi e a ocorrência de evento	141

Apêndice 3 - Sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos positivo e negativo nas análises com o PET interim para falha de tratamento (N=210).....	142
Apêndice 4 - Análise visual da probabilidade de sobrevida de acordo com o volume metabólico tumoral total e glicólise total das lesões no EC precoce.....	143
Apêndice 5 - Análise visual da probabilidade de sobrevida de acordo com o volume metabólico tumoral total e glicólise total das lesões no EC avançado.....	145
Apêndice 6 - Sobrevida livre de progressão de acordo com a estratificação de risco no EC precoce.....	147
ANEXOS	148
Anexo 1 - Protocolo ABVD	149

Listas

ABREVIATURAS E SIGLAS

5-DS	Escore de 5 pontos de Deauville
¹⁸ F-FDG	2-[¹⁸ F]-fluoro-2-deoxi-D-glicose
¹⁸ F-FDG-PET-CT	Tomografia com emissão de pósitrons marcada com 2-[¹⁸ F]-fluoro-2-deoxi-D-glicose
ABVD	Adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina
A+AVD	Adcetris, Adriamicina, vimblastina e dacarbazina
BEACOPP	Bleomicina, etoposide, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona
BEACOPPe	Bleomicina, etoposide, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona em doses escalonadas
BV	Brentuximabe vedotina
BOB1	B cell specific Octamer Binding protein-1
CAAE	Certificado de Apresentação e Apreciação Ética
CIF	Incidência acumulada de falha de tratamento
COPP	Ciclofosfamida, vincristina, Procarbazona, Prednisona
DICOM	<i>Digital Image and Communication in Medicine</i>
DH	Doença de Hodgkin
DHAP	Dexametasona, Citarabina, Cisplatina
DHL	Desidrogenase láctica
EANM	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>
EBER	<i>Epstein Barr virus encoded small RNAs</i>
EBV	<i>Epstein Barr vírus</i>
EC	Estadio clínico
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>Epithelial Membrane Antigen</i>

EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
FT	Falha de tratamento
FRT	<i>Fixed Relative Threshold</i> - Limite fixo relativo
FxT	<i>Fixed Threshold</i> - Limite fixo
GHSG	<i>German Hodgkin Study Group</i>
GIV	Gemcitabina, Ifosfamida, Vinorelbine
GLUT	Transportadora de membrana de glicose
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HR	<i>Hazard Ratio</i> - Razão de risco
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ICC	Índice de comorbidades de Charlson
ICE	Ifosfamida, Etoposide, Carboplatina
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
ICP	Inibidores de <i>checkpoint</i>
IHP	<i>International Harmonization Project</i>
IPS	Índice prognóstico internacional
Lmax	Limite acima do SUV máximo do fígado
Lmed	Limite acima do SUV médio do fígado
LH	Linfoma de Hodgkin
LHC	Linfoma de Hodgkin clássico
LHPLN	Linfoma de Hodgkin predominância linfocitária nodular
LMP1	<i>Latent Membrane Protein of EBV</i>
LR	Linha de resposta
LYSA	<i>Lymphoma Study Association</i>
mCi/kg	Milicuries por quilograma
MIP	<i>Maximum Intensity Projection</i>
MOPP	Mecloretamina, Vincristina, Prednisona, Procarbazina
MUM-1/IFR4	<i>Multiple Myeloma 1/ Interferon Regulatory Factor 4</i>
NI	Não informado
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
Oct-2	<i>Octamer binding protein-2</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde

OSEM	<i>Ordered Subset Expectation Maximization</i>
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PAX5	Proteína ativadora específica de células B
PCR	Proteína C reativa
PD	Progressão de doença
PET0	Tomografia com emissão de pósitrons ao diagnóstico
PETi	Tomografia com emissão de pósitrons interim
PTLD	Doença linfoproliferativa pós transplante
QT	Quimioterapia
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
ROI	Região de interesse
RS	Células de Reed-Sternberg
RT	Radioterapia
SLF	Sobrevida livre de falha de tratamento
SLP	Sobrevida livre de progressão
SG	Sobrevida global
SUV	Standard Uptake Value - valor de captação padronizado
SUVmax	<i>maximum Standar Uptake Value</i>
TACTH	Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas
TC	Tomografia Computadorizada
TMTV	Volume metabólico tumoral total
TLG	Glicólise total das lesões
VCAR	<i>Volume Computer Assisted Reading</i>
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
VOI	Volume de interesse
Δ	Delta: variação percentual entre PET0 e PETi

FIGURAS

Figura 1 -	Representação esquemática da emissão e detecção de fótons pelo PET	16
Figura 2 -	Fluxograma de tratamento segundo o protocolo do grupo de LH do ICESP.....	36
Figura 3 -	Delimitação do volume de interesse próximo ao tecido não neoplásico com alto metabolismo	40
Figura 4 -	Delimitação do volume de interesse em lesão heterogênea.....	40
Figura 5 -	Identificação das discordâncias	45
Figura 6 -	Fluxograma da seleção de casos	49
Figura 7 -	Valores médios do TMTV para cada avaliador (cm ³).....	55
Figura 8 -	Representação gráfica do coeficiente de concordância de Lin	56
Figura 9 -	Representação gráfica das discordâncias	57
Figura 10 -	Exemplos de quantificação ao diagnóstico	59
Figura 11 -	Curva de sobrevida global	62
Figura 12 -	Curva de sobrevida livre de progressão	63
Figura 13 -	Curva de incidência acumulada de falha de tratamento	63
Figura 14 -	Fluxograma de falha de tratamento ou óbito de acordo com o PETi	64
Figura 15 -	Sobrevida global e SUV máximo	66
Figura 16 -	Sobrevida livre de progressão e SUV máximo.....	67
Figura 17 -	Incidência acumulada de falha de tratamento e SUV máximo	68
Figura 18 -	Sobrevida global e TMTV.....	69
Figura 19 -	Sobrevida livre de progressão e TMTV.....	70
Figura 20 -	Incidência acumulada de falha de tratamento e TMTV.....	71
Figura 21 -	Sobrevida global e TLG	72
Figura 22 -	Sobrevida livre de progressão e TLG.....	73
Figura 23 -	Incidência acumulada de falha de tratamento e TLG.....	74
Figura 24 -	Curvas dicotomizadas pelo valor de corte para TLG	75
Figura 25 -	Sobrevida global de acordo com o resultado do PETi	76

Figura 26 - Sobrevida livre de progressão de acordo com o resultado do PETi	77
Figura 27 - Incidência acumulada de falha de tratamento de acordo com o resultado do PETi.....	78
Figura 28 - Análise do PETi de acordo com 5-DS e Δ SUVmax.....	80
Figura 29 - Incidência acumulada de falha de tratamento de acordo com TLG no EC precoce.....	85
Figura 30 - Análise do Δ SUVmax no PETi em EC precoce	88
Figura 31 - Curva de incidência acumulada de falha de tratamento de acordo com o TMTV no EC avançado	89
Figura 32 - Curva de sobrevida livre de progressão de acordo com o PETi no EC avançado.....	91

QUADROS

Quadro 1 -	Diferenças na imunohistoquímica entre o linfoma de Hodgkin clássico e a predominância linfocitária nodular.....	6
Quadro 2 -	Estadiamento do linfoma de Hodgkin segundo a Conferência de Lugano 2014	7
Quadro 3 -	Estratificação de risco do LHC em estágio clínico precoce	10
Quadro 4 -	Escore prognóstico no LH em estágio clínico avançado (IPS).....	11
Quadro 5 -	Impacto prognóstico da avaliação precoce de resposta com PETi.	18
Quadro 6 -	Escore de 5 pontos de Deauville (5-DS).....	19
Quadro 7 -	Tratamento guiado pelo PETi no estágio clínico avançado	20
Quadro 8 -	Estudos selecionados que avaliam o prognóstico do TMTV e TLG ao diagnóstico no LHC	27
Quadro 9 -	Avaliação de resposta ao tratamento	34
Quadro 10 -	Interpretação do coeficiente de concordância	44

TABELAS

Tabela 1 - Classificação do linfoma de Hodgkin	4
Tabela 2 - Características gerais da população	50
Tabela 3 - Características gerais do estágio clínico precoce	52
Tabela 4 - Características gerais do estágio clínico avançado (EC III e IV)	iii52
Tabela 5 - Características gerais: estágio clínico precoce e avançado....	53
Tabela 6 - Avaliação de concordância entre os três avaliadores	55
Tabela 7 - Quantificação do SUVmax, TMTV, e TLG na amostra total (N=234) e por EC precoce (N=95) e avançado (N=139).....	60
Tabela 8 - Quantificação da captação metabólica residual no PETi positivo (N=52) em relação ao PET0 (%).....	60
Tabela 9 - Avaliação geral da resposta ao tratamento de 1ª Linha.....	61
Tabela 10 - Descrição dos óbitos.....	65
Tabela 11 - Análise do impacto do Δ SUVmax, Δ TMTV, Δ TLG na SLP (N=52).....	79
Tabela 12 - Regressão uni e multivariada de Cox para sobrevida global	81
Tabela 13 - Regressão uni e multivariada de Cox para sobrevida livre de progressão	82
Tabela 14 - Regressão uni e multivariada de Fine-Gray para incidência acumulada de falha de tratamento.....	83
Tabela 15 - Estimativa de SLP em 5 anos de acordo com TMTV e TLG no EC precoce	86
Tabela 16 - Regressão uni e multivariada de <i>Fine-Gray</i> para incidência acumulada de falha de tratamento no EC precoce	87
Tabela 17 - Estimativa de sobrevida e de CIF em 5 anos, de acordo com PETi (5-DS) no EC avançado	90
Tabela 18 - Comparação das características gerais entre pacientes agrupados por idade	92
Tabela 19 - Quantificação do SUVmax, TMTV e TLG para os indivíduos agrupados por idade	93
Tabela 20 - Características da população em EC precoce comparado ao reportado em estudos clínicos selecionados	99

Tabela 21 - Desfechos do tratamento com ABVD em LHC em estudos clínicos selecionados	104
---	-----

Resumo

Santos FM. *Análise quantitativa do PET-CT ao diagnóstico e interim, como fator prognóstico dos desfechos clínicos de pacientes com linfoma de Hodgkin clássico: experiência de um único centro brasileiro [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2023.

Atualmente o PET interim (PETi), em análise visual segundo o escore de Deauville (DS), é o fator prognóstico mais importante em linfoma de Hodgkin (LH), guiando as decisões terapêuticas. No entanto, os resultados dos estudos em PETi são heterogêneos, destacando que essa ferramenta prognóstica não é perfeita, sendo necessária a busca por novos fatores. O objetivo deste estudo é avaliar o valor prognóstico da análise quantitativa do PET-CT ao diagnóstico (PET0) e no PETi, definida como valor máximo de captação padronizado (SUVmax), volume metabólico tumoral total (TMTV) e glicólise total das lesões (TLG), numa coorte de vida real. **Métodos:** Pacientes (pts) registrados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, com diagnóstico de LH clássico entre 2011-2017, estadiados com PET-CT e tratados com o protocolo ABVD, foram incluídos neste estudo retrospectivo. HIV+ foram excluídos. TMTV/TLG foram calculados utilizando o limite de 41% do SUVmax de cada lesão, segundo a Associação Europeia de Medicina Nuclear. Pacientes com PETi+ tiveram a redução percentual em relação ao PET0 calculada (Δ SUVmax, Δ TMTV e Δ TLG). As variáveis foram dicotomizadas pelo método de Contal O'Quigley. Foram estimadas a sobrevida livre de progressão (SLP), a sobrevida global (SG) e a incidência acumulada de falha de tratamento (CIF), tendo o óbito como competidor. Modelo de Cox e de Fine-Gray foram utilizados para análise. **Resultados:** 234 pts foram incluídos, com idade mediana de 30 anos (14-79), sendo 56% do sexo feminino, 59,4% em estágio III/IV, 70,5% com sintoma B, 68,3% com escore de alto risco (critério GHSG) e 57% com massa bulky. Dos 210 pts com PETi realizados (90%), 52 (24,7%) eram positivos (DS 4-5). Com mediana de seguimento de 6,8 anos, a SG, SLP, CIF e óbito não relacionado à progressão/recaída estimados em 5 anos foi de 85,1%, 71,1%, 21,5% e 7,4%, respectivamente. Ao diagnóstico, pts com $TLG \geq 1392,55$ tiveram maior CIF ($p=0,032$). Não foi observado impacto estatisticamente significativo da análise quantitativa (SUVmax, TMTV ou TLG) na SLP ou SG. Na análise multivariada, somente o PETi+ ($p < 0,001$) e a proteína C reativa (PCR) ($p=0,039$) se mantiveram preditores de CIF, e o PETi+ ($p=0,019$), a idade dos pacientes ≥ 45 anos ($p=0,011$) e a PCR ($p=0,043$) foram associados com pior SLP. Na análise quantitativa do PETi+ somente o Δ SUVmax $\geq 68,8$ foi preditor de SLP ($p=0,024$). A análise combinada do PETi visual (DS) com a quantitativa (Δ SUVmax $\geq 68,8\%$) permitiu distinguir um grupo com melhor SLP dentre os pts com PETi+, sendo 77% para aqueles com Δ SUV $\geq 68,8$ e 40% aos pts com Δ SUVmax $< 68,8$ ($p=0,0028$) em 5 anos.

Conclusão: Numa coorte de vida real, constituída em sua maior parte por pts em estágio avançado e com grande volume tumoral, a análise quantitativa ao PET0 não foi preditora de SG, SLP ou CIF. No entanto, o $\Delta\text{SUVmax} < 68.8\%$ foi estatisticamente associado com diminuição da SLP no subgrupo de pacientes com PETi+. Estes resultados devem ser confirmados em maiores series de pacientes e sugere a utilização do PETi+ com cálculo do ΔSUVmax como instrumento para guiar tratamento em estudos clínicos futuros.

Descritores: Tomografia por emissão de pósitron; Linfoma de Hodgkin; Prognóstico; Volume metabólico tumoral; Glicólise total das lesões.

Abstract

Santos FM. *Quantitative PET-CT analysis at diagnosis and interim as a prognostic factor for clinical outcomes for patients with Classical Hodgkin lymphoma: a unicenter experience in Brazil* [thesis]. São Paulo, “Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo”, 2023.

Currently, interim PET (iPET) in visual analysis according to the Deauville score (DS) is the most important prognostic factor in Hodgkin lymphoma (HL), used to guide treatment decisions. However, the results of iPET studies are heterogeneous highlighting the need of studies trying to improve the accuracy of iPET assessment. This study aimed to evaluate the prognostic value of PET quantitative analysis defined as the maximum standardized uptake value (SUVmax), total metabolic tumor volume (TMTV) and total lesion glycolysis (TLG) at baseline (PET0) and iPET in a real-life cohort of patients. **Methods:** Patients (pts) from Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo with classical HL diagnosis from 2011-2017, with PET-CT evaluation and treated with ABVD protocol were included in this retrospective study. HIV+ pts were excluded. TMTV/TLG were calculated using the 41% of SUVmax threshold method, as recommended by the European Association of Nuclear Medicine. For iPET+ pts, the percentage reduction compared to PET0 (Δ SUVmax, Δ TMTV and Δ TLG) were calculated. Cutoffs for continuous variables were calculated using the method of Contal and O'Quigley. Cumulative incidence of treatment failure (CIF) was estimated and death was considered a competitive event. Progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were also estimated. Cox and Fine-Gray model were used for analyses. **Results:** 234 pts were included and the median age was 30 (14-79) years old, 56% were female, 59.4% presented in clinical stage III/IV, 70.5% had B symptoms, 68.3% had high-risk score (GHSG criteria) and 57% had bulky disease. Of the 210 pts with iPET evaluation (90%), 52 (24.7%) were positive (DS 4-5). The median follow-up time was 6.8 years and the OS, PFS, CIF and non-disease-related death estimated at 5y were 85.1%, 71.1%, 21.5% and 7.4% respectively. At baseline, pts with $TLG \geq 1392.55$ had higher CIF ($p=0.032$). Neither SUVmax, nor TMTV and TLG at PET0 had an impact on PFS or OS. In multivariate analysis, only iPET+ ($p < 0.001$) and C-reactive protein (CPR) ($p=0.039$) were associated with CIF, and iPET+ ($p=0.019$), age ≥ 45 ($p=0.011$) and CPR ($p=0.043$) were associated with decreased PFS. In the quantitative analysis of iPET+ only Δ SUVmax ≥ 68.8 remained predictor of PFS ($p=0.024$). The combination of visual (DS) and quantitative (Δ SUVmax $\geq 68.8\%$) iPET analysis allowed identifying a group of patients with better PFS among iPET+, in fact with 77% for those with Δ SUVmax $\geq 68.8\%$ and 40% for pts with Δ SUVmax $< 68.8\%$ in 5 years ($p=0.0028$). **Conclusion:** In a real-life cohort, including pts with high-risk and high tumor burden, quantitative PET0 analysis was not predictor of

PFS, OS, or CIF. However, the $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 68.8\%$ was statistically associated with decreased PFS defining a subgroup of patients with iPET+. This information requires confirmation in larger series of pts and may support future trials to guide treatment according to $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ in iPET+ results.

Descriptors: Positron-Emission Tomography; Hodgkin lymphoma; Prognosis; Metabolic tumor volume; Total lesion glycolysis.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 DADOS HISTÓRICOS

Em 1832 Thomas Hodgkin descreveu pela primeira vez aspectos clínicos e patológicos de sete pacientes com aumento dos gânglios linfáticos em consequência de afecção primária do sistema linfático. Em 1865, Samuel Wilks descreveu mais dez casos, incluindo os quatro casos de Thomas Hodgkin, mencionando a descrição feita por este e nomeando a doença como “doença de Hodgkin”. Apenas em 1898 e 1902 Carl Sternberg e Dorothy Reed, de forma independente, descreveram características histológicas típicas da doença de Hodgkin (DH): presença de pequeno número de células atípicas grandes, com citoplasma volumoso e núcleo bilobado, esparsas em um infiltrado inflamatório abundante, com quantidade variável de histiócitos, linfócitos, eosinófilos, plasmócitos e diferentes graus de fibrose. Essas células atípicas ficaram conhecidas desde então como “células de Reed–Sternberg” (RS). Por muitos anos buscou-se uma relação entre a DH e doenças infecciosas (tuberculose, difteria, brucelose), mas somente em meados do século XX houve a constatação de se tratar de doença neoplásica maligna de células B ^{1,2}.

Em 1952 com Kinmonth *et al* ³ e 1969 com Glatstein *et al* ⁴, a linfografia e a laparotomia, respectivamente, aprimoraram o conhecimento da extensão da doença, que já contribuía para o planejamento do tratamento e para a estimativa de sobrevida. Além do estadiamento, também nesse momento já se observava que outros fatores, como presença de sintomas sistêmicos, idade e sexo contribuía para o desfecho clínico.

O tratamento com radioterapia (RT) exclusiva apresentou seu grande desenvolvimento após o estudo feito por Peters e Middlemiss (1958) ⁵, mostrando uma sobrevida global (SG) em 5 anos de 71% a 88% para pacientes diagnosticados em estágio clínico I e IIA, respectivamente.

Goodman *et al*⁶ fizeram a primeira publicação de estudo com quimioterapia em monoterapia (mostarda nitrogenada). DeVita *et al*⁷ mostraram resultados animadores para o tratamento da DH em estágio avançado com poliquimioterapia (protocolo MOPP), descrevendo taxa de resposta completa de 80% e 68% de sobrevida livre de doença em 5 anos. Em 1975 Bonadonna propôs um esquema com menor toxicidade alternativo ao MOPP, o ABVD, que se tornou a primeira linha de tratamento e assim se faz, até os dias de hoje, em muitos lugares^{8, 9, 10}. O tratamento com poliquimioterapia, associado ou não à RT, desde então é a base do tratamento da DH.

1.2 CLASSIFICAÇÃO DO LINFOMA DE HODGKIN

A primeira classificação foi proposta em 1944 por Jackson e Parker, considerando variações histopatológicas da doença e os fatores prognósticos. Posteriormente foi aprimorada por Lukes, Butler e Hicks (1964)¹ e simplificada na Conferência de Rye (1965), melhorando a reprodutibilidade entre os patologistas e a correlação clínico-patológica.

Em 1994, após o reconhecimento de que a célula de RS tinha sua origem na célula linfóide B, a DH foi listada na classificação REAL (*Revised European-American lymphoma classification*) e desde então o termo Linfoma de Hodgkin (LH) passou a ser utilizado. A classificação REAL considerou aspectos morfológicos, fenotípicos e clínicos para a divisão do LH em dois principais tipos: LH Clássico (LHC) e LH Predominância Linfocitária Nodular (LHPLN), sendo o LHC com quatro subtipos: LHC Esclerose nodular, LHC celularidade mista, LHC rico em linfócitos e LHC depleção linfocitária. Os subtipos diferem quanto à região nodal envolvida, apresentação clínica, padrão de disseminação, presença de fibrose, composição do infiltrado inflamatório, aspecto citológico da célula tumoral e associação com *Epstein Barr vírus* (EBV)^{11, 12}. Revisões posteriores foram feitas em 2001, 2008, 2016 e 2022 pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹³, considerando

aspectos morfológicos, fenotípicos, genotípicos e clínicos para a classificação do LH (Tabela1).

Tabela 1 - Classificação do Linfoma de Hodgkin

TIPO HISTOLÓGICO	SUBTIPO HISTOLÓGICO	INCIDÊNCIA
Predominância linfocitária nodular	-	5%
Clássico	Esclerose nodular	70%
	Celularidade mista	20-25%
	Rico em linfócitos	5%
	Depleção linfocitária	<1%

FONTE: Eichenauer, DA ¹⁴, OMS 2016 e 2022 ^{15, 16}

1.3 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO

1.3.1 Aspectos gerais da epidemiologia e diagnóstico

O LH representa 10% e 0,5% de todos os casos novos de linfoma e de câncer nos Estados Unidos, respectivamente ¹⁷. No Brasil, é a 17^a neoplasia mais frequente, representando 0,6% de todos os cânceres do país ¹⁸. A doença apresenta padrão bimodal de incidência, com primeiro pico entre 15 e 39 anos e o segundo após os 50 anos de idade, sendo que neste último grupo há maior incidência no sexo masculino.

O risco de desenvolver LH EBV positivo é 4 vezes maior em pacientes previamente infectados pela mononucleose infecciosa quando comparado à população não infectada ¹⁷. O papel do EBV tanto na oncogênese quanto na constituição do fundo inflamatório não é completamente conhecido, mas o genoma do vírus é encontrado em 1/3 do total de casos, sendo mais frequente nas biópsias do LH relacionado à imunossupressão. Pacientes com LH apresentam deficiência imunológica

especificamente relacionada ao linfócito T e, os indivíduos previamente acometidos por imunodeficiência celular congênita ou adquirida apresentam risco aumentado de desenvolver a neoplasia. Dentre as imunodeficiências, podem ser citadas as doenças autoimunes, como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose; a imunossupressão após transplante de órgão sólido e transplante alogênico de medula óssea, também conhecida por doença linfoproliferativa pós transplante (PTLD) e os portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Em comparação com a população geral, pacientes após transplante apresentam 50-100 vezes maior incidência de linfoma, sendo que o LH corresponde a 1,8-3,4% das PTLDs; em HIV a incidência chega a ser 18 vezes maior ^{17, 19}.

Pacientes com leucemia linfocítica crônica podem apresentar transformação histológica para linfoma de alto grau durante sua evolução clínica, conhecida como síndrome de Richter. Essa transformação para linfoma de Hodgkin é rara, correspondendo a 0,4-0,7% dos indivíduos e a resposta ao tratamento, bem como os dados de sobrevida desses pacientes são inferiores, quando comparados com LH “de novo” ²⁰.

O diagnóstico do LH é feito preferencialmente através de biópsia excisional do linfonodo, ou tecido acometido, com estudo anatomopatológico e imuno-histoquímico, ambos essenciais para definição do tipo e subtipo histológico, como também para diagnóstico diferencial de outras doenças linfoproliferativas (Quadro 1). A biópsia por agulha grossa é aceita, mas pode prejudicar a subclassificação histológica.

Quadro 1 - Diferenças na imunohistoquímica entre o linfoma de Hodgkin clássico e a predominância linfocitária nodular

MARCADOR	LHPLN	LHC
CD30	Raramente positivo	Positivo
CD15	Negativo	Geralmente positivo
CD20	Geralmente positivo	Geralmente negativo
CD45	Positivo	Negativo
Oct2	Positivo	Geralmente negativo
BOB1	Positivo	Negativo
PAX5	Positivo	Positivo
MUM1/IRF4	Geralmente negativo	Positivo
EMA	Geralmente positivo	Geralmente negativo
EBER's ou LMP1 EBV	Geralmente negativo	Frequentemente positivo

FONTE: OMS, 2016¹⁵

Abreviaturas: LHPLN: linfoma de Hodgkin predominância linfocitária nodular; LHC: Linfoma de Hodgkin clássico; Oct 2: proteína de ligação ao octamero-2; BOB1: coativador específico de linfócitos B; PAX5: proteína ativadora específica de células B; MUM-1/IRF4: mieloma múltiplo – 1/ fator regulador do interferon -4; EMA: antígeno de membrana epitelial; EBER: RNA do vírus Epstein-Barr; LMP1 EBV: proteína de membrana latente de Epstein-Barr (EBV)²¹

1.3.2 Estadiamento

A divisão em quatro estádios (I, II, III e IV), associada ou não à presença de sintomas sistêmicos (A: ausência e B: presença de sintomas sistêmicos), foi estabelecida desde a Conferência de Rye em 1965, que já previa os casos de apresentação inicial (estádios I e II A) como de melhor prognóstico. Na Conferência de Ann Arbor houve a distinção entre acometimento extranodal por contigüidade (identificado pela letra “E”) e não contíguo (estádio clínico IV) e, em 1988 a classificação foi revisada na Conferência de Cotswolds, onde pela primeira vez o conceito de volume tumoral foi considerado como fator de mau prognóstico, através da inclusão da massa *bulky*, identificada pela letra “X” (linfonodo ou conglomerado

linfonodal maior que 10cm ou, se no mediastino, maior que 1/3 do diâmetro da caixa torácica) e do número de áreas nodais acometidas ²².

Quase três décadas depois, na conferência de Lugano (2014), nova atualização foi feita e o uso da letra “E” ficou reservado apenas aos estádios I e II (Quadro 2). A tomografia por emissão de pósitrons ¹⁸F-fluoro-2-deoxi-D-glicose (18F-FDG-PET-CT) foi colocada como método preferido para o estadiamento, visto mudar a classificação em 16-31% e estratégia terapêutica em 7-15% dos casos, quando comparado à tomografia computadorizada (TC) ^{23, 24, 25}. Foram estabelecidos critérios de avaliação para acometimento hepático, esplênico e de medula óssea, de acordo com o padrão e a intensidade de captação do radiotraçador, ficando dispensada a realização da biópsia de medula óssea, considerando o valor preditivo negativo de 98-99,9% para detecção de envolvimento medular ^{26, 27, 28}. O valor prognóstico do 18F-FDG-PET-CT será abordado na sessão 2.

Quadro 2 - Estadiamento do linfoma de Hodgkin segundo a Conferência de Lugano-2014

ESTÁDIO	ÁREA ENVOLVIDA	ACOMETIMENTO EXTRANODAL POR CONTIGUIDADE (E)
I	Comprometimento de uma única região linfática ou estrutura linfoide (baço, tonsilas, anel de Waldeyer)	Envolvimento localizado de órgão ou sítio extranodal por contiguidade (I _E)
II	Comprometimento de duas ou mais regiões linfáticas do mesmo lado do diafragma	Envolvimento localizado de órgão ou sítio extranodal por contiguidade (II _E)
II bulky	Semelhante ao estadio II, mas contendo massa nodal > 10 cm ou com > 1/3 do diâmetro torácico em qualquer nível da caixa torácica	Não se aplica
III	Comprometimento de regiões linfáticas em ambos os lados do diafragma	Não se aplica
IV	Comprometimento extranodal não contíguo.	Não se aplica
A - ausência de sintomas sistêmicos		
B - presença de sintomas sistêmicos: febre (≥ 38°C), sudorese noturna profusa recorrente, perda de mais de 10% do peso corporal nos últimos 6 meses		

FONTE: Cheson B, 2014 ²⁶

O estadiamento, além de informar sobre a extensão do comprometimento pelo linfoma antes do início do tratamento, é importante para definição prognóstica e como comparativo para avaliação de resposta durante e ao término do tratamento.

1.3.3 Fatores de prognóstico

O LHC é uma doença com alta taxa de cura (70-95%) e acomete principalmente indivíduos jovens, entre 15-39 anos de idade. No entanto, cerca de 20% dos pacientes serão refratários à primeira linha de tratamento ou apresentarão recidiva da doença e desses, aproximadamente 15% evoluirão para um desfecho fatal dentro de 5 anos do diagnóstico ²⁹. A identificação de fatores prognósticos tem como objetivo classificar os pacientes em dois grupos: aqueles de evolução favorável, com baixo risco de recaída ou refratariedade e os desfavoráveis, com alto risco. Dessa forma, o planejamento terapêutico é feito com intuito de reduzir toxicidade a longo prazo, sem perder a eficácia no grupo de baixo risco, já no grupo de alto risco, o tratamento deve ser intensificado para aumentar a chance de resposta completa e sustentada.

A avaliação do subtipo histológico do LHC já foi utilizada como fator prognóstico, sendo considerado como de melhor evolução os subtipos esclerose nodular e rico em linfócitos e de maior chance de falha de tratamento os subtipos celularidade mista e depleção linfocitária. Com os tratamentos atuais, e com a utilização de outros fatores preditores de evolução clínica desfavorável, atualmente este dado não é mais considerado para avaliação prognóstica.

O estágio clínico (EC) é o primeiro fator prognóstico a ser avaliado: EC avançado (III e IV) é de pior prognóstico quando comparado ao EC precoce (I e II). Desde meados do século XX a abordagem de tratamento é distinta para EC precoce e avançado, com RT exclusiva para o primeiro ⁵, sendo reservada a quimioterapia apenas ao segundo ^{7, 10}. Posteriormente, a associação de poucos ciclos de quimioterapia (4 a 6 ciclos) com a redução

do campo de RT se consagrou para o tratamento do EC precoce, reduzindo tanto a taxa de falha de tratamento quanto de toxicidade tardia ³⁰. Na primeira década deste século, o *German Hodgkin Study Group* (GHSg) propôs um tratamento quimioterápico intensificado para pacientes em EC avançado, com o protocolo BEACOPP ³¹. Embora seja recomendado pelo GHSg, que descreve maior SLP e SG para aqueles tratados com BEACOPP, vale destacar que esse esquema cursa com maior toxicidade aguda quando comparado ao ABVD, bem como maior risco de neoplasias secundárias ^{31, 32}. Outros centros europeus reportaram dados divergentes, sem diferença significativa em SLP em maior tempo de seguimento ³³ ou de SG ³⁴, também ressaltando maior toxicidade aguda e tardia aos tratados com esquema BEACOPP. Mais recentemente ainda, houve aprovação para tratamento em primeira linha deste grupo de pacientes com um conjugado anticorpo-farmaco anti-CD30 (Brentuximabe vedotin), associado ao protocolo AVD (A+AVD), com ganho em SLP e SG quando comparado ao ABVD ^{35, 36}.

A estratificação de risco separa os pacientes do EC precoce em favoráveis ou desfavoráveis, de acordo com a presença de pelo menos um fator de mau prognóstico. Os fatores de mau prognóstico que discriminam essa estratificação diferem entre os vários grupos de estudo: grupo alemão (GHSg), grupo europeu (EORTC - *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) e o grupo americano (NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*). Apesar da sensibilidade em predizer falha de tratamento nos pacientes classificados como desfavoráveis ser alta, a especificidade é abaixo de 80% nos três grupos, o que reforça a necessidade de melhores preditores ^{37, 38} (Quadro 3).

A separação nesses dois grupos resulta em estratégia de tratamento risco adaptada. O GSHG, com o estudo HD10, reduziu o número de ciclos de quimioterapia com o protocolo ABVD (2 ciclos), bem como a dose de RT (20Gy) para os pacientes em EC precoce estratificados como favoráveis ³⁸. Para o EC precoce desfavorável, os estudos HD11 e H9 recomendaram 4 ciclos de ABVD e RT (30Gy) em campo envolvido ^{39, 40}. Com intuito de

melhorar a SLP do grupo desfavorável, o GHSG propôs tratamento intensificado com 2 ciclos de BEACOPP escalonado (BEACOPPe) + 2 ciclos de ABVD (“2+2”) associados a RT 30Gy em campo envolvido, através do estudo HD14 ⁴¹. Ainda estão em andamento estudos para o grupo desfavorável, com proposta da incorporação de novos medicamentos em primeira linha, tanto inibidores de *checkpoint* (ICP) quanto o brentuximabe vedotin (BV) ^{42,43}.

Quadro 3 - Estratificação de risco do LHC em estágio clínico precoce

	GHSG	EORTC	NCCN
Massa bulky	Massa mediastinal > 1/3 da caixa torácica ¹	Massa mediastinal > 1/3 da caixa torácica	Massa mediastinal > 1/3 da caixa torácica ou bulky > 10cm
Número de áreas nodais	≥3 (das 11 áreas nodais do GHSG)	≥4 (das 5 áreas nodais supradiaphragmáticas do EORTC)	≥4 (das 17 áreas nodais de Ann Arbor)
VHS / Presença de Sintoma B	≥50 (A) ou ≥30 (B)	≥50 (A) ou ≥30 (B)	≥50 (A) ou presença de sintoma B independente do VHS
Área extranodal	≥1 ⁽¹⁾	-	-
Idade	-	≥50 anos	-

FONTE: Klimm B, 2013 ³⁷

⁽¹⁾ GHSG classifica estágio clínico IIB com bulky mediastinal ou ≥1 área extranodal em estágio avançado

Abreviaturas: GHSG: *German Hodgkin Study Group*; EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; VHS: velocidade de hemossedimentação; (A): ausência de sintoma B; (B): presença de sintoma B

A estratificação de risco utilizada para os pacientes com LHC em estágio avançado (EC III/IV) é o escore prognóstico internacional (IPS - *International Prognostic Score*), que divide os pacientes em baixo e alto risco quando possuem 0 a 2 ou ≥3 fatores de risco, respectivamente. Os dados

avaliados no IPS consistem em aspectos clínicos e laboratoriais, descritos no Quadro 4 ⁴⁴.

Quadro 4 - Escore Prognóstico no LH em estágio clínico avançado (IPS)

DADOS CLÍNICOS	DADOS LABORATORIAIS
Idade ≥ 45 anos	Hemoglobina < 10,5g/dL
Sexo masculino	Leucócitos ≥ 15mil/mm ³
Estádio clínico IV	Linfócitos < 600 mm/m ³ (ou < 8% dos leucócitos totais)
	Albumina < 4,0 g/dL

FONTE: Hasenclever D, 1998 ⁴⁴

O tratamento do EC avançado guiado pelo IPS não é bem estabelecido, pois a terapia intensificada com BEACOPPe mostrou benefício de SLP independente do IPS. O estudo inicial do protocolo BEACOPP comparando dose padrão x dose intensificada x protocolo COPP/ABV, observou maior benefício do BEACOPP no grupo estratificado como de alto risco (IPS>4), no entanto, mesmo os de risco baixo (IPS: 0-2) e intermediário (escores 3-4) também apresentaram melhores desfechos em comparação ao COPP/ABV ⁴⁵. O H34 do grupo LYSA (*Lymphoma Study Association*) também observou que o tratamento com BEACOPP apresentou melhor SLP em comparação ao ABVD mesmo nos indivíduos com IPS baixo risco (0-2) ³⁴.

Outros fatores de prognóstico são relatados, porém sem uso na prática clínica para mudança de tratamento, como a relação monócito/linfócito ao hemograma inicial – quanto maior a relação, pior o prognóstico ⁴⁶. Da mesma forma, o microambiente tumoral, caracterizado pelo aumento do número de macrófagos no tecido neoplásico, através de expressão gênica ou imuno-histoquímica (CD68) como preditor de falha de tratamento de primeira linha e de recidiva pós transplante autólogo de medula óssea, estando negativamente relacionado à sobrevida livre de

doença ⁴⁷. A avaliação de marcadores histológicos através de microarranjo de DNA e a análise do CD68, PD1 e STAT1, foram estudadas formando algoritmo para aumentar o valor preditivo negativo da avaliação precoce de resposta com o PET interim ⁴⁸.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA:

18F-FDG-PET-CT COMO FATOR DE PROGNÓSTICO

2.1 ASPECTOS GERAIS DO 18F-FDG- PET-CT

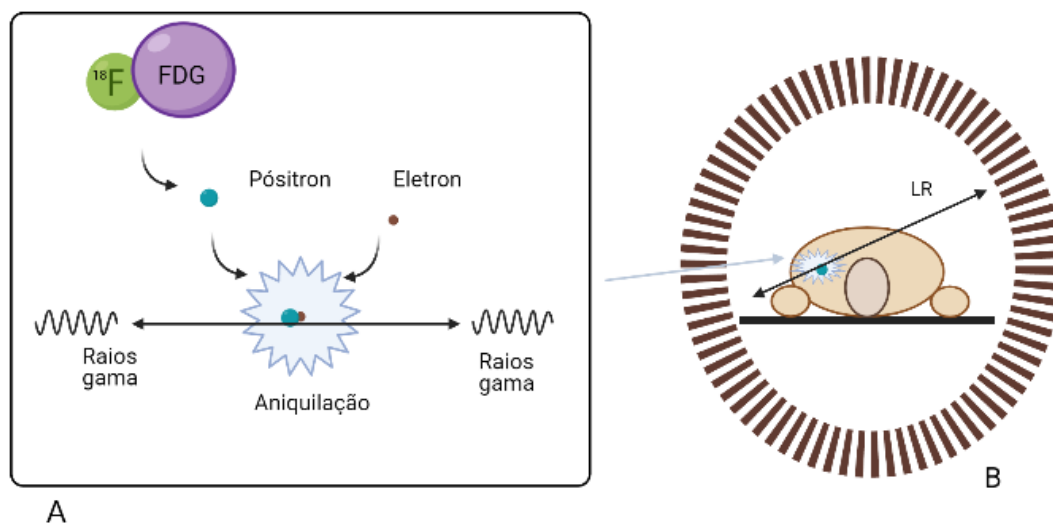
O 18F-FDG-PET-CT é o pilar da imagem molecular, que consiste na visualização, caracterização e medida de processos biológicos no nível molecular e celular, resultando em imagens bi e tridimensionais, bem como em sua quantificação ao longo do tempo. O ¹⁸Fúor é um isótopo emissor de pósitrons de meia vida curta (110 min), utilizado como radiomarcador da glicose exógena. Tecidos com alta atividade metabólica, seja por acometimento neoplásico, inflamatório ou infeccioso, apresentam maior captação de glicose, refletindo um aumento do metabolismo glicolítico usualmente presente nessas condições clínicas patológicas. O mecanismo exato da maior captação de glicose pelo tecido neoplásico ainda não é completamente compreendido e, provavelmente é diferente entre os diversos processos neoplásicos malignos e processos inflamatórios. Em parte deve-se ao “efeito Warburg”, descrito pela primeira vez em 1920, ao observar que células neoplásicas produzem energia através da glicólise, mesmo na presença de concentração adequada de oxigênio, enquanto as células normais utilizam preferencialmente a via glicolítica em condições de baixa concentração de oxigênio ⁴⁹. Uma das alterações associadas a esse mecanismo é a superexpressão dos transportadores de membrana de glicose (GLUT-1-5) nas células neoplásicas. Outra alteração importante é o aumento da expressão da hexoquinase-2, enzima responsável por catalisar a primeira etapa da glicólise ^{50, 51}.

O exame 18F-FDG-PET-CT faz a fusão das imagens do PET e da TC, facilitando a visualização e a localização anatômica da região acometida, tanto nodal quanto extranodal.

2.2 ASPECTOS FÍSICOS DO ¹⁸F-FDG- PET-CT

As imagens por emissão de pósitrons são obtidas através de um sistema baseado em câmera à cintilação, porém ao invés de utilizar a detecção de um único fóton através de colimação física, ocorre a detecção de dois fótons simultâneos, que serão detectados por um sistema de colimação eletrônica o qual registra eventos de coincidência.

O radioisótopo é um isótopo de um elemento químico capaz de emitir radiação. A radioatividade é um processo que ocorre nos núcleos atômicos instáveis para conseguir estabilidade. Ao liberar radiação e partículas eletromagnéticas de diferentes energias, o isótopo converte-se em outro elemento químico e a esse processo, chama-se decaimento radioativo. O decaimento por emissão de pósitrons (ou beta+) acontece quando o número de prótons no núcleo atômico está em excesso e, para alcançar estabilidade, ocorre conversão de um próton em nêutron dentro do núcleo e a liberação de um pósitron (elétron positivamente carregado ou antimatéria do elétron). Ao ser liberado do núcleo, quando o pósitron encontra um elétron, ocorre a reação física de aniquilação, ou seja, a transformação da matéria em energia, liberando 2 fótons gama, emitidos na mesma direção e em sentidos opostos, cada um com energia de 511keV. Detectores de cintilação registram esses fótons apenas quando são detectados com intervalo entre 3-15 nanossegundos entre um e outro (evento de coincidência). O evento de aniquilação ocorre em algum lugar em uma linha reta (linha de resposta – LR) que une dois detectores. Um equipamento de PET possui vários pontos de detecção que ficam em forma de anel em torno do paciente e, cada evento de aniquilação é marcado com uma posição na LR e o tempo decorrido do ponto de detecção. Cristais de cintilação são acoplados a válvulas fotomultiplicadoras, que resultarão em imagens tomográficas reconstruídas a partir desse arquivo de dados (Figura 1).



FONTE: Adaptado de Menezes, 2015 ⁵²

A: O radioisótopo (^{18}F -FDG) emite radiação: o pósitron ao ser liberado do núcleo encontra o elétron e sofre aniquilação, emitindo 2 fótons gama, na mesma direção e em sentidos opostos. **B:** Vários pontos de detecção que ficam em forma de anel em torno do paciente marcam o ponto de aniquilação com uma posição na LR e o tempo do ponto de detecção.

Figura 1 - Representação esquemática da emissão e detecção de fótons pelo PET

Os algoritmos de reconstrução usualmente são iterativos e permitem a aquisição da informação no modo 3D, embora antigos equipamentos fossem capazes de adquirir apenas imagens em 2D, porém com excelente resolução e adequada sensibilidade. Para garantir a qualidade das imagens, algumas correções são importantes, incluindo a correção de evento de coincidência aleatória (dois fótons detectados de aniquilação diferente, resultado em LR errada), evento de coincidência espalhado (quando 1 dos fótons originados na aniquilação interage com o meio). A calibração e o controle de qualidade periódicos são fundamentais para a qualidade das imagens.

A imagem final obtida da captação do ^{18}F FDG depende, além do equipamento, calibração, algoritmos de reconstrução e de atenuação, da dose infundida do radiomarcador, ajustada para o peso e o tempo em que foi feita avaliação após a infusão. O ^{18}F -FDG-PET-CT de corpo inteiro é adquirido através de uma composição de imagens estáticas obtidas

sequencialmente e por um período de tempo, começando num momento definido após a injeção do ^{18}F -FDG, sendo o tempo total para aquisição da imagem também relevante. Não menos importante é a glicemia do paciente no momento da realização do exame, pois altos níveis glicêmicos estimulam a produção de insulina, que é responsável pelo aumento da captação de glicose por tecidos não neoplásicos. Da mesma forma, o jejum de pelo menos 4-6h é recomendado para reduzir a captação de glicose por tecidos não neoplásicos. Manter o paciente aquecido por 30-60min antes do exame é necessário para reduzir a captação de glicose pela gordura marrom.

2.3 ANÁLISE DE RESPOSTA INTERINA

Desde o início do século XXI foram realizados diversos estudos sobre avaliação precoce de resposta com ^{18}F -FDG-PET-CT (PET interim – PETi) como fator prognóstico, feito após o segundo ou terceiro ciclo de quimioterapia. Os resultados são concordantes quanto ao PETi como preditor independente de SLP e escassos quanto a SG (Quadro 5). Gallamini *et al*⁶⁰ reportaram a avaliação interina de resposta ao tratamento com PET-CT como único preditor independente de SLP no LHC em EC avançado, superando o valor prognóstico do IPS. No EC precoce os resultados não são homogêneos, visto que Barnes *et al*⁶¹ e Filipi *et al*⁶² não encontraram impacto prognóstico nos desfechos estudados, mas Cerci *et al*⁵⁴ e Rigacci *et al*⁵⁸ identificaram como de pior prognóstico os indivíduos com PETi positivo.

Quadro 5- Impacto prognóstico da avaliação precoce de resposta com PET interim (PETi)

Investigador, Ano	N	Seguimento (mediano)	PETi N (%)	SLP % (anos)	SG % (anos)
Hutching, 2005 ⁵³	85	3,3 anos	Pos: 13 (15) Neg: 72 (85)	38,5 (5) 91,5 (5)	- -
Cerci, 2010 ⁵⁴	104	36 meses	Pos: 30 (29) Neg: 74 (71)	53 (3) 90,5 (3)	- -
Zinzani, 2012 ⁵⁵	304	31 meses	Pos: 53 (17) Neg: 251 (83)	27,3 (9) 91,7 (9)	68,5 (9) 98,2 (9)
Gallamini, 2014 ⁵⁶	260	37 meses	Pos: 45 (17) Neg: 215 (83)	28 (3) 95 (3)	87 (3) 99 (3)
Hutching, 2014 ⁵⁷	126	28 meses	Pos: 37 (29) Neg: 89 (71)	41 (2) 94 (2)	- -
Rigacci, 2015 ⁵⁸	246	46 meses	Pos: 36 (15) Neg: 210 (85)	30 (2) 97 (2)	- -

FONTE: Adaptado de Adams et al (2015) ⁵⁹

Abreviaturas: N: número de pacientes estudados; PETi pos: PETi com resposta metabólica residual após o segundo ou terceiro ciclo de quimioterapia; PETi neg: PETi com resposta metabólica completa; SLP: estimativa de sobrevida livre de progressão (em anos); SG: estimativa de sobrevida global (em anos)

Diferentes metodologias foram utilizadas para interpretação do PETi, como o critério do projeto de harmonização internacional (IHP – International Harmonization Project) ⁶³ e do Gallamini ⁶⁰. O IHP considera exame positivo as lesões residuais com ≥ 2 cm (ou nova lesão) e captação de intensidade superior ao mediastino ou lesões residuais com < 2 cm e captação de intensidade maior que o tecido ao redor. O critério de Gallamini considera PETi positivo a lesão residual (ou nova lesão) com captação de intensidade maior que o mediastino e com SUVmax $> 3,5$. A partir do primeiro *workshop* internacional de PETi em linfoma, realizado na cidade de Deauville na França em 2009 ⁶⁴, foi padronizado o escore de 5 pontos (5-DS), visando uniformizar os estudos clínicos, bem como melhorar a reprodutibilidade da interpretação (Quadro 6).

Quadro 6 - Escore de cinco pontos de Deauville (5-DS)

ESCORE	MAIOR INTENSIDADE DE CAPTAÇÃO NO LOCAL DA DOENÇA
1	Sem captação residual
2	Captação \leq mediastino
3	Captação $>$ mediastino e \leq fígado
4	Captação moderadamente mais intensa que o fígado
5	Captação marcadamente mais intensa que o fígado ⁽¹⁾ ou nova lesão
X	Nova área de captação, provavelmente não relacionada ao linfoma

FONTE: Meignan M, 2009⁶⁴ e Barrington SF, 2014⁶⁵

(1) SUV da lesão com captação 2 a 3 vezes maior que do fígado

Pacientes com escores 1, 2 ou 3 são considerados como resposta metabólica completa (PETi negativo) e escores 4 ou 5 compatíveis com atividade metabólica residual (PETi positivo). Embora um 18-FDG-PET-CT negativo durante ou ao final do tratamento represente um excelente prognóstico, não significa ausência de células neoplásicas, visto que o limite de resolução espacial para a detecção de lesões com incremento da atividade metabólica é de 0,4 a 1,0 cm de diâmetro ⁶⁶.

Considerando as diversas publicações favorecendo o PETi como importante preditor de SLP, estudos clínicos têm sido feitos avaliando a intensificação ou redução de dose do tratamento guiado pelo resultado desse exame ⁶⁷. Para EC precoce favorável é aceitável omitir a consolidação com radioterapia nos pacientes com escores 1 ou 2 do 5-DS após 3 ciclos de ABVD ^{68, 69}. Nos pacientes em EC precoce desfavorável tratados com o esquema “2+2”, é possível omitir a RT se PET-CT negativo após os 4 ciclos de quimioterapia ⁷⁰. No EC avançado, os dados reportados mostram ganho em SLP na intensificação diante do PETi positivo quando comparados ao controle histórico e, se resposta metabólica completa, é possível o

descalonamento, com redução de toxicidade e sem perda de eficácia^{41, 71, 72, 73} (Quadro 7).

Quadro 7 - Tratamento guiado pelo PETi no estágio clínico avançado

Autor, ano (estudo)	Protocolo	PETi	Randomização	Desfecho
DESCALONAMENTO				
Trotman J, 2017 (RATHL Trial) ⁷³	2ABVD	Negativo	4 ABVD ou 4 AVD	Não inferioridade (<5%): Diferença na SLP em 3 anos (ABVD - AVD) = 1,2% (IC95%: -3,7 a 4,8)
Borchamnn P, 2018 (HD18) ⁷¹	2 BEACOPPe	Negativo	4 BEACOPPe ou 2 BEACOPPe	Não inferioridade (<6%): Diferença na SLP em 5 anos = 1,4% (IC95%: 2,7 a 5,4)
Casasnovas RO, 2019 (AHL2011)	2 BEACOPPe	Negativo	4 BEACOPPe ou 4 ABVD	Não inferioridade (<10%): Diferença na SLP em 5 anos = -0,5% (IC95%: -6,1 a 5,0)
ESCALONAMENTO				
Johnson P, 2016 (RATHL Trial) ⁷⁴	2ABVD	Positivo	4 BEACOPPe ou 4BEACOPP14	SLP em 3 anos 67,5% (sem diferença entre os grupos)
Zinzani PL, 2016 (H0801) ⁷⁵	2ABVD	Positivo	4IGEV+ATMO (braço único)	SLP em 2 anos: 76%
Press O, 2016 (S0816) ⁷⁶	2ABVD	Positivo	6 BEACOPPe (braço único)	SLPem 2 anos: 64%
Borchamnn P, 2018 (HD18) ⁷¹	2 BEACOPPe	Positivo	4 BEACOPPe ou 4 BEACOPPe + Rituximabe	SLP em 5 anos: 89,9% x 87,7% (p=0,40)

FONTE: Elaborado pela autora

Abreviaturas: PETi: PET-CT realizado após o segundo ou terceiro ciclo de quimioterapia; SLP: estimativa de sobrevida livre de progressão

Contudo, os resultados dos estudos do valor prognóstico do PETi são muito heterogêneos quanto a probabilidade de SLP, sensibilidade e especificidade, exigindo cautela na decisão terapêutica na era atual da terapia guiada. Algumas publicações em LHC avançado revelam que

pacientes com PETi negativo após segundo ciclo de ABVD apresentam excelente SLP (92-95%)^{64, 60, 77} enquanto outros, com perfil de paciente semelhante, relatam probabilidades inferiores (81-85,5%)^{74, 76, 75}. Em publicação feita por Stephens *et al*⁷⁸, com maior tempo de seguimento dos pacientes submetidos à terapia guiada pelo PETi, foi descrita SLP de 76% para aqueles que tiveram avaliação interina com resposta metabólica completa. Também é de conhecimento que existe uma proporção de pacientes com PETi positivo que mantém reposta completa sustentada, pois a SLP reportada varia entre 12,8 e 53,4%⁵⁹ e, na terapia guiada, talvez sejam expostos a tratamento intensificado desnecessariamente. Sendo assim, novos fatores prognósticos ainda são necessários.

2.4 ANÁLISE QUANTITATIVA DO 18F-FDG-PET-CT

2.4.1 Aspectos gerais

Desde a Conferência de Cotswolds, em 1988, é estabelecido que o volume tumoral tem impacto prognóstico, seja pelo número de áreas nodais acometidas no EC precoce, ou pela presença de massa bulky²². Posteriormente, estudos retrospectivos reforçaram esse valor prognóstico através da análise de volume tumoral com TC, mesmo diante das limitações de baixa acurácia e dificuldade de mensuração de doença extranodal^{79, 80}. Mais recentemente, diante da maior sensibilidade do 18-FDG-PET-CT em comparação com a TC para detecção de doença nodal e extranodal²³, estudos com análise quantitativa do 18-FDG-PET-CT ao diagnóstico (PET0) têm sido feitos, com o objetivo de avaliação prognóstica.

O valor de captação padronizado (SUV – *standard uptake value*) quantifica a intensidade de captação do ¹⁸F-FDG em correspondência ao metabolismo da glicose no tecido ou lesão. O valor é normalizado para a dose de radiofármaco utilizada e para o volume de distribuição (peso corpóreo em quilogramas), além de ser corrigido pela atenuação da radiação no interior do paciente e pelo decaimento radiativo entre o momento da

injeção do radioisótopo e a aquisição das imagens. O SUV máximo (SUVmax) é o valor de maior intensidade de captação na lesão ou tecido em estudo, medido em um único voxel*. ⁵¹. Este valor é significativamente influenciado pela heterogeneidade da lesão e pelos tecidos ao redor, entre outros fatores.

O volume metabólico tumoral total (TMTV – *total metabolic tumor volume*) é a somatória das medidas do volume de cada lesão com alto metabolismo glicolítico acima de um limiar predefinido.

A glicólise total das lesões (TLG – *total glycolysis lesion*) é o resultado da soma do produto do SUV médio de cada lesão por seu volume, sendo representativo da atividade metabólica de todo o tumor. O SUVmax é observador independente e, tanto o TMTV como o TLG dependem da segmentação adequada do tumor para a acurácia da sua medida ⁸¹.

Existem diversos métodos de segmentação do tumor: o manual, no qual é feita a delimitação visual do tumor; o método por limite fixo (FxT - *fixed treshold*), onde são incluídos para a quantificação todos os voxels da lesão com valor de SUV acima de um valor predefinido; método por limite fixo relativo (FRT - *fixed relative treshold*), com base na porcentagem de captação máxima da lesão, todos os voxels com SUV acima desse limite são considerados para quantificação; modelo adaptativo, onde o valor limite é obtido pelo tecido referência (exemplo: SUVmax do fígado); ou métodos ainda mais complexos como baseado em gradiente (diferença entre a captação da lesão e da captação ao redor), baseado em algoritmos estatísticos (método Bayesiano ou de Markov) ou inteligência artificial ⁸². Para essa análise é necessário um programa de computador, que pode ser de origem comercial (PET VCAR®, Hermes®, Keyosis®, Syngo.via®, entre outros) ou de desenvolvimento próprio. O programa, além de realizar a fusão das imagens do PET e TC, com as correções de atenuação, delimita e quantifica de forma semiautomática o volume de interesse (VOI – *volume of interest*) de acordo com o método estipulado, após a seleção da região de

* Voxel: menor unidade em espessura (tridimensional) de uma imagem.

interesse. A quantificação do VOI pode ser feita de cada lesão individualmente ou simultaneamente em diversas áreas, a chamada segmentação multifocal, como validado por Camacho *et al*⁸³.

O FxT com SUV>2,5 é o método mais simples utilizado, com boa reprodutibilidade interobservador e rápida execução, porém, superestima a quantificação de lesões heterogêneas e apresenta as limitações relacionadas à análise do SUV, como influência do equipamento do PET utilizado e do protocolo de aquisição das imagens. O FxT com SUV>4,0 apresenta boa reprodutibilidade entre observadores e entre os diferentes programas de computador, no entanto, inclui apenas áreas de intenso hipermetabolismo. Para o método do FRT, valores de 20 a 50% podem ser utilizados. O valor de FRT de 41% foi validado para linfoma em estudo feito por Meignan *et al*⁸⁴, que utilizou 46 modelos em acrílico, simulando lesões do linfoma, utilizando FRT de 25, 35, 40, 41, 42, 45, 50 e 60%, para encontrar o valor mais fidedigno espacialmente. O ótimo valor foi definido como o aquele que obtivesse a menor diferença entre o valor calculado pelo PET (foram utilizados os programas PET VCAR® e Keyosis®) e o volume real representado pelo modelo em acrílico. O valor de melhor concordância foi o FRT de 41%, validado no mesmo estudo em 40 pacientes com linfoma. O valor de FRT 41% é o recomendado pela Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM- *European Association of Nuclear Medicine*)⁵¹, com destaque para o cuidado em não subestimar lesões com intensidade de captação com distribuição heterogênea do radiofármaco. Cada metodologia de segmentação tem sua vantagem e desvantagem, resultam em diferentes valores de corte para aplicação clínica e, até o momento, não existe padronização do método para os estudos clínicos.

2.4.2 Análise quantitativa como fator prognóstico

Ahmadzadehfar *et al*⁸⁵ em estudo retrospectivo com 69 pacientes, concluíram que lesões com valores de baixa (SUVmax < 7,4) ou alta (SUVmax > 12,9) intensidade de captação são preditores de resposta

completa sustentada e de recaída, respectivamente, enquanto valores intermediários apresentam comportamento heterogêneo. Os mesmos autores ressaltam que os valores de corte são variáveis entre diferentes equipamentos PET-CT, não sendo intercambiáveis entre os vários sistemas. Angelopoulou *et al*⁸⁶, em LHC - EC precoce, identificaram 3 grupos de pacientes com sobrevida livre de falha de tratamento (SLF) distintas, de acordo com o SUVmax: <9, 9-18 e >18g/dL, sendo este último o de pior desfecho. Cottureau *et al*⁸⁷, ao contrário, não encontraram valor de corte significativo para predição de SLP e SG no LHC EC precoce. Ainda na análise do SUVmax, Yan *et al*⁸⁸ avaliando a diferença percentual entre o SUVmax do PET0 e do PETi (Δ SUVmax) concluíram que o Δ SUVmax <83% é preditor independente de SLP, com sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) e acurácia semelhantes ao PETi segundo o 5-DS (Quadro 5). Kanoun *et al*⁸⁹ também reportaram o Δ SUVmax como preditor independente de SLP.

Quanto ao TMTV, alguns estudos retrospectivos em LHC, com técnicas diferentes de segmentação do tumor, mostram que essa quantificação é preditora de SLP, com resultados discordantes quanto a SG, seja em avaliação global⁸⁹ ou separadamente em EC precoce^{90, 87, 91} e avançado⁹².

A primeira publicação em avaliação quantitativa ao diagnóstico no LHC foi feita por Tseng *et al*⁹³, em estudo com pequeno número de pacientes (30), submetidos a esquemas de tratamento diversos. Os autores não encontraram impacto das variáveis analisadas ao diagnóstico (TMTV, SUVmax, TLG) na SLP ou SG, mas mostraram o valor da análise quantitativa no PETi, ressaltando que “a quimiossensibilidade do tumor é mais importante para o desfecho clínico que a magnitude da carga tumoral metabolicamente ativa ao diagnóstico”.

Estudos subsequentes, envolvendo maior número de pacientes foram feitos como avaliações retrospectivas de PET0 de grandes “*clinical trials*”, como o H10, HD18, AHL2011.

O H10 é um estudo fase III realizado pelo EORTC e LYSA, avaliando o tratamento guiado pelo PETi em paciente com LHC em EC precoce⁹⁴. Na publicação feita por Cottreau *et al*⁹⁵, foram incluídos apenas os pacientes do braço controle, que receberam tratamento combinado (ABVD+RT) independente do resultado do PETi. Foram avaliados 101 pacientes em EC precoce favorável e 157 EC precoce desfavorável, em mediana de seguimento de 55 meses e, tanto o TMTV quanto o PETi de acordo com 5-DS foram preditores independentes de SLP e SG, quando avaliados de forma multivariada incluindo fatores de risco individualizado e agrupado conforme a classificação feita pelo EORTC, GHSG e NCCN.

O HD18, também fase III, foi realizado pelo GHSG, avaliando o tratamento guiado pelo PETi em 1972 pacientes com LHC em EC avançado †⁷¹. O braço controle foi tratado com 6-8 ciclos de BEACOPPe independente do PETi e os grupos de intervenção receberam Rituximabe-BEACOPPe até completar 6 a 8 ciclos (se PETi positivo) ou BEACOPPe até completar 4 ciclos (se PETi negativo). Mettler *et al*⁹⁶ avaliaram apenas os 310 pacientes do HD18 com imagens disponíveis para quantificação ao diagnóstico, independente do tratamento recebido. Os autores concluíram que na terapia guiada, em pacientes tratados com BEACOPPe, o TMTV não tem impacto em SLP ou SG.

O AHL2011, desenhado pelo LYSA, incluiu 823 pacientes com LHC em EC avançado até 60 anos e demonstrou que o tratamento inicial com 2 ciclos de BEACOPPe pode ser descalonado para quatro ABVD caso PETi negativo, sem prejuízo para o controle da doença⁷². Casasnovas *et. al*⁹² reportaram a análise feita do TMTV naqueles com PET0 disponíveis para revisão, descrevendo como preditor de SLP independentemente da avaliação precoce de resposta ao tratamento. Posteriormente Kanoun *et al*⁹⁷ reportaram o estudo feito no subgrupo de paciente em EC III e IV dessa coorte, confirmando em análise multivariada tanto o impacto do TMTV na

† GHSG classifica estágio clínico avançado o EC IIB com bulky mediastinal ou ≥ 1 área extranodal, os EC III e IV

SLP, quanto da distância calculada entre as lesões e do PETi após o segundo e quarto ciclos de QT.

Akhtari *et al*⁹⁸ fizeram estudo do PET0 em 267 pacientes com LHC-EC precoce, tratados no *MD Anderson Cancer Center*. Com a mediana de seguimento de 4,9 anos, reportaram o TMTV e o TLG como preditores independentes de SLF, quando incluída a estratificação de risco (GHSG) na análise multivariada.

Outros estudos foram feitos, incluindo pequeno número de casos, alguns não encontrando impacto nos desfechos estudados (SLP ou SG)^{93, 96}. No subgrupo de LH da meta-análise publicada sobre o valor prognóstico do TMTV e TLG em linfoma, aqueles com altos valores de TMTV apresentaram pior SLP e SG, mas não foi possível opinar sobre o TLG, ressaltando que apenas dois estudos em LH foram incluídos nessa revisão e somente um deles apresentava dados sobre TLG⁹⁹.

Poucos são os estudos que incluem análise do TLG. Segundo Cottreau *et al*⁸⁷, no estágio clínico precoce o TLG foi preditor de SLP e SG, mas de acordo com Albano *et al*¹⁰⁰, na população com mais de 60 anos foi preditor apenas de resposta completa ao tratamento e de SLP (Quadro 8). Herraiz *et al*¹⁰¹ ponderaram o TLG isoladamente ou a avaliação conjunta das três métricas (SUVmax+TMTV+TLG) como melhor forma de estratificação de risco do LHC em comparação ao estadiamento clínico (I a IV). Heek *et al*¹⁰², descreveram tanto o TMTV quanto o TLG como preditores de positividade do PETi em grupo de pacientes com LH em EC precoce favorável.

Quadro 8 - Estudos selecionados que avaliam o prognóstico do TMTV e TLG ao diagnóstico no LHC

AUTOR, ANO (ESTUDO CLÍNICO)	TIPO DE ESTUDO (N)	ESTÁDIO CLÍNICO	MÉTODO / VARIÁVEL / VALOR DE CORTE	DESFECHO
Tseng D, 2012 ⁹³	Retrospectivo, unicêntrico (Stanford) (30)	I-IV	FRT: 50% TMTV, SUV _{max} , SUV médio valor de corte: NI	Em 4 anos: SLP e SG: p > 0,05 para todas as variáveis
Song MK, 2013 ⁹⁰	Retrospectivo, multicêntrico (127)	I/II	FxT: SUV _{≥2,5} TMTV: 198 cm ³	Em 45,8 meses: SLP: p<0,001 e SG: p<0,001
Kanoun S, 2014 ⁸⁹	Retrospectivo, unicêntrico (Dijon, França) (59)	I-IV	FRT: 41% TMTV: 225 cm ³	Em 4 anos: SLP: p<0,001 SG: NI
Cottreau AS, 2017 (H10) ⁸⁷	Retrospectivo, multicêntrico (258)	I-II	FRT: 41% TMTV: 147 cm ³	Em 5 anos: SLP: p<0,001 e SG: p=0,004
Casanovas RO, 2016 (AHL2011) ⁹²	Retrospectivo, multicêntrico (392)	IIB-III-IV	FRT: 41% TMTV: 250 cm ³	Em 2 anos: SLP: p=0,001 SG: NI
Akhtari, M 2017 ⁹¹	Retrospectivo, unicêntrico (MD Anderson) (267)	I-II desfavorável	FxT: SUV _{≥2,5} MTV: 268 cm ³ e TLG: 1703	Em 5 anos: SLF: p=0,016 e 0,047 SG: p=0,089 e 0,087
Mettler J, 2019 (HD18) ⁹⁶	Retrospectivo, multicêntrico (310)	IIB-III-IV	FRT: 41%; FxT: SUV _{≥ 2,5} ; L _{max} e L _{med} TMTV valor de corte: NI	SLP e SG: p > 0,05 para todos os métodos Preditor de PETi positivo: p=0,06 - 0,04 - 0,01- 0,02
Albano, D 2020 ¹⁰⁰	Retrospectivo multicêntrico (123)	I-IV (>65anos)	FRT: 41% TMTV: 89 cm ³ TLG: 2199	Em 5 anos: SLP: p= 0,029 e 0,044 SG: p=0,25 e 0,31
Pinochet, P 2021 ¹⁰³	Retrospectivo Unicêntrico (Rouen, França) (179)	IIB bulky -III-IV	FRT: 41% TMTV: 217cm ³ TLG: 949	Em 5 anos: SLP: p=0,027 e 0,015 SG: p=0,18 e 0,054
Kanoun, S 2021 (AHL2011) ⁹⁷	Retrospectivo multicêntrico (634)	III-IV	FRT: 41% TMTV: 220cm ³	Em 5 anos: SLP: p=0,034 SG: NI

NOTA: Song MK *et al* ⁹⁰ e Kanoun S *et al* ⁸⁹ foram os autores dos dois estudos de LH incluídos na meta-análise feita por Guo B *et al* ⁹⁹

Abreviaturas: FRT: limite fixo relativo; FxT: limite fixo; L_{max}: limite acima do SUV máximo do fígado; L_{med}: limite acima do SUV médio do fígado; NI: não informado; TMTV: volume metabólico tumoral total; SLF: sobrevida livre de falha de tratamento; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; TGL: glicólise total das lesões

Até o momento, a análise de resposta precoce ao tratamento utilizando o PETi é o melhor fator prognóstico disponível. Porém, cerca de 25% dos pacientes identificados como PETi negativo apresentarão recidiva da doença, bem como uma parcela dos classificados como PETi positivo poderão apresentar resposta completa sustentada, o que nos motiva na busca de novos fatores prognósticos. Estudos atuais apontam para a análise quantitativa (SUVmax, TMTV, TLG) do PET0 como de valor prognóstico no LH, sendo necessária ainda a validação em estudos retrospectivos e prospectivos. Também é necessário avaliar qual a métrica deve ser utilizada (SUVmax, TMTV, TLG), definir a melhor técnica de segmentação a ser padronizada e a maneira de integrar esses resultados aos fatores prognósticos já conhecidos.

A hipótese deste estudo é que os dados da quantificação do PET0 e do PETi são preditores de desfechos clínicos dos pacientes com LH.

3 OBJETIVO

3 OBJETIVO

O objetivo principal é avaliar o valor prognóstico da análise quantitativa do 18F-FDG-PET-CT ao diagnóstico (PET0) através do SUVmax, TMTV e TLG em pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin clássico, utilizando a metodologia de segmentação do limite fixo relativo (41% do SUVmax), segundo as recomendações da EANM.

Como objetivos secundários, ainda na análise quantitativa do PET0, o presente estudo visa avaliar a reprodutibilidade da quantificação do SUVmax, TMTV e TLG feita com o FRT 41%, ao comparar a quantificação feita por dois avaliadores, especialistas em medicina nuclear.

Na avaliação do PETi, pretende confirmar o valor prognóstico da análise semiquantitativa de acordo com o 5-DS e naqueles com lesão metabólica residual (PETi com escore de Deauville 4 ou 5), estudar o valor prognóstico da redução percentual do SUVmax, TMTV e TLG entre o PET0 e o PETi (Δ SUVmax, Δ TMTV e Δ TLG).

O estudo ainda pretende comparar o valor prognóstico da análise quantitativa do PET0 com fatores clínicos já conhecidos: idade, sexo, estadiamento clínico, presença de sintomas B, presença de massa bulky, PETi categorizado em negativo e positivo, além do índice de comorbidade de Charlson (ICC) e escala de performance segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Também se propõe a comparar com dados laboratoriais sabidamente como de valor prognóstico: hemoglobina, contagem total de leucócitos, contagem total e relativa de linfócitos, albumina, velocidade de hemossedimentação (VHS), além da proteína C reativa (PCR), desidrogenase láctica (DHL) e a relação linfócito/monócito.

Por fim, visa realizar análise de subgrupo, avaliando separadamente o valor prognóstico do SUVmax, TMTV e TLG nos EC clínico precoce (I/II) e avançado (III/IV) e também nos indivíduos com mais de 60 anos.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

Este estudo é uma coorte retrospectiva dos pacientes cadastrados no Serviço de Hematologia e Terapia Celular do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), com o diagnóstico de Linfoma de Hodgkin no período de janeiro/2011 a dezembro/2017.

Foram incluídos todos os pacientes com 14 anos de idade ou mais e com diagnóstico de LHC, confirmados através de biópsia com estudo anatomopatológico e imuno-histoquímico, segundo a classificação da OMS-2016¹⁵, virgens de tratamento e que realizaram 18F-FDG- PET-CT antes do início e durante e/ou ao término da terapia. Todos os casos com biópsia feita em serviço externo foram revisados pelo departamento de patologia da FMUSP.

Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de LHC secundário a imunossupressão, LHC como transformação histológica de leucemia linfocítica crônica (síndrome de Richter); os que receberam protocolo de tratamento de primeira linha diferente do ABVD; os que obtiveram mudança da estratégia terapêutica após resultado do PETi (descalonamento de terapia se PET negativo ou intensificação se captação residual); os submetidos a tratamento com intuito paliativo; aqueles com outra neoplasia ativa; os que interromperam o tratamento de primeira linha por abandono (não comparecimento em infusão da quimioterapia por mais de 30 dias, sem justificativa) e os com sorologia positiva para HIV.

A coleta dos dados clínicos e laboratoriais foi feita pela revisão do prontuário eletrônico do paciente. Os exames de imagem ao diagnóstico (PET0) e da avaliação de resposta precoce (PETi) foram revisados conforme descrição detalhada no item 4.6. Todos os dados foram armazenados na

plataforma REDCap (*Research Electronic Data Capture*) da FMUSP (redcap.hc.fm.usp.br) ¹⁰⁴.

4.1 ÉTICA

O estudo teve início após aprovação pelo comitê de ética em pesquisa da FMUSP (CAAE- Plataforma Brasil: 79442717.0.0000.0065) e anuência do núcleo de pesquisa do ICESP. Por se tratar de estudo retrospectivo, houve dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

Os dados foram coletados respeitando os princípios éticos da confidencialidade, conforme a Declaração de Helsinque, de forma que na sua análise e publicação não será possível a identificação dos participantes ¹⁰⁵.

4.2 ESTADIAMENTO, ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E TRATAMENTO

Todos os pacientes incluídos foram estadiados com 18F-FDG-PET-CT segundo as recomendações e classificação da conferência em Lugano ²⁶, antes do início do tratamento ou do uso de corticóide em dose acima do fisiológico (prednisona 5 mg ou equivalente), após história clínica e exame físico detalhado. A estratificação de risco foi feita com os critérios do GHSG para o EC precoce (Quadro 3) ³⁷ e segundo o IPS para EC avançado (Quadro 4) ⁴⁴.

O tratamento foi realizado de acordo com o protocolo do grupo de LH do ICESP (Figura 2). Como primeira linha, os pacientes em EC precoce favorável (sem nenhum fator de mau prognóstico) receberam em 2 a 4 ciclos de ABVD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina)(Anexo 1) ⁸, associado ou não a RT na dose de 20-30Gy em campo envolvido ³⁸. Os pacientes em EC precoce desfavorável (presença de pelo menos um fator de mau prognóstico) receberam 4 a 6 ciclos de ABVD, associado ou não a RT 30-36Gy em campo envolvido ³⁹. Aqueles em EC avançado receberam 6

a 8 ciclos de ABVD, sendo indicada a radioterapia para os casos com massa bulky mediastinal ao diagnóstico ou com captação residual ao término do tratamento quimioterápico, na dose de 30-36Gy em campo envolvido.

4.3 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO

A avaliação de resposta de todos os pacientes foi realizada com 18F-FDG-PET-CT. Quando não realizada a avaliação precoce (PETi após segundo ou terceiro ciclo de quimioterapia), o exame foi feito após o quarto ciclo ou ao término do tratamento. As imagens realizadas durante o tratamento tiveram um intervalo mínimo de 10 dias entre a quimioterapia (QT) e o exame; quando feitas ao término, o período foi de 60 a 90 dias, sendo recomendado o mais longo para terapia incluindo RT.

A padronização da resposta seguiu o proposto pela conferência de Lugano, utilizando o escore de cinco pontos de Deauville (5-DS) (Quadros 6 e 9) ²⁶.

Quadro 9 - Avaliação de resposta ao tratamento

RESPOSTA	RESULTADO DO PET-CT (Escore de 5 pontos de Deauville)
Resposta Completa	Escore 1, 2 ou 3 com ou sem massa residual (anel de Waldeyer, com alta captação fisiológica, só foi considerado se apresentasse alteração anatômica/assimetria. A captação em baço e medula óssea pode estar aumentada pelo estímulo de fator de crescimento. Nessas situações, a resposta completa foi inferida, na ausência de área de captação mais intensa que o tecido normal em local de envolvimento ao diagnóstico, mesmo com alta captação fisiológica)
Resposta Parcial	Escore 4 ou 5 com intensidade de captação menor quando comparado ao PET0 e com lesão residual de qualquer tamanho
Doença Estável	Escore 4 ou 5 com intensidade de captação sem alteração significativa, quando comparado ao PET0
Progressão	Escore 4 ou 5 com aumento na intensidade de captação em comparação ao PET0 ou aparecimento de nova lesão

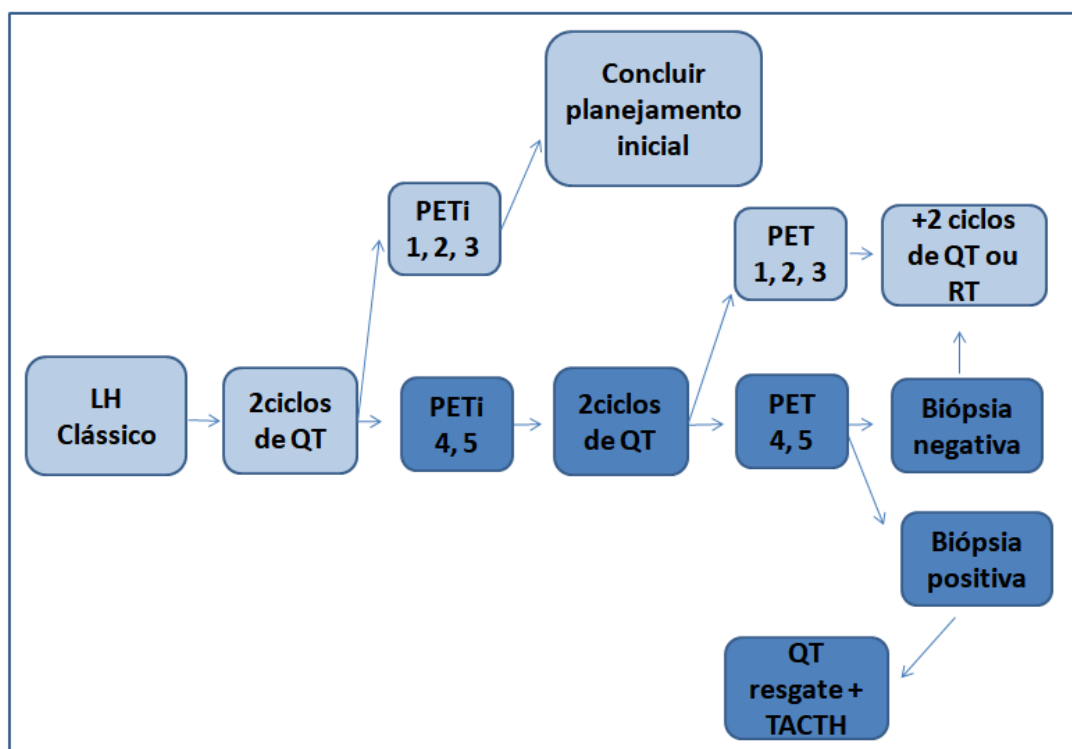
FONTE: Cheson BD, 2014 ²⁶

Abreviatura: PET0: 18F-FDG-PET-CT realizado ao diagnóstico

Para os pacientes com resposta completa (RC) no PETi, o tratamento foi concluído como planejado inicialmente e novo exame de imagem foi repetido apenas na suspeita de recaída ou progressão durante o seguimento. Os pacientes com PETi positivo foram submetidos a novo exame após mais dois ciclos de QT e, em caso de persistência da atividade metabólica, feita biópsia da lesão captante. Se confirmado o linfoma, foi dada sequência à terapia de resgate, caso contrário, os pacientes concluíram o tratamento com QT e/ou RT e repetiram novo PET ao final (Figura 2).

Progressão de doença (PD) foi definida como score 4 ou 5 do 5-DS no 18F-FDG-PET-CT de avaliação de resposta, com aumento na intensidade de captação em comparação ao PET anterior ou aparecimento de nova lesão em até 90 dias do término do tratamento. Recaída foi definida como surgimento de nova captação acima do fisiológico, com SUVmax de 1,5 vez mais intenso que a hepática, após 90 dias do término do tratamento, em paciente previamente classificado como RC. Falha de tratamento (FT) foi definida como a ocorrência de PD ou recaída.

Quando observada a FT através do 18F-FDG-PET-CT e, sempre que possível confirmada com realização de biópsia, o tratamento foi individualizado, considerando a idade, comorbidade e funcionalidade. Para os candidatos a tratamento curativo, foi realizada QT de salvamento e aos quimiossensíveis, consolidação com quimioterapia em altas doses e resgate de células tronco hematopoiética (TACTH). Os protocolos quimioterápicos utilizados foram: GIV (gemcitabina, ifosfamida e vinorelbina) ¹⁰⁶, DHAP (dexametasona, citarabine e cisplatina) ¹⁰⁷ e/ou ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposide) ¹⁰⁸.



FONTE: elaborado pela autora

Abreviaturas: LH: Linfoma de Hodgkin; QT: quimioterapia; PETi: avaliação precoce de resposta; PETi 1,2,3: escore de Deauville 1, 2 ou 3, correspondendo a resposta metabólica completa; PETi 4,5: escore de Deauville 4 ou 5, correspondendo a captação metabólica residual; RT: radioterapia; TACTH: transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas

Figura 2 - Fluxograma de tratamento segundo o protocolo do grupo de LH do ICESP

4.4 SEGUIMENTO

Após o término do tratamento os pacientes foram seguidos com história clínica, incluindo questionamento ativo sobre aparecimento de sintomas B ou adenomegalias; exame físico detalhado, incluindo palpação de linfonodos e exame laboratorial (hemograma e VHS). Nos primeiros dois anos, a contar do término do tratamento, os pacientes foram avaliados a cada 3 meses e, a partir do terceiro ano, a cada 6 meses até completar 5 anos. Após esse período o seguimento foi anual. Novo 18F-FDG-PET-CT foi solicitado somente diante da suspeita clínica de recaída do linfoma.

4.5 AQUISIÇÃO DE IMAGEM DO PET

Os exames foram realizados no Centro de Medicina Nuclear-ICESP/Hospital das Clínicas-FMUSP, em equipamento híbrido de PET-CT modelos *Discovery 690 ou 710, General Electric Healthcare, Milwaukee, USA*. As imagens foram obtidas da base do crânio médio até a raiz das coxas, com o paciente em decúbito dorsal e com braços elevados acima da cabeça, 50-70 minutos após a administração intravenosa de 0,12 – 0,14 mCi/kg de fluorodeoxiglicose (^{18}F -FDG), com o paciente em jejum de 4-6 horas e com glicemia capilar $<200\text{mg/dL}$ no momento do exame. A aquisição do PET foi feita em modo tridimensional (3D) e o tempo de aquisição das imagens por campo de visão axial foi de 2-4 minutos por posição de maca (*time/bed position*). O algoritmo de OSEM (*Ordered Subset Expectation Maximization*), com duas iterações e 24 *subsets*, foi utilizado para a reconstrução das imagens. Foi realizada a fusão das imagens metabólicas (PET) e morfológicas (TC sem contraste iodado intravenoso) para análise em resolução espacial de 1,25mm com e sem correção de atenuação pela TC.

4.6 ANÁLISE DAS IMAGENS

Todas as imagens, armazenadas em sistema PACS (*Picture Archiving and Communication System*) e formato DICOM® (*Digital Imaging and Communication in Medicine*) foram revisadas por médicos especialistas em medicina nuclear, independentes e cegos para os desfechos dos pacientes. A análise quantitativa das imagens do PET-CT foi feita utilizando o programa computacional PET VCAR® (*Volume Computer Assisted Reading*).

Foi feito um piloto com 20 casos, para padronização, treinamento da técnica e avaliação da reprodutibilidade da metodologia, utilizando três avaliadores. Após o período de teste foi optado por manter os dois avaliadores com mais de dez anos de experiência em medicina nuclear (Av1 e Av3) ¹⁰⁹. A cada 60 casos revisados, as discordâncias entre as duas análises eram avaliadas, tanto quantitativas no PET0 quanto na avaliação de

resposta no PETi. Para estes casos, foi feito um novo estudo na presença dos dois avaliadores, até obtenção de um consenso. Um terceiro avaliador foi utilizado para decisão final para aqueles em que o consenso não foi alcançado, também experiente e cego para os desfechos (detalhes no item 4.9.2).

4.6.1 SUV (Valor de captação padronizado)

Acúmulo fisiológico de ^{18}F FDG é visto no cérebro, coração, rim e trato urinário, além do anel de Waldeyer e intestinos. Estes locais somente foram considerados para análise se observada captação focal ou alteração anatômica, conforme já descrito anteriormente. Foi calculado o SUVmax hepático de todas as imagens avaliadas, através da determinação semiautomática de uma área de interesse (ROI) de 6 cm^2 no lobo direito hepático, sem envolver vasos sanguíneos ou lesões suspeitas ⁵¹. Qualquer foco de captação acima do fisiológico, com SUVmax de 1,5 vez mais intenso que a captação hepática, foi considerado para avaliação ¹¹⁰ e todas as lesões avaliadas tiveram o SUVmax calculado. Uma vez selecionada a lesão a ser quantificada, ao delimitar o volume de interesse (VOI), ou seja, o volume de captação de FDG para quantificação, o programa VCAR® calculou automaticamente o valor de SUVmax dessa lesão, normalizado pela dose de radiofármaco infundida e pelo peso do paciente (quilogramas). Para a análise do SUVmax como fator prognóstico foi utilizado o valor máximo de todas as lesões avaliadas.

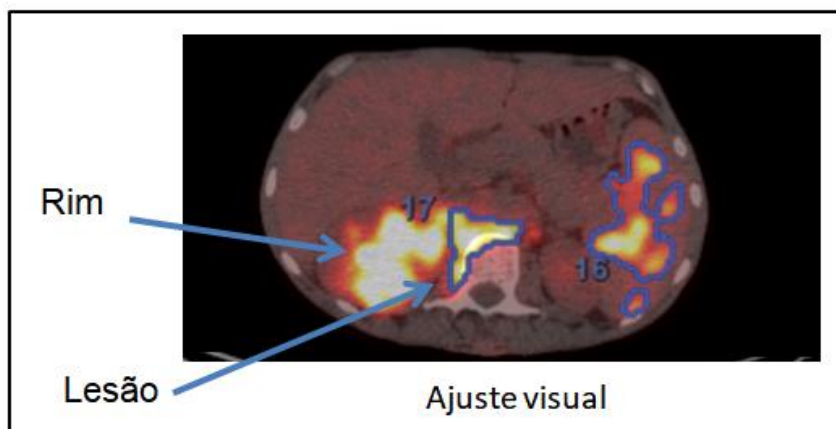
$$\text{Cálculo do SUV (g/mL): } \frac{\text{Concentração do radiofármaco no VOI}}{\text{Atividade injetada/massa corpórea}}$$

Na presença de lesão com captação residual no PETi, foi feito o cálculo do SUVmax e da diferença percentual entre o SUVmax do PET0 e PETi (Δ SUVmax).

$$\Delta\text{SUVmax} = \frac{(\text{SUVmax do PET0} - \text{SUVmax do PETi})}{\text{SUVmax do PET0}} \times 100\%$$

4.6.2 TMTV (Volume Metabólico tumoral total) e TLG (Glicólise total das lesões)

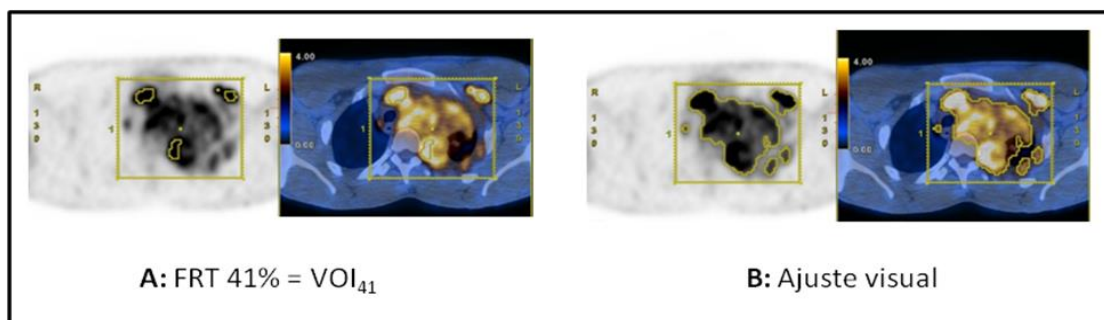
O TMTV é a soma de todos os VOIs analisados. A delimitação do VOI foi feita com o método de FRT 41%, ou seja, o valor fixo de isocontorno a 41% do SUVmax da área analisada (VOI_{41}) foi utilizado para demarcação automática pelo programa VCAR®, ao selecionar a área de interesse. Sendo assim, todos os voxels com SUV acima desse limite foram considerados como volume tumoral a ser quantificado. A delimitação do VOI_{41} depende do tecido ao redor da lesão, bem como da sua heterogeneidade e tamanho. Esta metodologia foi escolhida considerando o estudo feito por Meignan *et al*¹¹¹ em modelos acrílicos simulando linfoma e a recomendação da EANM. Na presença de tecido não neoplásico com alto metabolismo de glicose próximo à lesão, como miocárdio e vias urinárias, foi necessário realizar o ajuste visual do isocontorno para delimitar apenas a lesão neoplásica, minimizando erros que pudessem superestimar o volume tumoral (Figura 3). Diante de lesões heterogêneas, para reduzir erros com medidas abaixo do valor real, quando necessário foi feito o ajuste visual do isocontorno para envolver toda a lesão, respeitando o FxT de SUV > 4,0 (Figuras 4).



FONTE: elaborado pela autora

Ajuste visual do isocontorno para envolver apenas a lesão tumoral na quantificação do volume

Figura 3 - Delimitação do volume de interesse próximo ao tecido não neoplásico com alto metabolismo



FONTE: elaborado pela autora

A: Delimitação automática feita pelo programa VCAR®, através do método do limite fixo relativo de 41%, ao selecionar a região de interesse. **B:** Delimitação final do VOI após o ajuste visual para envolver toda a lesão.

Figura 4 - Delimitação do volume de interesse em lesão heterogênea

O acometimento extranodal foi considerado no cálculo do volume somente quando apresentou captação focal. Captação homogênea da medula óssea não foi incluída. O baço foi considerado quando apresentou captação difusa $\geq 150\%$ em relação ao fígado ou captação focal e neste caso, a quantificação seguiu apenas o VOI₄₁⁸⁹. Todas as lesões individuais foram somadas para resultar no TMTV.

$$\text{Cálculo do TMTV (cm}^3\text{)} = \sum \text{TMTV}_i$$

O cálculo da TLG foi feito através da soma do produto do SUV médio por TMTV de cada lesão ^{89, 51, 87, 110}.

$$\text{Cálculo do TLG} = \sum (\text{SUV médio} \times \text{TMTV})_i$$

As análises do TMTV e TLG foram feitas em todos os PET0 e também no PETi, quando este apresentou lesão com captação residual (5-DS 4 ou 5). Na presença de lesão residual no PETi, foi feito o cálculo da diferença percentual entre o TMTV do PET0 e PETi (ΔTMTV), bem como do TGL (ΔTLG).

$$\Delta\text{TMTV} = \frac{(\text{TMTV do PET0} - \text{TMTV do PETi})}{\text{TMTV do PET0}} \times 100\%$$

$$\Delta\text{TLG} = \frac{(\text{TLG do PET0} - \text{TLG do PETi})}{\text{TLG do PET0}} \times 100\%$$

4.6.3 Escore de cinco pontos de Deauville (5-DS)

A análise do PETi utilizou o 5-DS (após segundo ou terceiro ciclo de quimioterapia) (Quadro 6). A avaliação global foi inicialmente visual, no modo MIP (*Maximum Intensity Projection*), complementada com as imagens da fusão PET/CT no plano axial. Na presença de lesão com captação residual, foi feita comparação visual dessa lesão em relação a captação hepática e dos vasos sanguíneos do mediastino para classificação de acordo com o 5-DS.

4.7 VARIÁVEIS ANALISADAS

As variáveis coletadas para as análises foram:

- a) ao diagnóstico: idade, sexo, estágio clínico, presença de sintoma B, presença de massa *bulky* e local da massa *bulky*, avaliação do índice de comorbidade de Charlson (ICC) e do status funcional de acordo com a escala de ECOG. Para EC precoce: acometimento extranodal por contiguidade, número de áreas nodais acometidas. Dados dos exames laboratoriais: valor de hemoglobina; contagem de leucócitos totais, linfócitos e monócitos; albumina sérica (obtido preferencialmente pela eletroforese de proteínas); DHL; VHS; PCR. Dados do PET0: cálculo do SUVmax, TMTV e TLG, incluindo a quantificação do SUVmax hepático, bem como o tempo utilizado na análise;
- b) durante o tratamento: número de ciclos de quimioterapia realizados; realização ou não de RT; avaliação da resposta ao tratamento (Quadro 9). Análise do PETi de acordo com 5-DS e, quando escore 4 ou 5, foi feita a quantificação da lesão residual para o cálculo do Δ SUVmax, Δ TMTV e Δ TLGI;
- c) seguimento: ocorrência de progressão, recaída ou óbito;
- d) para os desfechos: avaliação precoce de resposta ao tratamento com PETi, categorizado em positivo e negativo, taxas de resposta completa, de progressão de doença, de recaída, de falha de tratamento e de óbito; datas da ocorrência da falha, óbito ou última avaliação de seguimento.

4.8 DEFINIÇÕES E DESFECHOS

As definições dos desfechos seguem o recomendado por Cheson et al. (2007) ¹¹²:

- a) taxa de RC: relação entre o número de pacientes que alcançaram a resposta completa ao tratamento de primeira linha e o número total de pacientes avaliados;
- b) taxa de FT: relação entre o número de pacientes que falharam ao tratamento de primeira linha e o número total de pacientes avaliados;
- c) taxa de óbito: relação entre o número de pacientes que evoluíram a óbito por qualquer causa e o número total de pacientes avaliados;
- d) sobrevida livre de progressão (SLP): intervalo entre a data do diagnóstico ‡ e a ocorrência de progressão, recaída ou óbito (o que acontecer primeiro) ou data do último contato com o paciente (para dados censurados);
- e) sobrevida global (SG): intervalo entre a data do diagnóstico ‡ e o óbito ou último contato com o paciente (para dados censurados);
- f) incidência acumulada de FT (CIF): avaliação do risco acumulado de FT, tendo o óbito não relacionado à progressão ou recaída como competidor.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.9.1 Descrição da amostra

Foi feita a análise descritiva dos pacientes estudados em frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas e, em medidas de tendência central (mediana, intervalo interquartil, mínimo-máximo) para variáveis

‡ Data do diagnóstico foi definida como aquela obtida da biópsia do linfonodo ou tecido acometido.

quantitativas de distribuição não normal. A normalidade foi avaliada por inspeção visual de histogramas e testes de normalidade de Shapiro Wilk e de D'Agostino–Pearson. Para comparação de proporções entre grupos com variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para comparações entre grupos de variáveis quantitativas de distribuição não normal foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

4.9.2 Análise de Concordância inter-avaliadores

Para análise da concordância das variáveis contínuas entre os dois avaliadores (SUVmax, TMTV e TLG), foi utilizado o coeficiente de correlação de concordância de Lin. Dado a assimetria observada nas variáveis contínuas, transformação logarítmica foi aplicada, quando indicado, obtendo-se normalização dos dados para maximizar o poder estatístico do teste. Para guiar a interpretação dos resultados foram adotados os critérios conforme descritos no Quadro 10.

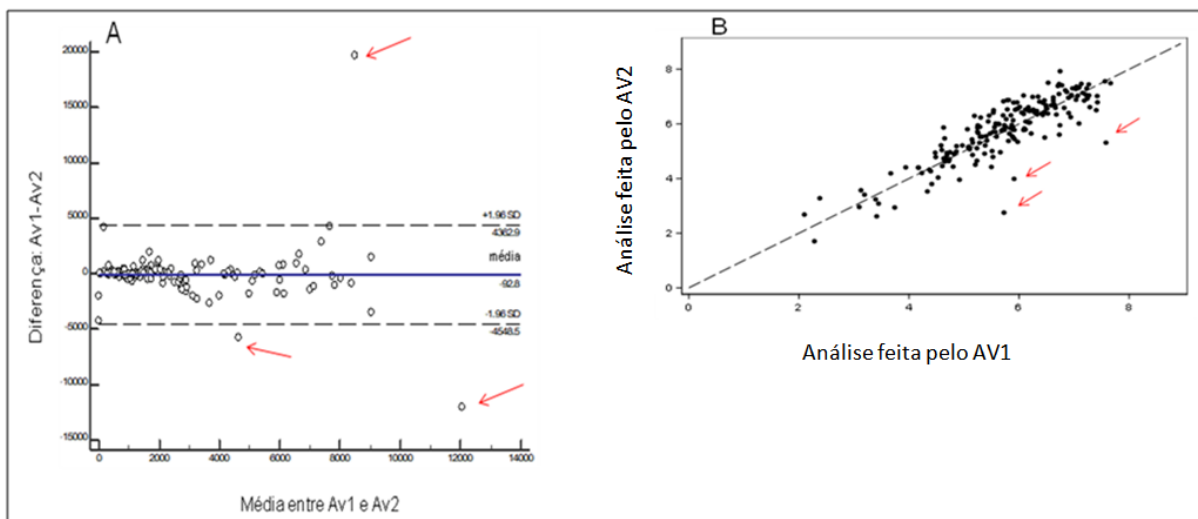
Quadro 10 - Interpretação do coeficiente de concordância

COEFICIENTE ENCONTRADO	INTERPRETAÇÃO DA CONCORDÂNCIA
< 0,20	Muito ruim
0,21-0,40	Razoável
0,41-0,60	Moderada
0,61-0,80	Substancial
0,81-0,99	Quase perfeita

FONTE: Lin LH, 2011; Cohen J, 1960^{113, 114}

Para identificação das análises discordantes foi utilizada a representação gráfica de Bland-Altman. Assumindo uma distribuição normal das diferenças das medidas feitas pelos dois avaliadores, validado na escala

logarítmica, espera-se que aproximadamente 95% dessas diferenças fiquem entre ± 2 desvios-padrão (2DP) em torno da média das diferenças observadas. Os limites inferiores e superiores desse intervalo, exibidos no gráfico de Bland-Altman, forneceram os limites de concordância. As medidas que estiveram fora desse intervalo foram consideradas discordantes, bem como as que estiveram distantes da nuvem principal, ao redor da linha de concordância perfeita (linha de 45° com origem no 0 dos eixos x e y) pelo coeficiente de Lin (Figura 5).



FONTE: elaborado pela autora

A - No gráfico Bland-Altman, as setas vermelhas identificam as medidas discordantes que estão fora do intervalo de ± 2 DP em torno da média das diferenças. **B** - No coeficiente de Lin, as setas vermelhas identificam as medidas discordantes, que estão distantes da nuvem principal, ao redor da linha de concordância perfeita.

Figura 5 - Identificação das discordâncias

Os dados utilizados para análise e curvas de sobrevivência foram os valores médios entre as duas medidas ou, na ocorrência de discordância, aqueles obtidos após consenso.

Para avaliação da concordância de variáveis categóricas (5-DS), foi utilizado o coeficiente Kappa, com o escore categorizado em PETi negativo (5-DS: 1 a 3) e positivo (5-DS: 4 e 5). O critério de interpretação do coeficiente Kappa foi o mesmo descrito no Quadro 10.

4.9.3 Análises dos desfechos

Foi feita a descrição das taxas de RC, FT e de óbito na população total estudada e nos subgrupos: EC precoce, EC avançado e pacientes com 60 anos de idade ou mais.

Curvas de sobrevivência foram determinadas via método produto-limite de *Kaplan-Meier* e comparadas com o teste *log-rank*. A mediana do tempo de seguimento foi calculada via estimador reverso de *Kaplan-Meier*.

Análises de regressão univariada de Cox foram conduzidas para testar a associação entre cada covariável e os desfechos (SLP e SG). Covariáveis com $p < 0,20$ na análise univariada foram incluídas na regressão múltipla de Cox, com método de eliminação *backward* para identificação de fatores independentes de associação com os desfechos. *Hazard ratio* (HR) ajustado e não ajustado, com intervalo de confiança 95% (IC95%) foram reportados.

Curvas de incidência acumulada para falha de tratamento foram estimadas pelo método Kalbfleisch e Prentice e comparadas pelo teste de Gray ¹¹⁵. O óbito foi considerado evento competitivo nestas análises. Regressão múltipla de *Fine-Gray* via *backward*, a partir de $p < 0.20$ da regressão univariada foi realizada, para identificação de fatores independentes de associação com o desfecho falha de tratamento.

Modelo de regressão logística para avaliar associação entre variáveis quantitativas do PET0 e o PETi (categorizado em positivo e negativo) foi utilizado, quando apropriado.

As covariáveis avaliadas foram:

- a) dados clínicos: idade ≥ 45 anos, sexo masculino, estágio clínico (categorizado em precoce e avançado), estratificação de risco (favorável ou desfavorável no EC precoce e alto ou baixo risco no EC avançado), presença de sintoma B, presença de massa bulky e de massa bulky mediastinal, ECOG ≥ 2 e ICC ≥ 2 . Foi considerada massa bulky qualquer conglomerado linfonodal com 10cm ou mais, massa bulky mediastinal

como conglomerado linfonodal maior que 1/3 do diâmetro da caixa torácica (em qualquer nível de vértebra torácica), segundo os critérios da Conferência de Lugano ²⁶;

- b) dados laboratoriais: hemoglobina < 10,5 g/dL, leucócitos totais \geq 15 mil /mm³, linfócitos < 600/mm³, albumina < 4g/dL e VHS \geq 50. Foram calculados os valores de corte para PCR, razão linfócito/monócito e DHL para análise categorizada;
- c) dados do PET0: TMTV, TLG e SUVmax;
- d) dados do PETi: 5-DS (categorizado em positivo e negativo) e, se PETi positivo, o Δ SUVmax, Δ TMTV e Δ TLG.

Covariáveis originalmente quantitativas foram categorizadas em tercis da distribuição ou dicotomizadas segundo método de *Contal and O'Quigley* ¹¹⁶, para obtenção de ponto de corte “ótimo” para predizer o desfecho em estudo. Foram calculados pontos de corte para SG e para SLP, quando apropriado.

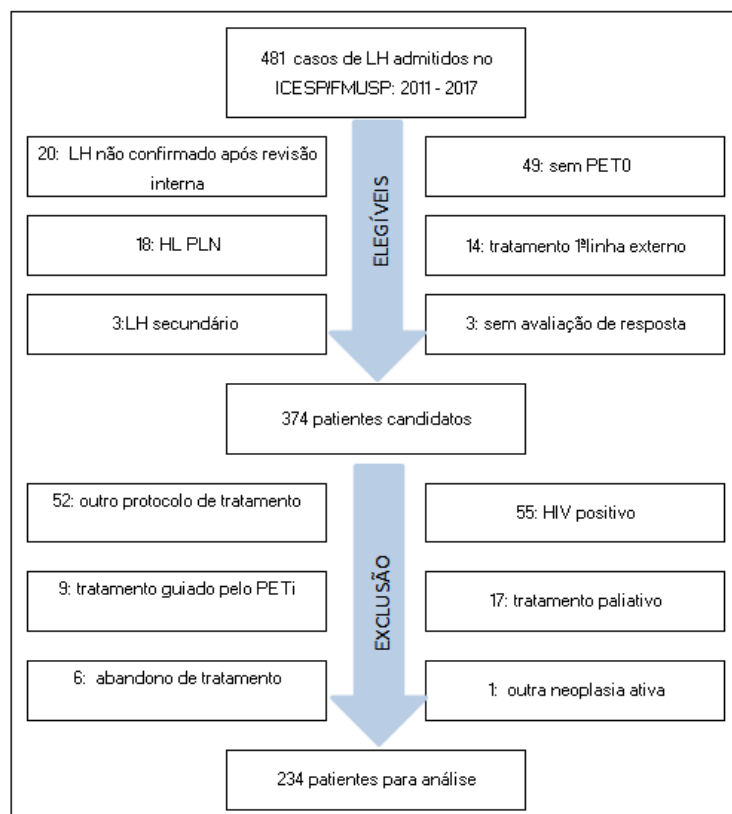
Todas as probabilidades de significância apresentadas foram do tipo bilateral e considerados estatisticamente significativos os valores de $p < 0.05$. A análise estatística foi conduzida com SAS 9.4 (*SAS Institute Inc, Cary, NC*) e R versão 4.1.0.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO

No banco de dados do LH do ICESP/FMUSP estavam registrados 481 pacientes no período do estudo. Do total, 374 eram elegíveis e destes, 140 foram excluídos, totalizando 234 casos para análise (Figura 6).



Abreviaturas: LH: Linfoma de Hodgkin; LHPLN: Linfoma de Hodgkin predominância linfocitária nodular; PET0: PET-CT ao diagnóstico

LH secundário: síndrome de Richter (1), doença linfoproliferativa pós transplante (PTLD) (2)
Outros protocolos de tratamento: BEACOPP (18), GIV (4) e apenas AVD por indisponibilidade temporária da bleomicina (30)

Sem PET0: gestantes (2); realizado em serviço externo (7); imagens indisponíveis para revisão (10); corticóide antes da realização do PET0 (18); urgência de tratamento (12)

Figura 6 - Fluxograma da seleção de casos

A mediana de idade foi de 30 anos (14 - 79 anos), com proporção semelhante entre os sexos masculino e feminino. Em 95 casos não foi possível especificar o subtipo histológico, pois o diagnóstico foi feito através de biópsia por agulha grossa, dificultando essa análise. Houve predominância do subtipo esclerose nodular (82%) nos casos de LHC subclassificados. A maioria apresentava sintoma B (70,5%) e mais da metade tinha massa *bulky*, com predomínio no mediastino. Apenas 16% dos pacientes apresentavam o ICC ≥ 2 , desconsiderando o linfoma (Tabela 2).

Tabela 2 - Características gerais da população

CARACTERÍSTICA	N=234 (%)
Sexo feminino	131 (56)
Idade mediana (anos)	30
Idade ≥ 45 anos	56 (24)
Idade ≥ 60 anos	27 (11,5)
Subtipo histológico	
Sem especificação	95 (40,5)
Subclassificados	139 (59,5)
Esclerose nodular	114 (82)
Celularidade mista	18 (13)
Rico em linfócitos	7 (5)
Estádio clínico	
I	5 (2,1)
II	90 (38,5)
III	71 (30,3)
IV	68 (29,1)
Sintomas B	165 (70,5)
Massa bulky	133 (57)
Local da massa bulky	
Mediastino	81/133 (61)
Cervical	26/133 (19,5)
Abdominal	10/133 (7,5)
Axilar	7/133 (5)
Outros ⁽¹⁾	9/133 (6)
ICC≥ 2 ⁽²⁾	37 (16)
ECOG≥ 2	28 (12)

⁽¹⁾ Outros locais de massa bulky: inguinal (3), baço (2), paratraqueal (1), pulmão (3)

⁽²⁾ Índice de Comorbidade de Charlson, desconsiderado o linfoma

O tempo mediano entre o início dos sintomas e a realização da biópsia diagnóstica foi de 5,7 meses (mínimo-máximo: 0,3 – 53,4 meses; intervalo interquartil: 3 - 11 meses; dado não disponível: 8). O tempo mediano para o diagnóstico no EC precoce foi de 4,5 meses e para o EC avançado de 6,6 meses ($p < 0,001$).

Quanto ao nível de escolaridade: 2% eram analfabetos, 14% com ensino fundamental incompleto, 38,5% com o ensino fundamental completo, 34% com ensino médio e 11,5% com ensino superior (dado indisponível: 78).

A proporção de pacientes em EC avançado foi maior, de acordo com os critérios de Lugano ²⁶ (EC III e IV: 139/234 = 60%), porém, se utilizada a classificação estabelecida pelo GHSG ⁴⁵, que inclui o EC II com sintoma B, bulky mediastinal e/ou doença extranodal por contiguidade, essa proporção aumentaria expressivamente (170/234 = 72,5%).

Durante a revisão das imagens para quantificação do PET0, foi também feita a revisão do estadiamento clínico e 22 casos necessitaram ajuste: 13 não estavam caracterizados como massa bulky, 3 mudaram de EC avançado para precoce, 1 foi modificado de precoce desfavorável para favorável, 1 EC precoce foi revisado como avançado, 2 casos mudaram de EC III para IV e 2 estavam equivocadamente contados como massa bulky.

Dentre os 95 pacientes em EC precoce, 88% foram estratificados como desfavoráveis (Tabela 3) e, dentre os EC avançados, 58% como de alto risco (Tabela 4). Os locais de acometimento extranodal mais frequentes no EC IV foram a medula óssea (53%), seguido pelo pulmão (35%) e fígado (32%).

Tabela 3 - Características gerais do estágio clínico precoce

CARACTERÍSTICA	N=95 (%)
Sexo feminino	52 (55)
Idade mediana (anos)	29
Desfavorável ⁽¹⁾	81 (88)
Número de áreas nodais ≥3	59/81 (73)
Massa bulky mediastinal	39/81 (48)
Acometimento extranodal (contiguidade)	18/81 (22)
Sintoma B e VHS≥30⁽²⁾	33/75 (44)
VHS ≥ 50⁽³⁾ sem sintoma B	7/76 (9)
IIB com bulky e/ou extranodal	31 (34)

⁽¹⁾ Estratificação de risco de acordo com o *German Hodgkin Study Group* ³⁷ - dado faltante em 3 casos

⁽²⁾ Dado faltante em 6 casos

⁽³⁾ Dado faltante em 5 casos

Tabela 4 - Características gerais do estágio clínico avançado (EC III e IV)

CARACTERÍSTICA	N=139 (%)
Idade mediana (anos)	32
Sintomas B	108 (78)
Massa bulky	80 (57.5)
Bulky Mediastinal	42 (30)
Alto risco ⁽¹⁾	79 (58)
Estádio Clínico IV	68 (49)
Idade ≥45 anos	40 (29)
Hemoglobina < 10,5 g/dL	61 (44)
Leucócitos ≥15 mil/mm³	23 (16,5)
Linfócitos < 600/mm³ (ou<8%)	31 (22)
Albumina <4 g/dL⁽²⁾	115 (86)
Sexo masculino	60 (43)

⁽¹⁾ Estratificação de risco de acordo com o escore prognóstico Internacional (IPS) ⁴⁴, dados faltantes= 2

⁽²⁾ Dado faltante em 5 casos

Comparando as características gerais dos dois subgrupos, no precoce foi observada maior proporção de pacientes com estratificação de risco desfavorável, enquanto que no avançado, a proporção de indivíduos com 45 anos ou mais foi limítrofe, mas foi significativamente maior quanto ao ECOG \geq 2 e a presença de sintoma B (Tabela 5).

Tabela 5 - Características gerais: estágio clínico precoce e avançado

	EC I-II (N=95)	EC III-IV (N=139)	P valor
Idade \geq60 anos	7 (7,4)	20 (14,4)	0,149
\geq45 anos	16(17)	40(29)	0,052
Alto risco ⁽¹⁾	81 (88%)	79 (58)	<0,001
Sintoma B	57 (60)	108 (78)	0,006
Massa bulky	53 (56)	80 (58)	0,894
Bulky mediastinal	39 (41)	42 (30)	0,116
ECOG\geq2	2(2)	26 (19)	0,001
ICC \geq2 ⁽²⁾	11 (11,6)	26 (19)	0,142

Abreviaturas: EC I-II: estágio clínico precoce; EC III-IV: estágio clínico avançado

⁽¹⁾ Estratificação de risco de acordo com *German Hodgkin Study Group* ³⁷ para estágio clínico precoce e com IPS (escore prognóstico Internacional⁴⁴) para estágio clínico avançado.

⁽²⁾ Índice de Comorbidade de Charlson, desconsiderando o linfoma

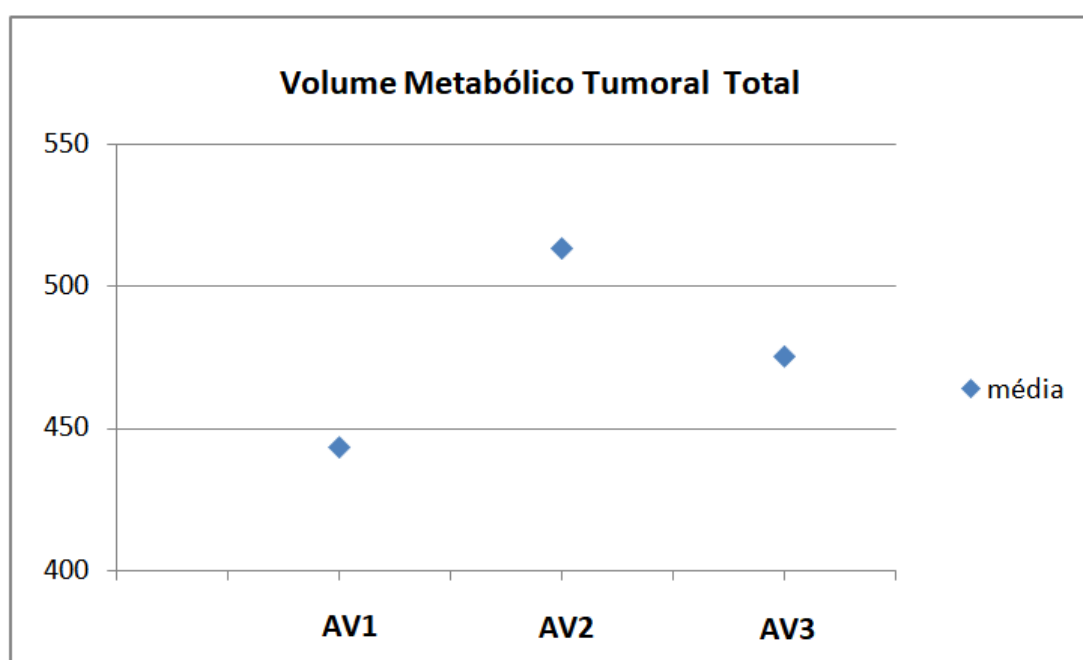
As características gerais dos pacientes com diagnóstico confirmado de LHC, virgens de tratamento, potencialmente candidatos ao estudo, mas não incluídos, estão descritas no Apêndice 1.

5.2 TRATAMENTO

O tratamento quimioterápico realizado foi com o protocolo ABVD⁸ e o número de ciclos de acordo com o estágio clínico. No EC precoce favorável, a terapia foi feita com 2 a 6 ciclos, no desfavorável com 4 a 6 ciclos. Quarenta e um pacientes em EC avançado receberam 8 ciclos de ABVD, segundo o protocolo do serviço até outubro/2014; 4 receberam apenas 4 ciclos, por progressão de doença durante o tratamento e 94 foram tratados com 6 ciclos. Oitenta e seis (36,7%) pacientes foram consolidados com RT, sendo 44/95 (46%) do EC precoce e 42/139 (30%) do EC avançado. Todos os pacientes em EC avançado que foram irradiados apresentavam massa *bulky* na região do mediastino.

5.3 PILOTO PARA AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DO PET0

Para avaliar a adequação metodológica, inicialmente três avaliadores fizeram as análises de 20 casos, sendo um com 10 anos de experiência (AV1), outro com 1 ano (AV2) e outro com 11 anos (AV3). Foi feita comparação visual da média dos valores encontrados para o TMTV e TLG de cada avaliador (Figura 7), bem como a avaliação de concordância dessas variáveis e do PETi (Tabela 6).



Avaliador 1 (AV1) = 433,04 (82,61 – 1 461,00); Avaliador 2 (AV2) = 513,41 (68,45 – 1 427,00); Avaliador 3 (AV3) = 474,56 (44,75 – 1 823,63)

Figura 7 - Valores médios do TMTV para cada avaliador (cm³)

Tabela 6 - Avaliação de concordância entre os três avaliadores

	AV1 x AV2 (IC 95%)	AV1 x AV3 (IC 95%)	AV2 x AV3 (IC 95%)
TMTV⁽¹⁾	0,902 (0,804 – 0,953)	0,827 (0,685 – 0,901)	0,837 (0,607 – 0,965)
TLG⁽¹⁾	0,964 (0,923 – 0,983)	0,946 (0,891 – 0,973)	0,937 (0,809 – 0,991)
PETi⁽²⁾	0,886 (0,670 – 1,000)	0,896 (0,699 – 1,000)	0,769 (0,475 – 1,000)

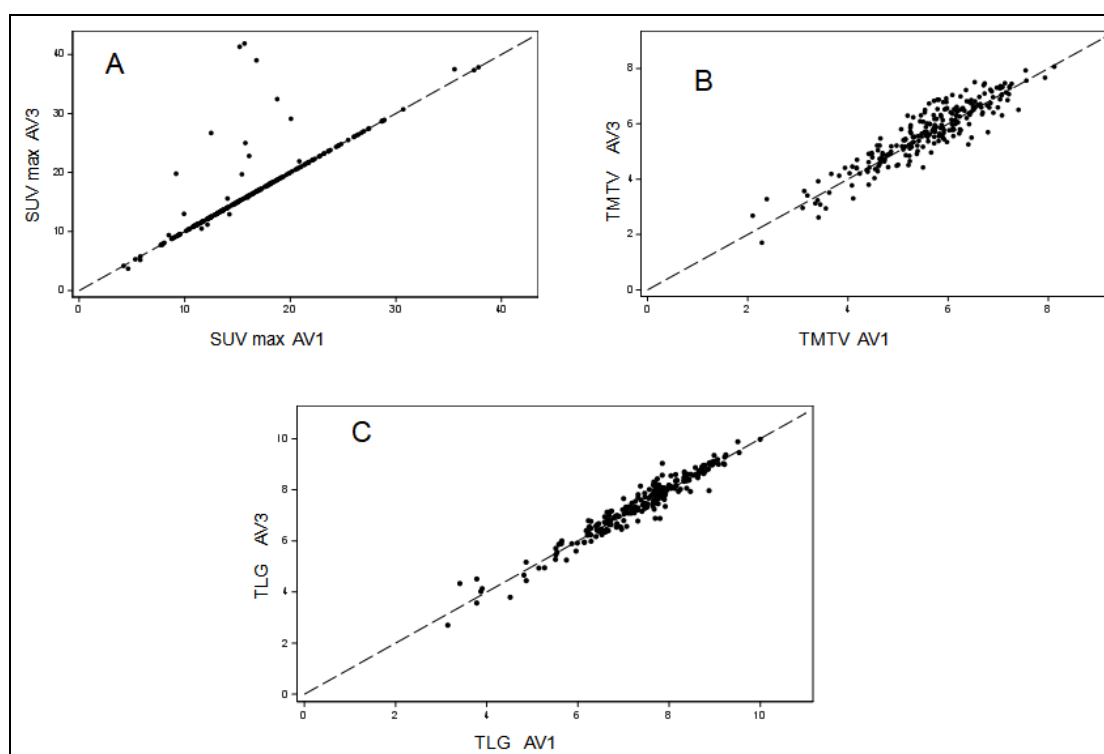
NOTA: ⁽¹⁾ Utilizado o coeficiente de concordância de Lin; ⁽²⁾ Utilizado o coeficiente Kappa

Abreviaturas: TMTV: volume metabólico tumoral total, TLG: glicólise total das lesões, PETi: avaliação precoce de resposta utilizado critério de 5-DS categorizado em positivo e negativo.

Apesar da concordância quase perfeita para TMTV e TLG entre todos os avaliadores, foi considerado o menor coeficiente Kappa e a maior variação da média das medidas envolvendo o AV2 para a decisão de manter no estudo apenas os avaliadores mais experientes.

5.4 AVALIAÇÃO DE CONCORDÂNCIA DA ANÁLISE DO PET0 E PET1

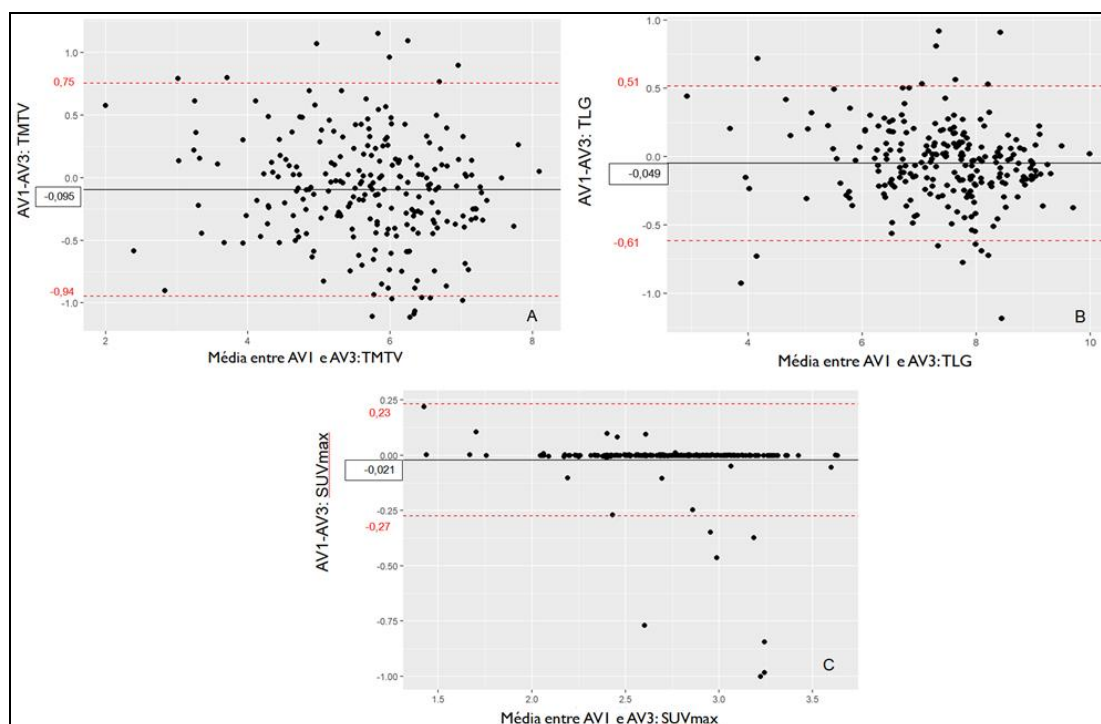
Na análise da concordância entre as quantificações dos dois avaliadores, os seguintes resultados para o coeficiente de Lin foram encontrados para: SUVmax: 0,852 (IC 95%: 0,818 – 0,886); TMTV: 0,915 (IC 95%: 0,894 – 0,935) e TLG: 0,969 (IC 95%: 0,962 – 0,977). Apesar das três quantificações serem classificadas como “concordância quase perfeita” (Quadro 10), destaca-se o melhor coeficiente para o TLG (Figura 8).



Coeficiente de concordância de Lin para: **A:** SUVmax; **B:** TMTV; **C:** TLG

Figura 8 - Representação gráfica do coeficiente de concordância de Lin

Os poucos casos identificados como discordantes através da análise gráfica por Bland-Altman (Figura 9), ocorreram por: falha na delimitação do VOI no SUVmax, com sobreposição da bexiga ou via urinária, corrigidos após revisão pelos avaliadores (total de 8 casos); no TMTV e TLG, 2 casos foram erro de digitação, 2 por sobreposição de imagem na delimitação do VOI e os demais por heterogeneidade da lesão tumoral, principalmente esplênica, bem como grande comprometimento de medula óssea, dificultando a quantificação. Houve consenso para todos os casos revisados.



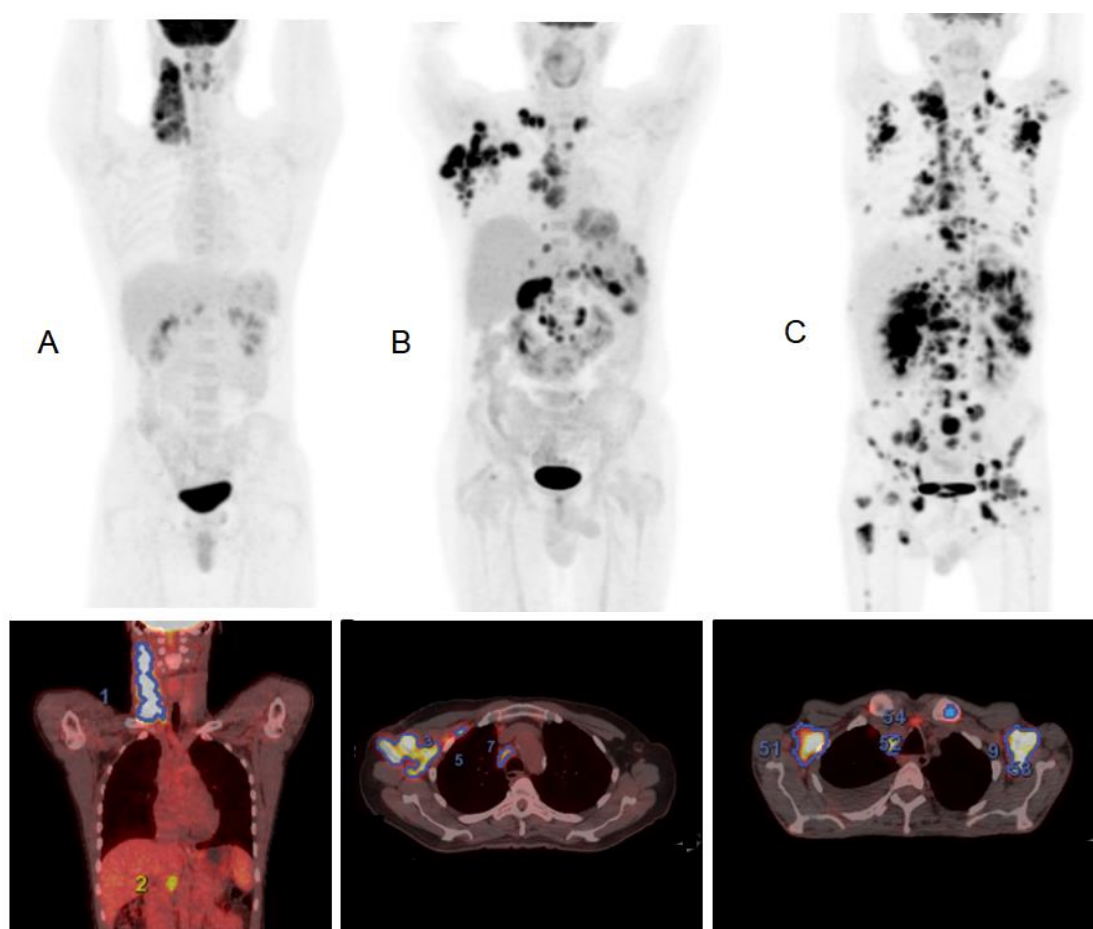
Representação gráfica das discordâncias identificadas pelo gráfico de Bland-Altman para: **A:** Volume metabólico tumoral total; **B:** Glicólise total das lesões; **C:** SUV máximo

Figura 9 - Representação gráfica das discordâncias

Dos 234 pacientes da coorte, 210 apresentavam PETi para análise (90%), sendo 201 realizados após o segundo e 9 após o terceiro ciclo de quimioterapia. Três dos 24 casos faltantes estavam com a imagem indisponível para análise, 5 fizeram exame após o quarto ciclo de quimioterapia e os demais apenas ao término do tratamento. O coeficiente Kappa, categorizado em positivo e negativo para avaliação de concordância do PETi, foi de 0,661 (IC 95% 0,536 – 0,785), classificado como “concordância substancial” (Quadro 10). Sete casos foram discordantes e destes, dois necessitaram do terceiro avaliador para decisão final.

5.5 QUANTIFICAÇÃO DO PET0 E DO PET1

O valor mediano, mínimo, máximo e intervalo interquartil do SUVmax, TMTV e TLG encontrados no PET0, na amostra total e nos subgrupos precoce e avançado, estão ilustrados na Figura 10 e descritos na Tabela 7. O tempo mediano gasto para essas quantificações foi de 4 minutos (1 - 20 minutos) e 5 minutos (1 - 26 minutos) para os avaliadores um e dois, respectivamente.



Volume metabólico total e glicólise total das lesões quantificados respectivamente em: **A**: 154,3cm³ e 861,82 (representando que 25% da amostra apresentam volume/glicólise menor que o ilustrado) **B**: 313cm³ e 1735 (representando o volume/ glicólise mediano); **C**: 578,9 cm³ e 3879,88 (representando que 25% da amostra apresentam volume/glicólise maior que o ilustrado)

Figura 10 - Exemplos de quantificação ao diagnóstico

Tabela 7 - Quantificação do SUVmax, TMTV e TLG na amostra total (N=234) e nos subgrupos precoce (N=95) e avançado (N=139)

VARIÁVEL	MEDIANA	IQ	MÍN - MÁX	MEDIANA EC I-II	MEDIANA EC III-IV
SUVmax (g/mL)	15,3	12,3 – 16,1	4,2 – 37,8	15,1	15,7
TMTV (cm³)	329	152,1 – 601,7	4,6 – 3 266,3	222,3	411,7
TLG	1 937,1	813,3 – 3 428	18,6– 21 691	1 069,8	2 266,4

Abreviaturas: SUVmax = valor padronizado de captação de maior intensidade de captação; TMTV= volume metabólico tumoral total; TLG= glicólise total das lesões; IQ = intervalo interquartil; EC = estágio clínico

Em 73 casos foi feito o monitoramento da necessidade do ajuste visual durante a segmentação para a análise quantitativa no PET0. Este ajuste foi realizado em 37% das imagens avaliadas, resultando num acréscimo médio no volume final de 14,2% (mínimo-máximo: 2,4 – 30,2%) em relação à quantificação feita somente com o FRT 41%.

Foi também realizada a análise quantitativa do SUVmax, TMTV e TLG naqueles que apresentaram captação metabólica residual no PETi e o Δ SUVmax, Δ TMTV e Δ TLG estão reportados na Tabela 8.

Tabela 8 - Quantificação da captação metabólica residual no PETi positivo (N=52) em relação ao PET0 (%)

VARIÁVEL	MEDIANA	INTERQUARTIL	MÍNIMO - MÁXIMO
ΔSUVmax	65,07	50,14 – 75,60	-5,71 – 87,85
ΔTMTV	94,53	89,37 - 98,81	60,75 - 99,89
ΔTLG	97,99	95,18 - 99,36	71,5 - 99,92

Abreviaturas: Δ SUVmax = redução percentual do SUVmax; Δ TMTV = redução percentual do volume metabólico tumoral total; Δ TLG = redução percentual da glicólise total das lesões

5.6 DESFECHOS

5.6.1 Avaliação da resposta ao tratamento

Na análise interina da resposta ao tratamento foi encontrada resposta metabólica completa em 75,2% e, ao final do tratamento, 12% foram refratários primários (progressão durante ou até 3 meses do final do tratamento) (Tabela 9).

Tabela 9 - Avaliação geral da resposta ao tratamento de 1ª linha

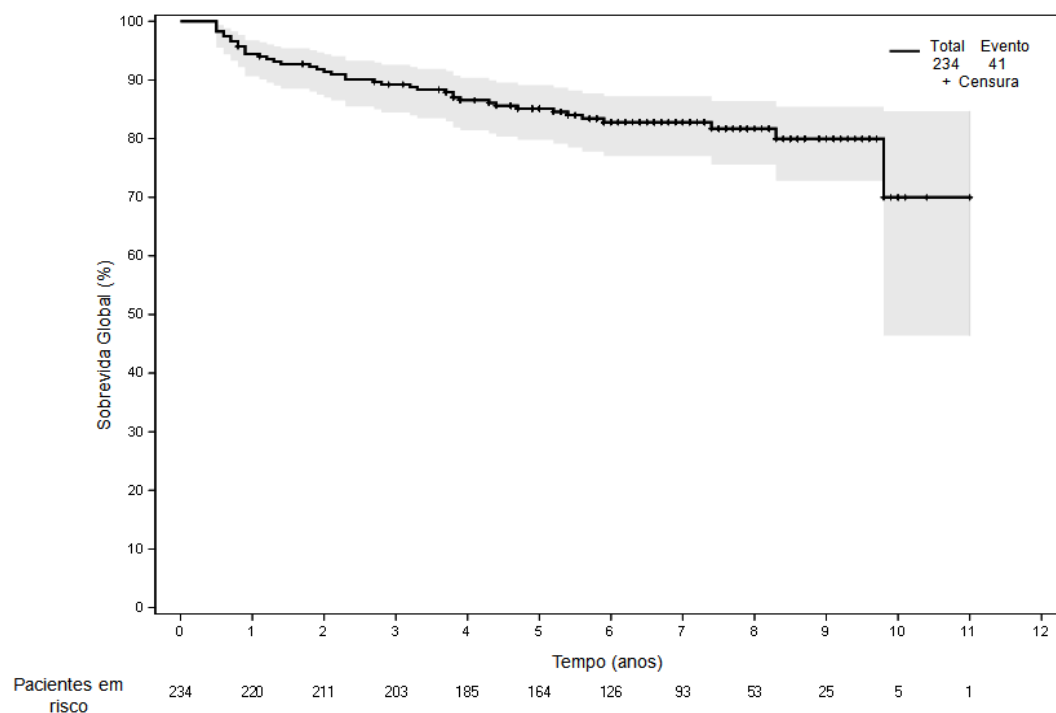
RESPOSTA AO TRATAMENTO	Total N (%)	EC I e II N (%)	EC III e IV N (%)	P valor
PET ínterim ⁽¹⁾	N=210	N=88	N=122	
Negativo	158 (75,2)	64 (72,7)	94 (77)	0,80
Positivo	52 (24,8)	24 (27,3)	28 (23)	
Resposta final ao tratamento	N= 234	N=95	N=139	
Completa	206 (88)	82 (86,3)	124 (89,2)	0,64
Progressão	28 (12)	13 (13,7)	15 (10,8)	

⁽¹⁾ Dados faltantes: 24

EC I e II: estágio clínico precoce; EC III e IV: estágio clínico avançado

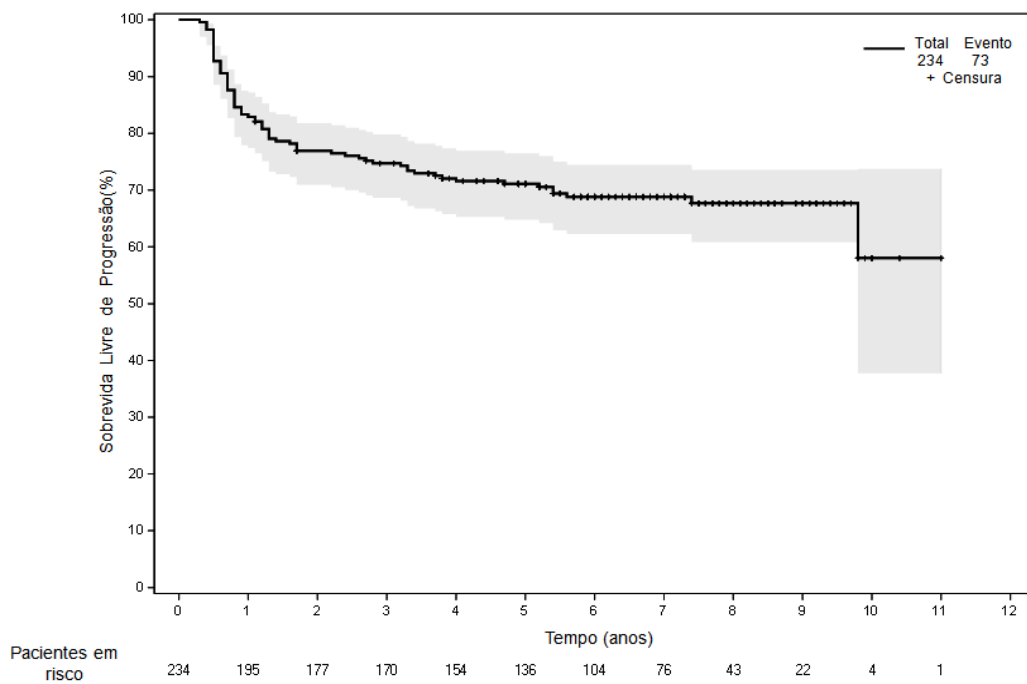
5.6.2 Seguimento e sobrevida

O tempo mediano de seguimento foi de 6,8 anos (IC 95%: 6,5 – 7,2 anos). A estimativa em 5 anos de SG foi 85,1% e de SLP 71,1%. Em 5 anos, a CIF foi de 21,5% e foram observados 7,4% de óbito não relacionado à progressão ou recaída (Figuras 11 a 13).



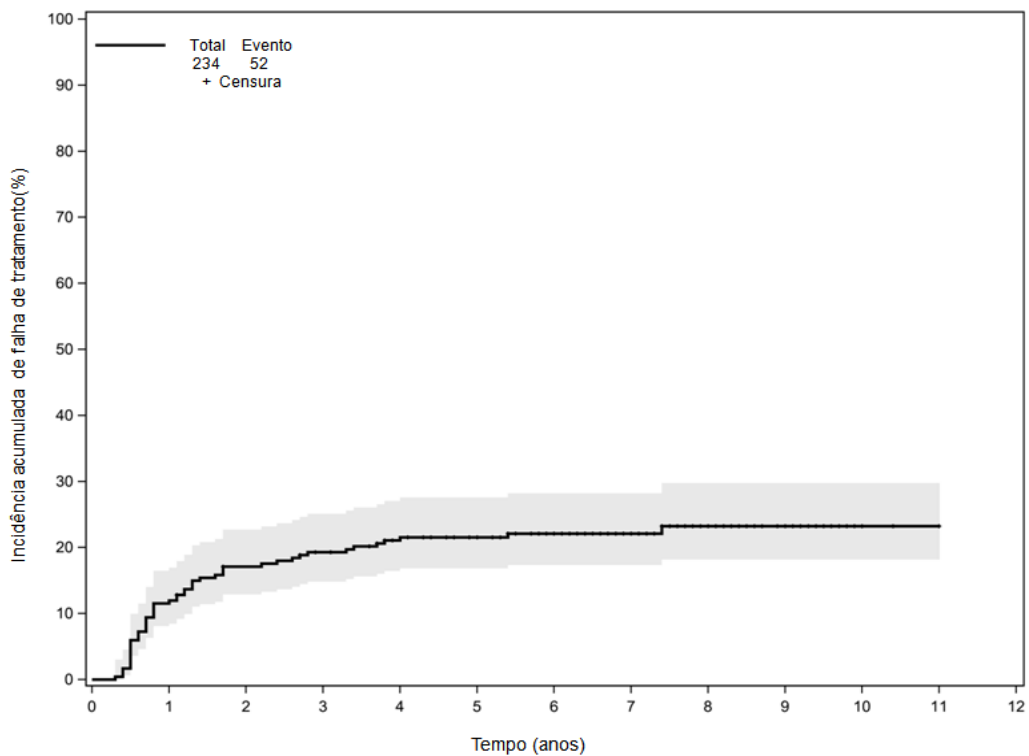
Estimativa de SG em 5 anos: 85,1% (IC95%: 79,8 - 89,1%)

Figura 11 - Curva de sobrevida global



Estimativa de SLP em 5 anos: 71,1%(IC 95%: 64,8 - 76,5%)

Figura 12 - Curva de sobrevida livre de progressão

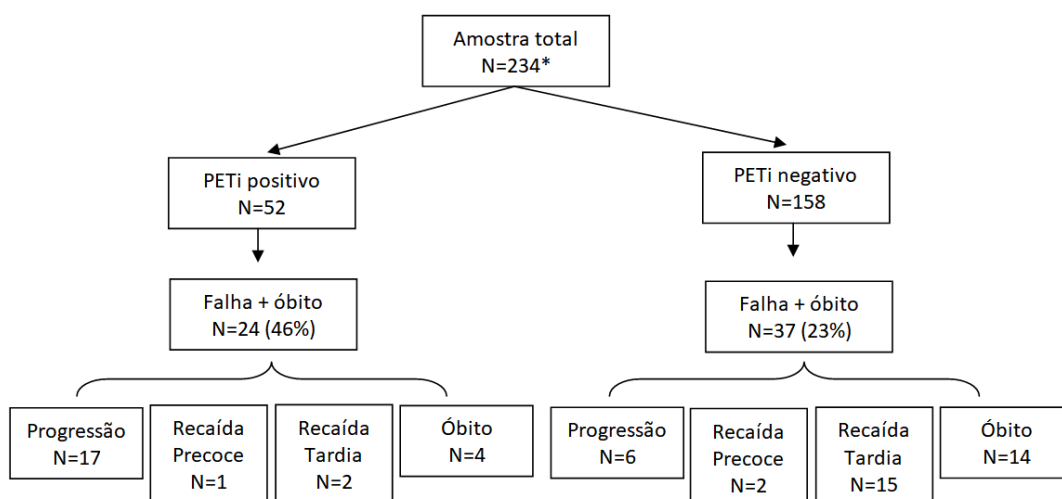


CIF em 5 anos: 21,5% (IC 95%: 16,8 – 27,6%), tendo o óbito como competidor

Figura 13 - Curva de incidência acumulada de falha de tratamento

Dentre os PETi negativos, 37 (23,4%) pacientes apresentaram progressão, recaída ou óbito durante o tempo de seguimento. Desses, 6 foram PD, representando 3,8% dos PETi negativos que ao término do tratamento não mantiveram resposta completa. Dentre os PETi positivos, 24 (46%) apresentaram falha de tratamento ou óbito (Figura 14).

As características clínicas dos pacientes com PETi positivo e negativo que apresentaram evento (falha de tratamento ou óbito) em comparação aos que não apresentaram, estão descritas no Apêndice 2.



*PETi não realizado em 24 casos

PETi: PET-CT feito após o segundo (N=201) ou terceiro (N=9) ciclos de ABVD

Falha: definido como total de casos que apresentaram progressão ou recaída

Recaída precoce: recaída em < 12 meses do término do tratamento

Recaída tardia: recaída em 12 meses ou mais do término do tratamento

Óbito: óbito em remissão completa, sem evidência de doença

Figura 14 - Fluxograma de falha de tratamento ou óbito de acordo com o PETi

Sobre os 41 óbitos (Figura 11): 13 ocorreram por progressão de doença, 22 foram secundários a toxicidade do tratamento e 6 não relacionados à terapia ou à doença. Sete óbitos ocorreram fora do ICESP e não foi possível obter detalhes da causa; destes, 5 estavam em tratamento quimioterápico e 2 em remissão completa há mais de 24 meses. A principal causa de óbito global e no EC avançado foi toxicidade relacionada ao tratamento de primeira linha. A proporção de óbito por progressão de doença foi maior no EC precoce (Tabela 10).

Tabela 10 - Descrição dos óbitos

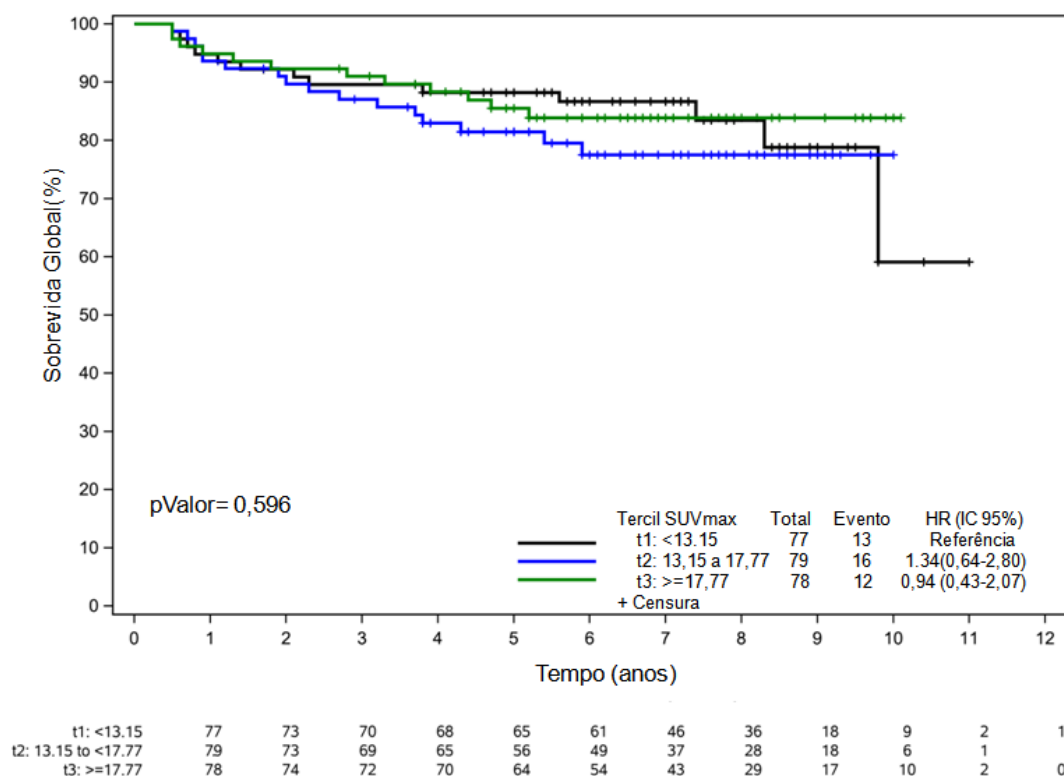
CAUSA DO ÓBITO	Total de óbitos N= 41 (%)	% do total de pacientes (N=234)	EC I-II N=10 (%)	EC III-IV N=31 (%)
Progressão de doença	13 (32)	5,5	6 (60)	7 (23)
Toxicidade da 1ª linha de tratamento	16 (39)	6,8	3 (30)	13 (42)
Aguda				
Infecção	6	2,6	0	6
Bleomicina	6	2,6	2	4
Não especificada	3	1,3	1	2
Tardia				
Neoplasia 2ª^{aria}	1	0,4	0	1
Toxicidade da terapia de resgate ⁽¹⁾	6 (15)	2,6	1 (10)	5 (16)
Outras ⁽²⁾	6 (15)	2,6	0	6 (19)

⁽¹⁾ Infecção (3); doença do enxerto contra o hospedeiro após transplante alogênico de medula óssea (1); óbito externo, durante quimioterapia de resgate (2)

⁽²⁾ Outras: não relacionada ao linfoma ou tratamento: pneumonia (1), hemorragia subaracnóidea aguda (1), neoplasia de próstata (1), morte súbita (1), óbito externo em remissão completa há mais de 24 meses (2)

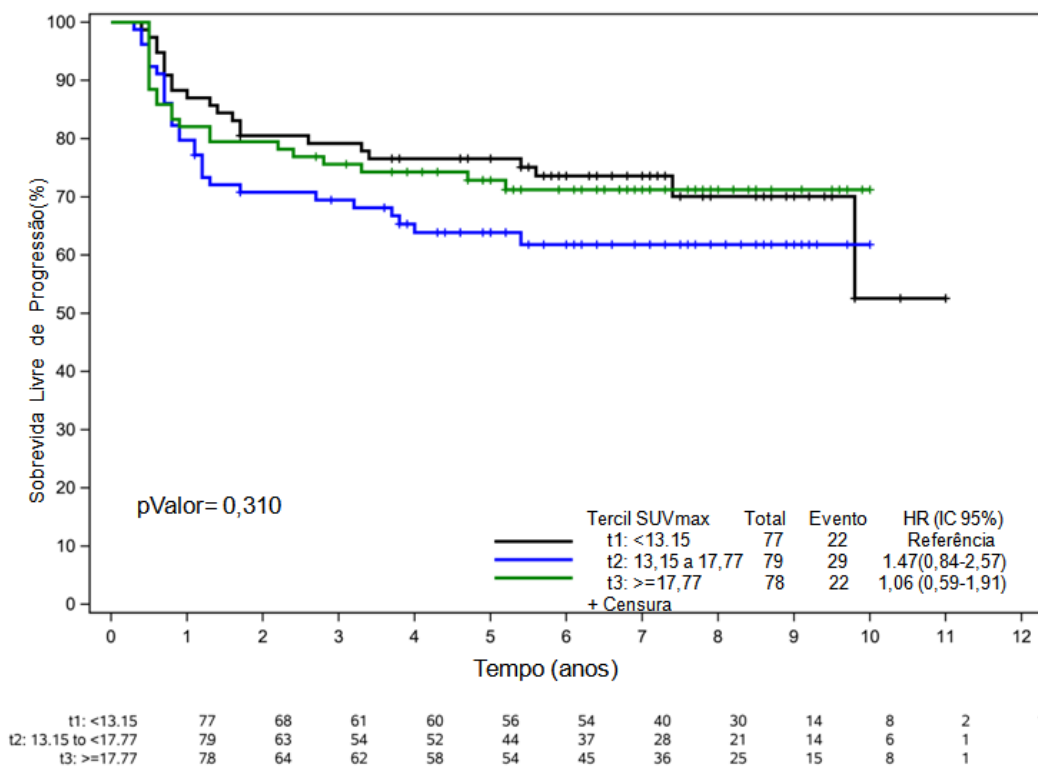
5.6.3 Análise de sobrevida de acordo com o PET0

Para avaliar a relação entre SUVmax, TMTV e TLG com os desfechos (SG, SLP, CIF), primeiramente foi feita análise visual das curvas tendo cada quantificação agrupada em tercil. Caso observado relação direta entre o aumento do valor da variável quantificada e o desfecho, o cálculo de um valor de corte foi realizado (Figuras 15 a 22).



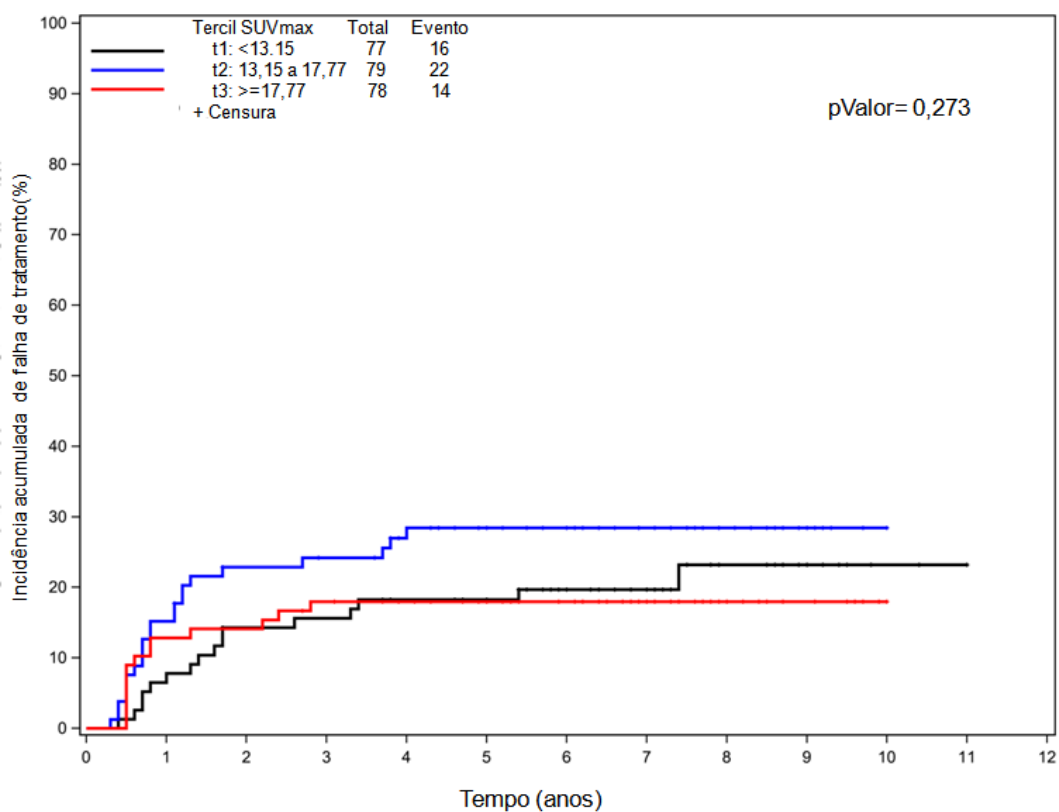
Comparação da estimativa de sobrevida global de acordo com o valor de SUV máximo (SUVmax) agrupado em tercil

Figura 15 – Sobrevida global e SUV máximo



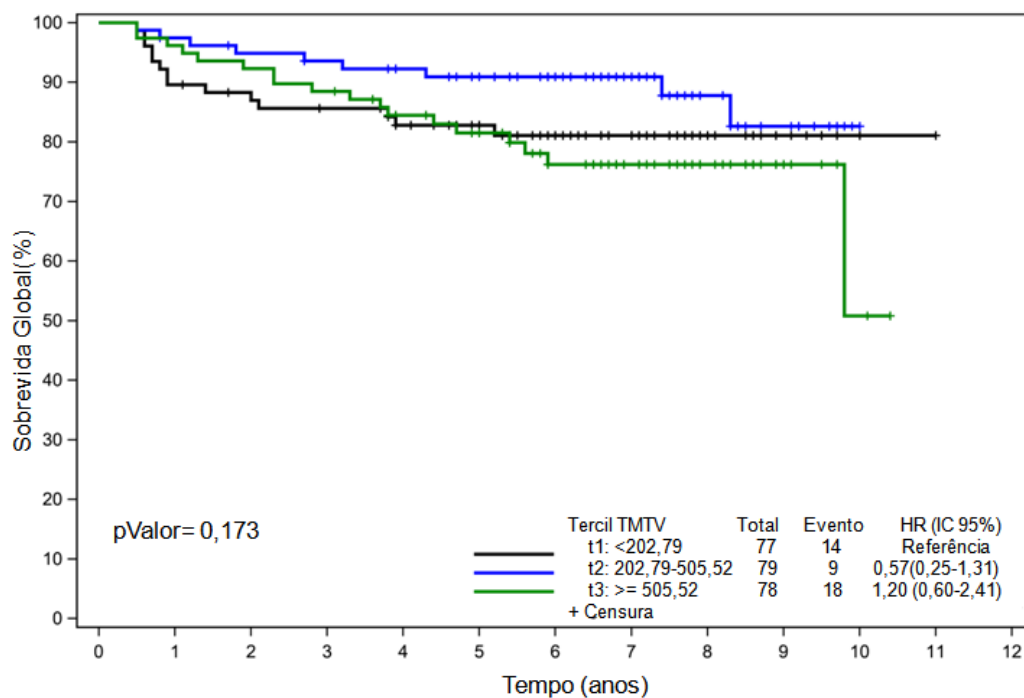
Comparação da estimativa de sobrevida livre de progressão de acordo com o valor de SUV máximo (SUVmax) agrupado em tercil

Figura 16 – Sobrevida livre de progressão e SUV máximo



Comparação da incidência acumulada de falha de tratamento, tendo o óbito como competidor, de acordo com o valor de SUV máximo (SUVmax) agrupado em tercil

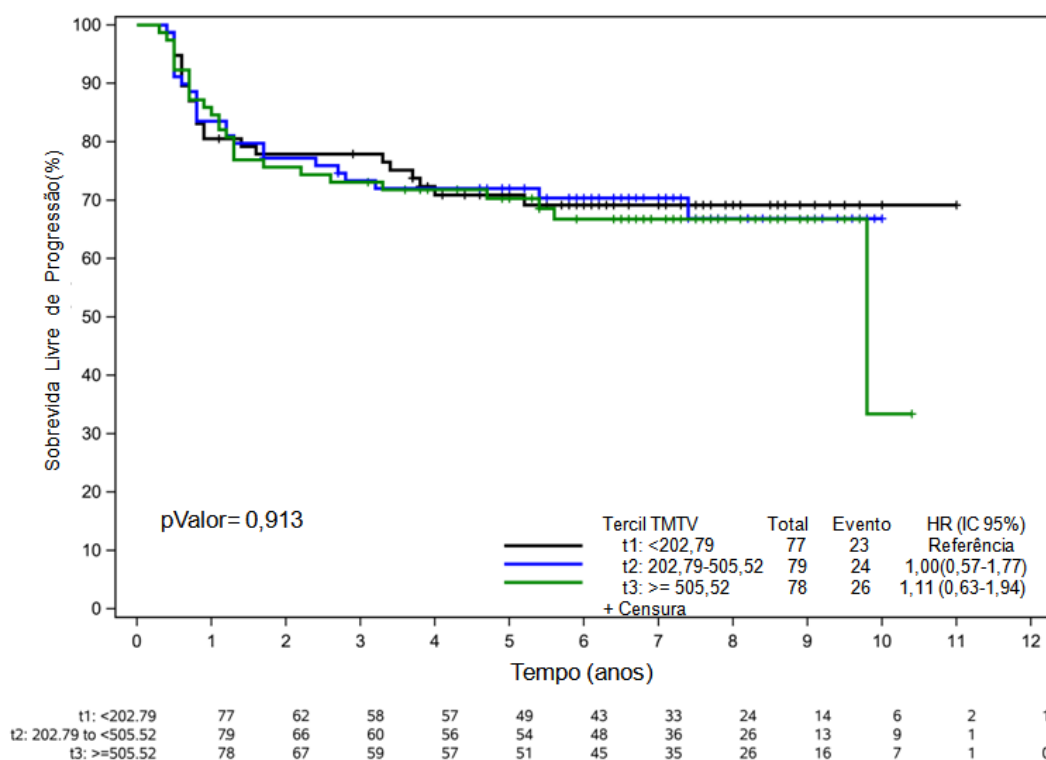
Figura 17 – Incidência acumulada de falha de tratamento e SUV máximo



t1: <202,79	77	69	66	63	57	51	39	28	16	7	2	1
t2: 202,79 to <505,52	79	76	73	71	68	60	48	36	19	10	1	
t3: >=505,52	78	75	72	69	60	53	39	29	18	8	2	0

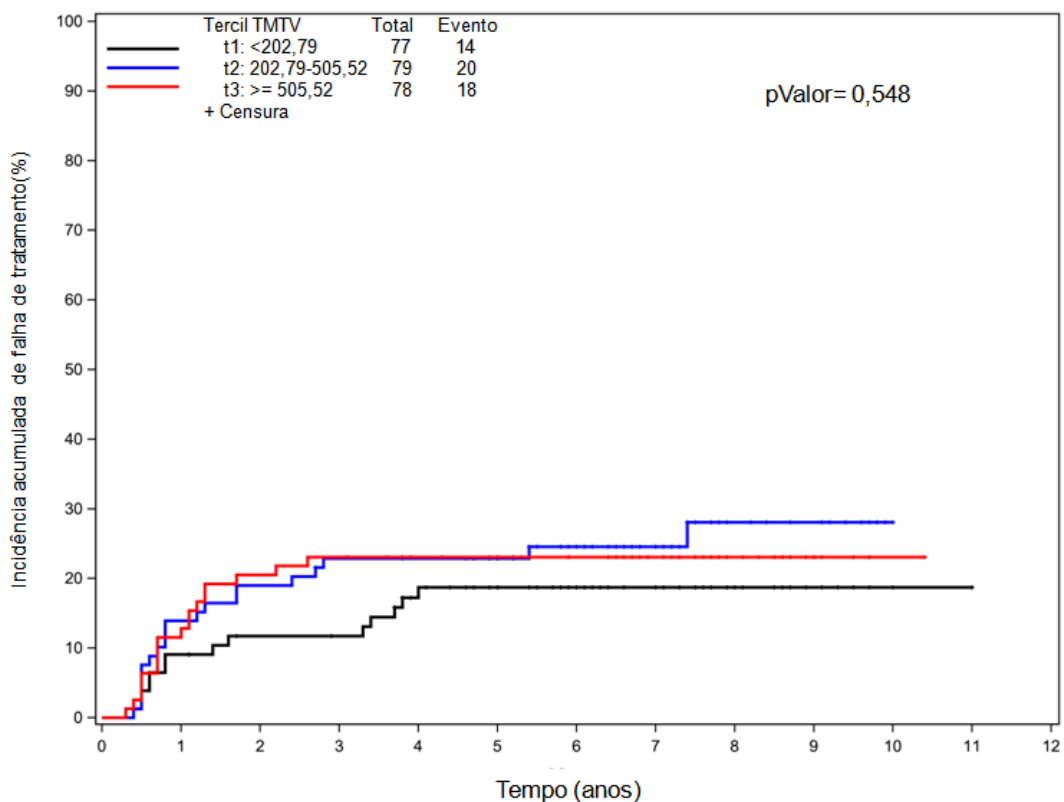
Comparação da estimativa de sobrevida global de acordo com o valor de volume metabólico tumoral total (TMTV) agrupado em tercil

Figura 18 – Sobrevida global e TMTV



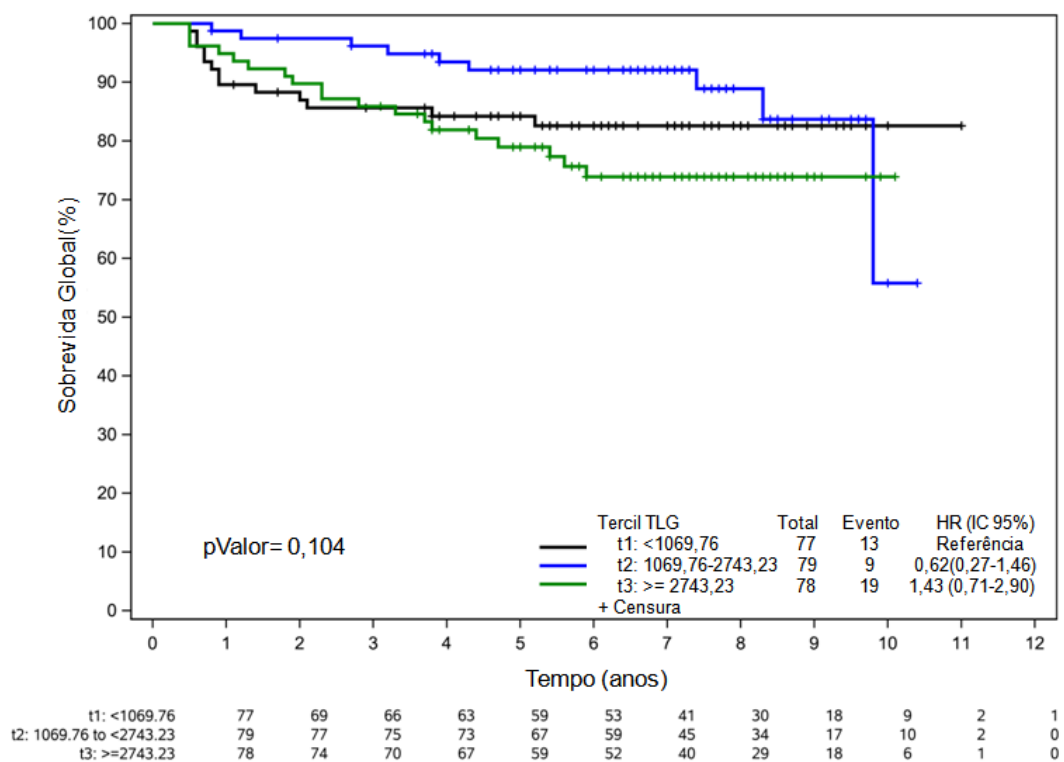
Comparação da estimativa de sobrevida livre de progressão de acordo com o valor de volume metabólico tumoral total (TMTV) agrupado em tercil

Figura 19 – Sobrevida livre de progressão e TMTV



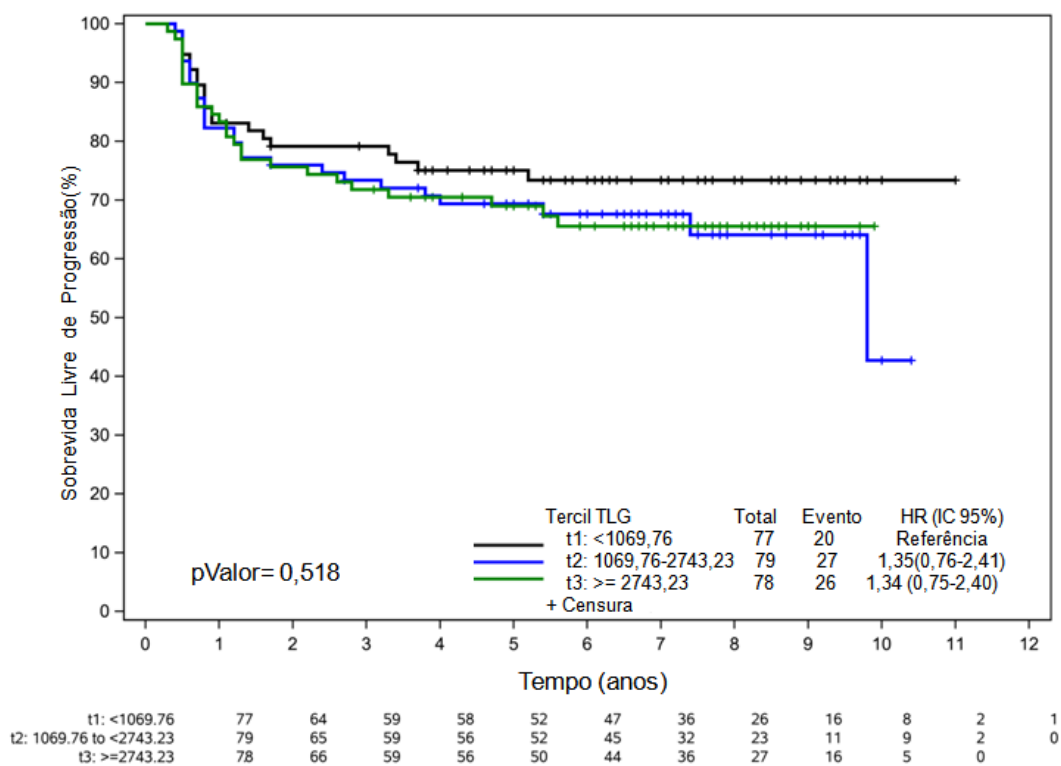
Comparação da incidência acumulada de falha de tratamento, tendo o óbito como competidor, de acordo com o valor do volume metabólico tumoral total (TMTV) agrupado em tercil

Figura 20 – Incidência acumulada de falha de tratamento e TMTV



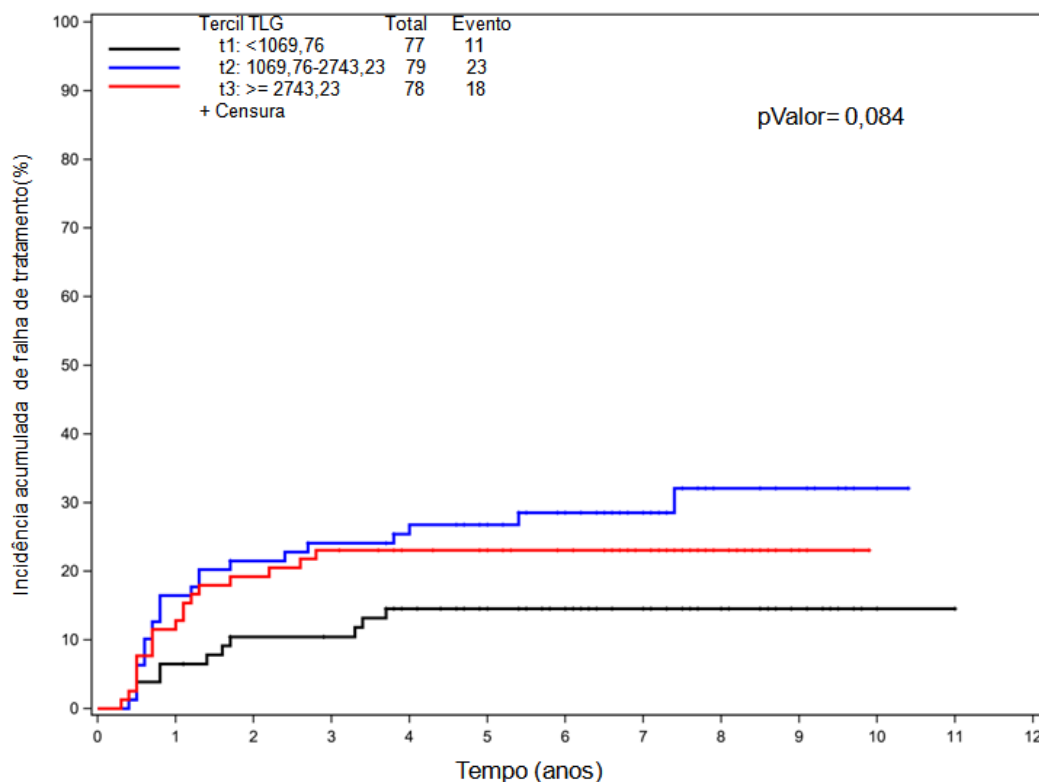
Comparação da estimativa de sobrevivência global de acordo com a glicólise total das lesões (TLG) agrupada em tercil

Figura 21 – Sobrevivência global e TLG



Comparação da estimativa de sobrevida livre de progressão de acordo com a glicólise total das lesões (TLG) agrupada em tercil

Figura 22 – Sobrevida livre de progressão e TLG



Comparação da incidência acumulada de falha de tratamento de acordo com a glicólise total das lesões (TLG) agrupada em tercil

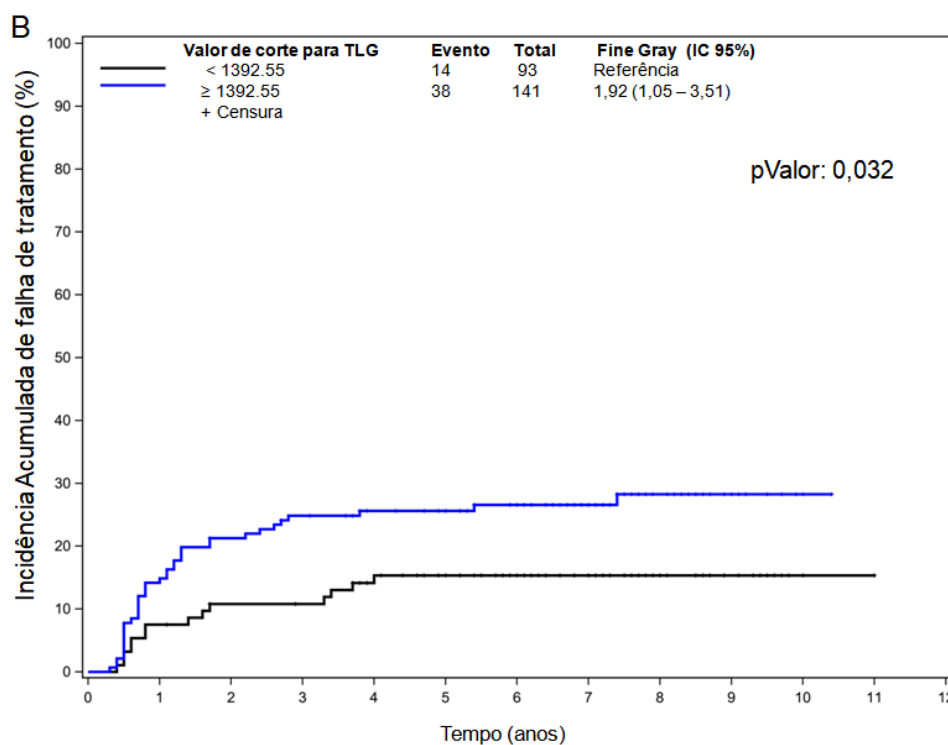
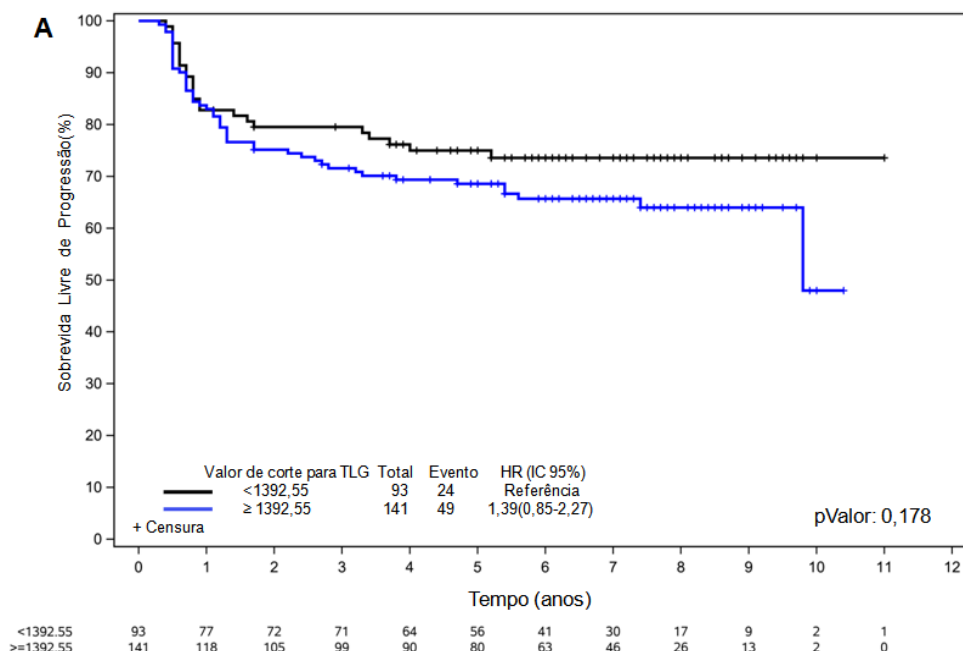
Figura 23 - Incidência acumulada de falha de tratamento e TLG

Para o SUVmax, tanto na SG, SLP quanto na CIF, as curvas dos grupos extremos se sobrepõem e a do grupo intermediário apresenta comportamento distinto, não sendo indicado o cálculo do valor de corte.

No tercil do TMTV para SG, o achado foi semelhante ao observado no SUVmax. Apesar de a SLP ter apresentado as curvas sobrepostas, na CIF houve separação do menor tercil correspondendo à menor incidência de falha de tratamento. Neste caso, foi encontrado como valor de corte o volume de 301,42 cm³, porém não foi observada diferença significativa entre as curvas dicotomizadas para CIF (HR: 1,56, IC 95%: 0,89 – 2,74, p = 0,12). Para análise exploratória foi calculado o valor de corte para SG: 437,82cm³.

No TLG, foi observado melhor desfecho para o grupo de menor glicólise, tanto para SLP quanto para CIF. O cálculo de valor de corte obtido foi de 1392,55, utilizado para os dois desfechos (Figura 24). Para análise

exploratória foi feito o cálculo do valor de corte para SG, resultando em 2685,24.



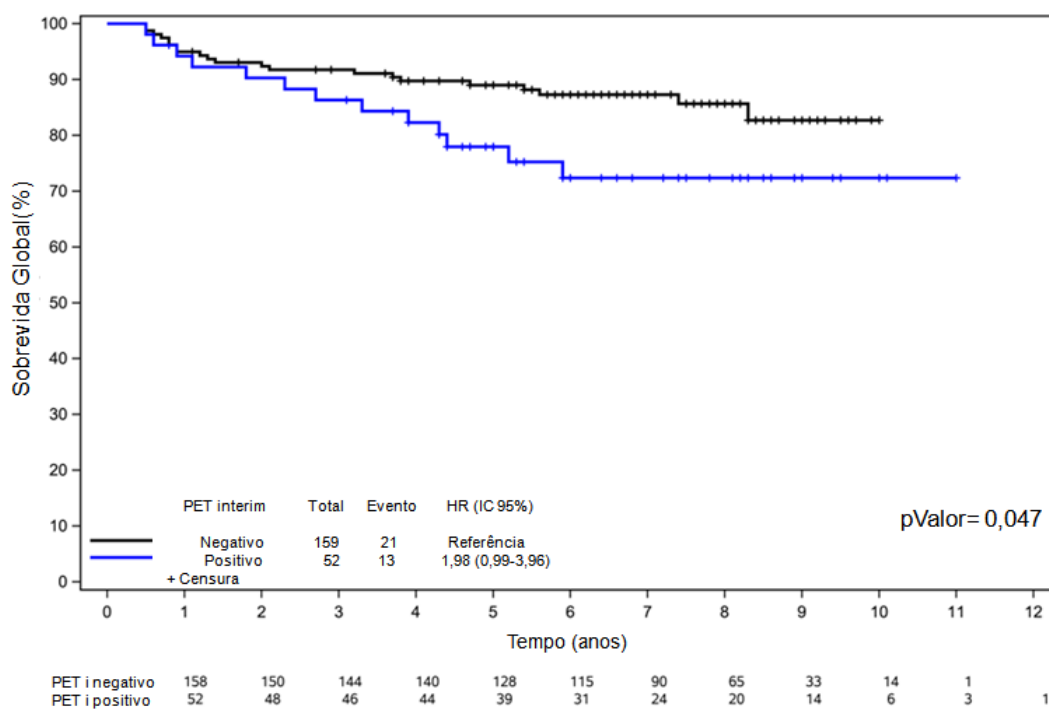
Comparação das curvas: **A**: de sobrevida livre de progressão; **B**: de incidência acumulada de falha de tratamento

Figura 24 - Curvas dicotomizadas pelo valor de corte para TLG

A comparação das curvas de acordo com o valor de corte para TLG se mostrou com significância estatística apenas na análise da CIF, sugerindo esta quantificação como preditora de falha de tratamento.

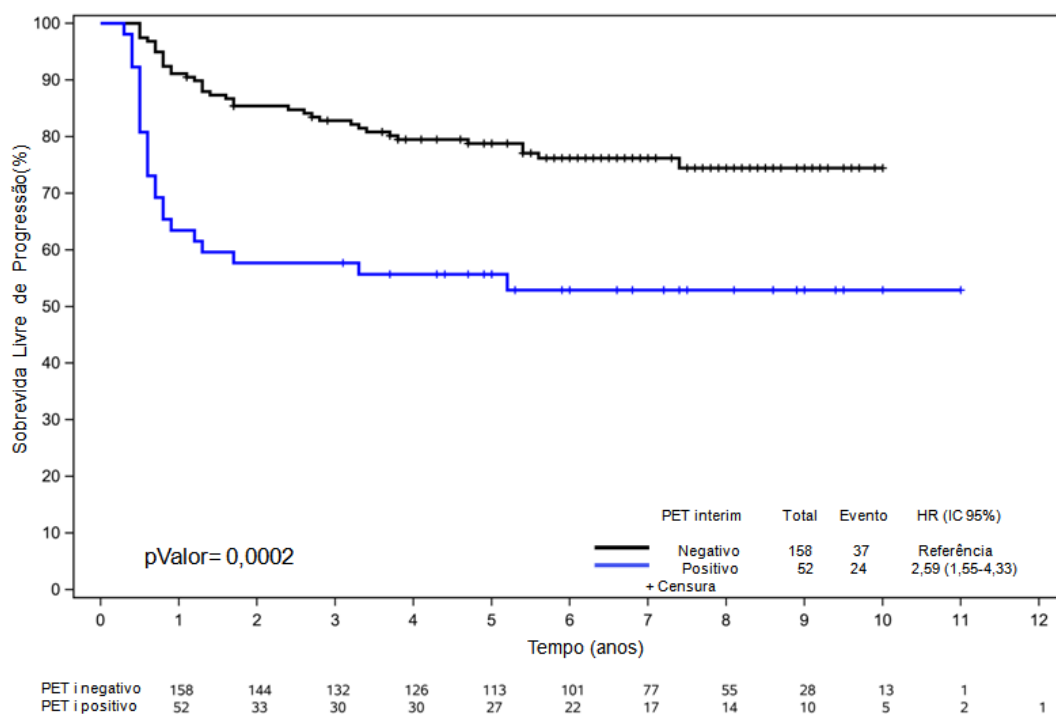
5.6.4 Análise de sobrevida de acordo com o PETi

A análise dos desfechos de acordo com o resultado do PETi, categorizado em negativo e positivo (5-DS), mostrou diferença estatisticamente significativa nas curvas de SG, SLP e CIF (Figura 25 a 27).



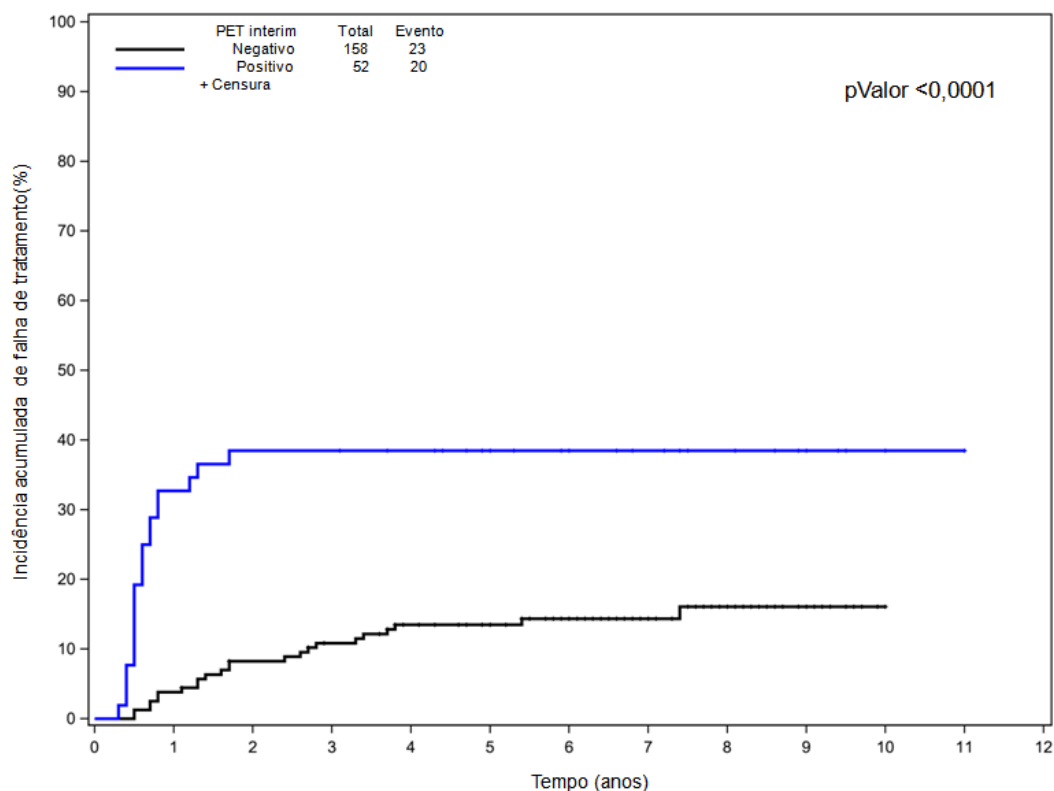
Comparação da estimativa de sobrevida global em 5 anos, de acordo com o resultado do PET íterim, categorizado em negativo (escores 1, 2 ou 3) e positivo (escores 4 ou 5), respectivamente: 88,7% (IC 95%: 83,8 – 93,9) x 72,5 (IC 95%: 60,3 – 87,2).

Figura 25 - Sobrevida global de acordo com o resultado do PETi



Comparação da estimativa de sobrevida livre de progressão em 5 anos, de acordo com o resultado do PET íterim, categorizado em negativo (escores 1, 2 ou 3) e positivo (escores 4 ou 5), respectivamente. 78,8% (IC 95%: 72,6-85,5) x 55,7% (IC95%: 43,7-71,0).

Figura 26 - Sobrevida livre de progressão de acordo com o resultado do PETi



Comparação da incidência acumulada de falha de tratamento em 5 anos, de acordo com o resultado do PET ínterim, categorizado em negativo (escores 1, 2 ou 3) e positivo (escores 4 ou 5), respectivamente: 14,2% (IC95%: 9 – 19) x 39% (IC 95%: 25,2-51,5)

Figura 27 - Incidência acumulada de falha de tratamento acordo com o resultado do PETi

Em 3 anos a probabilidade de SLP foi de: 82,8% (IC 95%: 77,1-88,9) x 57% (IC95%: 62,5-72,1) para PETi negativo e positivo, respectivamente.

Avaliando a redução percentual do volume metabólico residual nos pacientes com PETi positivo, de forma semelhante ao PET0, inicialmente foi feita avaliação em tercil para SG e SLP. Todas as quantificações mostraram pior desfecho para o grupo de menor redução percentual. No Δ SUVmax o desfecho foi progressivamente pior de acordo com o aumento do tercil. Diante desses resultados, foi feito o cálculo do valor de corte para as três variáveis, bem como o estudo do impacto de cada uma delas na SLP (Tabela 11).

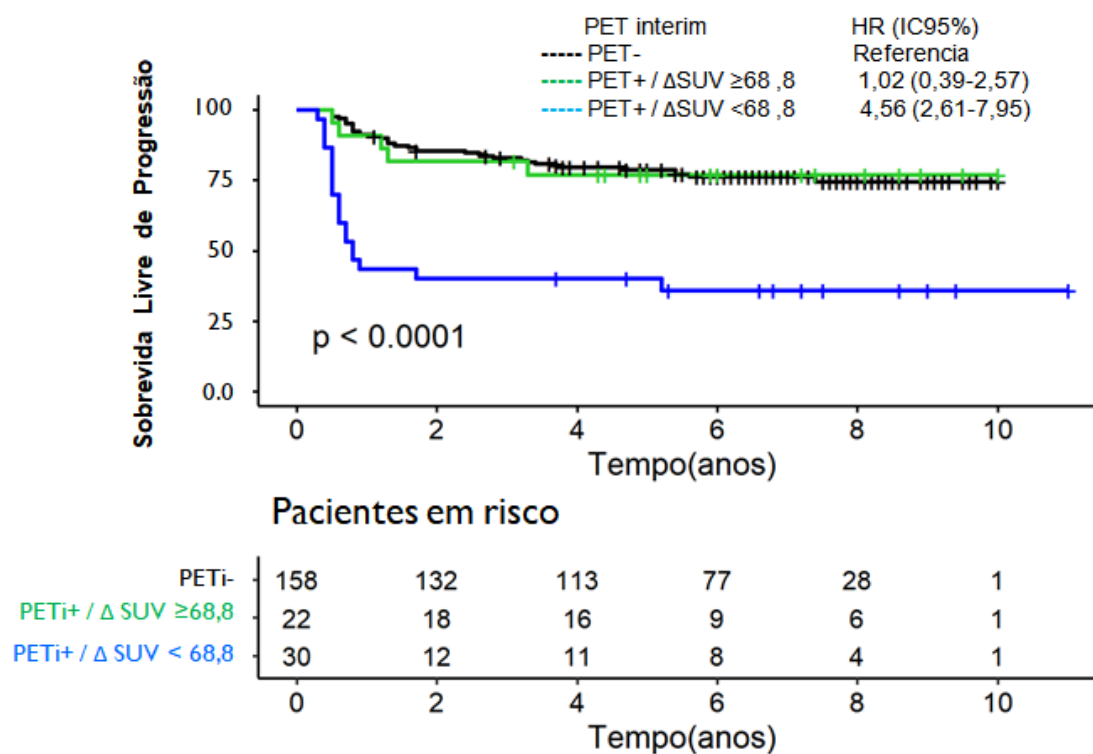
Tabela 11 - Análise do impacto do Δ SUVmax, Δ TMTV e Δ TLG na SLP (N=52)

Variável	Valor de corte % (N)	Univariada		Multivariada	
		Hazard Ratio (IC 95%)	P	Hazard Ratio (IC 95%)	P
ΔSUVmax	$\geq 68,8$ (22)	0,25 (0,09-0,66)	0,005	0,31 (0,11- 0,86)	0,024
ΔTMTV	$\geq 92,7$ (34)	0,42 (0,19-0,95)	0,037	0,76 (0,32-1,76)	0,519
ΔTLG	$\geq 99,6$ (9)	0,16 (0,02-1,15)	0,068	0,23 (0,03-1,79)	0,160

NOTA: utilizado modelo de risco proporcional de Cox

Combinando a análise visual do PETi, de acordo com o 5-DS, com a quantificação do Δ SUVmax, o grupo com PETi positivo e redução do Δ SUVmax menor que 68,8% apresentou probabilidade de SLP inferior (40%, IC95%: 26-62) ao PETi positivo e a redução maior ou igual a 68,8% do Δ SUVmax (77%, IC 95%: 61-97) ($p=0,0028$) em 5 anos. O desfecho deste último subgrupo foi semelhante ao PETi negativo (SLP em 5 anos= 78,8%, IC95%: 72,6-85,5), conforme ilustrado na Figura 28.

Os valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) de cada teste estão descritos no Apêndice 3.



Abreviaturas: PETi- : PET íterim com 5-DS 1, 2 ou 3; PETi + / ΔSUV≥68,8: PET íterim com 5-DS 4 ou 5 e redução percentual do SUVmax maior ou igual a 68,8% em relação ao PET0; PETi + / ΔSUV<68,8: PET íterim com 5-DS 4 ou 5 e redução percentual do SUVmax menor que 68,8% em relação ao PET0

Figura 28 - Análise do PETi de acordo com 5-DS e ΔSUVmax

5.6.5 Análise comparativa entre os fatores prognósticos conhecidos e em estudo

Na regressão de Cox para SG, foram incluídas as variáveis em estudo: TMTV e TLG, dicotomizados pelo ponto de corte e o PETi categorizado em positivo e negativo. Também foram incluídas variáveis clínicas e laboratoriais conhecidamente como de mau prognóstico (Tabela 12). Na análise univariada, diversos fatores de prognóstico se mostraram preditores de SG (idade, ICC, ECOG, hemoglobina e PCR), porém, na multivariada, apenas a idade ≥ 45 anos se confirmou como preditora independente de óbito.

Tabela 12 - Regressão uni e multivariada de Cox para sobrevida global

Fator prognóstico	N	Univariada (N=234)		Multivariada (N=210)	
		HR (IC95%)	P valor	HR (IC95%)	P valor
TMTV $\geq 437,82$	88	1,77 (0,96-3,26)	0,069	-	-
TLG $\geq 2685,24$	82	1,82 (0,98-3,35)	0,056	-	-
PETi Positivo	52	1,99 (0,99-3,97)	0,052	1.98 (0.99-3.95)	0,053
Idade ≥ 45 anos	56	5,10 (2,75-9,45)	<0,001	4,99 (2,53-9,82)	<0,001
Sexo masculino	103	1,71 (0,92-3,19)	0,089	-	-
EC avançado	139	2,23 (1,09-4,45)	0,023	-	-
Sintoma B	165	2,06 (0,91-4,66)	0,081	-	-
Massa bulky	133	0,69 (0,37-1,27)	0,231	-	-
Bulky mediastinal	81	0,63 (0,32-1,27)	0,201	-	-
ICC ≥ 2⁽¹⁾	37	5,88(3,17-10,87)	<0,001	-	-
ECOG ≥ 2	28	2,79 (1,36-5,70)	0,005	-	-
Hemoglobina $\geq 10,5$	159	0,33 (0,18-0,62)	<0,001	-	-
Leucócitos ≥ 15000	23	1,32 (0,61-2,87)	0,481	-	-
Linfo/mono $\geq 1,2$	95	0,64 (0,32-1,26)	0,193	-	-
VHS ≥ 50	95	1,74 (0,90 – 3,39)	0,102	-	-
Albumina ≥ 4	33	0,68 (0,24-1,92)	0,468	-	-
DHL $\geq 0,7$	201	0,56 (0,26-1,21)	0,141	-	-
PCR $\geq 101,8$	54	2,82 (1,41-5,66)	0,003	-	-

Abreviaturas: HR: *Hazard Ratio*; TMTV: valor de corte do volume metabólico tumoral total, TLG valor de corte da glicólise total das lesões; PETi positivo: escore 4 ou 5 do 5-DS; EC: estágio clínico; linfo/mono: razão linfócito/monócito; DHL: razão entre o resultado do paciente e o valor de referência da desidrogenase láctica; PCR: proteína C reativa

(1) ICC: índice de comorbidade de Charlson, desconsiderando o linfoma

Para a SLP, na análise univariada, além da idade, ICC, hemoglobina e PCR, o VHS e o PETi se mostraram preditores de desfecho, mas na multivariada, apenas o PETi, a idade e o PCR se confirmaram como preditores independentes de progressão ou óbito (Tabela 13).

Tabela 13 - Regressão uni e multivariada de Cox para sobrevida livre de progressão

Fator prognóstico	N	Univariada (N=234)		Multivariada (N=161)	
		HR (IC95%)	P valor	HR(IC95%)	P valor
TMTV \geq 301,42	126	1,39 (0,87-2,23)	0,169	-	-
TLG \geq 1392,55	141	1,82 (0,98-3,35)	0,056	-	-
PETi Positivo	52	2,59 (1,55-4,33)	<0,001	2.06 (1.12-3.77)	0,019
Idade \geq 45 anos	56	2,11 (1,31-3,39)	0,002	2.17 (1.20-3.93)	0,011
Sexo masculino	103	1,42 (0,89-2,25)	0,138	-	-
EC avançado	139	1,32 (0,82-2,15)	0,256	-	-
Sintoma B	165	1,32 (0,77-2,25)	0,308	-	-
Massa bulky	133	0,78 (0,49-1,24)	0,293	-	-
Bulky mediastinal	81	0,78 (0,47-1,28)	0,326	-	-
ICC \geq 2⁽¹⁾	37	2,35(1,40-3,93)	0,001	-	-
ECOG \geq 2	28	1,20 (0,61-2,33)	0,600	-	-
Hemoglobina \geq 10,5	159	0,55 (0,34-0,87)	0,010	-	-
Leucócitos \geq 15000	23	1,37 (0,78-2,42)	0,276	-	-
Linfo/mono \geq 1,9	98	0,64 (0,39-1,05)	0,079	-	-
VHS \geq 50	95	1,89 (1,12-3,17)	0,016	-	-
Albumina \geq 4	33	0,87 (0,43-1,76)	0,708	-	-
DHL \geq 1,1	86	1,26 (0,78-2,02)	0,347	-	-
PCR \geq 55,4	94	2,01 (1,16-3,48)	0,013	1.89 (1.03-3.44)	0,039

Abreviaturas: HR: *Hazard Ratio*; TMTV: valor de corte do volume metabólico tumoral total, TLG valor de corte da glicólise total das lesões; PETi positivo: escore 4 ou 5 do 5-DS; linfo/mono: valor de corte para a razão linfócito/monócito; DHL: valor de corte para a razão entre o resultado do paciente e o valor de referência da desidrogenase láctica; PCR: proteína C reativa

⁽¹⁾ ICC: índice de comorbidade de Charlson, desconsiderando o linfoma

Diante da considerável taxa de mortalidade não relacionada à progressão ou recaída, foi feita a análise uni e multivariada de Fine Gray (Tabela 14), colocando o óbito como competidor. Na univariada, tanto o TLG quanto o PETi se mostram preditores do desfecho, juntamente com o VHS e o PCR, porém, na multivariada, apenas o PETi e o PCR se confirmaram como preditores independentes de falha de tratamento.

Tabela 14 - Regressão uni e multivariada de *Fine-Gray* para incidência acumulada de falha de tratamento

Fator prognóstico	N	Univariada (N=234)		Multivariada (N=161)	
		HR (IC95%)	P valor	HR(IC95%)	P valor
TMTV ≥ 301,42	126	1.54 (0.88-2.68)	0,133	-	-
TLG ≥ 1392,55	141	1.92 (1.05-3.51)	0,035	-	-
PETi Positivo	52	3.40 (1.87-6.20)	<0,001	2.86 (1.43-5.73)	0,003
Idade ≥ 45 anos	56	0.93 (0.49-1.74)	0,809	-	-
Sexo masculino	103	1.56 (0.91-2.67)	0,105	-	-
EC avançado	139	0.91 (0.53-1.57)	0,728	-	-
Sintoma B	165	0.94 (0.53-1.68)	0,845	-	-
Massa bulky	133	1.03 (0.60-1.78)	0,904	-	-
Bulky mediastinal	81	1.12 (0.64-1.96)	0,691	-	-
ICC ≥2⁽¹⁾	37	1.13 (0.55-2.29)	0,742	-	-
ECOG≥2	28	0.59 (0.21-1.66)	0,319	-	-
Hemoglobina ≥ 10,5	159	0.85 (0.48-1.51)	0,589	-	-
Leucócitos ≥15000	23	1.78 (0.95-3.33)	0,072	-	-
Linfo/mono ≥ 1,9	98	0.63 (0.35-1.11)	0,111	-	-
VHS ≥50	95	2.01 (1.08-3.75)	0,027	-	-
Albumina ≥4	33	1.16 (0.56-2.42)	0,690	-	-
DHL ≥ 1,1	86	1.37 (0.79-2.37)	0,265	-	-
PCR ≥ 55,4	94	1.95 (1.02-3.74)	0,043	2.15 (1.02-4.54)	0,043

HR: *Hazard Ratio*; TMTV: valor de corte do volume metabólico tumoral total, TLG valor de corte da glicólise total das lesões; PETi positivo: escore 4 ou 5 do 5-DS; linfo/mono: valor de corte para a razão linfócito/monócito; DHL: valor de corte para a razão entre o resultado do paciente e o valor de referência da desidrogenase lática; PCR: proteína C reativa

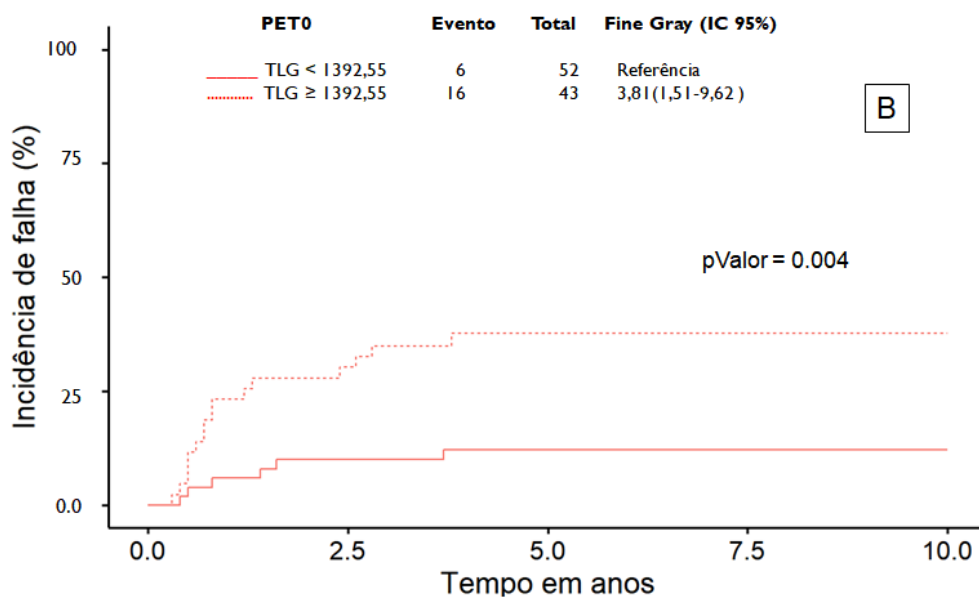
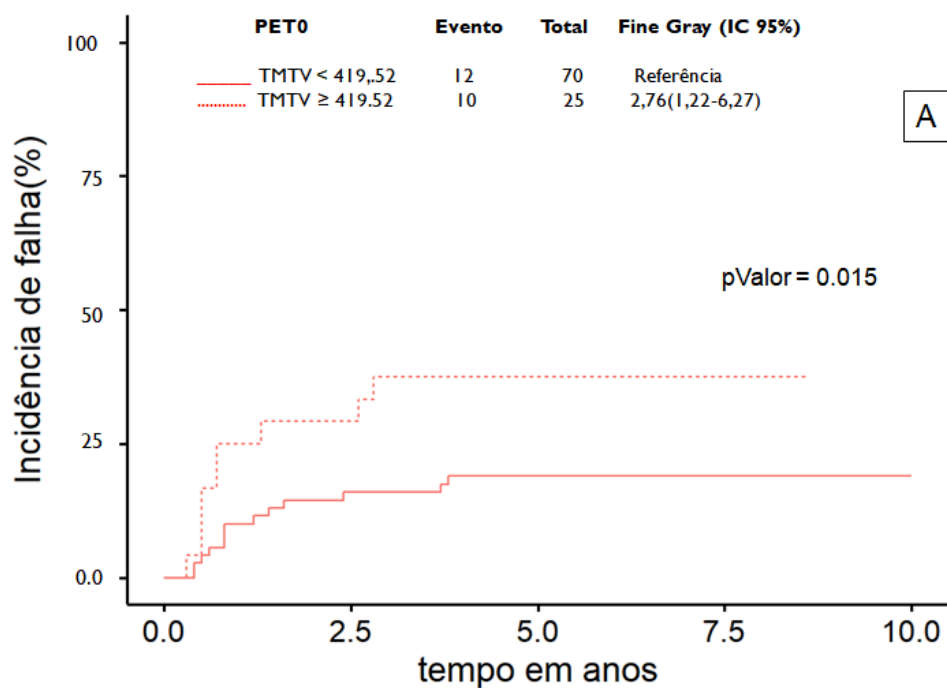
⁽¹⁾ICC: índice de comorbidade de Charlson, desconsiderando o linfoma

5.7 ANÁLISE DE DESFECHO POR SUBGRUPO

5.7.1 Subgrupo precoce

Em 5 anos, a SG, SP e CIF foi de 88,9% (IC 95%: 82,6 – 95,6), 73,5% (IC 95% 65,1 – 83,0) e 23,3% (IC 95% 15,3 – 32,2), respectivamente, sendo 3,1% de óbito não relacionado a recaída/progressão.

Os valores medianos de TMTV e TLG para este subgrupo estão descritos na Tabela 7. Inicialmente foi feita a inspeção visual das curvas de sobrevida com TMTV e TLG agrupados em tercil, seguindo a mesma metodologia utilizada na amostra global. As curvas de SG tanto no TMTV quanto no TLG são sobrepostas na comparação entre os três grupos, não sendo indicado o cálculo do valor de corte (Apêndice 4). Foi observada diferença na curva de SLP entre os grupos dicotomizados pelo valor de corte apenas para o TLG (Tabela 15). A CIF foi significativamente maior nos grupos de maior TMTV e TLG (Figura 29).



Comparação da CIF em 5 anos de acordo com o ponto de corte para TMTV: 20,7% e 31,5% (IC95%: 12,2 – 30,1%) e para TLG: 11,6% x 37,7% (IC 95%: 4,75 – 22,0%), sendo os valores < ou ≥ que o ponto de corte, respectivamente.

Figura 29 - Incidência acumulada de falha de tratamento de acordo com TMTV e TLG no EC precoce

Tabela 15 - Estimativa de SLP em 5 anos de acordo com TMTV e TLG no EC precoce

Variável	N	SLP (%)	IC 95%	HR (IC 95%)	p
TMTV					
<419,52	70	78,4	69,3-88,7	-	
≥419,52	25	60,0	43,6-82,6	2,14 (0,96-4,77)	0,062
TLG					
<1392,55	53	82,6	73,0-93,6	-	
≥1392,55	42	62,3	49,3-78,8	2,43 (1,07-5,50)	0,033

Abreviaturas: TMTV: volume metabólico tumoral total; TLG: glicólise total das lesões; N: número de pacientes; SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; HR: razão de chances

Considerando as duas quantificações com impacto em falha de tratamento, foi realizada regressão de Fine Gray uni e multivariada com outras variáveis já conhecidas como de valor prognóstico no EC precoce, segundo o GHSG, EORTC e NCCN. Tanto o TMTV quanto TLG e PETi foram preditores de falha de tratamento no modo univariado, porém apenas o PETi foi preditor independente (Tabela 16). Foi observada uma associação entre o resultado do PETi positivo e valores altos no PET0 do TMTV ($p=0,025$) e TLG ($p=0,041$).

Tabela 16 - Regressão uni e multivariada de *Fine-Gray* para incidência acumulada de falha de tratamento no EC precoce §

Fator prognóstico	N	Univariada (N=95)		Multivariada (N=78)	
		HR (IC95%)	P valor	HR(IC95%)	P valor
TMTV ≥419,52	25	2,76(1,22-6,27)	0,015	1,37 (0,37-5,05)	0,632
TLG ≥1392,55	43	3,81(1,51-9,62)	0,005	1,74 (0,43-7,07)	0,439
PETi positivo¹	24	4,80 (2,03-11,3)	<0,001	3,66(1,45-9,27)	0,006
Idade ≥50 anos	13	1,04 (0,30-3,60)	0,948	-	-
Sexo masculino	43	1,25 (0,55-2,86)	0,594	-	-
Sintoma B	57	1,23 (0,52-2,88)	0,638	-	-
Massa bulky	53	1,15 (0,50-2,67)	0,740	-	-
Bulky mediastinal	39	1,23 (0,54-2,80)	0,628	-	-
Lesão extranodal	18	0,93(0,32-2,68)	0,910	-	-
Áreas nodais ≥ 3	59	2,39 (0,42-0,92)	0,074	-	-
VHS≥50 ou VHS ≥30 e sintoma B²	40	3,51 (1,16-10,7)	0,027	2,61 (0,78-8,69)	0,119
Desfavorável³	81	3,20 (0,45-22,8)	0,245	-	-

NOTA: Todas as variáveis com $p < 0,20$ foram incluídas na análise multivariada. Nenhuma colinearidade significativa foi encontrada na regressão múltipla ($VIFs < 2$)

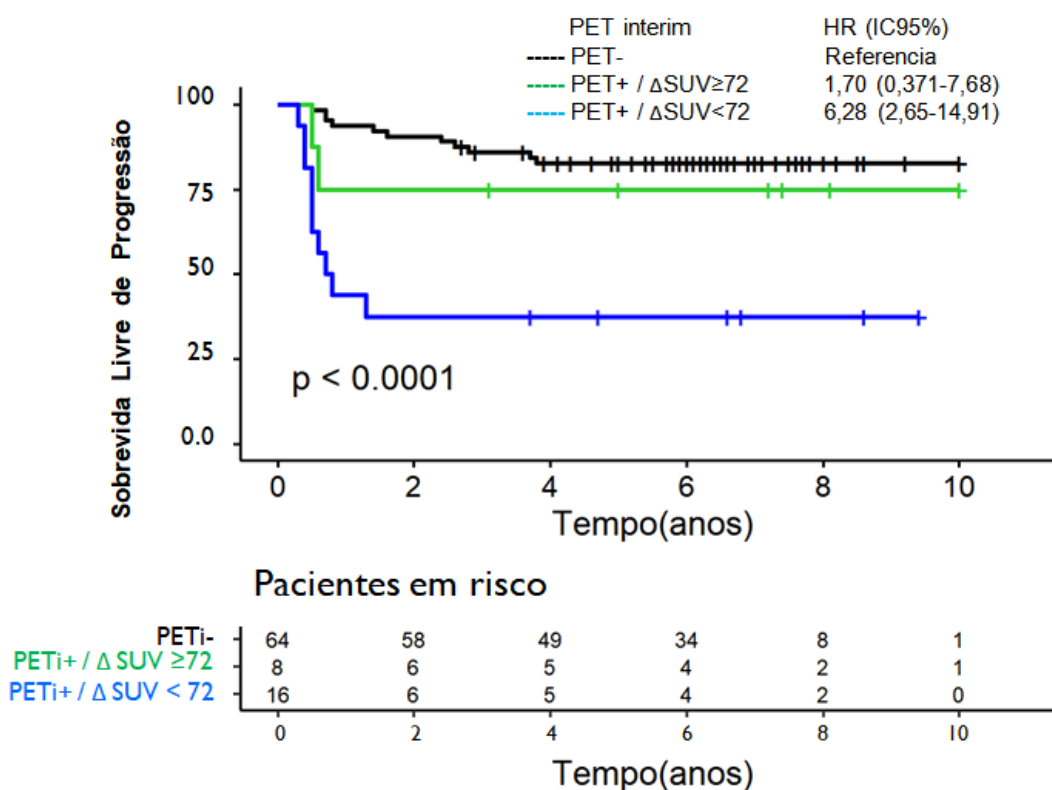
¹ Dado faltante:5 ; ² Dado faltante:14; ³ Dado faltante:3

Abreviaturas: HR: razão de chances; TMTV: valor de corte do volume metabólico tumoral total, TLG valor de corte da glicólise total das lesões; PETi positivo: escore 4 ou 5 do 5-DS; VHS: velocidade de hemossedimentação; Desfavorável: presença de pelo menos um fator de mau prognóstico de acordo com o GSHS

§ Não incluídos na análise: ECOG ≥2 e ICC ≥2 pelo pequeno número de pacientes com esses escores; PCR por dado faltante em 27 pacientes

A probabilidade de SLP em 5 anos de acordo com o PETi dicotomizado em positivo e negativo foi respectivamente 50% (IC 95%: 33,5 – 74,6) e 82,6% (IC 95%: 73,7-92,5)(HR= 4,31, IC95%: 1,89-9,81, p< 0,001).

Da mesma forma que na amostra global, na análise quantitativa do PETi positivo, o Δ SUVmax contribuiu identificar um subgrupo de evolução favorável dentre os pacientes classificados como PETi positivo de acordo com 5-DS isoladamente (Figura 30).



Abreviatura: PET-: PET interim escore 1, 2 ou 3 de Deauville; PET+ / Δ SUV \geq 72: PET interim escore 4 ou 5 de Deauville e redução do Δ SUV maior ou igual a 72%

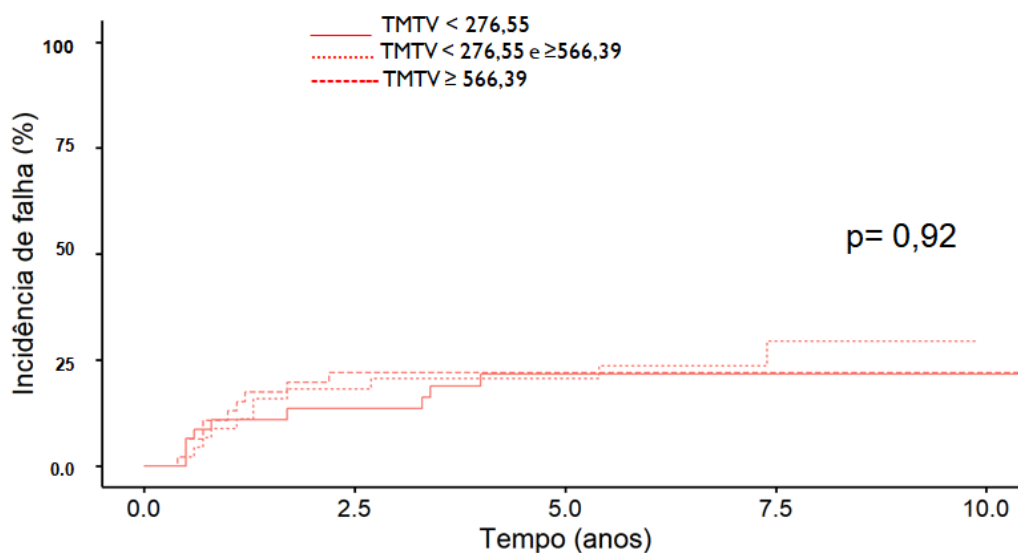
PET+ / Δ SUV<72: PET interim escore 4 ou 5 de Deauville e redução do Δ SUV menor que 72%

Sobrevida livre de progressão em 5 anos: PETi - : 82,5% (IC 95%: 73,7 – 92,5); PETi +/ Δ SUV \geq 72%: 75% (IC 95%: 50,3-100); PETi +/ Δ SUV<72%: 37,5% (IC 95%: 20-71)

Figura 30 - Análise do Δ SUVmax no PETi em EC precoce

5.7.2 Subgrupo avançado

No subgrupo do estágio clínico avançado, a SG, SLP e CIF em 5 anos foi de 80,7% (IC 95% 74,1 – 87,8), 69,4% (IC 95% 62,1 – 77,6) e 20,3% (IC 95% 14,1 – 27,4), respectivamente, sendo 10,2% de óbito não relacionado à recaída/progressão. Não foi observada relação direta entre o TMTV ou TLG e a SG, SLP ou CIF, de acordo com a inspeção visual das curvas agrupadas em tercil (Figura 31 e Apêndice 5).



Incidência acumulada de falha de tratamento, tendo o óbito como competidor, do volume metabólico tumoral total agrupado em tercil no estágio clínico avançado

Figura 31 - Curva de incidência acumulada de falha de tratamento de acordo com o TMTV no EC avançado

O PETi não foi preditor de SG, mas manteve o valor prognóstico quanto a SLP e CIF na avaliação de acordo com o 5-DS (Tabela 17).

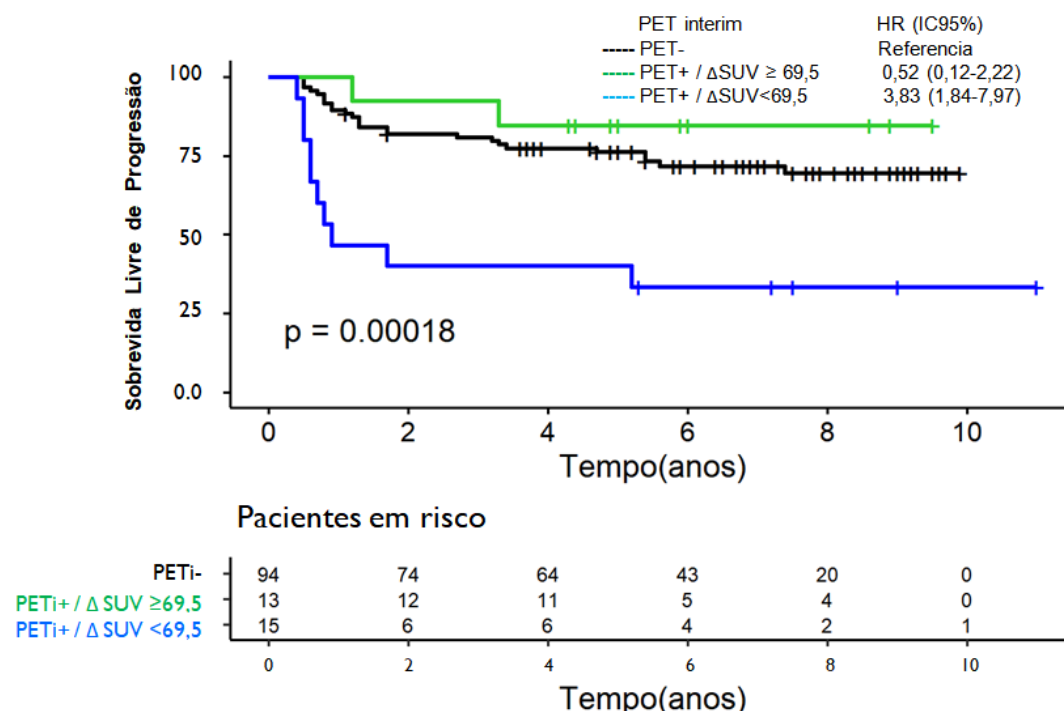
Tabela 17 - Estimativa de sobrevida e de CIF em 5 anos, de acordo com o PETi (5-DS) no EC avançado

	PETi – (N=94) % (IC95%)	PETi + (N=28) % (IC95%)	Hazard Ratio (IC95%)	pValor
SG	84,2 (76,9-92,2)	78,2 (62,9-97,1)	1,46 (0,61-3,49)	0,387
SLP	76,2 (67,9-85,4)	60,7 (45,0-81,8)	2,00 (1,05-3,82)	0,035
CIF	12,5 (0,07-0,20)	35,5 (0,19-52,2)	3,03 (1,38-6,67)¹	0,005

¹NOTA: análise por regressão univariada de *Fine Gray*

Abreviaturas: SG: sobrevida global, SLP: sobrevida livre de progressão, CIF: incidência acumulada de falha de tratamento, tendo o óbito como competidor

Na quantificação do PETi com lesão residual, de forma semelhante à observada na amostra global e no subgrupo precoce, o Δ SUVmax contribuiu identificar um subgrupo de evolução favorável dentre os pacientes classificados como PETi positivo de acordo com 5-DS (Figura 32).



Abreviatura: PET- : PET interim escore 1, 2 ou 3 de Deauville; PET+/ Δ SUV \geq 69,5%: PET interim escore 4 ou 5 de Deauville e redução do Δ SUV maior ou igual a 69,5%; PET+/ Δ SUV<69,5%: PET interim escore 4 ou 5 de Deauville e redução do Δ SUV menor que 69,5%

Sobrevida livre de progressão em 5 anos: PETi - : 76,2% (IC 95%: 68 – 85,4); PETi +/ Δ SUV \geq 69,5: 84,6% (IC 95%: 67,1-100); PETi +/ Δ SUV<69,5: 40% (IC 95%: 21,5-74,3)

Figura 32 - Curva de sobrevida livre de progressão de acordo com o PETi no EC avançado

5.7.3 Subgrupo de indivíduos com 60 anos ou mais

Analisando a população com 60 anos de idade ou mais (N=27), a distribuição entre os sexos foi semelhante, 20 (74%) apresentavam sintomas B ao diagnóstico e, daqueles que tinham subclassificação histológica, 12 (60%) eram do subtipo esclerose nodular. Dos 12 (44%) casos que apresentavam massa *bulky*, os principais locais acometidos foram a região cervical (3) e a axila (3), nenhum no mediastino. Em comparação com os indivíduos < 60 anos, nos idosos foi observado discreto predomínio do EC avançado, maior proporção de pacientes com ECOG \geq 2 e dos casos com ICC \geq 2. As principais comorbidades observadas foram o diabetes melitus sem complicação (26%) e doença pulmonar crônica (11%). Como a idade \geq 60 anos resulta em 2 pontos no escore, foi feita avaliação do ICC sem incluir a idade e, da mesma forma, foi observada maior proporção de casos com ICC \geq 2 (Tabela 18).

Tabela 18 - Comparação das características gerais entre paciente agrupados por idade

CARACTERÍSTICA	< 60 ANOS N=207 (%)	\geq 60 ANOS N=27 (%)	P valor
Sexo masculino	89 (43)	14 (52)	0,383
Estádio clínico III e IV	119 (57,5)	20 (74)	0,099
ICC \geq 2 ⁽¹⁾	11 (5,3)	27 (100)	<0,001
ICC ajustado \geq 2 ⁽²⁾	6 (3)	5 (18)	0,004
ECOG \geq 2	21 (10)	7 (26)	0,027
PET ínterim	186	24	
Negativo	141 (76)	17 (71)	0,595
Positivo	45 (24)	7 (29)	

⁽¹⁾ Índice de Comorbidade de Charlson, desconsiderando o linfoma

⁽²⁾ Índice de Comorbidade de Charlson, desconsiderando o linfoma e a idade

A análise quantitativa do SUVmax, TMTV e TLG nesse subgrupo está descrita na Tabela 19, e não diferem quando comparadas com indivíduos < 60 anos.

Quanto aos desfechos, a SG e SLP foram inferiores, com estimativa em 5 anos de 87,6 x 57,5% (HR: 4,51, IC 95%: 2,36-8,62, $p < 0,001$) e 73,2 x 55,5% (HR=2,19, IC 95%: 1,24-3,87, $p = 0,005$) para os menores ou ≥ 60 anos, respectivamente. Dos 14 óbitos, 3 (21%) foram por progressão de doença, 5 (36%) por toxicidade ao tratamento de primeira linha (2: infecção, 3: toxicidade pulmonar pela bleomicina), 2 (14%) durante a quimioterapia de resgate e 4 (29%) não relacionados a neoplasia ou ao tratamento.

Pelo pequeno número de pacientes não foi possível progredir com análise de fatores prognósticos neste subgrupo.

Tabela 19 - Quantificação do SUVmax, TMTV e TLG para os indivíduos agrupados por idade

VARIÁVEL	MEDIANA	≥ 60 anos		< 60 anos	
		IQ	MÍN - MÁX	MEDIANA	p
SUVmax (g/mL)	12,81	12,81 - 21,76	7,87 - 28,76	15,1	0,262
TMTV (cm³)	339,26	163,32 - 511,35	13,09 - 1 923,50	327,86	0,827
TLG	2 177,71	1 008,68 - 3 338,27	51,24 - 13 307,18	1 896,88	0,837

Abreviaturas: SUVmax = valor padronizado de captação de maior intensidade de captação; TMTV= volume metabólico tumoral total; TLG= glicólise total das lesões; IQ = intervalo interquartil

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo unicêntrico realizado numa coorte de vida real de um hospital público universitário da América Latina, incluindo pacientes homogeneamente tratados com protocolo ABVD, com o objetivo de avaliar o impacto prognóstico dos parâmetros de quantificação do PET-CT (SUVmax, TMTV e TLG) ao diagnóstico (PET0) e na avaliação de resposta interina (PETi), com suas respectivas diferenças entre PET0 e PETi.

O SUVmax no PET0 não apresentou associação estatística com os desfechos estudados, tanto na amostra global, como nos subgrupos precoce e avançado. Tal fato pode ser explicado porque essa variável não representa a heterogeneidade biológica da doença, visto que não é a análise da média dos valores de SUVmax de todas as lesões avaliadas, mas sim o valor máximo delas. Considerando que o estudo foi feito numa amostra com grande volume de doença, o TLG, que inclui o volume tumoral e o SUV médio de cada lesão em seu cálculo, se mostrou mais representativo. Na literatura os dados são escassos e controversos em relação ao valor prognóstico do SUVmax ao diagnóstico. Enquanto Cottureau *et al*⁸⁷ e Rukavitsyn *et al*¹¹⁷ não encontraram impacto em SLP e resposta ao tratamento, respectivamente, Angelopoulou *et al*⁸⁶ sugeriu que o SUVmax tem valor prognóstico para sobrevida livre de falha de tratamento apenas em uma análise univariada não ajustada estatisticamente para os outros fatores. Sendo assim, em concordância com nosso estudo não há associação entre SUVmax do PET0 com os desfechos clínicos.

Os estudos não são concordantes quanto ao impacto do TMTV e TLG na SG. Não foi observada correlação em coortes englobando LHC em EC I-IV¹⁰¹, ou somente em EC precoce⁹⁸, ou EC avançado¹⁰³ ou ainda em população idosa¹⁰⁰. Por outro lado, Song *et al*⁹⁰ e Cottureau *et al*⁸⁷ reportaram o TMTV como preditor de SG no EC precoce. No nosso estudo,

na amostra global e nos subgrupos precoce e avançado, tanto o TMTV quanto o TLG não se mostraram preditores de SG. A taxa de mortalidade por toxicidade do tratamento acima do esperado (9,4%) interferiu na análise prognóstica das variáveis em estudo neste desfecho. A mortalidade relacionada ao tratamento de primeira linha foi maior (6,8%), quando comparado ao descrito na literatura para pacientes tratados com ABVD (Duggan *et al*: 3,4%¹⁰, Gordon *et al*: 1%¹¹⁸, Mounier *et al*: 0%³⁴, Ansell *et al*: 1,0%³⁶). Esse achado pode ser atribuído ao fato de que 12% da coorte apresentava ECOG \geq 2, população excluída na maior parte dos estudos, bem como 11,5% dos indivíduos eram idosos (\geq 60 anos). Também vale destacar que 86% dos pacientes apresentavam albumina < 4g/dL. Nível baixo de albumina sérica, além de ser marcador de atividade inflamatória e preditor de sobrevida global no paciente oncológico, representa deficiência nutricional, podendo favorecer a intolerância ao tratamento quimioterápico¹¹⁹. Outros fatores socioeconômicos não nutricionais inerentes de países como o Brasil também podem ter contribuído para a maior toxicidade observada, como reportado em estudo multicêntrico brasileiro¹²⁰. Segundo os autores, o nível de escolaridade < 5 anos ou o baixo índice sócio econômico (calculado de acordo com questionário sobre renda familiar e a quantidade de bens domésticos) está associado à maior taxa de mortalidade durante a primeira linha terapêutica, sendo a toxicidade ao tratamento a principal causa de óbito (81%). Para minimizar a interferência da mortalidade relacionada ao tratamento no estudo prognóstico do PET-CT, os dados foram analisados considerando incidência acumulada de falha de tratamento, tendo o óbito como competidor.

Embora na literatura disponível até o momento, os resultados apontem para as quantificações com TMTV e TLG ao diagnóstico como preditoras de SLP (Quadro 8), no nosso estudo isso não foi observado. O TMTV não foi preditor de SLP ou de falha de tratamento, sugerindo que numa coorte composta em sua maior parte por pacientes estratificados como de alto risco e com grande volume tumoral, esta variável não é suficiente para distinguir um grupo de pior evolução. Kanoun *et al*⁸⁹ destacaram o

valor prognóstico do TMTV no LHC com uma população representada em sua maioria por pacientes em EC avançado e de alto risco, propondo nova estratégia de tratamento risco adaptada. Contudo, a coorte por eles descrita era constituída por indivíduos com baixo volume tumoral, representada pela presença de somente 15% de massa *bulky* e TMTV mediano de 117mL. Da mesma forma Albano *et al*¹⁰⁰ reportaram não somente o TMTV, mas também o TLG como preditores independentes de PFS, numa coorte de pacientes idosos (≥ 65 anos), em sua maioria em EC avançado e de alto risco, mas com pequeno volume de doença, representado por apenas 8% de massa bulky e TMTV mediano de 119 mL. Provavelmente, as diferenças do volume tumoral mediano nas coortes reportadas e no nosso estudo (com 57% de massa bulky e TMTV mediano de 329 ml) tenha contribuído para a discordância dos resultados. Como o valor prognóstico do TMTV não foi validado nesta coorte de vida real, estudos utilizando essa quantificação como ferramenta para decisão terapêutica não devem ser encorajados, exceto nos EC precoce, como será melhor detalhado abaixo.

O TLG foi o único parâmetro PET0 que se associou a maior risco significativo de falha de tratamento, indicando que a combinação da atividade metabólica ao volume tumoral seja de maior relevância para o prognóstico da doença que o TMTV isolado, para este perfil de pacientes. Cottreau *et al*¹²¹ também reportaram o TLG como o parâmetro quantitativo do PET-CT mais importante, na análise do subgrupo de alto risco da coorte do estudo H10, o precoce desfavorável. Herraes *et al*¹⁰¹, em estudo de vida real espanhol, envolvendo pacientes com LH tratados com ABVD, também reportaram apenas o TLG como variável quantitativa única possível de melhorar a avaliação de risco em comparação ao estadiamento clínico de Ann Arbor. Diante desse dado, é importante não deixar de incluir o TLG em futuros estudos sobre análise quantitativa do PET-CT ao diagnóstico.

No subgrupo dos pacientes em EC avançado, o TMTV e o TLG não apresentaram impacto em SG, SLP ou CIF. Esse achado também é justificado por se tratar de amostra de alto risco e alto volume tumoral, visto a mediana do TMTV de 411,7 cm³. Dois estudos de quantificação no PET0

foram feitos em população com LHC EC avançado submetidos a tratamento guiado pelo PETi, revelando resultados discordantes: o reportado por Casasnovas *et al*⁹², que descreveram o TMTV como preditor de SLP independente (AHL2011 LYSA *Trial*) e o publicado por Mettler *et al*⁹⁶, que não observaram valor prognóstico nessa variável (HD18 trial). Pinochet *et al*¹⁰³ também descreveram o TMTV como fator prognóstico independente, juntamente com IPS>2, em coorte retrospectiva submetida a tratamento com ABVD ou BEACOPPe. Não foi observado valor prognóstico do TMTV na análise do subgrupo tratado com BEACOPPe, dado justificado pela maior eficiência do protocolo, bem como menor número de pacientes e menor número de eventos neste subgrupo. Ainda ressaltamos a diferença estatisticamente significativa no volume tumoral entre os dois grupos (mediana de TMTV para o subgrupo ABVD e BEACOPPe: 217 cm³ x 306 cm³, p=0,005). Essas observações corroboram para a necessidade de busca por outros fatores prognósticos no subgrupo avançado.

No subgrupo do EC precoce, os pacientes com maior TLG apresentaram pior SLP e tanto o TMTV quanto o TLG se mostraram preditores de falha de tratamento na análise univariada. Dois grandes estudos em LHC EC precoce são concordantes em reportar o valor prognóstico da análise quantitativa no PET0. Na publicação de Cottreau *et al*⁹⁵ (H10 *trial*) o TMTV foi reportado como fator prognóstico independente, juntamente com o PETi, tanto para SLP quanto para SG em 3 anos de seguimento. Akhtari *et al*⁹⁸ reportaram o TMTV e o TLG também como preditores independentes de SLF e SG em seguimento de 5 anos, propondo inclusive nova estratificação de risco de acordo com a quantificação no PET0. Porém, vale destacar que os dados reportados neste último apresentam intervalo de confiança limítrofe para a razão de risco do TMTV dicotomizado pelo valor de corte, com HR=2.20 (IC 95%: 0,92-5,25) na análise multivariada, sendo o TLG melhor representado (HR=2,82, IC 95%: 1,23-6,48). A Tabela 20 descreve as características gerais da população avaliada nos três estudos.

Tabela 20 - Características da população em EC precoce comparado ao reportado em estudos clínicos selecionados

Características	Cottureau <i>et al</i> ⁹⁵ (N= 258)	Akhtari <i>et al</i> ⁹¹ (N=267)	Presente estudo (N=95)
Sintomas B	33 %	24%	60%
≥4 áreas nodais	11%	-	35%
Bulky mediastinal	24%	27%	48%
Risco desfavorável⁽¹⁾	69%	73% ⁽²⁾	88%
TMTV mediano	67cm3	-(3)	222cm3
N% com TMTV > valor de corte	18%	20%	25%

⁽¹⁾ Risco desfavorável: classificação de acordo com o GHSG, diante da presença de ao menos um fator de mau prognóstico

⁽²⁾ Akhtari *et al* subclassificaram o risco desfavorável em: precoce desfavorável (67%) e precoce avançado (6%), sendo este último o EC IIB com massa bulky ou acometimento extranodal. Os dados correspondentes do nosso estudo são o precoce desfavorável: 54% e o precoce avançado: 34%.

⁽³⁾ Akhtari *et al* utilizaram outra metodologia de segmentação (SUV fixo 2,5), não sendo possível comparar o TMTV com o estudo atual

Abreviatura: TMTV: volume metabólico tumoral total

Independente do ponto de corte obtido em cada estudo, a proporção de pacientes com alto TMTV foi semelhante. A SLP deste subgrupo no nosso estudo foi inferior ao reportado na literatura, sendo semelhante ao subgrupo de alto TMTV reportado por Cottureau *et al*⁹⁵ (71%). Apesar do TMTV e TLG também apontarem para relevância prognóstica no nosso estudo, em consonância com os outros autores, quando essas variáveis foram ajustadas para outros fatores já conhecidos, como o PETi e a estratificação de risco (segundo GHSG), apenas o PETi se mostrou preditor de SLP e SG. Foi possível observar que valores altos do TMTV e o TLG no PET0 são preditores de PETi positivo neste subgrupo do EC precoce, em concordância com o reportado por Heek *et al*¹⁰². Maiores séries de casos são necessárias para a consolidação dos nossos resultados e, se validados, na era da terapia guiada pelo PETi, os dados do TMTV e TLG no PET0 poderão auxiliar na escolha do tratamento inicial no EC precoce.

A avaliação do impacto prognóstico da estratificação de risco no EC precoce ficou prejudicada pelo pequeno número de pacientes classificados

como favoráveis (N=11). Embora as curvas de SLP mostrem o grupo favorável com melhor desfecho, a diferença não foi estatisticamente significativa (Apêndice 6).

Os estudos sobre PETi são bastante heterogêneos quanto à metodologia de análise, sendo padronizado o escore de 5 pontos de Deauville para avaliação de resposta ao tratamento somente a partir da conferência de Lugano, em 2014 ²⁶. Também vale destacar a heterogeneidade dos resultados descritos na literatura, com variação do VPP de 22% ¹²² a 86% ⁶⁰, bem como do VPN de 84% ^{123, 124} a 98% ¹²². Contudo, mesmo nas diversas metodologias de análise e com as diferenças nos resultados, o valor prognóstico do PETi se reproduz, independente do protocolo de tratamento, culminando em vários estudos clínicos com tratamento guiado pelo PETi (Quadro 7).

A SLP em 3 anos de 57% nos pacientes com PETi positivo no nosso estudo é semelhante ao previamente publicado por Cerci *et al* ⁵⁴ de 53,4%, realizado prospectivamente neste mesmo serviço entre agosto/2005 a dezembro/2007. Os autores justificaram a estimativa de SLP maior que a descrita na literatura através da necessidade de maior tempo de tratamento para alcançar resposta metabólica completa em pacientes com doença avançada e alta taxa de massa bulky. As características gerais das amostras de Cerci *et al* ⁵⁴ e do nosso estudo são similares, destacando o predomínio do EC avançado (58% x 59%), alta frequência de massa bulky (57,7% x 57%) e de sintoma B (63,5% x 70,1%). No nosso estudo, a probabilidade de SLP maior que a descrita na literatura é atribuída aos “respondedores lentos”, ou seja, os pacientes que mantiveram atividade metabólica residual após dois ciclos de quimioterapia, mas que alcançaram remissão completa sustentada com a continuidade do tratamento, também justificado pelo grande volume de doença ao diagnóstico. Esse dado resultou em menor VPP do PETi positivo que o encontrado na literatura, em concordância com o descrito por Rigacci *et al* ⁵⁸, que reportaram menor VPP (44%) aos pacientes com PETi positivo e presença de massa bulky, em comparação aqueles sem massa bulky (61%). Importante destacar que os pacientes com

PETi positivo que apresentaram falha de tratamento, 90% deles foram identificados durante ou em até 12 meses. Este dado é concordante ao previamente reportado por Gallamini *et al*⁵⁶, que 82% dos pacientes com PETi positivo que apresentaram falha de tratamento foi por progressão e apenas 8% por recaída.

Pelo alto VPN do PETi negativo previamente reportado na literatura^{54, 56}, na análise quantitativa do PETi foi optado por avaliar apenas aqueles classificados como positivos. Este é o primeiro estudo que reporta a análise combinada do PETi de acordo com o 5-DS com a quantificação apenas do PETi positivo. A análise quantitativa da lesão residual no PETi em relação ao PET0 (Δ SUVmax) foi importante para a distinção entre os “respondedores lentos” e aqueles que apresentaram evolução desfavorável. No nosso estudo, 54% dos pacientes com PETi positivo eram “respondedores lentos” e essa análise combinada resultou em melhora da acurácia da predição de falha de tratamento tanto na amostra global quanto nos subgrupos precoce e avançado. Rossi *et al*¹²³ reportaram estudo prognóstico do PETi comparando a análise quantitativa (Δ SUVmax) com a visual (5-DS) para todos os 59 pacientes incluídos, apenas em EC precoce, concluindo como VPN semelhante nas duas análises e melhora do VPP com a análise quantitativa. Os autores destacaram o excesso de falso positivo na análise visual e a importância do Δ SUVmax para a distinção dos bons respondedores. Tseng *et al*⁹³ pontuaram a importância não somente do Δ SUVmax, mas também do Δ TMTV como preditores de progressão e óbito. No nosso estudo, o Δ TMTV e Δ TLG não apresentaram impacto prognóstico, possivelmente porque, como já descrito previamente por Gallamini *et al*¹²⁵, a presença de massa bulky ao diagnóstico resulta em massa residual na quase totalidade dos casos. Sendo alta a prevalência de massa bulky nesta coorte, o Δ SUVmax se mostrou como melhor preditor de SLP. Kanoun *et al*⁸⁹ em estudo prognóstico da análise quantitativa do PET-CT ao diagnóstico, utilizaram como avaliação de resposta interina o Δ SUVmax e não a análise visual, concluindo como preditores independentes de PFS tanto a quantificação no PET0 quanto o Δ SUVmax. É necessária a validação do

nosso resultado em maiores séries de casos, mas ao identificar os pacientes com PETi positivo e Δ SUVmax desfavorável que apresentarão pior SLP, esse dado pode contribuir para futuros estudos em terapia guiada pelo PETi.

A SLP em 5 anos nos pacientes com PETi negativo foi de 78,8% e as falhas de tratamento observadas neste subgrupo em sua maioria (65%) após 12 meses do término do tratamento, semelhante ao reportado por Stephens *et al*⁷⁸ em publicação com 5 anos de seguimento. Tendo em vista a maior proporção de recaída tardia nesse grupo de pacientes, estudos com longo tempo de seguimento são importantes para conclusões acerca do prognóstico do PETi negativo. Pesquisas sobre a relevância da doença residual mínima com DNA circulante serão promissoras, especialmente neste subgrupo.

Pelo alto custo do exame, o PET-CT ao término do tratamento não é contemplado no protocolo da instituição para os pacientes com PETi negativo. Já havia sido reportado por Gallamini *et al*¹²⁵ e Riggaci *et al*¹²⁶ que uma porcentagem ($\leq 10\%$) desses pacientes apresentam PETi positivo ao término do tratamento. No nosso estudo, apesar de pequena a taxa de PD (3,8%) em menos de 3 meses do término do tratamento neste subgrupo, esse dado reforça a necessidade da vigilância clínica rigorosa, mesmo nos primeiros meses de seguimento.

Na análise multivariada dos parâmetros do PET estudados com outros fatores clínicos reportados na literatura como de impacto prognóstico, o único preditor independente de SG identificado no nosso estudo foi a idade ≥ 45 anos. A idade é um fator já identificado como relevante por Hasenclever *et al*⁴⁴ na publicação do escore prognóstico para o LH em EC avançado e reforçado por Evens *et al*¹²⁷, em publicação posterior. Em consonância com o descrito por Kimm *et al*¹²⁸, o predomínio do EC avançado, bem como a maior prevalência de comorbidades, contribuíram para maior taxa de óbito por toxicidade do tratamento em indivíduos de mais idade. A diferença na proporção de óbito por toxicidade e PD entre o subgrupo precoce e

avanzado ocorreu porque neste último, a proporção de pacientes com ≥ 45 anos e ECOG ≥ 2 foi maior.

Na análise multivariada realizada tanto para SLP quanto para CIF, apenas o PETi foi preditor independente, demonstrando a superioridade da avaliação dinâmica da resposta à terapia sobre os dados clínicos ao diagnóstico. A idade e a PCR também foram preditoras de SLP, esta última, pouco estudada no LH. A produção da PCR está aumentada em diversas doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas, tendo o seu valor prognóstico conhecido em neoplasias sólidas ¹²⁹. Haase *et al* ¹³⁰ reportaram que provavelmente a PCR e o VHS apresentam significado prognóstico diferente em crianças acometidas por LH, visto que o VHS sofre influência também da idade, anemia, triglicérides e distribuição de proteína plasmática. Os autores não puderam concluir se a PCR é mais específica, mas sugerem novos estudos sobre o tema. Este dado não foi o objetivo primário do nosso estudo, mas deve ser considerado em pesquisas futuras, para sua confirmação e validação. O VHS não se mostrou como preditor independente de SLP ou CIF possivelmente porque o ponto de corte utilizado na análise foi o descrito na literatura e não o calculado para esta amostra. O estadiamento clínico não se mostrou como de impacto prognóstico em SLP ou CIF porque os pacientes em EC precoce desfavorável em nossa coorte apresentam SLP inferior ao reportado na literatura (Apêndice 6). Isso se deve possivelmente ao alto volume de doença, representado não somente pelo TMTV e TLG, como pela alta taxa de acometimento de ≥ 3 áreas nodais (73%) e de bulky mediastinal (48%). A indicação da RT em menos da metade dos casos possivelmente contribuiu para esse resultado inferior. Quando possível, a RT foi poupada nas mulheres com menos de 35 anos de idade e envolvimento do mediastino, principalmente se história familiar de neoplasia de mama e naqueles com acometimento das 5 áreas nodais supradiaphragmáticas.

Embora as principais publicações sobre a quantificação do PET-CT ao diagnóstico no LHC como fator prognóstico sugeriram que essa análise é preditora de SLP ou de falha de tratamento nas coortes tratadas com ABVD,

vale destacar que foram análises retrospectivas em coortes prospectivos de estudos clínicos^{87,92,96} ou de grandes centros de tratamento oncológico^{98,89}, com critérios de inclusão estritos. Este estudo de vida real, apesar de incluir uma população composta em sua maior parte por pacientes em EC avançado e de alto risco, a SLP e SG da coorte total em 5 anos foi semelhante ao reportado na literatura (Tabela 21).

Tabela 21 - Desfechos do tratamento com ABVD em LHC em estudos clínicos selecionados

Autor, ano	N	Resposta global (%)	SLP em 5 anos (%)	SG em 5 anos (%)
Duggan DB 2003¹⁰	433 ⁽¹⁾	76	63	82
Gordon, LI 2012¹¹⁸	395 ⁽²⁾	72,7	74	88
Mounier, N 2014³⁴	80 ⁽³⁾	85	75	92
Strauss, D 2021¹³¹	670 ⁽⁴⁾	83	75,3	-
Ansell SM³⁶ 2022	670 ^(4a)			89,4
Presente estudo	234	88	71	85,1

FONTE: Elaborado pela autora

⁽¹⁾ Braço comparativo do estudo MOPP/ABV

⁽²⁾ Braço comparativo do estudo Stanford V

⁽³⁾ Braço comparativo do estudo BEACOPP: estágio clínico III e IV com estratificação de risco baixo (IPS 0-2)

⁽⁴⁾ Braço comparativo do estudo ECHELON-1: A+AVD: estágio clínico III e IV. ^(4a) Atualização dos resultados com dados de sobrevida global em 6 anos

As características gerais da nossa coorte também estão em consonância com a descrita em estudo multicêntrico brasileiro ¹³², com centros de tratamento público e privado de diversas regiões do país (não incluindo este centro). Em linhas gerais foi descrita uma população com mediana de idade de 30 anos, com predomínio de doença avançada (65%), 69% dos pacientes apresentando sintoma B ao diagnóstico e 56% com albumina <4g/dL. A demora para o diagnóstico, com casos chegando a 5 anos e evolução, foi semelhante nos dois estudos, fato que colaborou para o predomínio do estágio clínico avançado. A dificuldade de acesso ao sistema de saúde, bem como a morosidade na realização de exames e encaminhamento para serviço especializado são fatores que contribuem para essa demora, segundo Biasoli *et al* ¹³².

Com um número significativo de pacientes e com uma amostra bem representativa da população brasileira, nosso estudo reforça a importância da análise quantitativa do PET-CT no LHC, especialmente naqueles categorizados como positivos pelo 5-DS no PETi. Este dado pode ser considerado para futuros estudos clínicos de tratamento guiado pelo PETi, evitando intensificação de tratamento desnecessária para pacientes com PETi positivo e Δ SUVmax favorável.

Com relação à metodologia da segmentação utilizada para a análise quantitativa, foi escolhido o FRT 41%, tendo em vista o estudo feito por Meignan *et al* ¹¹¹ em modelos acrílicos simulando linfoma e a recomendação da EANM. Contudo, houve o cuidado do ajuste visual em lesões heterogêneas e de alta intensidade de captação, em que essa metodologia de quantificação potencialmente subestima o volume tumoral. Para contornar essa limitação do método, Cottreau *et al* ⁸⁷ e Kanoun *et al* ⁸⁹ aumentaram o número de VOIs a ser quantificado, separando as áreas de alta intensidade de captação; Pinochet *et al* ¹⁰³ e Herraez *et al* ¹⁰¹ fizeram ajustes manuais. A mediana do TMTV e TLG do presente estudo foi maior em comparação ao descrito na literatura com o método de FRT 41%, não somente pela utilização do ajuste visual, que resultou em aumento médio em 14,2% quando comparado ao método sem interferência, mas por se tratar de

uma amostra com grande volume tumoral real, como representado pela alta taxa de massa bulky e ilustrado na Figura 9.

Embora as publicações sobre avaliação prognóstica da quantificação do PET-CT em linfoma utilizem um método único de segmentação, Schaefer *et al*¹³³ mostraram em estudo feito com diversas neoplasias, que não há metodologia perfeita e que a combinação de métodos melhora a acurácia da quantificação. Barrington *et al*¹³⁴ compararam 6 métodos de segmentação em linfoma difuso de grandes células B e reforçaram que um processo único de análise nem sempre consegue delinear bem todas as lesões. Como exemplo dessa limitação, os autores definiram como taxa de sucesso na quantificação a não interferência manual, que com o FRT 41% ocorreu em 59% das análises, mas no método por *threshold* fixo (SUV 4,0) ocorreu em 75,5%. Apesar das diferenças nos métodos, os autores descreveram que todos eles apresentaram boa concordância entre os avaliadores e impacto prognóstico semelhante. Driessen *et al*¹³⁵ estudaram também 6 métodos de segmentação diferentes, mas em linfoma de Hodgkin, obtendo boa concordância entre os avaliadores em todos eles e, na análise de prognóstico do TMTV também não observaram diferença entre os métodos. Ambos os estudos destacam o método do FxT como de menor interferência do avaliador e, portanto, ainda mais reprodutível, com críticas ao SUV 2,5 por superestimar os volumes e com melhor aceitação do SUV 4,0. A escolha do método utilizado no presente estudo, apesar da necessidade de ajuste visual ter ocorrido em cerca de 1/3 dos casos, o coeficiente de concordância entre os dois avaliadores foi classificado como “quase perfeito” para as três métricas (Quadro 10), reforçando os dados já reportados quanto a boa reprodutibilidade do método, mesmo em coorte com grande volume tumoral e doença extranodal. O tempo mediano de quantificação foi adequado (4-5 min), mas casos com acometimento extranodal, principalmente de medula óssea, necessitaram maior tempo para a análise, chegando a mais de 20 minutos. Estudos com o uso da inteligência artificial na quantificação do PET poderão contribuir de forma a minimizar a interferência do operador, bem como tempo necessário para a análise. Nosso estudo foi realizado com mais

de um avaliador, da mesma maneira que em outras publicações sobre o tema e com o objetivo de avaliar a reprodutibilidade do método. Diante do nosso resultado, em consonância com o reportado na literatura, estudos futuros poderão ser realizados com apenas um avaliador.

O piloto realizado para a validação e treinamento da metodologia sugere que a experiência do avaliador contribui para o melhor desempenho. Apesar da quantificação do TMTV ser semiautomatizada, a avaliação geral da imagem, com a escolha das regiões de interesse, bem como os ajustes necessários para o cálculo final, exige a atuação do avaliador.

No PETi de acordo com 5-DS, categorizado em PETi positivo e negativo, o coeficiente de concordância foi classificado como “substancial” ($\geq 0,61$) (Quadro 10), em consonância com Gallamini *et al*⁵⁶, que reportaram em estudo de reprodutibilidade do PETi envolvendo 6 avaliadores um coeficiente Kappa de 0,69 a 0,84, na análise feita em pares de avaliadores. Sendo esta a melhor ferramenta preditora de SLP até o momento, inclusive com estudos recentes sugerindo seu uso para guiar a terapia (Quadro 7), consideramos importante a utilização de dois ou mais avaliadores para a análise do PETi, tanto em estudos futuros como na prática clínica.

Quanto ao cálculo do ponto de corte, grande parte dos estudos em análise quantitativa do PET-CT utiliza a curva ROC, que tem como princípio o ponto de melhor sensibilidade/especificidade. Em nosso estudo, que teve como desfechos a SLP e a SG, foi preferido o método de Contal O’Quigley. Este método considera o tempo até a ocorrência do evento e maximiza a estatística log-rank de acordo com o desfecho em estudo, obtendo diferentes pontos de corte para cada desfecho. Pudemos notar que são necessários valores mais altos para a predição da SG. Com esta observação, sugerimos o método de Contal O’Quigley para dicotomizar variáveis em futuros estudos clínicos que incluam a análise de sobrevida como desfecho.

Algumas limitações podem ser destacadas neste estudo. Trata-se de uma coorte retrospectiva, em que 209 pacientes com LHC confirmado registrados na base de dados foram excluídos da análise. Os principais

motivos da exclusão foram a ausência do PET0, protocolo de tratamento de primeira linha diferente do ABVD e sorologia positiva para o HIV (Figura 5). Para avaliar se houve viés de seleção, foi feita a comparação das características clínicas e desfecho entre os incluídos e os potencialmente candidatos ao estudo e que foram excluídos. Embora a proporção do EC avançado no grupo não incluído seja maior, quando os desfechos foram comparados não houve diferença estatística, apesar da seleção (Apêndice 1). A metodologia do ajuste visual escolhida para contornar a limitação do FRT 41% deve ter contribuído para os valores de TMTV e TLG maiores que os reportados na literatura, mas provavelmente não atrapalhou a avaliação prognóstica, pelo que já foi descrito acima. Essa metodologia utilizada, apesar de ser a escolhida pela maior parte dos estudos em análise quantitativa, exige muita interferência do avaliador e, em futuros estudos, poderemos considerar o limite fixo de SUV=4,0, conforme sugerido pela literatura mais recente. Ou ainda, poderemos considerar o uso de duas metodologias, com preferência pelo FxT 4,0, reservando o FRT 41% para lesões de captação menos intensas. Este estudo não tem poder para conclusões acerca dos subgrupos, mas foi importante para criar a perspectiva de um estudo prospectivo, multicêntrico, com foco nos pacientes em EC precoce, para a validação dos resultados encontrados. Não foi possível avaliar fatores prognósticos no subgrupo dos pacientes com ≥ 60 anos, porém, os desfechos piores neste subgrupo possivelmente sofreram influência da maior prevalência de comorbidades (Tabela 20). Como destaque positivo, temos uma coorte de vida real, com número representativo de casos, homogênea quanto ao tratamento e sem interferência do resultado do PETi na terapia, não havendo estudo semelhante em países da América Latina. Os nossos dados poderão contribuir para populações de renda média, com perfil de pacientes semelhantes.

A confirmação em nossa coorte de dados já previamente reportados em estudo brasileiro ¹³² quanto à demora para o diagnóstico do LH nos mobiliza a elaborar estratégias educativas, tanto para a população geral

quanto para a comunidade médica da rede básica de saúde. Formulação de propostas para acelerar os exames diagnósticos e encaminhamento para os serviços de oncologia também são necessários. A organização da base de dados, bem como engajamento com a equipe de medicina nuclear para o aprimoramento na metodologia adotada na quantificação das imagens foi muito importante para o grupo. Com todo o aprendizado e os resultados obtidos, a validação dos resultados obtidos em relação ao $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, além da quantificação no PET0 dos pacientes em EC precoce serão fundamentais para que possamos elaborar novas estratégias de tratamento nesta instituição.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Na análise quantitativa do PET-CT ao diagnóstico, o subgrupo de alto TLG apresentou maior incidência acumulada de falha de tratamento, enquanto que o TMTV e o SUVmax não apresentaram importância prognóstica.

A avaliação precoce de resposta ao tratamento com PETi categorizado em positivo ou negativo (5-DS), foi preditora independente de SLP e CIF. Combinando a análise visual (5-DS) e quantitativa (Δ SUVmax), foi possível identificar os pacientes com PETi positivo que apresentaram evolução favorável. Não foi observada importância prognóstica do Δ TMTV e Δ TLG.

Embora no subgrupo precoce, tanto o TMTV quanto o TLG no PET0 tenham apontado para relevância prognóstica, no subgrupo avançado isso não foi observado. Em ambos os subgrupos somente o PETi (5-DS) se mostrou preditor independente de falha de tratamento e de SLP, tendo a quantificação do Δ SUVmax contribuído para identificar os indivíduos com evolução favorável dentre os categorizados como PETi positivo. No EC precoce, o iPET também foi preditor de SG.

O método de FRT 41% apresentou alta concordância entre os dois avaliadores para as três métricas avaliadas.

Nesta coorte de vida real, constituída em sua maioria por pacientes de alto risco e com grande volume tumoral, o PETi se mostrou como melhor ferramenta para predição de SLP e CIF, tanto na amostra total quanto nos subgrupos precoce e avançado.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer*. 1966;19(3):317-44.
2. Bonadonna G. Historical review of Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 2000;110(3):504-11.
3. Kinmonth JB. Lymphangiography in man: a method of outlining lymphatic trunks at operation. *Clin Sci*. 1952;11(1):13-20.
4. Glatstein E, Guernsey JM, Rosenberg SA, Kaplan HS. The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. *Cancer*. 1969;24(4):709-18.
5. Peters MV, Middlemiss KC. A study of Hodgkin's disease treated by irradiation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1958;79(1):114-21.
6. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman AZ, McLennan M. Nitrogen mustard therapy. Use of methyl bis (B-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (B-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease lymphosarcoma, leukemia, certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc*. 1946;132:126-32.
7. De Vita, VT; Simon, RM; Hubbard, SM; Young, RC; Berard, CW; Moxley, JH 3rd, Frei E 3rd, Carbone PP, Canellos GP. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy - Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med*. 1980;92(5):587-95.

8. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, de Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer*. 1975;36(1):252-9.
9. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease: A report of 8-year results. *Ann Intern Med*. 1986;104(6):739-46.
10. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, Canellos GP, Peterson BA. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(4):607-14.
11. Pileri SA, Falini B, Agostinelli C, Stein H. Pathobiology of Hodgkin lymphoma. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop H, editor. *Hematology basic principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009. p. 1221-38.
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editors. *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Geneva: WHO Press; 2008.
13. Stein H, Pileri SA, Weiss LM, Poppema S, Gascoyne RD, Jaffe E. Hodgkin Lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. editors. *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. p. 423–42.
14. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, Bhagat G, Borges AM, Boyer D, Calaminici M, Chadburn A, Chan JKC, Cheuk W, Chng WJ, Choi JK, Chuang SS, Coupland SE, Czader M, Dave SS, de Jong D, Du MQ, Elenitoba-Johnson KS, Ferry J, Geyer J,

Gratzinger D, Guitart J, Gujral S, Harris M, Harrison CJ, Hartmann S, Hochhaus A, Jansen PM, Karube K, Kempf W, Khoury J, Kimura H, Klapper W, Kovach AE, Kumar S, Lazar AJ, Lazzi S, Leoncini L, Leung N, Leventaki V, Li XQ, Lim MS, Liu WP, Louissaint A Jr, Marcogliese A, Medeiros LJ, Michal M, Miranda RN, Mitteldorf C, Montes-Moreno S, Morice W, Nardi V, Naresh KN, Natkunam Y, Ng SB, Oschlies I, Ott G, Parrens M, Pulitzer M, Rajkumar SV, Rawstron AC, Rech K, Rosenwald A, Said J, Sarkozy C, Sayed S, Saygin C, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Sohani AR, Tooze R, Traverse-Glehen A, Vega F, Vergier B, Wechalekar AD, Wood B, Xerri L, Xiao W. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.

15. Vardiman, JW; Melo, JV; Baccarani, M; Radich, JP; Kvasnicka H. Chapter 2: Chronic Myeloid leukemia, BCR-ABL1-positive. In: Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Thiele J, editor, The 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms WHO. Lyon; 2016. p.30-36.

16. Eichenauer DA, Engert A. How I treat nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2020;136(26):2987-93.

17. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(2):116-32.

18. Ministério da Saúde/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2019. Available from: <https://www.inca.gov.br/estimativa>

19. Said JW. Immunodeficiency-related Hodgkin lymphoma and its mimics. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(3):189-94.

20. Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, Koller C, Hagemester FB, Fayad L, Lerner S, Bueso-Ramos CE, Keating MJ. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2006;107(6):1294-302.
21. Herbeck R, Teodorescu Brînzeu D, Giubelan M, Lazăr E, Dema A, Ioniță H. B-cell transcription factors Pax-5, Oct-2, BOB.1, Bcl-6, and MUM1 are useful markers for the diagnosis of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(1):69-74.
22. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7(11):1630-6.
23. Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, Merli F, Gallamini A, Pregno P, Alvarez I, Salvi F, Sancetta R, Castagnoli A, Versari A, Biggi A, Gregianin M, Pelosi E, Chisesi T, Bosi A, Levis A; Intergruppo Italiano Linfomi. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol*. 2007;86(12):897-903.
24. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Roemer L, Specht L. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006;91(4):482-9.
25. Cerci JJ, Pracchia LF, Soares Junior J, Linardi CCG, Meneghetti JC, Buccheri V. Positron emission tomography with 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose for initial staging of Hodgkin lymphoma: a single center experience in Brazil. *Clinics*. 2009;64(6):491-8.

26. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68.
27. Voltin C-A, Goergen H, Baues C, Fuchs M, Mettler J, Kreissl S, Oertl J, Klaeser B, Moccia A, Drzezga A, Engert A, Borchmann P, Dietlein M, Kobe C. Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: Results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18. *Ann Oncol.* 2018;29(9):1926-31.
28. Cerci JJ, Bogoni M, Buccheri V, Etchebehere ECS de C, Silveira TMB, Baiocchi O, Neto CACP, Sapienza MT, Marin JFG, Meneghetti JC, Novis Y, Souza CA, Chiattoni C, Torresan M, Ramos CD. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging can replace bone marrow biopsy in Hodgkin's lymphoma. Results from Brazilian Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2018;40(3):245-9.
29. Procházka V, Klugar M, Bachanova V, Klugarová J, Tučková D, Papajík T. Comparing the accuracy of quantitative versus qualitative analyses of interim PET to prognosticate Hodgkin lymphoma: a systematic review protocol of diagnostic test accuracy. *BMJ Open.* 2016;6(8):e011729.
30. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, Horning SJ, Dar AR, Shustik C, Stewart DA, Crump M,

Djurfeldt MS, Chen BE, Shepherd LE; NCIC Clinical Trials Group; Eastern Cooperative Oncology Group. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366(5):399-408.

31. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig WD, Koch P, Hänel M, Pfreundschuh M, Wilhelm M, Trümper L, Aulitzky WE, Bentz M, Rummel M, Sezer O, Müller-Hermelink HK, Hasenclever D, Löffler M. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 Years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4548-54.

32. Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD007941.

33. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, Cascavilla N, Mammi C, Ilariucci F, Stelitano C, Musso M, Baldini L, Galimberti S, Angrilli F, Polimeno G, Scalzulli PR, Ferrari A, Marcheselli L, Federico M. Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: A study by fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2016;34(11):1175-81.

34. Mounier N, Brice P, Bologna S, Briere J, Gaillard I, Heczko M, Gabarre J, Casasnovas O, Jaubert J, Colin P, Delmer A, Devidas A, Bachy E, Nicolas-Virelizier E, Aoudjhane A, Humbrecht C, Andre M, Carde P; Lymphoma Study Association (LYSA). ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles ≥ 4 baseline): Final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1622-8.

35. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, Younes A, Alekseev S, Illés Á, Picardi M, Lech-Maranda E, Oki Y, Feldman T, Smolewski P, Savage KJ, Bartlett NL, Walewski J, Chen R, Ramchandren R, Zinzani PL, Cunningham D, Rosta A, Josephson NC, Song E, Sachs J, Liu R, Jolin HA, Huebner D, Radford J; ECHELON-1 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331-44.
36. Ansell SM, Radford J, Connors JM, Długosz-Danecka M, Kim W-S, Gallamini A, Ramchandren R, Friedberg JW, Advani R, Hutchings M, Evens AM, Smolewski P, Savage KJ, Bartlett NL, Eom HS, Abramson JS, Dong C, Campana F, Fenton K, Puhlmann M, Straus DJ; ECHELON-1 Study Group. Overall survival with brentuximab vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(4):310-20.
37. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Meissner J, Glunz A, Diehl V, Eich HT, Engert A, Borchmann P. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: An analysis of international staging definitions. *Ann Oncol*. 2013;24(12):3070-6.
38. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sökler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trümper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Král Z, Fuchs M, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363(7):640-52.
39. Eich HT, Diehl V, Görgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, Ho A, Dörken B, Rank A, Grosu AL, Wiegel T, Karstens JH, Greil R, Willich N, Schmidberger H, Döhner H, Borchmann P, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Engert A. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final

analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4199-206.

40. Fermé C, Thomas J, Brice P, Casasnovas O, Vranovsky A, Bologna S, Lugtenburg PJ, Bouabdallah R, Carde P, Sebban C, Eghbali H, Salles G, van Imhoff GW, Thyss A, Noordijk EM, Reman O, Lybeert MLM, Janvier M, Spina M, Audhuy B, Raemaekers JMM, Delarue R, Anglaret B, de Weerd O, Marjanovic Z, Tersteeg RJHA, de Jong D, Brière J, Henry-Amar M; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group, and; Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte. ABVD or BEACOPPbaseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)–Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial. *Eur J Cancer.* 2017;81:45-55.

41. Gillessen, S; Plütschow, A; Fuchs, M; Markova, J; Greil, R; Topp, MS; Meissner, J; Zijlstra, JM; Eichenauer, DA; Diehl, V; Borchmann, P; Engert, A; Tresckow B. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin lymphoma: Long-term follow up of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 Trial. *Blood*;2019;134(Supl. 1):129.

42. Bröckelmann PJ, Goergen H, Keller U, Meissner J, Ordemann R, Halbsguth TV, Sasse S, Sökler M, Kerkhoff A, Mathas S, Hüttmann A, Bormann M, Zimmermann A, Mettler J, Fuchs M, von Tresckow B, Baues C, Rosenwald A, Klapper W, Kobe C, Borchmann P, Engert A. Efficacy of Nivolumab and AVD in early-stage unfavorable classic Hodgkin lymphoma: The Randomized Phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAHL Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):872-80.

43. Kumar A, Casulo C, Yahalom J, Schöder H, Barr PM, Caron P, Chiu A, Constone LS, Drullinsky P, Friedberg JW, Gerecitano JF, Hamilton A, Hamlin PA, Horwitz SM, Jacob AG, Matasar MJ, McArthur GN, McCall SJ, Moskowitz AJ, Noy A, Palomba ML, Portlock CS, Straus DJ, VanderEls N,

Verwys SL, Yang J, Younes A, Zelenetz AD, Zhang Z, Moskowitz CH. Brentuximab vedotin and AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016;128(11):1458-64.

44. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1506-14.

45. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Herrmann R, Dörken B, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Loeffler M; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2386-95.

46. Lee SF, Ng TY, Spika D. Prognostic value of lymphocyte-monocyte ratio at diagnosis in Hodgkin lymphoma: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):338.

47. Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, Delaney A, Jones SJ, Iqbal J, Weisenburger DD, Bast MA, Rosenwald A, Muller-Hermelink HK, Rimsza LM, Campo E, Delabie J, Braziel RM, Cook JR, Tubbs RR, Jaffe ES, Lenz G, Connors JM, Staudt LM, Chan WC, Gascoyne RD. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;362(10):875-85.

48. Agostinelli C, Gallamini A, Stracqualursi L, Agati P, Tripodo C, Fuligni F, et al. The combined role of biomarkers and interim PET scan in prediction of treatment outcome in classical Hodgkin's lymphoma: a retrospective, European, multicentre cohort study. *Lancet Haematol*. 2016;3(10):467-79.

49. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, Scher HI, Siegel BA, Cheng EY, Cheson BD, O'shaughnessy J, Guyton KZ, Mankoff DA, Shankar L, Larson SM, Sigman CC, Schilsky RL, Sullivan DC. Progress and promise of FDG-

PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. *Clin Cancer Res.* 2005;11(8):2785-808.

50. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, Larson S, Mankoff DA, Siegel BA, Van den Abbeele A, Yap J, Sullivan D; National Cancer Institute. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med.* 2006;47(6):1059-66.

51. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA, Stroobants S, Delbeke D, Donohoe KJ, Holbrook S, Graham MM, Testanera G, Hoekstra OS, Zijlstra J, Visser E, Hoekstra CJ, Pruim J, Willemsen A, Arends B, Kotzerke J, Bockisch A, Beyer T, Chiti A, Krause BJ; European Association of Nuclear Medicine (EANM). FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;42(2):328-54.

52. Menezes VO. Otimização de protocolo de PET-CT oncológico com FDG-F18 baseado na análise de multiparâmetros [tese]. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2015.

53. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005;16(7):1160-8.

54. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CCG, Pitella F a, Delbeke D, Izaki M, Trindade E, Soares J Jr, Buccheri V, Meneghetti JC. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med.* 2010;51(9):1337-43.

55. Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, Broccoli A, Puccini B, Castagnoli A, Vaggelli L, Zanoni L, Argnani L, Baccarani M, Fanti S. Early interim 18F-FDG

PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(1):4-12.

56. Gallamini AA, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregianin M, Meignan M, Mikhaeel GN, Loft A, Zaucha JM, Seymour JF, Hofman MS, Rigacci L, Pulsoni A, Coleman M, Dann EJ, Trentin L, Casasnovas O, Rusconi C, Brice P, Bolis S, Viviani S, Salvi F, Luminari S, Hutchings M. 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(6):1107-13.

57. Hutchings M, Kostakoglu L, Zaucha JM, Malkowski B, Biggi A, Danielewicz I, Loft A, Specht L, Lamonica D, Czuczman MS, Nanni C, Zinzani PL, Diehl L, Stern R, Coleman M. In vivo treatment sensitivity testing with positron emission tomography/computed tomography after one cycle of chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2705-11.

58. Rigacci L, Puccini B, Zinzani PL, Biggi A, Castagnoli A, Merli F, Balzarotti M, Stelitano C, Spina M, Vitolo U, Stefoni V, Levis A, Gotti M, Rosaria S, Maria SP, Bosi A, Gallamini A. The prognostic value of positron emission tomography performed after two courses (INTERIM-PET) of standard therapy on treatment outcome in early stage Hodgkin lymphoma: A multicentric study by the fondazione italiana linfomi (FIL). *Am J Hematol*. 2015;90(6):499-503.

59. Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2015;170(3):356-66.

60. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, Patti C, Loft A, Di Raimondo F, D'Amore F, Biggi A, Vitolo U, Stelitano C, Sancetta R, Trentin L, Luminari S, Iannitto E, Viviani S, Pierri I, Levis A. Early interim 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is

prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3746-52.

61. Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, Israel D, Feng Y, Neuberg D, Toomey CE, Hochberg EP, Canellos GP, Abramson JS. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2011;22(4):910-5.

62. Filippi AR, Botticella A, Bellò M, Botto B, Castiglione A, Gavarotti P, Gottardi D, Parvis G, Bisi G, Levis A, Vitolo U, Ricardi U. Interim positron emission tomography and clinical outcome in patients with early stage Hodgkin lymphoma treated with combined modality therapy. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(6):1183-7.

63. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, Wiseman GA, Kostakoglu L, Scheidhauer K, Buck A, Naumann R, Spaepen K, Hicks RJ, Weber WA, Reske SN, Schwaiger M, Schwartz LH, Zijlstra JM, Siegel BA, Cheson BD; Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. 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(5):571-8.

64. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(8):1257-60.

65. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A, Cheson BD. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the

International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3048-58.

66. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERSIST: involving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009;50(Suppl 1):S122-50.

67. Sickinger M-T, von Tresckow B, Kobe C, Engert A, Borchmann P, Skoetz N. Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD010533.

68. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, Wimperis J, Culligan D, Popova B, Smith P, McMillan A, Brownell A, Kruger A, Lister A, Hoskin P, O'Doherty M, Barrington S. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1598-607.

69. André MPEE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, Casasnovas O, Brice P, van der Maazen R, Re A, Edeline V, Fermé C, van Imhoff G, Merli F, Bouabdallah R, Sebban C, Specht L, Stamatoullas A, Delarue R, Fiaccadori V, Bellei M, Raveloarivahy T, Versari A, Hutchings M, Meignan M, Raemaekers J. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1786-94.

70. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, Greil R, Meissner J, Topp MS, Ostermann H, Dierlamm J, Mohm J, Thiemer J, Sökler M, Kerkhoff A, Ahlborn M, Halbsguth TV, Martin S, Keller U, Balabanov S, Pabst T, Vogelhuber M, Hüttmann A, Wilhelm M, Zijlstra JM, Moccia A, Kuhnert G, Bröckelmann PJ, von Tresckow B, Fuchs M, Klimm B, Rosenwald A, Eich H, Baues C, Marnitz S, Hallek M, Diehl V, Dietlein M, Engert A. Positron emission tomography guided omission of radiotherapy in early-stage

unfavorable Hodgkin lymphoma: Final results of the international, randomized phase III HD17 trial by the GHSG. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):223-34.

71. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, Zijlstra JM, Markova J, Meissner J, Feuring-Buske M, Hüttmann A, Dierlamm J, Soekler M, Beck HJ, Willenbacher W, Ludwig WD, Pabst T, Topp MS, Hitz F, Bentz M, Keller UB, Kühnhardt D, Ostermann H, Schmitz N, Hertenstein B, Aulitzky W, Maschmeyer G, Vieler T, Eich H, Baues C, Stein H, Fuchs M, Kuhnert G, Diehl V, Dietlein M, Engert A. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet.* 2017;390(10114):2790-802.

72. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, Dupuis J, Gac AC, Gastinne T, Joly B, Bouabdallah K, Nicolas-Virelizier E, Feugier P, Morschhauser F, Delarue R, Farhat H, Quittet P, Berriolo-Riedinger A, Tempescul A, Edeline V, Maisonneuve H, Fornecker LM, Lamy T, Delmer A, Dartigues P, Martin L, André M, Mounier N, Traverse-Glehen A, Meignan M. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):202-15.

73. Trotman J, Fossa A, Federico M, Stevens L, Kirkwood A, Clifton-Hadley L, Patrick P, Berkahn L, D'Amore F, Enblad G, Luminari S, Radford J, Barrington SF, Johnson P. Response-adjusted therapy for advanced Hodgkin lymphoma (RATHL) trial: Longer follow up confirms efficacy of de-escalation after a negative interim PET scan (CRUK/07/033). *Hematol Oncol.* 2017;35(S2):65-7.

74. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Sc M, Fosså A, Berkahn L, Carella A, d'Amore F, Enblad G, Franceschetto A, Fulham M, Luminari S, O'Doherty M, Patrick P, Roberts T, Sidra G, Stevens L, Smith P, Trotman J,

Viney Z, Radford J, Barrington S. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2419-29.

75. Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM, Castagnoli A, Ciccone G, Evangelista A, Santoro A, Ricardi U, Bonfichi M, Brusamolino E, Rossi G, Anastasia A, Zaja F, Vitolo U, Pavone V, Pulsoni A, Rigacci L, Gaidano G, Stelitano C, Salvi F, Rusconi C, Tani M, Freilone R, Pregno P, Borsatti E, Sacchetti GM, Argnani L, Levis A. Interim positron emission tomography response-adapted therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma: Final results of the phase II part of the HD0801 Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1376-85.

76. Press OW, Li H, Sch H, Straus DJ, Moskowitz CH, Leblanc M, Rimsza LM, Bartlett NL, Evens AM, Mittra ES, LaCasce AS, Sweetenham JW, Barr PM, Fanale MA, Knopp MV, Noy A, Hsi ED, Cook JR, Lechowicz MJ, Gascoyne RD, Leonard JP, Kahl BS, Cheson BD, Fisher RI, Friedberg JW. 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(17):2020-7.

77. Gallamini A, Patti C, Viviani S, Rossi A, Fiore F, Di Raimondo F, Cantonetti M, Stelitano C, Feldman T, Gavarotti P, Sorasio R, Mulè A, Leone M, Rambaldi A, Biggi A, Barrington S, Fallanca F, Ficola U, Chauvie S, Gianni AM; Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi (GITIL). Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *Br J Haematol*. 2011 Mar;152(5):551-60.

78. Stephens DM, Li H, Schoöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, Rimsza LM, Bartlett NL, Evens AM, LaCasce AS, Barr PM, Knopp MV, Hsi ED, Leonard JP, Kahl BS, Smith SM, Friedberg JW. Five-year follow-up

of SWOG S0816: Limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019;134(15):1238-46.

79. Gobbi PG, Ghirardelli ML, Solcia M, Di Giulio G, Merli F, Tavecchia L, Bertè R, Davini O, Levis A, Broglia C, Maffè GC, Ilariucci F, Dore R, Ascari E. Image-aided estimate of tumor burden in Hodgkin's disease: Evidence of its primary prognostic importance. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1388-94.

80. Gobbi PG, Broglia C, Di Giulio G, Mantelli M, Anselmo P, Merli F, Zinzani PL, Rossi G, Callea V, Iannitto E, Paulli M, Garioni L, Ascari E. The clinical value of tumor burden at diagnosis in Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2004;101(8):1824-34.

81. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current methods to define metabolic tumor volume in positron emission tomography: which one is better? *Nucl Med Mol Imaging*. 2018;52(1):5-15.

82. Kostakoglu L, Chauvie S. Metabolic tumor volume metrics in lymphoma. *Semin Nucl Med*. 2018;48(1):50-66.

83. Camacho MR, Etchebehere E, Cerci JJ, Ramos CD, Tardelli N, Delamain MT, Vercosa AFA, Takahashi MES, Brunetto SQ, Metze IGHL, Souza CA, Cerci JJ, Ramos CD. Validation of a multi-foci segmentation method for measuring metabolic tumor volume in Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med Technol*. 2020;48(1):30-5.

84. Meignan M. Baseline metabolic tumour volume in Hodgkin lymphoma: The prognostic value of accessory cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(9):1732-4.

85. Ahmadzadehfar H, Rodrigues M, Zakavi R, Knoll P, Mirzaei S. Prognostic significance of the standardized uptake value of pre-therapeutic

18F-FDG PET in patients with malignant lymphoma. *Med Oncol.* 2011;28(4):1570-6.

86. Angelopoulou MK, Mosa E, Pangalis GA, Rondogianni P, Chatziioannou S, Prassopoulos V, Moschogianni M, Tsirkinidis P, Asimakopoulos JV, Konstantinou I, Tsourouflis G, Sachanas S, Yiakoumis X, Boutsikas G, Arapaki M, Gainaru G, Kyrtsolis MC, Siakantaris MP, Datsiris I, Panayiotidis P, Konstantopoulos K, Vassilakopoulos TP. The significance of PET/CT in the initial staging of Hodgkin lymphoma: Experience outside clinical trials. *Anticancer Res.* 2017;37(10):5727-36.

87. Cottreau AS, Versari A, Loft A, Casasnovas O, Bellei M, Ricci R, Bardet A, Castagnoli P, Brice P, Raemaekers J, Deau B, Fortpied C, Raveloarivahy T, Girinsky T, Van Zele E, Vander Borgh T, Federico M, Hutchings M, Ricardi U, Andre M, Meignan M. Prognostic value of baseline total metabolic tumor volume (TMTV) for patients with early stage Hodgkin lymphoma enrolled in the standard arm of the H10 (EORTC/LYSA/FIL) trial. *Hematol Oncol.* 2017;35(52):35-6.

88. Yang S, Qiu L, Huang X, Wang Q, Lu J. The prognostic significance of Δ SUVmax assessed by PET/CT scan after 2 cycles of chemotherapy in patients with classic Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2020;99(2):293-9.

89. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Cochet A, Humbert O, Toubeau M, Ferrant E, Brunotte F, Casasnovas RO. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(9):1735-43.

90. Song MK, Chung JS, Lee JJ, Jeong SY, Lee SM, Hong JS, Chong A, Moon JH, Kim JH, Lee SM, Kim SJ, Shin HJ. Metabolic tumor volume by positron emission tomography/computed tomography as a clinical parameter to determine therapeutic modality for early stage Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci.* 2013;104(12):1656-61.

91. Akhtari M, Milgrom SA, Pinnix CC, Reddy JP, Dong W, Smith GL, Mawlawi O, Abou Yehia Z, Gunther J, Osborne EM, Andraos TY, Wogan CF, Rohren E, Garg N, Chuang H, Khoury JD, Oki Y, Fanale M, Dabaja BS. Reclassifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation. *Blood*. 2018;131(1):84-94.
92. Casasnovas RO; Kanoun S; Tal I; Cottreau AS; Edeline V; Brice P, Bouabdallah R, Salles GA, Stamatoullas A, Dupuis J, Reman O, Gastinne T, Joly T, Bouabdallah K, Nicolas-Virelizier E, Andre M, Mounier N, Ferme C, Meignan M, Berriolo-Riedinger A. Baseline total metabolic volume (TMTV) to predict the outcome of patients with advanced Hodgkin lymphoma (HL) enrolled in the AHL2011 LYSA trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(15 Suppl). p. 7509.
93. Tseng D, Rachakonda L, Su Z, Advani R, Horning S, Hoppe RT, Quon A, Graves EE, Loo BW Jr, Tran PT. Interim-treatment quantitative PET parameters predict progression and death among patients with Hodgkin's disease. *Radiat Oncol*. 2012;7(1):5.
94. Andre M, Oumedaly R, Federico M, Brice P, Brusamolino E, Girinski T, Brusamolino E, Girinsky T, Ferme C, vander Maazen R, Bellei M, Sebban C, Morschhauser F, Lugtenburg PJ, Stamatoullas A, Bila L, Fortpied C, Meignan M, Raemaekers JM. First Report On the H10 EORTC/GELA/IIL Randomized Intergroup Trial On Early FDG-PET Scan Guided Treatment Adaptation Versus Standard Combined Modality Treatment in Patients with Supra-Diaphragmatic Stage I/H Hodgkin's Lymphoma, for the Groupe d'Etude Des Lymphomes De l'Adulte (GELA), European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group and the Intergruppo Italiano Linfomi (IIL). *Blood*. 2009;114(51st Annual Meeting of the American-Society-of-Hematology):44-5.
95. Cottreau A-SS, Versari A, Loft A, Casasnovas O, Bellei M, Ricci R, Bardet S, Castagnoli A, Brice P, Raemaekers J, Deau B, Fortpied C,

Raveloarivahy T, Van Zele E, Chartier L, Vander Borgh T, Federico M, Hutchings M, Ricardi U, Andre M, Meignan M. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. *Blood*. 2018;131(13):1456-63.

96. Mettler J, Müller H, Voltin CA, Baues C, Klaeser B, Moccia A, Borchmann P, Engert A, Kuhnert G, Drzezga AE, Dietlein M, Kobe C. Metabolic tumor volume for response prediction in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med*. 2018;60(2):207-11.

97. Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Cottereau AS, Edeline V, Tal I, Brice P, Bouabdallah R, Ghesquieres H, Stamatoullas-Bastard A, Dupuis J André M, Gastinne T, Lazarovici J, Griolet S, Rossi C, Meignan M, Casanovas R-O. Total metabolic tumor volume and tumor dissemination are independent prognostic factors in advanced Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2021;138(Sup 1):880.

98. Akhtari M, Milgrom SA, Pinnix CC, Reddy JP, Dong W, Smith GL, Mawlawi O, Abou Yehia Z, Gunther J, Osborne EM, Andraos TY, Wogan CF, Rohren E, Garg N, Chuang H, Khoury JD, Oki Y, Fanale M, Dabaja BS. Reclassifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation. *Blood*. 2018;131(1):84-94.

99. Guo B, Tan X, Ke Q, Cen H. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210224.

100. Albano D, Mazzoletti A, Spallino M, Muzi C, Zilioli VR, Pagani C, Tucci A, Rossetti C, Giubbini R, Bertagna F. Prognostic role of baseline 18F-FDG PET/CT metabolic parameters in elderly HL: a two-center experience in 123 patients. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1321-30.

-
101. Herraez I, Bento L, Daumal J, Repetto A, Del Campo R, Perez S, Ramos R, Ibarra J, Mestre F, Bargay J, Lopez P, Garcias-Ladaria J, Sampol A, Gutierrez A. Total lesion glycolysis improves tumor burden evaluation and risk assessment at diagnosis in hodgkin lymphoma. *J Clin Med.* 2021;10(19):4396.
102. van Heek L, Stuka C, Kaul H, Müller H, Mettler J, Hitz F, Baues C, Fuchs M, Borchmann P, Engert A, Dietlein M, Voltin CA, Kobe C. Predictive value of baseline metabolic tumor volume in early-stage favorable Hodgkin Lymphoma – Data from the prospective, multicenter phase III HD16 trial. *BMC Cancer.* 2022;22(1):672.
103. Pinochet P, Texte E, Stamatoullas-Bastard A, Vera P, Mihailescu S-D, Becker S. Prognostic value of baseline metabolic tumour volume in advanced-stage Hodgkin's lymphoma. *Sci Rep.* 2021;11(1):23195.
104. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377-81.
105. General Assembly of the World Medical Association. Kong H, West S, States U. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent.* 2014;81(3):14-8.
106. Fatobene G, Linardi C da CG, Moreira F, Targueta GMF, Santos FM, Velasques RD, Rocha V, Buccheri V. Reassessment of risk factors and long-term results of autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol.* 2019;37(3):310-3.
107. Olivieri A, Brunori M, Capelli D, Montanari M, Massidda D, Gini G, Lucesole M, Poloni A, Offidani M, Candela M, Centurioni R, Leoni P. Salvage

therapy with an outpatient DHAP schedule followed by PBSC transplantation in 79 lymphoma patients: An intention to mobilize and transplant analysis. *Eur J Haematol.* 2004;72(1):10-7.

108. Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2006;17(Suppl. 4):iv25-30.

109. Elstad EA, Lutfey KE, Marceau LD, Campbell SM, von dem Knesebeck O, McKinlay JB. What do physicians gain (and lose) with experience? Qualitative results from a cross-national study of diabetes. *Soc Sci Med.* 2010;70(11):1728-36.

110. Esfahani SA, Heidari P, Halpern EF, Hochberg EP, Palmer EL, Mahmood U. Baseline total lesion glycolysis measured with (18)F-FDG PET/CT as a predictor of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma: a pilot study. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;3(3):272-81.

111. Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, Luminari S, Fioroni F, Coriani C, Masset H, Itti E, Gobbi PG, Merli F, Versari A. Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: Methodological evaluation on phantom experiments and patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(6):1113-22.

112. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-86.

-
113. Lin LH, Hedayat A, Wu W. Statistical tools for measuring agreement. New York: Springer; 2012. 161 p.
114. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas.* 1960;20(1):37-46.
115. Gray BJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat.* 1988;16(3):1141-54.
116. Contal C, O'Quigley J. An application of changepoint methods in studying the effect of age on survival in breast cancer. *Comput Stat Data Anal.* 1999;30(3):253-70.
117. Rukavitsyn AA, Kurbanov SI, Rukavitsyn OA. Prognostic and differential diagnostic value of Standardized Uptake Volume (SUV) of fluorodeoxyglucose in patients with Hodgkin's lymphoma. *Clinical Oncohematology.* 2017;10(2):182-6.
118. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, Wagner H, Stiff PJ, Cheson BD, Gospodarowicz M, Advani R, Kahl BS, Friedberg JW, Blum KA, Habermann TM, Tuscano JM, Hoppe RT, Horning SJ. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: An intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol.* 2013;31(6):684-91.
119. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J.* 2010;9(1):69.
120. Biasoli I, Castro N, Delamain M, Silveira T, Farley J, Pinto Simões B, Solza C, Praxedes M, Baiocchi O, Gaiolla R, Franceschi F, Bonamin Sola C, Boquimpani C, Clementino N, Fleury Perini G, Pagnano K, Steffenello G,

Tabacof J, de Freitas Colli G, Soares A, de Souza C, Chiattoni CS, Raggio Luiz R, Milito C, Morais JC, Spector N. Lower socioeconomic status is independently associated with shorter survival in Hodgkin Lymphoma patients—An analysis from the Brazilian Hodgkin Lymphoma Registry. *Int J Cancer*. 2018;142(5):883-90.

121. Cottreau AS, Versari A, Loft A, Casasnovas R-O, Bellei M, Ricci R, Bardet S, Castagnoli A, Brice P, Raemaeker J, Itti E, Forpied C, Raveloarivahy T, Girinsky T, Van der Borgh T, Federico M, Hutchings M, Ricardi U, Meignan M, Andre M. Prognostic value of baseline quantitative PET metrics for patients with unfavourable early stage Hodgkin lymphoma enrolled in the standard arm of the EORTC/Lysa/FIL H10 Trial. *Blood*. 2016;128(22):184.

122. Markova J, Kahraman D, Kobe C, Skopalova M, Mocikova H, Klaskova K, Dedeckova K, Eich HT, Böll B, Dietlein M, Kozak T. Role of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(1):64-70.

123. Rossi C, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Humbert O, Legouge C, Chrétien ML, Bastie JN, Brunotte F, Casasnovas RO. Interim 18f-FDG PET Suvmax reduction is superior to visual analysis in predicting outcome early in Hodgkin lymphoma patients. *J Nucl Med*. 2014;55(4):569-73.

124. Straus DJ, Johnson JL, LaCasce AS, Bartlett NL, Kostakoglu L, Hsi ED, Schöder H, Hall NC, Jung SH, Canellos GP, Schwartz LH, Takvorian RW, Juweid ME, Cheson BD; Cancer and Leukemia Group B. Doxorubicin, vinblastine, and gemcitabine (CALGB 50203) for stage I/II nonbulky Hodgkin

lymphoma: pretreatment prognostic factors and interim PET. *Blood*. 2011;117(20):5314-20.

125. Gallamini A, Rossi A, Patti C, Picardi M, Romano A, Cantonetti M, Oppi S, Viviani S, Bolis S, Trentin L, Gini G, Battistini R, Chauvie S, Sorasio R, Pavoni C, Zanotti R, Cimminiello M, Schiavotto C, Viero P, Mulé A, Fallanca F, Ficola U, Tarella C, Guerra L, Rambaldi A. Consolidation radiotherapy could be safely omitted in advanced Hodgkin lymphoma with large nodal mass in complete metabolic response after ABVD: Final analysis of the randomized GITIL/FIL HD0607 trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(33):3905-13.

126. Rigacci L, Puccini B, Broccoli A, Dona M, Gotti M, Evangelista A, Santoro A, Bonfichi M, Re A, Spina M, Botto B, Pulsoni A, Pagani C, Stelitano C, Salvi F, Nassi L, Mannelli L, Kovalchuk S, Gioia D, Zinzani PL. Clinical characteristics of interim-PET negative patients with a positive end PET from the prospective HD08-01 FIL study. *Ann Hematol*. 2020;99(2):283-91.

127. Evens AM, Sweetenham JW, Horning SJ. Hodgkin lymphoma in older patients: an uncommon disease in need of study. *Oncology (Williston Park)*. 2018;22(12):1369-79.

128. Klimm B, Diehl V, Engert A. Hodgkin's lymphoma in the elderly: A different disease in patients over 60. *Oncology (Williston Park)*. 2007;21(8):982-90.

129. Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, Potempa LA. C-Reactive Protein and cancer—diagnostic and therapeutic insights. *Front Immunol*. 2020 Nov;11:595835.

130. Haase R, Vilser C, Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Kluge R, Ruschke K, Borkhardt A, Seeger K, Lehrnbecher T, Kulozik A, Rößler J,

Burdach S, Jürgens H, Körholz D. Evaluation of the prognostic meaning of C-reactive protein (CRP) in children and adolescents with classical hodgkins lymphoma (HL). *Klin Padiatr.* 2012;224(6):377-81.

131. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, Alekseev S, Illés Á, Picardi M, Lech-Maranda E, Feldman T, Smolewski P, Savage KJ, Bartlett NL, Walewski J, Ramchandren R, Zinzani PL, Hutchings M, Munoz J, Lee HJ, Kim WS, Advani R, Ansell SM, Younes A, Gallamini A, Liu R, Little M, Fenton K, Fanale M, Radford J. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(6):e410-21.

132. Biasoli I, Castro N, Delamain M, Silveira T, Farley J, Simões BP, Solza C, Praxedes M, Baiocchi O, Gaiolla R, Franceschi F, Sola CB, Boquimpani C, Clementino N, Perini G, Pagnano K, Steffenello G, Tabacof J, de Freitas Colli G, Soares A, de Souza C, Chiattonne CS, Milito C, Morais JC, Spector N. Treatment outcomes for Hodgkin lymphoma: First report from the Brazilian Prospective Registry. *Hematol Oncol.* 2018;36(1):189-95.

133. Schaefer A, Vermandel M, Baillet C, Dewalle-Vignion AS, Modzelewski R, Vera P, Massoptier L, Parcq C, Gibon D, Fechter T, Nemer U, Gardin I, Nestle U. Impact of consensus contours from multiple PET segmentation methods on the accuracy of functional volume delineation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(5):911-24.

134. Barrington SF, Zwezerijnen BGJC, de Vet HCW, Heymans MW, Mikhaeel NG, Burggraaff CN, Eertink JJ, Pike LC, Hoekstra OS, Zijlstra JM, Boellaard R. Automated segmentation of baseline metabolic total tumor burden in diffuse large B-cell lymphoma: which method is most successful? A study on behalf of the PETRA Consortium. *J Nucl Med.* 2021;62(3):332-7.

135. Driessen J, Zwezerijnen GJC, Schöder H, Drees EEE, Kersten MJ, Moskowitz AJ, Moskowitz CH, Eertink JJ, Vet HCW, Hoekstra OS, Zijlstra JM, Boellaard R. The impact of semi-automatic segmentation methods on metabolic tumor volume, intensity and dissemination radiomics in 18F-FDG PET scans of patients with classical Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med.* 2022;63(9):1424-30.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - Características gerais dos pacientes com LHC incluídos e não incluídos

	Incluídos N=234 (%)	Não incluídos N= 117 (%)	p Valor
Sexo feminino	131 (56)	55 (47)	0,140
Idade mediana (anos) (min-máx)	30 (14-79)	28 (15-68)	0,174
EC avançado (III / IV)	139 (60)	87 (74)	<0,001
Sintomas B	165 (70,5)	91 (78)	0,187
Massa bulky	133 (57)	60 (51)	0,383
Alto risco ⁽¹⁾	160 (70)	75 (65)	0,452
ECOG>2	18 (7,7)	13 (11)	0,387
SLP (%)	71,1	65,8	0,400
CIF (%)	13,8	17,9	0,250
SG (%)	85,1	78,2	0,110

Abreviaturas: EC: estágio clínico; SLP: sobrevida livre de progressão (5 anos); CIF: incidência acumulada de falha de tratamento tendo o óbito como competidor (5 anos); SG: sobrevida global (5 anos)

⁽¹⁾ Alto risco: presença de pelo menos um fator de mau prognóstico, segundo a estratificação de risco do *German Hodgkin Study Group*³⁷ para o estágio clínico I/II ou escore>2 para o estágio clínico III/IV, de acordo com o escore prognóstico Internacional (IPS)⁴⁴. Cinco dados faltantes no grupo incluído e 2 no não incluído

NOTA1: Nas comparações das curvas foi utilizado o teste de Gray para CIF e teste de log-rank para SLP e SG

NOTA2: Foram computados no grupo dos não incluídos os pacientes sem PET0 ao diagnóstico; os tratados com protocolos quimioterápicos diferentes do ABVD e intuito curativo; os que tiveram tratamento guiado pelo PETi; os que abandonaram transitoriamente o tratamento e aquele com outra neoplasia ativa

APÊNDICE 2 - Características gerais dos pacientes de acordo com o PETi e a ocorrência de evento

PETi POSITIVO			
	Evento N=24 (%)	Sem evento N= 28 (%)	P valor
Idade ≥45 anos	4 (16)	8 (28,5)	0,345
Estádio clínico III/IV	12 (50)	16 (57)	0,813
Alto risco⁽¹⁾	20 (83)	21 (87,5)	0,731
Sintoma B	18 (75)	23 (82)	0,773
Massa bulky	11 (46)	17 (60)	0,427
TMTV mediano	433,65	435,62	0,934
TLG mediano	2437,00	2611,32	0,722
PETi NEGATIVO			
	Evento N=37 (%)	Sem evento N= 121 (%)	
Idade ≥45 anos	17 (46)	20 (16,5)	<0,001
Estádio clínico III/IV	26 (70)	68 (56)	0,182
Alto risco⁽¹⁾	22 (59)	79 (65)	0,854
Sintoma B	27 (73)	81 (67)	0,625
Massa bulky	16 (43)	72 (59,5)	0,120
TMTV mediano	304,04	305,87	0,430
TLG mediano	1655,22	1896,88	0,262

⁽¹⁾Estratificação de risco de acordo com *German Hodgkin Study Group*³⁷ para estágio clínico precoce e com IPS (escore prognóstico Internacional⁴⁴) para estágio clínico avançado. Dado faltante em 5 casos
Evento: ocorrência de falha de tratamento ou óbito

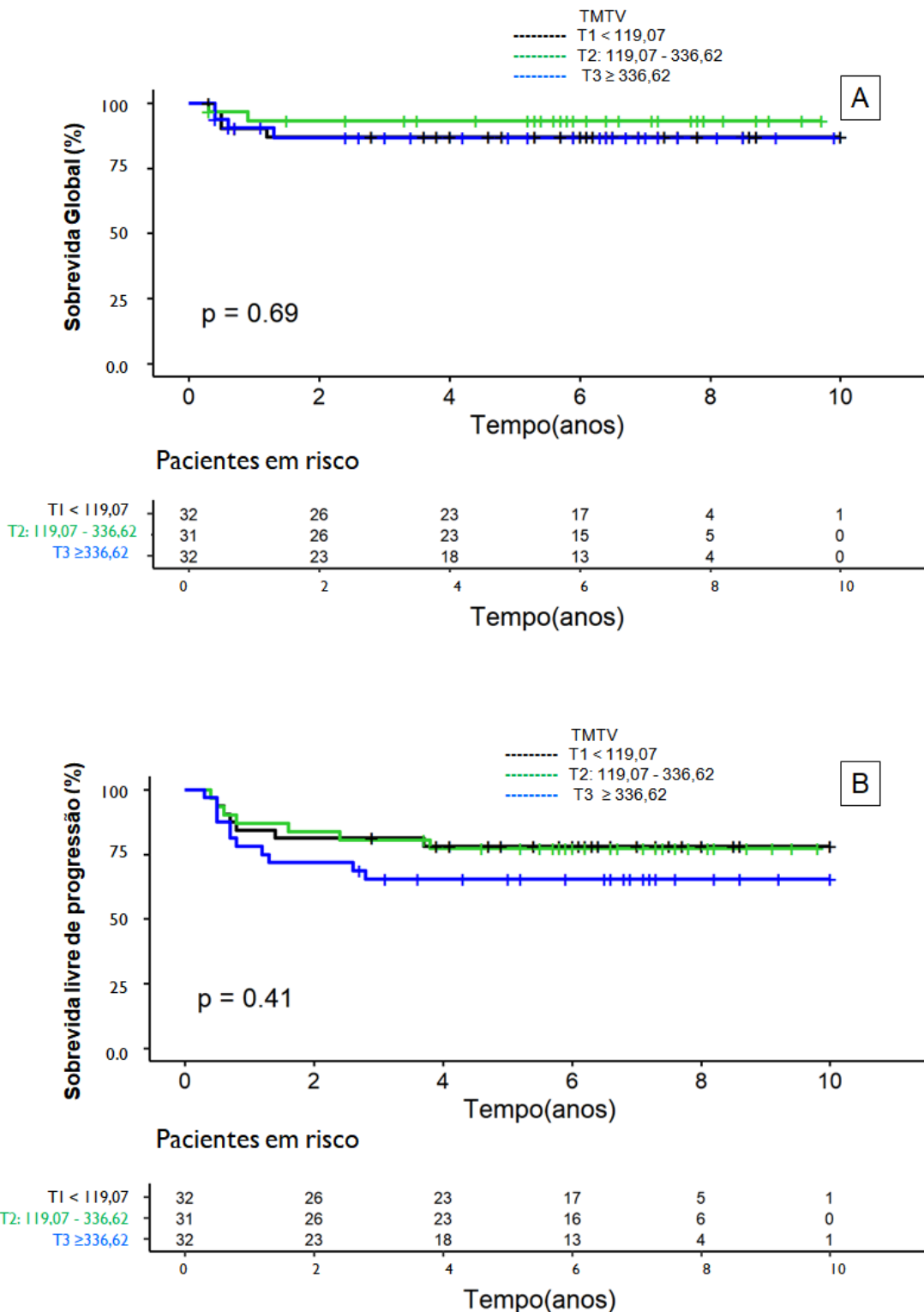
APÊNDICE 3 - Sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos positivo e negativo nas análises com o PET interim para falha de tratamento (N=210)

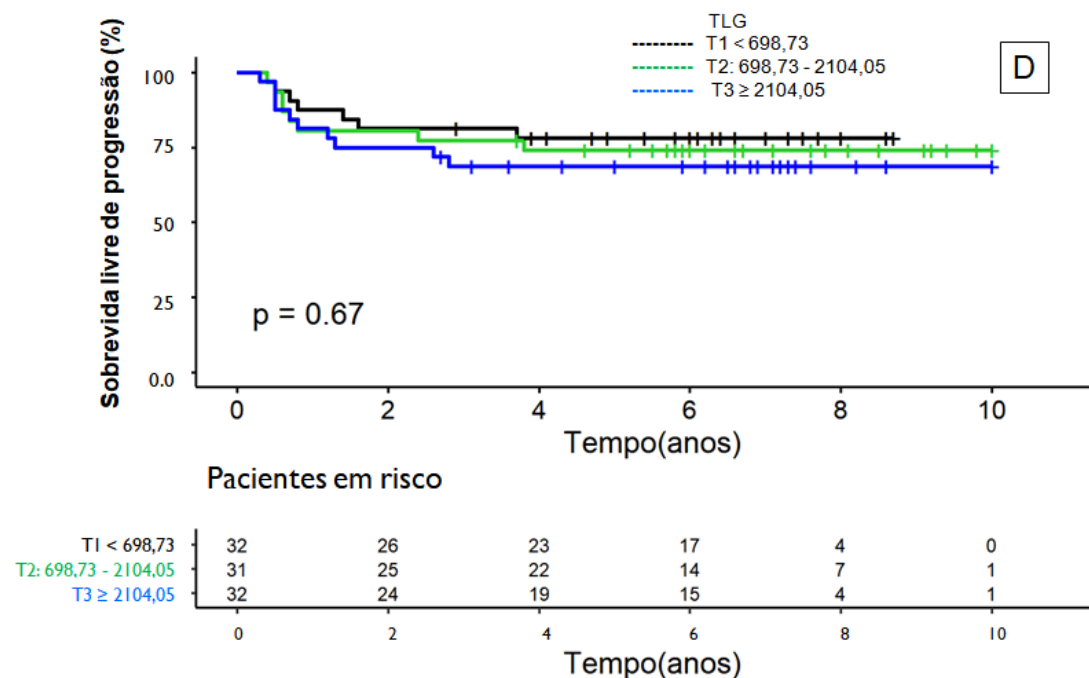
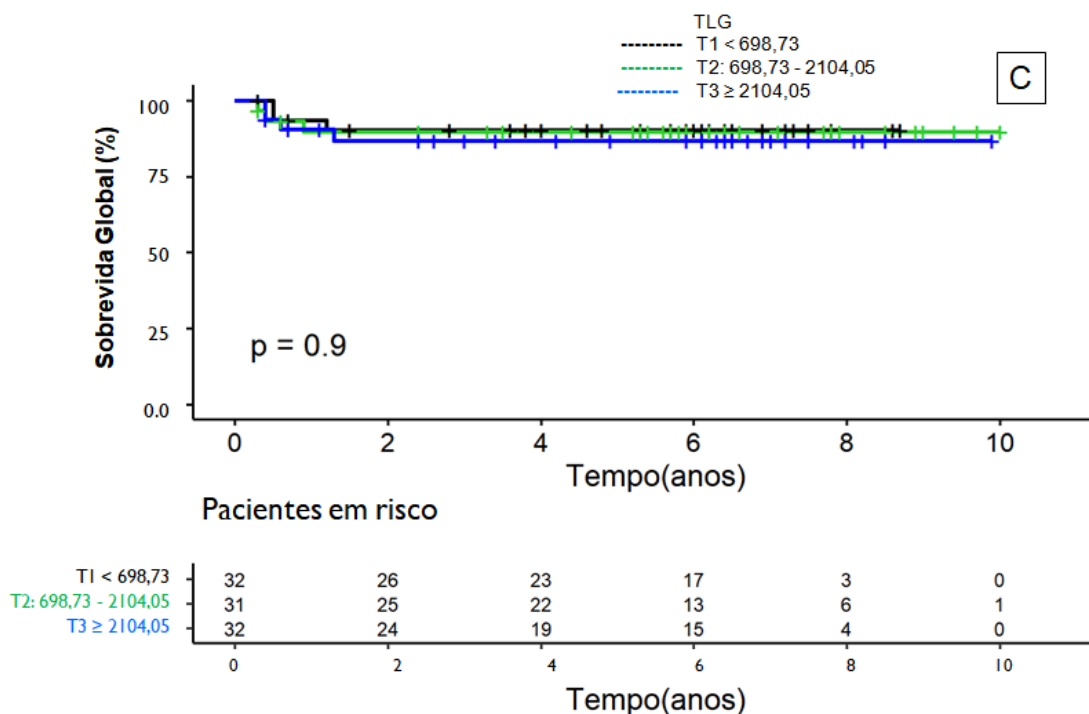
	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)	VPP (%)	VPN (%)
PETi: positivo x negativo	47 (31-62)	81 (74-87)	74 (67 – 80)	38 (25 - 53)	85 (79- 91)
PETi negativo e PETi positivo com ΔSUVmax \geq68,8 x PETi positivo com ΔSUVmax <68,8	44 (28-60)	92 (87-96)	82 (76-87)	60 (41-77)	86 (80-91)

Abreviaturas: VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

PETi negativo: escore 1,2 ou 3 de Deauville; PETi positivo: escore 4 ou 5 de Deauville

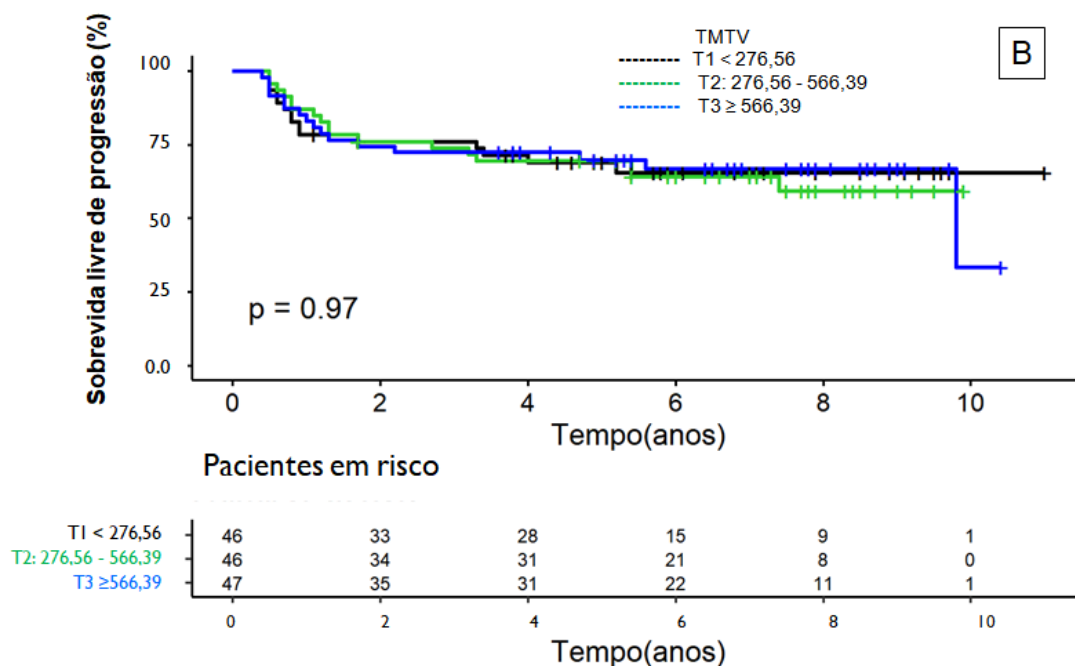
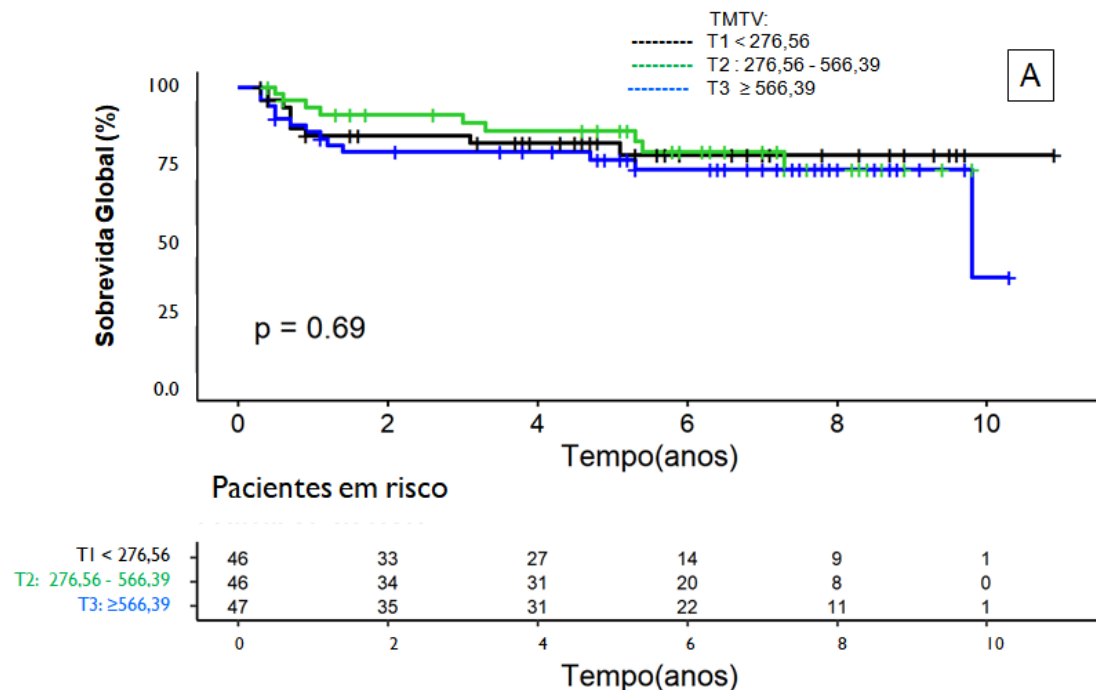
APÊNDICE 4 - Análise visual da probabilidade de sobrevida de acordo com o volume metabólico tumoral total e glicólise total das lesões no EC precoce

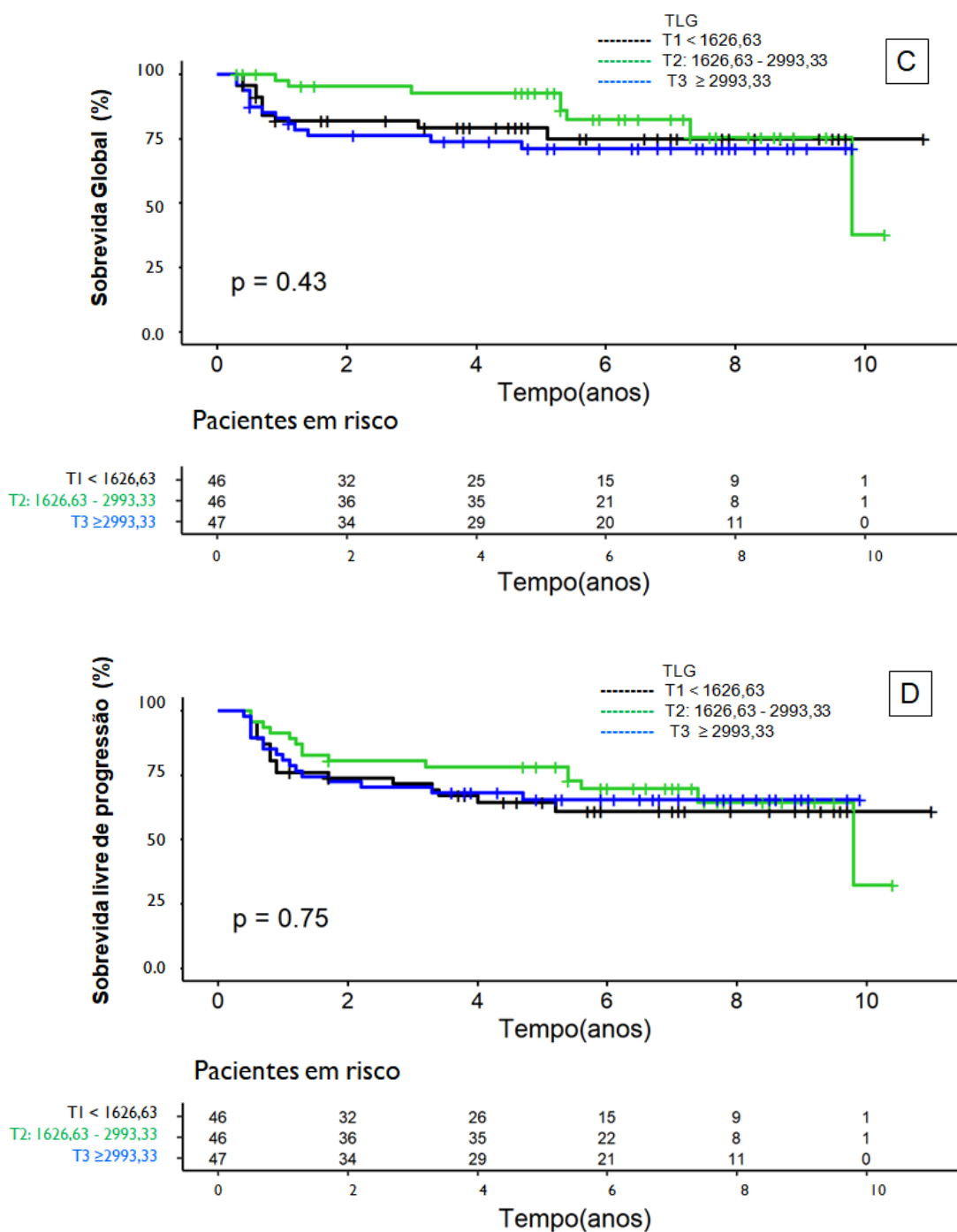




Comparação da probabilidade sobrevida de acordo com o volume metabólico total (TMTV) e glicólise total das lesões (TLG) no EC precoce, agrupado em tercil. **A:** SG no TMTV. **B:** SLP no TMTV. **C:** SG no TLG. **D:** SLP no TLG

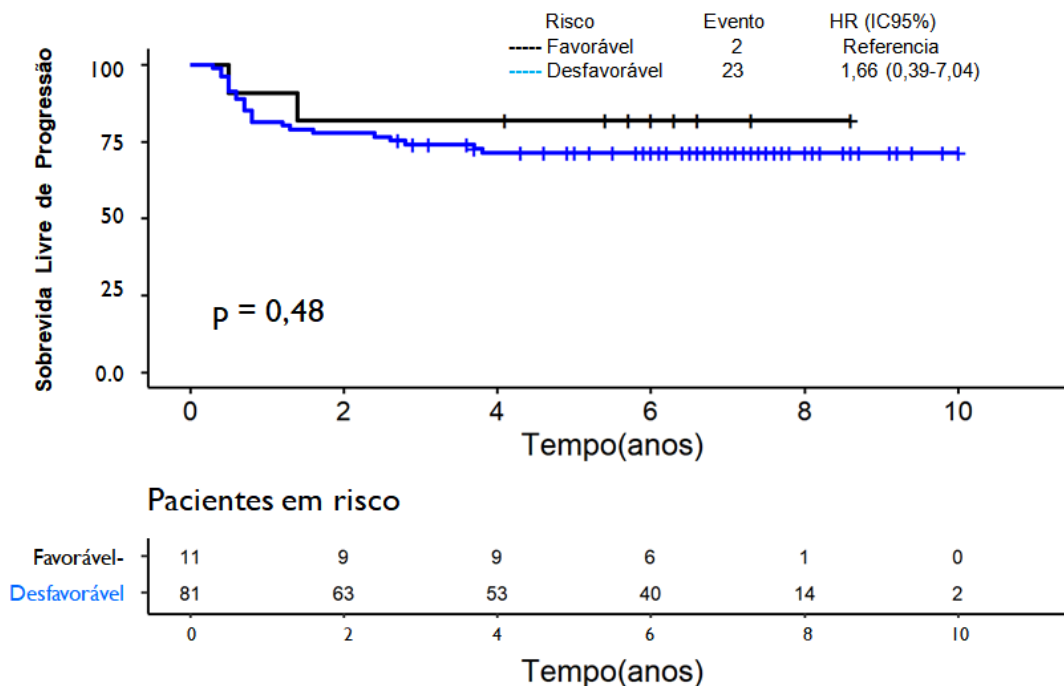
APÊNDICE 5 - Análise visual da probabilidade de sobrevida de acordo com o volume metabólico tumoral total e glicólise total das lesões no EC avançado





Comparação da probabilidade sobrevida de acordo com o volume metabólico total (TMTV) e glicólise total das lesões (TLG) no EC avançado, agrupado em tercil. **A:** SG no TMTV. **B:** SLP no TMTV. **C:** SG no TLG. **D:** SLP no TLG.

APÊNDICE 6 - Sobrevida livre de progressão de acordo com a estratificação de risco no EC precoce



Probabilidade de SLP em 5 anos: risco favorável= 81,8% (61,9–100%),
 desfavorável= 71,4% (62,1–82%)

ANEXOS

ANEXO – 1 Protocolo ABVD

MEDICAMENTO	DOSE (mg/m²)	VIA	DIAS
Doxorrubicina	25	EV	D1 e D15
Bleomicina	10	EV	D1 e D15
Vinblastina	6	EV	D1 e D15
Dacarbazina	375	EV	D1 e D15

FONTE: Bonadona G, 1975⁸

NOTA: Duração do ciclo: 28 dias