

# PET en la evaluación de Linfomas: Fundamentos, fortalezas y debilidades

Martín Eleta

*Director Médico  
IMAXE. Especialistas en PET-TC  
Buenos Aires, Argentina*



RESUMEN

HEMATOLOGIA, Vol. 12 N° 2: 50-52  
Mayo-Agosto, 2008

Los Métodos de Diagnóstico por Imágenes han tenido un enorme desarrollo en las últimas décadas, vinculados al vertiginoso desarrollo tecnológico y a los importantes avances en las ciencias básicas.

Los últimos veinticinco años modificaron los métodos conocidos –denominados morfológicos–, entre los cuales son distintivos la Tomografía Computada (TC), la Resonancia Magnética (RM) y el ultrasonido, logrando como nunca antes procedimientos diagnósticos de mayor resolución, claridad y detalle anatómico de órganos y tejidos. Esto se ha dado gracias a la aparición de la TC Helicoidal multicorte, nuevas técnicas de RM y la llegada de nuevos contrastes disponibles para TC, RM y Ecografía.

En este contexto, también se han desarrollado los métodos por imágenes denominados funcionales o moleculares cuya definición “es la visualización, caracterización y cuantificación de procesos biológicos que ocurren a nivel molecular y celular, en humanos y otros sistemas u organismos vivientes” (Society of Nuclear Medicine, Molecular Imaging Center of Excellence (MICoE), 2007). Éstas son técnicas no invasivas capaces de caracterizar y cuantificar eventos fisiológicos de los tejidos a nivel molecular. Las más destacadas son el PET (Positron Emission Tomography), SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) y otras que forman parte de la RM o TC. La combinación del desarrollo de las imágenes morfológicas y moleculares se ha plasmado en la creación de equipos híbridos como el PET-TC.

Las imágenes moleculares constituyen el próximo gran avance del diagnóstico por imágenes en el mundo y prometen diagnósticos más tempranos, más precisos y la orientación para realizar tratamientos personalizados. Actualmente son fundamentales para la detección temprana y manejo de los pacientes oncológicos y en particular, han tenido un gran impacto en los pacientes con linfomas, contribuyendo al cambio de paradigma en el manejo de esta enfermedad<sup>1,2</sup>.

## ESTUDIO PET-TC

El PET es un método que sigue los principios de la medicina nuclear y a partir de la inyección de un radiofármaco, traza un mapa metabólico corporal con **distribución normal o patológica (áreas hiper o hipometabólicas)**. Hasta el momento, el único radiofármaco utilizado en nuestro medio es la FDG (2-fluoro-2-deoxy-D-glucose), un análogo de la glucosa marcado con Fluor 18, que es un emisor de positrones. El mapa metabólico obtenido, se relaciona con la distribución de la glucosa y el modo de medir el grado de actividad metabólica de un tejido en forma semicuantitativa es con el SUV (Standard Uptake Value), que relaciona la actividad radiactiva de un área, dosis inyectada, tiempo de escaneo y peso del paciente, determinando un valor numérico<sup>3,4</sup>.

La mayoría de los linfomas demuestran avidéz por la FDG, aunque según el tipo histológico pueden presentar variaciones, siendo altamente confiable en los Linfomas Hodgkin, Linfomas de Células Difusas tipo B, LNH folicular, Linfoma del Manto. Es variable el metabolismo en los linfomas MALT, LNH linfocítico de células pequeñas, LH a predominio linfocítico, LNH Burkitt, linfoblástico y de células T<sup>5</sup>.

En la práctica clínica es contundente la caracterización metabólica con FDG de la mayoría de ellos. Se han publicado distintos rangos de SUV de acuerdo al tipo histológico, siendo más alto el grado de captación en los subtipos agresivos<sup>6</sup>.

## FALSOS POSITIVOS Y FALSOS NEGATIVOS

Se debe tener en cuenta que puede haber falsos positivos o falsos negativos debido a una mala interpretación de captaciones fisiológicas o vinculadas a procesos inflamatorios no relacionados con la enfermedad linfoproliferativa, variabilidad metabólica de los distintos tipos histológicos o límite de resolución del método.

Muchos de estos falsos negativos o positivos del PET, se solucionan con la el análisis conjunto de las

imágenes morfológicas y metabólicas en los equipos Híbridos PET-TC, sumados a una adecuada realización de historia clínica del paciente y la experiencia de los médicos imagenólogos. Estos elementos tienen una importancia clave en la planificación, realización e interpretación de cada estudio.

### Causas de falsos positivos

- Infecciones e inflamaciones activas (adenitis, amigdalitis, sarcoidosis, TBC, neumonía, traumatismo, etc.)
- Captación fisiológica (grasa parda, sistema urinario, timo, músculo, glándulas salivales, etc.)
- Hiperplasia tímica benigna.
- Hiperreactividad de la médula ósea y bazo debido a factores estimulantes de colonias, sepsis, anemia, etc.

### Causas de falsos negativos

- Límite de resolución del equipo PET-TC. Lesiones menores a 7 mm en los equipos de última generación. Aunque también depende de la localización y características metabólicas del tumor.
- Variabilidad en la avidéz por FDG de los diferentes tipos histológicos de linfomas
- Cuando una lesión hipermetabólica está en contacto con un tejido con captación fisiológica como el cerebro o el corazón, presentando un efecto volumen. Esto también mejora significativamente en los equipos híbridos.
- Hiperglucemia. La glucosa endógena compite con el análogo (FDG). Es conveniente una glucemia normal o al menos menor a 200 mg/dl, intentando normalizarla antes de la inyección del radiofármaco<sup>7</sup>.

### INDICACIONES DEL PET-TC EN LINFOMAS

- a) Como complemento de la estadificación inicial
- b) En forma temprana a los 2 a 4 ciclos de quimioterapia
- c) Para su reestadificación al completar el tratamiento
- d) Como seguimiento post RC
- e) Como criterio de elegibilidad previo al autotrasplante
- f) Como monitoreo temprano de la terapia

De todos modos, el uso de este método debe aplicarse cuando la información obtenida es la llave para modificar el manejo del paciente.

Para la interpretación de las imágenes se deben considerar las recomendaciones del Internacional Harmonization Project in Lymphoma, que evalúan los nuevos criterios de respuesta al tratamiento en

base al uso del PET-TC, destacando conceptos de gran utilidad<sup>7</sup>.

### CONSIDERACIONES DEL PET-TC EN LINFOMAS

- Para control de tratamiento se recomienda la realización de los estudios luego de 3 semanas del último ciclo de quimioterapia o quimioinmunoterapia (ideal 6 a 8 semanas) y esperar entre 8 y 12 semanas luego del tratamiento con radioterapia o quimioradioterapia. Esto permite disminuir drásticamente los falsos positivos.

### No siempre es imprescindible realizar un PET-TC antes de empezar el tratamiento

Tiene utilidad cuando se desea evaluar la respuesta intra tratamiento, o en tumores en los que se sabe tienen un comportamiento variable en su avidéz por el radiofármaco como el linfoma de células T, LNH de bajo grado (subtipos "indolentes" distintos al linfoma folicular).

En relación a los estudios PET-TC intra tratamiento puede justificarse si la información obtenida puede modificar el manejo del paciente.

Si se realiza un PET-TC en el curso de la quimioterapia, es recomendable que sea lo más cercano posible al ciclo subsiguiente (ej: ciclo de 21 días: últimos 4 días)<sup>8</sup>.

No basta con que el estudio sea realizado en un equipo híbrido PET-TC. Es conveniente que la TC esté realizada como un estudio diagnóstico con la técnica adecuada y con la administración de contraste yodado EV en fase arterial y/o portal y contraste oral. El contraste yodado es esencial en la estadificación inicial o en el seguimiento para evaluar el compromiso de órganos sólidos<sup>9, 10</sup>.

La tecnología multicorte reduce el tiempo de escaneo y maximiza la cobertura anatómica y el detalle de las lesiones y estructuras normales.

- En el caso de una lesión visible en la TC, pero sin actividad hipermetabólica en el PET, se recomienda no descartar actividad linfoproliferativa a pesar de no mostrar metabolismo patológico, especialmente en el caso de nódulos pulmonares menores a 1,5cm de diámetro.

### RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Para la interpretación y valoración de la respuesta al tratamiento post quimioterapia, ya sea en forma temprana (2° a 4° ciclos), al fin del mismo, en control alejado, post RT o elegibilidad pre trasplante autólogo de MO, es conveniente tener en cuenta los siguientes parámetros:

- Leve captación difusa de adenopatías medias-tinales de 2cm o mayor, con captación similar o mayor a la del pool mediastino-vascular, debe considerarse en primer término que corresponde a una masa cicatrizal o necrótica (negativa)<sup>11</sup>.

- Captación similar o por encima de la captación de fondo mediastinal de nódulos menores a 2 cm o de tamaño normal, deben considerarse positivos.

- Nuevos nódulos pulmonares mayores o iguales a 1,5cm con captación mayor al fondo mediastinal se consideran positivos.

- Nuevos nódulos pulmonares sin evidencia previa de linfoma pulmonar, con signos de respuesta completa, son considerados secuelares (negativos)

- Hígado y Bazo:

- Lesiones de 1,5cm o mayor:

- § (+) captación SIMILAR o MAYOR a la del hígado o bazo

- § (-) captación MENOR a la del hígado o bazo

- Lesiones menores a 1,5cm

- § (+) captación MAYOR a la del hígado o bazo

- Hipermetabolismo difuso esplénico, superior al hígado es en principio positivo para linfoma (ver falsos positivos)<sup>7</sup>.

Se debe tener especial cuidado en la interpretación de los hallazgos del PET tanto en médula ósea como en bazo. Una captación focal en la médula ósea tiene un alto valor predictivo positivo para compromiso linfomatoso, mientras que un PET negativo no descarta un compromiso leve de médula ósea. Un aumento difuso de la captación esplénica, puede indicar compromiso del bazo excepto en los casos con administración reciente de citoquinas.

El PET-TC es significativamente más sensible que los métodos convencionales para detección y caracterización de compromiso linfomatoso extranodal incluyendo los órganos sólidos y la médula ósea (MO), donde tiene mayor resolución y contraste detectando hasta un 36% más lesiones que el SPECT con Ga 67<sup>12</sup>.

Nos encontramos inmersos en el desarrollo de un método por imágenes que nos brinda información anátomo-metabólica, que ha generado cambios notables en el manejo de los pacientes con linfoma, incrementando la sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones nodales o extranodales con respecto a las imágenes convencionales. Si se la utiliza adecuadamente es una herramienta diagnóstica costo/efectiva.

## REFERENCIAS

1. Drew A, Torigian, Steve S. Huang, Mohamed Houseni and Abass Alavi: Functional Imaging of Cancer with Emphasis on Molecular Techniques. **CA Cancer J Clin** 2007; 57: 206-224.
2. Hoffman JM, Gambhir S: Molecular Imaging: The Vision and Opportunity for Radiology in the Future. **Radiology** 2007; 244.
3. Römer W, Hanauske AR, Ziegler S, et al: Positron emission tomography in non Hodgkin's lymphoma: Assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. **Blood** 1998; 91: 4464-4471.
4. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al: FDGPET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. **Blood** 2007; 107: 52-59.
5. PET scans in staging of lymphoma current status Friedberg J. W., Chengazi V. **The oncologist** 2003; 8: 438-447.
6. Schoder H, Noy A, Gonen M, et al. Intensity of 18fluoro-deoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. **J Clin Oncol** 2005; 23: 4643-4651.
7. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphoma. **J Clin Oncol** 1999; 17: 1244-1253.
8. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus recommendations of the Imaging Subcommittee of the International Harmonization Project in Lymphoma: **J Clin Oncol** 2007; 25: 571-578.
9. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al: Procedure guidelines for tumor imaging with FDGPET/CT 1.0. **J Nucl Med** 2006; 47: 885-894.
10. Guermazi A, Juweid ME, PET poised to alter de current paradigm for response assessment of non Hodgkin's Lymphoma. **The British Journal of Radiology** 2006; 79: 365-367.
11. Olsen K, Sohi J, Abraham T, Juweid M: Initial validation of standardized qualitative (visual) criteria for FDG-PET assessment of residual masses following lymphoma therapy. Radiological Society of North America 92nd Scientific Assembly and Annual Meeting Program, 2006, pp 323 (abstr 55: E23-02).
12. Kostakoglu L. Comparison of FDG PET and Ga-67 in lymphoma. **Cancer** 2002; 94: 879-888.