



CRITERIOS DE RESPUESTA METABOLICA PET-TC EN LINFOMAS

Antonio Maldonado Suarez, Eric Alexander Rodriguez Gallo, Mar Jimenez De La Peña, Julio Fernandez Mata, Claudia Pascual Montero, Paloma Arias Baldo, Nuria Lopez Garro, Vicente Martinez De Vega Fernandez
Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Pozuelo de Alarcón



OBJETIVO DOCENTE

Describir los criterios clínicos de respuesta al tratamiento de la imagen metabólica PET-TC utilizados tanto en la practica clinica como en ensayos clínicos

La PET-CT con FDG es la exploración más utilizada en linfomas para valorar la respuesta a las diferentes lineas terapeuticas. Los criterios metabólicos que se aplican son los que se fundamentan en aspectos cualitativos (Deauville) cuantitativos (Lugano) se usan en el interim de los tratamientos y al final de los mismos en linfomas con avidéz por FDG

REVISION DEL TEMA

Uno de los papeles de la PET en los linfomas es la valoración de la respuesta precoz y tardía al tratamiento. Se entiende como PET interim (iPET) aquel estudio que se realiza tras los 2-4 primeros ciclos de QT (PET2-PET4).

En la actualidad, y basado en la información obtenida de numerosos ensayos clínicos, los hallazgos obtenidos en un estudio PET-FDG permiten adecuar el tratamiento. Además, se ha demostrado que la PET-TC es superior a la TC en la valoración precoz de respuesta a la terapia en los linfomas, tanto en el estudio iPET como al final del tratamiento

Para la correcta valoración de los estudios PET-TC tras el tratamiento es muy importante disponer del estudio PET-TC basal. La valoración de la respuesta a la terapia, ya sea a la mitad o al final del tratamiento, se realiza fundamentalmente mediante el análisis visual de las imágenes. El método cuantitativo puede utilizarse como ayuda al análisis visual

Análisis visual

El primer método de valoración de la respuesta a la terapia en los linfomas se basó en los criterios propuestos por el International Harmonization Project (IHP) publicados en el año 2007. Esta metodología comparaba el índice de captación residual de FDG en una lesión al final del tratamiento en relación con la captación en un órgano de referencia.

Si la lesión residual era mayor de 2 cm se utilizaba como órgano de referencia el pool vascular mediastínico, mientras que si la lesión era menor o igual a 2 cm se utilizaba como referencia la actividad de fondo.

De forma general, toda lesión residual al final del tratamiento que mostraba una actividad superior al órgano de referencia y que no podía atribuirse a una captación fisiológica, debía considerarse como positiva en términos de persistencia de enfermedad.

Por una parte, la evolución tecnológica de los nuevos equipos PET-TC, que mostraban una mayor sensibilidad para detectar lesiones tumorales y que evidenciaban un mayor contraste tumor/fondo, hacía que numerosos pacientes con lesiones con un índice de captación mayor que la actividad de fondo al final del tratamiento, y por tanto consideradas como PET positiva según los criterios establecidos por la IHP, tuvieran una buena evolución. Por otro lado, surgió la necesidad real de disponer de un método que pudiese ser utilizado en la valoración precoz a la terapia y que se pudiese adaptar a la realidad según el contexto clínico o de investigación (escalado/ desescalado).

Así, el London Working Group liderado por la Dra S. Barrington propuso en la 1a Reunión Internacional del grupo de trabajo de PET en Linfomas celebrada en Deauville (Francia), en el año 2009, un método visual de valoración de la respuesta a la terapia, denominado posteriormente como índice o escala de Deauville (DS).

Este método se basa en una escala de 5 puntos, según los cuales toma como referencia la captación de FDG del mediastino y del hígado. Así, el score 1, es aquella lesión residual que muestra una nula captación del radiofármaco, en el score 2 la lesión muestra un metabolismo inferior al pool vascular mediastínico, en el score 3, la lesión muestra una captación mayor que el pool vascular mediastínico, aunque menor que el metabolismo fisiológico hepático, en el score 4, la lesión muestra un metabolismo mayor que el que muestra el parénquima hepático sano, y se considera como score 5 aquella lesión que muestra un índice de captación francamente superior al del parénquima hepático normal (2-3 veces superior).

Tras esta propuesta y la realización de estudios de validación, se consensó que el hígado era el órgano que debía utilizarse como referencia. Así, aquellos pacientes que tras 2-4 ciclos de QT mostraban lesiones con un índice de captación superior al del parénquima hepático normal (DS 4-5, "PET positiva") mostraban un peor pronóstico que aquellos que presentaban lesiones con un índice de captación igual o menor al hígado (DS 1-3, "PET negativa").

Criterios DEAUVILLE

-	1	Captación de FDG no superior al fondo
-	2	Captación de FDG \leq mediastino
-	3	Captación $>$ mediastino pero \leq hígado
+	4	Captación de FDG moderadamente $>$ hígado
+	5	Captación de FDG muy superior al hígado y/o nuevas lesiones

En la valoración visual de los estudios PET-TC durante o al final del tratamiento hay que recordar algunas consideraciones. Con respecto a la MO, la regeneración de la misma tras finalizar la QT puede mostrar un aumento de captación de FDG, que puede ser incluso muy intenso en los pacientes tratados con factores estimuladores de colonias. Por eso, es importante no realizar la PET antes de las 3 semanas de finalizar la QT.

Algunos pacientes presentan lesiones residuales en TC al finalizar el tratamiento. En estos casos es importante reflejar en el informe la existencia y tamaño de dichas lesiones, aunque no presenten captación patológica de FDG.

Análisis semicuantitativo

Otro método para valorar la respuesta precoz o al final de la terapia en pacientes con un síndrome linfoproliferativo se basa en utilizar la variación del valor SUVmax entre la lesión con un mayor índice de actividad visualizada en la iPET (PET2-PET4) con respecto al valor de SUVmax de la lesión con un mayor índice de actividad del estudio basal.

Este valor se identifica como ΔSUVmax y se representa en porcentaje. La lesión con mayor índice de captación se denomina “lesión diana” y puede no ser la misma en el estudio basal y en el estudio postratamiento.

Utilizando como punto de corte una reducción del SUVmax del 65,7% entre el estudio PET basal y la iPET, el valor predictivo positivo para estar libre de enfermedad se incrementa del 50% obtenido en el análisis visual a un 81,3% cuando se utilizaba el método semicuantitativo.

Cabe destacar que este punto de corte - 66% para la PET2 - se incrementa tras la administración de más ciclos de QT (70% en la PET4).

Grados de respuesta

Actualmente los criterios para valorar el grado de respuesta se basan en la Clasificación de Lugano. Siguiendo la escala de Deauville, está establecido que los scores 1 y 2 representan respuesta metabólica completa (RMC) y que el score 3 probablemente también representa RMC en aquellos pacientes que reciben tratamiento estándar.

Los scores 4 y 5 cuando el índice de actividad es menor con respecto al estudio basal representan a la mitad de tratamiento respuesta metabólica parcial (RMP). Al final del tratamiento un score 4 o 5 representa enfermedad metabólica residual.

Un incremento de la actividad metabólica manifestado como score 5, un score 5 que no disminuye de actividad o la aparición de lesiones nuevas atribuibles a linfoma se traducen en fallo a la terapia y/o progresión

Criterios LYRIC

La clasificación de Lugano antes señalada se basa en los criterios de respuesta terapéutica de los linfomas a los tratamientos citotóxicos estándar o convencionales. No obstante, en los últimos años han aparecido nuevas terapias biológicas, con diferentes mecanismos de acción y secundariamente diferentes índices de respuesta. Dentro de estos nuevos tratamientos, se incluyen entre otros los inhibidores de checkpoint, como son los anti-PD-1 (nivolumab) y los anti-CTLA-4 (ipilimumab).

Estudios previos utilizando este tipo de tratamientos en tumores sólidos (melanoma, cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer renal, etc.) objetivaron cómo la valoración de la respuesta a este tipo de terapias mediante los criterios establecidos o estándar podía ser confusa. Por una parte, puede manifestarse de forma tardía, y por otra puede presentarse tras un crecimiento inicial del tamaño de las lesiones diana o incluso aparición de algunas nuevas, fenómeno conocido como pseudoprogresión. Estos fenómenos están en relación con la activación inmune y la propia infiltración de las lesiones por linfocitos activados, tal y como se ha documentado por histología. Es importante conocer este tipo patrones para no suspender de forma anticipada el tratamiento.

Por todo ello, era necesario disponer de una nueva clasificación o modificar la que ya se tenía, a fin de adaptarla a los nuevos patrones de respuesta al tratamiento de inmunoterapia. Así surgieron los criterios LYRIC publicados por Cheson y cols. Esta clasificación mantiene a grandes rasgos las mismas características que las expuestas por la Clasificación de Lugano en cuanto a clasificar a un paciente como respondedor parcial o total. La gran diferencia se halla cuando existe la sospecha por PET de progresión tumoral. En esta situación se definen tres nuevos patrones, conocidos como respuestas inmunes (RI). La RI1 se define como el incremento igual o superior al 50% del sumatorio del producto de los diámetros de las lesiones diana en las primeras 12 semanas. La RI2 se define como el incremento menor al 50% del sumatorio del producto de los diámetros de las lesiones diana y o bien aparición de nuevas lesiones o incremento igual o superior al 50% del producto de los diámetros en una lesión o varias lesiones en cualquier momento del tratamiento. La RI3 se expresa como el incremento del índice de captación de FDG sin incremento de tamaño asociado. En cualquiera de estas tres situaciones es obligatorio repetir un nuevo estudio de imagen en las 12 semanas siguientes, o a poder ser indicar una biopsia



Criterios LUGANO (2014)

-	1	Captación de FDG no superior al fondo
-	2	Captación de FDG \leq mediastino
-	3	Captación $>$ mediastino pero \leq hígado
+	4	Captación de FDG moderadamente $>$ hígado
+	5	Captación de FDG muy superior al hígado y/o nuevas lesiones

Linfomas con avidéz por FDG. Se usa para interim y final de tratamiento



Criterios LUGANO (2014)

Respuesta completa	Score 1,2 o 3 con o sin masa residual
Respuesta parcial	Score 4 o 5 con menor captación que estudio basal. Captación residual en médula ósea > normal pero < que estudio basal
Enfermedad estable	Score 4 o 5 sin cambios en la captación. No cambios en la captación de la médula ósea
Progresión tumoral	Score 4 o 5 con incremento de la intensidad de captación y/o nuevas lesiones

Criteria LUGANO

CMR/CR	PET-CT-based Response	CT-based Response
	Complete Metabolic Response (CMR)	Complete Radiologic response (CR) (ALL of the following)
Target Nodal/Extranodal	Score 1, 2, or 3 with or without a residual mass on 5-PS	Nodal Disease: ≤ 1.5 cm in LDs
Non-Target		Extranodal Disease: Absent
Spleen		Regress to normal
New Lesions		None
Bone Marrow		Normal by morphology, if indeterminate, IHC negative

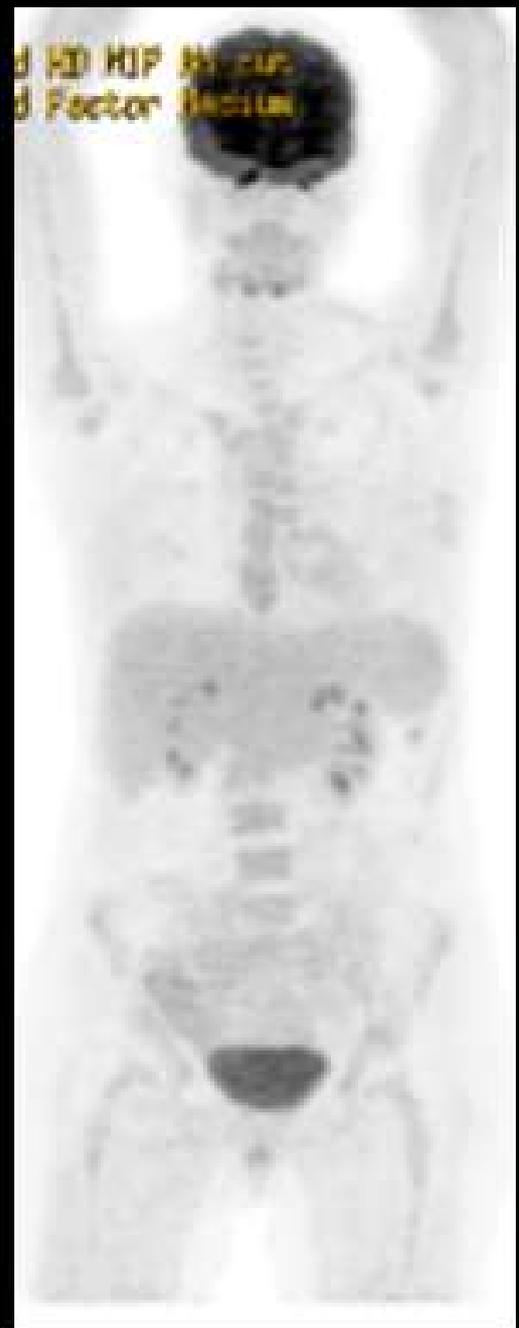
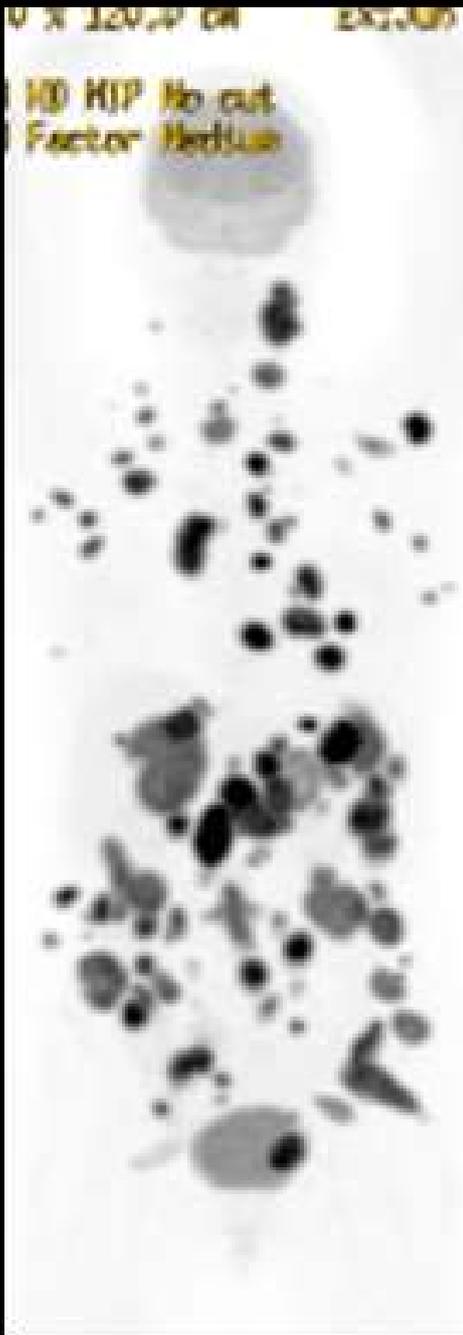
PMR/PR	PET-CT-based Response	CT-based Response
	Partial Metabolic Response (PMR)	Partial Remission (PR) (ALL of the following)
Target Nodal/Extranodal	Score 4,5 with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size	$\geq 50\%$ decrease from baseline in SPD of all Target Lesions
Non-Target		No Increase
Spleen		$\geq 50\%$ decrease from baseline in enlarged portion of spleen (value over 13 cm)
New Lesions	<ul style="list-style-type: none"> Interim: suggest responding to disease EoT: Indicate residual disease 	None
Bone Marrow	Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline Persistent focal changes in the marrow with nodal response, <ul style="list-style-type: none"> Further evaluation with MRI or biopsy, or an interval scan 	Not applicable

PMI/PD	PET-CT-based Response	CT-based Response
	Progressive Metabolic Disease (PMI)	Progressive disease One of the following
Target Nodal/Extranodal	Score 4,5 with no significant change in FDG uptake from baseline, at interim or EoT.	PPD Progression: An individual node/lesion must be abnormal with: <ul style="list-style-type: none"> LDs > 1.5 cm AND Increase by $\geq 50\%$ from PPD node AND AN Increase in LDs or SDs from node: <ul style="list-style-type: none"> > 0.5 cm for lesions < 2 cm > 1.0 cm for lesions > 2 cm
Non-Target		Unequivocal Progression
Spleen		
New Lesions		<ul style="list-style-type: none"> Progression of existing splenomegaly New or Recurrent Splenomegaly
Bone Marrow	No change from baseline	New/recurrent involvement

NMR/SD	PET-CT-based Response	CT-based Response
	No Metabolic Response (NMR)	Stable disease (SD)
Target Nodal/Extranodal	Score 4,5 with no significant change in FDG uptake from baseline, at interim or EoT.	<ul style="list-style-type: none"> $< 50\%$ decrease from baseline in SPD of all Target lesions No criteria for PD are met
Non-Target		No progression
Spleen		No progression
New Lesions		None

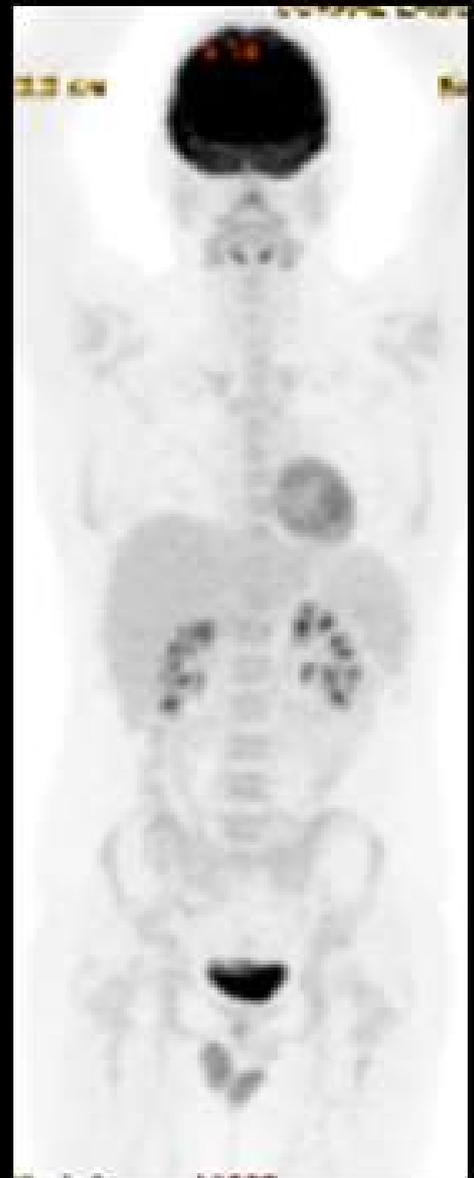
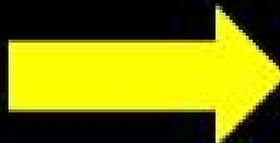
RESPUESTA COMPLETA

LNH PLASMABLÁSTICO E-IVA

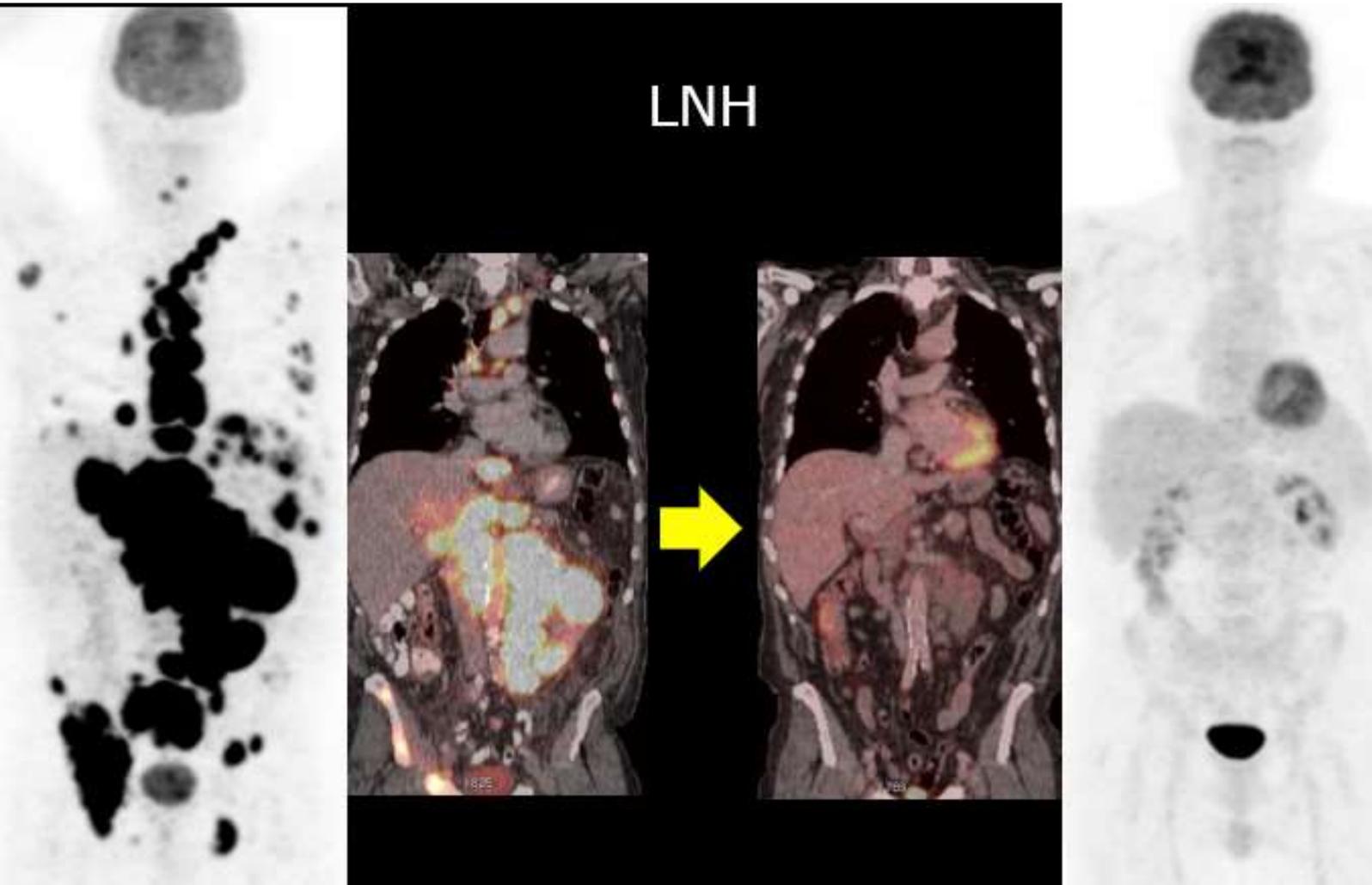


RESPUESTA COMPLETA

LH clásico tipo esclerosis nodular



RESPUESTA COMPLETA



RESPUESTA PARCIAL

LNH tipo B



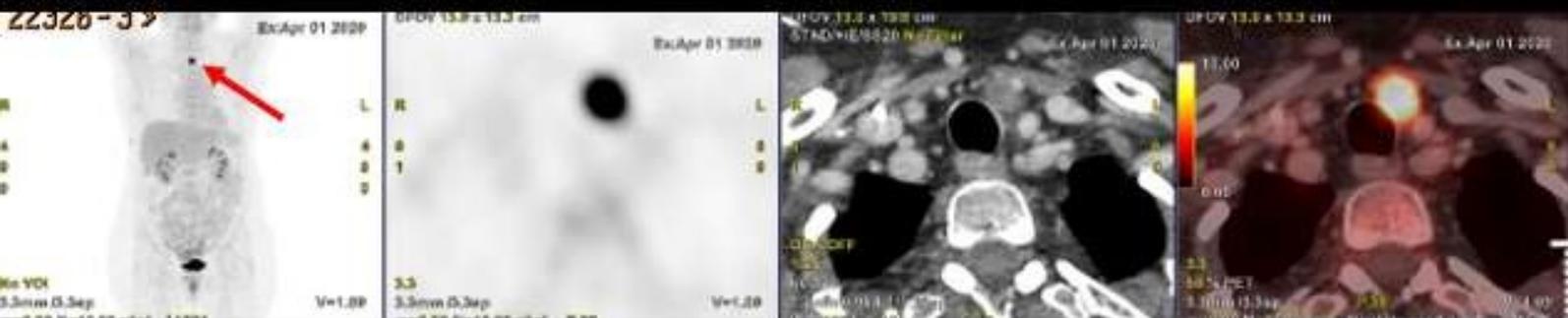
RESPUESTA PARCIAL

Linfoma Hodgkin



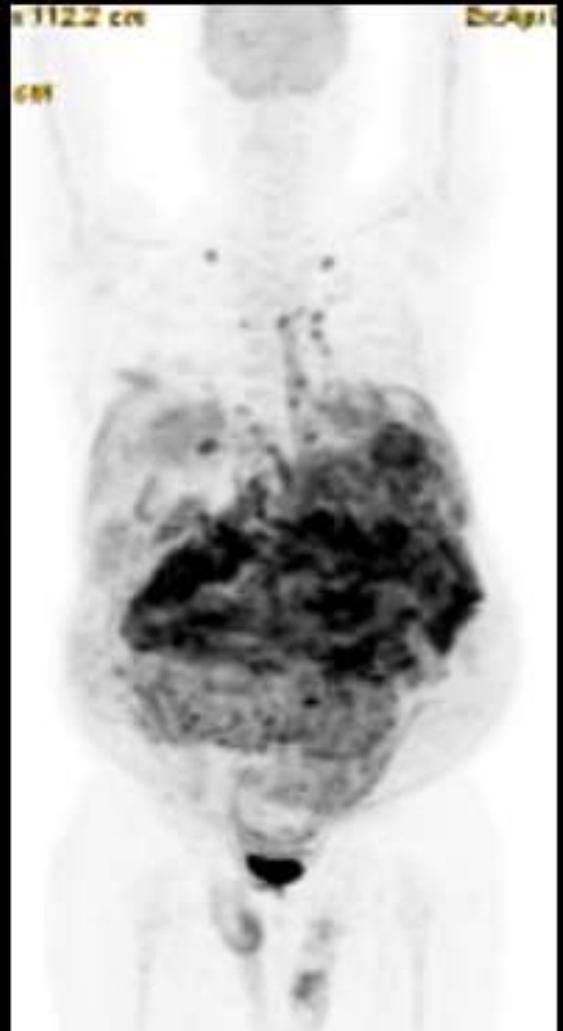
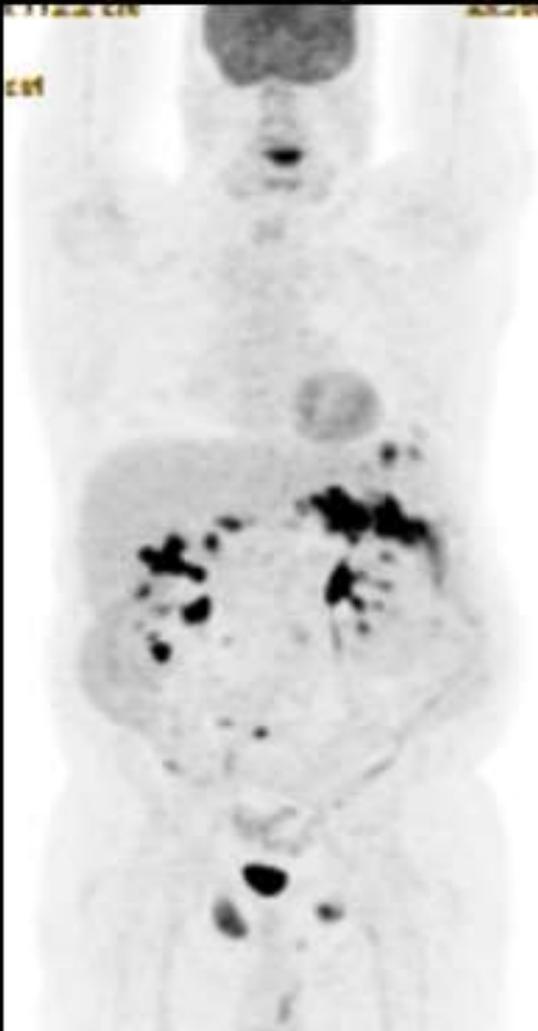
RESPUESTA PARCIAL

Linfoma difuso de células grandes



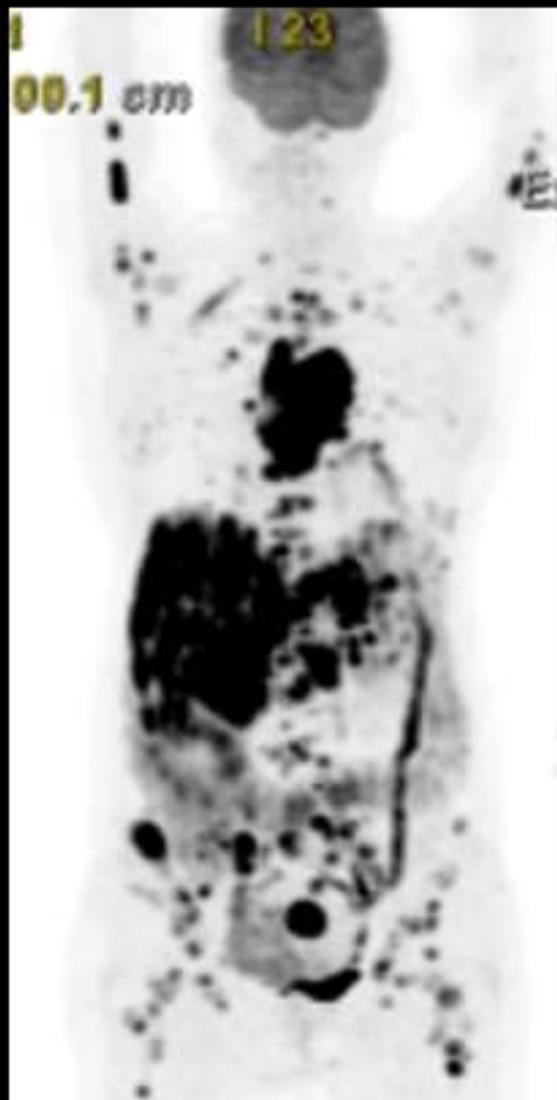
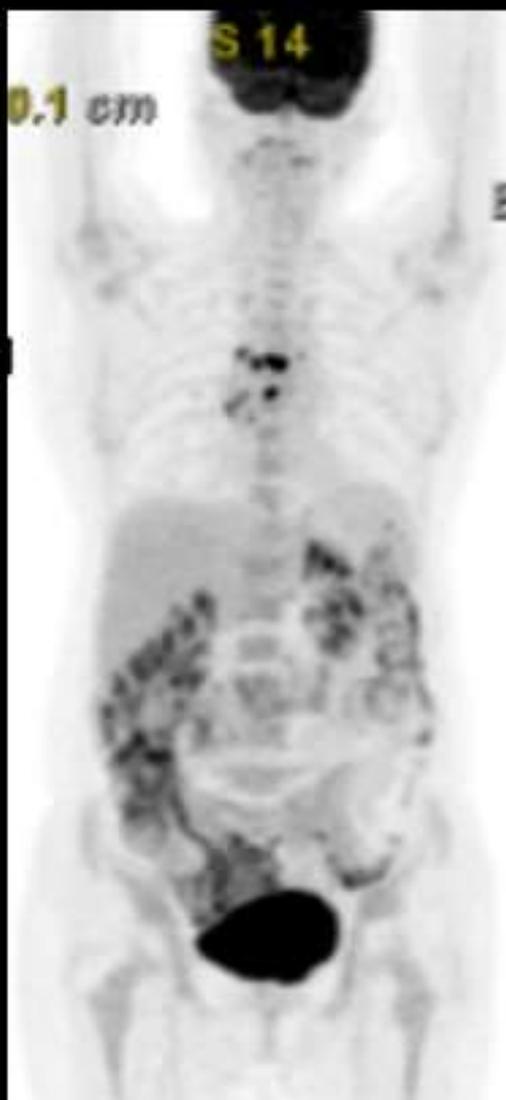
PROGRESION TUMORAL

LNH B difuso de células grandes



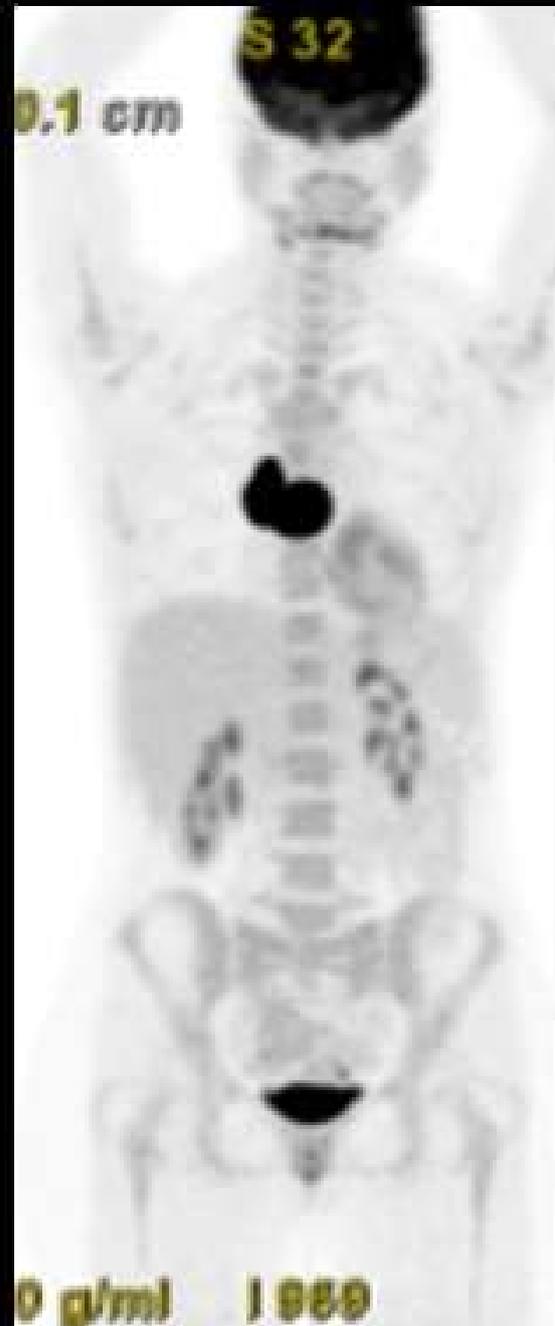
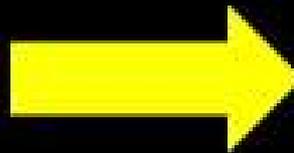
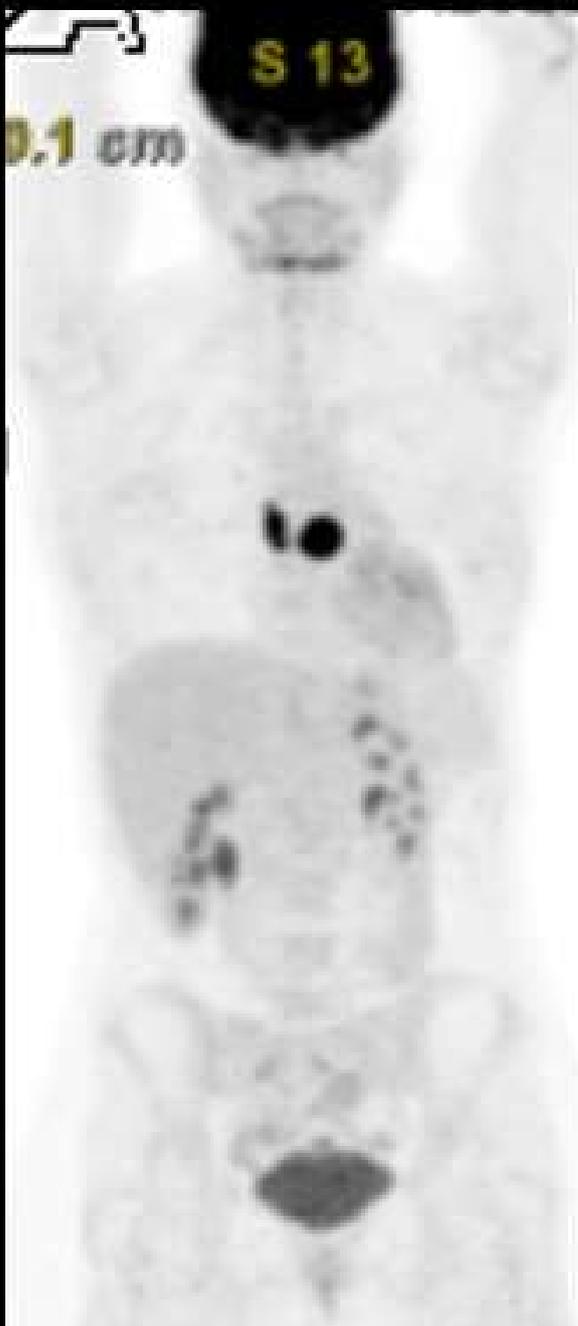
PROGRESION TUMORAL

LNH CELULA GRANDE B



PROGRESION TUMORAL

Linfoma difuso de células grandes



CONCLUSIONES

La valoración de la respuesta metabólica en linfomas se fundamenta en criterios cualitativos y cuantitativos como son los Deauville/Lugano, permitiendo su aplicación en ensayos clínicos

Es fundamental estandarizar este tipo de valoración a la terapia ante la introducción de los algoritmos de inteligencia artificial en la práctica clínica diaria

BIBLIOGRAFIA

Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(5):571-8.

International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2013;54(5):683-90.

An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and DeltaSUVmax. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Vera P, et al. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40(9):1312-20.

Fluorodeoxyglucose uptake in the bone marrow after granulocyte colony-stimulating factor administration in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Hanaoka K, Hosono M, Usami K, Tatsumi Y, Yamazoe Y, Komeya Y, et al Nuclear medicine communications. 2011;32(8):678-83.

SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. Casanovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, et al. Blood. 2011;118(1):37-43.

FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. Blood. 2006;107(1):52-9.

Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, et al. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2007;48(10):1626-32.

International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2017;28(7):1436-47.

Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, et al. Blood. 2016;128(21):2489-96.