

TAC y PET/TC con 18-FDG para evaluar la respuesta al tratamiento en linfoma de Hodgkin y no Hodgkin

Tonatiuh Vargas-Partida,¹ Manuel Hernández-Cruz,¹ Rafael Ruiz-Eng,¹ Álvaro José Montiel-Jarquín,^{1*}
Eduardo Vázquez-Cruz² y Aurelio López-Colombo¹

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho”, Hospital de Especialidades, Puebla;

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Estatal Puebla, Puebla. México

Resumen

Introducción: La evaluación de la respuesta al tratamiento de linfoma se basa en estudios de imagen. **Objetivo:** Correlacionar la evaluación de la respuesta al tratamiento de linfoma mediante tomografía axial computarizada (TAC) y tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC). **Método:** Estudio observacional transversal en el que se revisaron expedientes de pacientes con linfoma en vigilancia mediante TAC y PET/TC. **Resultados:** La población de estudio estuvo constituida por 43 pacientes con edad media de 32.7 ± 22.4 años; 26 (60.5 %) tenían diagnóstico de linfoma de Hodgkin y 17 (9.5 %), de linfoma no Hodgkin. Por TAC se diagnosticaron 34 (79.1 %) con enfermedad y nueve (20.9 %) sin enfermedad. El criterio para evaluar la respuesta fue la experiencia del médico imagenólogo en 39 (90.7 %) y RECIST 1.1 en cuatro (9.3 %). Por PET/TC con 18-FDG se diagnosticó falta de respuesta al tratamiento o respuesta parcial-recurrencia en 32 pacientes (74.4 %) y con respuesta al tratamiento en 11 (25.6 %); con los criterios PERCIST en 13 (30.2 %) y con los de Deauville en 30 (69.8 %). Al comparar el diagnóstico por TAC contra PET/TC, de 11 pacientes con respuesta total, tres tuvieron diagnóstico tomográfico similar. De los 34 pacientes con datos de enfermedad diagnosticados por tomografía, 26 tuvieron resultados similares por PET/TC con 18-FDG ($p = 0.54$). **Conclusión:** El valor de la respuesta al tratamiento por TAC en linfoma no concuerda con el obtenido mediante PET/TC con 18-FDG.

PALABRAS CLAVE: Linfoma. Tomografía axial computarizada. Tomografía por emisión de positrones. Tomografía convencional.

Abstract

Introduction: The assessment of lymphoma response to treatment is based on imaging studies. **Objective:** To correlate the assessment of lymphoma treatment response by computed tomography (CT) and by positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). **Method:** Cross-sectional, observational study, where records of patients with lymphoma under surveillance by CT and PET/CT were reviewed. **Results:** The study population consisted of 43 patients with a mean age of 32.7 ± 22.4 years; 26 (60.5 %) had a diagnosis of Hodgkin's lymphoma and 17 (9.5 %) had non-Hodgkin lymphoma. By CT, 34 (79.1 %) were diagnosed with disease and nine (20.9 %) without disease. The criteria used to assess the response was radiologist experience in 39 (90.7 %) and RECIST 1.1 criteria in four (9.3 %). The diagnosis by 18-FDG PET/CT was no response to treatment or partial response-recurrence in 32 (74.4 %) and response to treatment in 11 (25.6 %); with PERCIST criteria in 13 (30.2 %) and Deauville criteria in 30 (69.8 %). When the diagnosis by CT versus 18-FDG PET/CT was compared, out of 11 patients with complete response on PET/CT, three had a similar CT diagnosis. Of the 34 patients with data consistent disease diagnosed by CT, 26 had similar results by 18-FDG PET/CT ($p = 0.54$). **Conclusion:** The value of lymphoma treatment response on CT does not agree with that obtained by 18-FDG PET/CT.

KEY WORDS: Lymphoma. Computed tomography. Positron emission tomography. Conventional tomography.

Correspondencia:

*Álvaro José Montiel-Jarquín

E-mail: alvaro.montielj@imss.gob.mx

Fecha de recepción: 16-04-2019

Fecha de aceptación: 18-06-2019

DOI: 10.24875/GMM.19005227

Gac Med Mex. 2019;155:386-390

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (2008) reconoce más de 50 tipos de linfoma basados en análisis histopatológicos, inmunohistoquímicos, citogenéticos y moleculares.¹ Muchos linfomas son potencialmente curables cuando se tratan con quimioterapia sola o en combinación con radioterapia y también con el trasplante de células madre.^{2,3} El sistema de estadificación Ann Arbor se aplica tanto al linfoma de Hodgkin como al no Hodgkin.^{4,5} La estadificación con este sistema se fundamenta en la extensión de la participación de los grupos nodales.^{6,7}

El tratamiento del linfoma depende del subtipo y estadio clínico. El objetivo terapéutico en el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin es la curación total de la enfermedad.^{8,9} Se puede lograr la curación con quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia combinada.¹⁰

La tomografía computarizada (TC) realizada con cortes de 5 mm en imágenes multiplanares es un método apropiado para evaluar la respuesta al tratamiento según los criterios RECIST 1.1 (Response Criteria in Solid Tumors), que se basan en mediciones unidimensionales con un examen basal preterapéutico que debe registrar de dos a cinco lesiones malignas, representativas de la carga tumoral y que se evaluarán en los seguimientos ulteriores. Para clasificar una lesión ganglionar como “diana”, su diámetro debe ser mayor de 15 mm en su eje corto. Cualquier lesión adicional no medible (< 10 o < 15 mm, derrame pleural, etcétera) se registra como lesión no diana y se evalúa de forma cualitativa. Las metástasis líticas, blásicas o mixtas son medibles cuando el componente de partes blandas cumple criterios de lesión medible.^{11,12} La medición del volumen tumoral es una alternativa a los procedimientos de medición unidimensional y bidimensional, dado que un gran número de neoplasias no son esféricas y crecen o se reducen de forma irregular.^{13,14}

En 1999, el grupo de trabajo internacional para la normalización de la evaluación de la respuesta terapéutica de los linfomas no Hodgkin estableció el seguimiento basado en la combinación de marcadores, hallazgos clínicos y evaluación radiológica mediante tomografía computarizada según criterios de tamaño bidimensionales. En 2007, el Proyecto de Armonización Internacional incorporó el uso de tomografía por emisión de positrones (PET)/CT con 18-FDG para el

manejo de la enfermedad de Hodgkin y criterios de inmunohistoquímica.¹⁵

En 2009 se publicaron los criterios PERCIST (PET-Response Criteria in Solid Tumors), que combinan información anatómica y funcional, limitando a cinco el número de lesiones diana y un máximo de dos por órgano. Asimismo, se estableció el porcentaje de cambio necesario para determinar la respuesta metabólica y se estandarizó el uso de SUV (standardised uptake value), recomendando el uso del SUL (SUV máximo corregido por masa magra), calculado en un ROI volumétrico de 1 a 2 cm del tumor.¹⁶

El PET/TC ha revolucionado la definición de tumor medible e introdujo en imagen el criterio basado en el metabolismo.¹⁷ En los criterios de Lugano se indica el uso de PET/TC con 18-FDG como método de imagen recomendado tanto para la estadificación, como para el seguimiento de los linfomas. Cuando no esté disponible y en los casos en que el linfoma muestre variabilidad o no captación de 18-FDG, se recomienda emplear la tomografía computarizada como método diagnóstico y de seguimiento. La tomografía computarizada contrastada permite una medición más precisa del tamaño del nódulo y en ocasiones ayuda a identificar adenopatía de las estructuras de tejidos blandos circundantes que el PET/TC no logra detectar.¹⁸ La evaluación de la respuesta del PET/TC con 18-FDG se basa en la actividad metabólica, indicada por la captación de 18-FDG. El SUV sirve como un marcador semicuantitativo de la actividad metabólica y la evaluación de la respuesta se basa en la evaluación visual de la captación de 18-FDG y se clasifica según la “escala de cinco puntos”.^{19,20}

El objetivo de esta investigación fue presentar la congruencia entre la tomografía computarizada y la PET/TC con 18-FDG para la valoración de la respuesta al tratamiento en el seguimiento de pacientes con linfoma de Hodgkin y no Hodgkin.

Método

Estudio transversal realizado de mayo de 2016 a julio de 2018. Se revisaron los diagnósticos tomográficos y por PET/TC posteriores a manejo con quimioterapia, radioterapia y trasplante autólogo de pacientes con linfoma de Hodgkin y no Hodgkin confirmado por histopatología. Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo, adultos y niños, a quienes se realizó tomografía computarizada y PET/TC, que recibieron tratamiento con quimioterapia, radioterapia o trasplante autólogo por un periodo previo mayor de tres meses

y menor de 12 meses. Las variables utilizadas fueron edad, sexo, criterio radiológico (método cualitativo), criterio por RECIST, tipo de respuesta conforme tomografía computarizada, criterio de medicina nuclear, criterio PERCIST y criterio de Deauville.

Se revisaron los informes de imagen por tomografía realizados por médicos especialistas en radiología e imagen con más de 10 años de experiencia, así como los informes de PET/TC, emitidos por dos médicos, uno especialista en medicina nuclear y otro en radiología e imagen.

Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión, kappa para concordancia diagnóstica y chi cuadrada para la asociación de variables nominales.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Investigación de la unidad participante y cumplió con los lineamientos en ética en investigación médica. En todo momento se conservó el anonimato de los pacientes participantes y no se requirió el consentimiento informado.

Resultados

Se realizó el estudio de 43 pacientes. La edad media fue de 32.7 años, mínima de seis y máxima de 77 años (DE = 22.4); 20 pacientes (46 %) fueron mujeres y 23 (53 %), hombres; 26 (60.5 %) tenían diagnóstico de linfoma de Hodgkin y 17 (9.5 %), linfoma no Hodgkin. El motivo de la realización del estudio fue seguimiento en cuatro (9.3 %), valoración de actividad o estado actual de la enfermedad en 30 (69.8 %), valoración de la respuesta a la terapia en cinco (11.6 %) y vigilancia en cuatro (9.3 %). Se formuló diagnóstico tomográfico de enfermedad en 34 (79.1 %) casos y sin enfermedad en nueve (20.9 %). La evaluación de la respuesta se basó principalmente en las características cualitativas plasmadas en el informe del médico imagenólogo (experiencia) en 39 (90.7 %) casos y en criterios RECIST 1.1 en cuatro (9.3 %).

El diagnóstico por PET/TC con 18-FDG se indicó sin respuesta en 32 pacientes (74.4 %) en quienes se identificó respuesta parcial al tratamiento o recurrencia y con respuesta al tratamiento en 11 (25.6 %). En el informe del médico nuclear se refirió que fue utilizando método cualitativo (experiencia) en 37 (86 %) casos. En 13 casos (30.2 %), la respuesta fue evaluada con apoyo en criterios PERCIST y en 30 (69.8 %) en criterios de Deauville, conforme se recomienda en las guías actuales.

Tabla 1. Tipo de linfoma en 43 pacientes y respuesta al tratamiento determinada por tomografía computarizada

	Sin enfermedad por TAC	Con enfermedad por TAC	χ^2	p
Linfoma de Hodgkin	7	19	1.427	0.23
Linfoma no Hodgkin	2	15		

TAC = tomografía axial computarizada.

Tabla 2. Asociación de la evaluación de la respuesta al tratamiento determinada por tomografía computarizada y PET/TC

	Sin enfermedad por TAC	Con enfermedad por TAC	χ^2	p
Sin enfermedad por PETCT	3	8	0.35	0.54
Con enfermedad por PETCT	6	26		

PET/TC = tomografía por emisión de positrones fusionada con tomografía,

TAC = tomografía axial computarizada.

De los pacientes diagnosticados inicialmente con linfoma de Hodgkin y no Hodgkin y sometidos a evaluación por tomografía para la respuesta al tratamiento, se encontró que resultaron sin enfermedad siete con linfoma de Hodgkin y dos con linfoma no Hodgkin; se identificó recurrencia de la enfermedad en 19 casos con linfoma de Hodgkin y en 15 con linfoma no Hodgkin, $p = 0.23$ (se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$) (Tabla 1).

De los pacientes diagnosticados inicialmente con linfoma de Hodgkin y no Hodgkin y sometidos a evaluación por PET/TC para la respuesta al tratamiento, se encontró que siete con linfoma de Hodgkin y cuatro no Hodgkin resultaron sin enfermedad; con enfermedad 19 pacientes con linfoma de Hodgkin y 13 con no Hodgkin, $p = 0.80$. La comparación de los pacientes diagnosticados por tomografía computarizada y PET/TC con 18-FDG demostró que de los 11 pacientes con respuesta total, tres tuvieron un diagnóstico similar por tomografía. Por otro lado, de los 34 pacientes con datos de enfermedad diagnosticados por tomografía solo 26 tuvieron los mismos resultados mediante PET/TC con 18-FDG, $p = 0.54$ (Tabla 2).

Discusión

En países desarrollados, actualmente la evaluación de la respuesta al tratamiento de linfoma de Hodgkin o no Hodgkin se basa en PET/TC con 18-FDG, debido a que la glucosa marcada con un trazador radiactivo

tiene mayor concentración en los tejidos con elevado componente celular activo; la captación de este radio-trazador es el “estándar de oro”.^{9,17} La evaluación se fundamenta en los criterios PERCIST y Deauville, los cuales tiene como punto clave determinar el SUV base y compararlo con los nódulos linfáticos que presentan mayor captación.^{13,14} La desventaja de este método es su poca accesibilidad en México, sin embargo, en la literatura internacional se sugiere la tomografía como método alternativo,¹⁸ pues se cuenta con los criterios RECIST 1.1, específicos para la evaluación de la respuesta al tratamiento conforme la localización, el tamaño y la morfología ganglionar.¹⁹

En este estudio se encontró que la muestra tenía edad y distribución por sexo similares a las reportadas en las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud en pacientes con linfoma. En cuanto al tipo de linfoma, fue tipo Hodgkin en 26 (60.5 %).¹

En 30 pacientes (69.8 %), el motivo de la evaluación fue determinar la actividad tumoral y el estado de la enfermedad, lo que indica que los médicos del departamento de hematooncología buscan el mejor método para evaluar la respuesta al tratamiento.^{9,10}

Los sistemas de imagen desempeñan un papel muy importante en esta evaluación, pues en los trabajos de Barrington, Meignan y Kulkarni se evidenció que la comparación con estudios previos y posteriores al tratamiento es vital para no tener resultados falsos positivos o falsos negativos.^{16,17,20}

Ahora bien, para la valoración de la respuesta, el médico imagenólogo del departamento de tomografía empleó un método cualitativo en 39 (90.7 %) y un método cuantitativo sistematizado (RECIST 1.1) solo en cuatro (9.3 %), lo cual no está en concordancia con las recomendaciones de las guías internacionales, las cuales sugieren una sistematización de la evaluación de las lesiones respaldada por un sistema de imágenes digitales,^{11,12,13} en contraste con lo que se observó en los médicos del departamento de PET/TC, quienes reportaron sus resultados basados en criterios PERCIST o Deauville, señalados en los criterios de Lugano para evaluar la respuesta al tratamiento.¹⁷ Se utilizaron criterios PERCIST en 13 casos (30.2 %) y criterios de Deauville en 30 (69.8 %), teniendo en cuenta que la clasificación de cinco puntos es la más usada en este departamento y se correlaciona con la recomendación de las guías de la National Comprehensive Cancer Network.²¹

Se encontró que los resultados de la respuesta de los pacientes con linfoma de Hodgkin fueron similares en ambos métodos de imagen (TAC y PET/TC), pero

en la evaluación del linfoma no Hodgkin por tomografía solo dos pacientes presentaron ausencia de enfermedad y al llevarla a cabo con PET/TC se identificaron cuatro. Aun cuando el resultado estadístico no fue significativo, lo anterior refleja que se valoró incorrectamente a dos pacientes (Tabla 1).

Se observó que en la evaluación tomográfica sistemáticamente no había una estandarización en el método. Al realizar el análisis estadístico de los reportes de evaluación de la respuesta por PET/TC con 18-FDG se identificó que no había una relación significativa que demostrara concordancia con los estudios de tomografía computarizada, lo que significa que el informe radiológico no está presentando la información suficiente y es superado por el estudio de imagen con el radiofármaco 18-FDG (Tabla 2).^{17,18-21}

Conclusiones

Los datos aquí expuestos demuestran que el valor diagnóstico para evaluación de la respuesta al tratamiento por medio de tomografía computarizada en los pacientes con linfoma de Hodgkin y no Hodgkin no tiene concordancia significativa con el método de evaluación actual recomendado, el PET/TC con 18-FDG. Por otro lado, este estudio expone que la veracidad diagnóstica de la tomografía sería de mayor impacto si el experto en imagen realizara la evaluación de la respuesta con base en los criterios RECIST 1.1, con un sistema digital de almacenamiento de imágenes y lo relacionara con las guías internacionales de la National Comprehensive Cancer Network.

Para homogenizar los criterios anteriores de acuerdo con las recomendaciones de las guías internacionales, se debe contar con un sistema de imágenes digitales y disponer de un sistema estandarizado, cuantitativo y aplicable a la evaluación de la respuesta al tratamiento de linfoma, fundamentado en los criterios recomendados, para estar en posibilidad de realizar un estudio comparativo de imágenes topográficas en estadios retratamiento y postratamiento.

Bibliografía

- Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117:5019-5032.
- Ott G, Rosenwald A. Molecular pathogenesis of follicular lymphoma. *Haematologica*. 2008;93:1773-1776.
- Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012;380:848-857.
- Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet*. 2012;380:836-847.
- Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of lymphoma diagnosis and management. *Radiol Clin North Am*. 2008;46:175-198.

6. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoïdes and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 2007;110:1713-1722.
7. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Dubic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoïdes and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:2598-2607.
8. Intlekofer AM, Younes A. Precision therapy for lymphoma: current state and future directions. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:585-596.
9. Moskowitz CH, Schöder H, Teruya-Feldstein J, Sima C, Lasors A, Portlock CS, et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:1896-1903.
10. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, Hegde U, Grand N, Steinberg SM, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol.* 2008;26:2717-2724.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228-247.
12. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 2007;25:1753-1759.
13. Cervera-Deval J. RECIST and the radiologist. *Radiología.* 2014;56:193-205.
14. Heckel F, Meine H, Moltz JH, Kuhnlk JM, Heverhagen JT, Kießling A, et al. Segmentation-based partial volume correction for volume estimation of solid lesions in CT. *IEEE Trans Med Imaging.* 2014;33:462-480.
15. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009;50:122-150.
16. Kulkarni NM, Pinho DF, Narayanan S, Kambadakone AR, Abramson JS, Sahani DV. Imaging for oncologic response assessment in lymphoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208:18-23.
17. Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, Ueno NT. Criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer.* 2010;1:80-92.
18. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32:3059-3068.
19. Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. 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;32:3048-3058.
20. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50:1257-1260.
21. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Armand P, et al. Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2018.