

Valor del volumen tumoral y la intensidad de la absorción como biomarcadores glicolíticos, obtenidos por imágenes ^{18}F -FDG PET/TC para el cálculo de la carga tumoral metabólica

Value of tumor volume and intensity of absorption as glycolytic biomarkers, obtained by ^{18}F -FDG PET / CT images to calculate the metabolic tumor load

Autores:

Colmener Luis¹; Torres María²; Zúñiga Sergio³; Carmona Antonio⁴; Bastianello María⁵; Bernal Luis⁶; Noboa Adriana⁷; Vilar Javier⁸; Darllanani S.⁹; Terán Fernando¹⁰; Lupera Hernán¹¹; Martí Alejandro¹².

¹ Gammanuclear LTD y Gammagrafía del Valle. Cali, Colombia.

² Clínica Santa Sofía. Caracas, Venezuela.

³ Hospital Universitario. Universidad Nacional. Colombia.

⁴ Gammanuclear LTD. Cali, Colombia.

⁵ Instituto Universitario CEMIC. Buenos Aires, Argentina.

⁶ PET/CT. Lima, Perú.

⁷ Nuclear Medicine World Ecuador. Quito, Ecuador.

⁸ Centro de Medicina Nuclear. Montevideo, Uruguay.

⁹ Oxford England.

¹⁰ Hospital Metropolitano de Quito. Cirugía Oncológica. Quito, Ecuador.

¹¹ Hospital Metropolitano de Quito. Oncología y Hematología. Quito, Ecuador.

¹² Instituto de Diagnóstico Médico, Bogotá, Colombia.

Palabras clave: Biomarcadores, glicolítico, ^{18}F -FDG PET/TC, carga tumoral, MTV, Volumen Metabólico Tumoral.

Key words: Biomarkers, Glycolytic, ^{18}F -FDG PET / CT, tumor burden, MTV, Tumor Metabolic Volume.

Comité de ética: Este estudio no requiere autorización del comité de ética, se trata de un artículo científico de revisión.

Correo para correspondencia del autor principal: luiscolmener@hotmail.com

Fecha de recepción: 8 de octubre de 2021.

Fecha de aceptación: 13 de diciembre de 2021.

Resumen: La interpretación de las imágenes médicas se basa en la evaluación visual. El conocimiento acumulado y aprendido de las variaciones anatómicas y fisiológicas determina el reconocimiento de las apariencias que están dentro de los "límites normales" y permite identificar un cambio patológico en las apariencias fuera de estos límites. Cada vez hay más avances en los esfuerzos de implementar algoritmos de análisis para extraer información cuantitativa, gracias a las técnicas de aprendizaje automático (inteligencia artificial) y profundo que están transformando la forma en que se pueden evaluar las imágenes médicas.

Por lo tanto, los parámetros metabólicos alternativos o biomarcadores glicolíticos que integran tanto el volumen tumoral como la intensidad de la absorción obtenidos por imágenes ^{18}F -FDG PET/TC pueden proporcionar información clínica más precisa. Estos métodos pueden maximizar la detección de todas las regiones metabólicamente activas dentro de la masa tumoral y sirve como un mejor predictor de resultado clínico que los métodos semicuantitativos, es decir, la medición de SUV para predecir la SG y SLP de los pacientes. En esta investigación queremos demostrar la importancia de estos biomarcadores en la mejor valoración de la carga tumoral con relación al mejor pronóstico de la SG y SLG.

Abstract: Interpretation of medical images is based on visual evaluation. The accumulated and learned knowledge of the anatomical and physiological variations determines the recognition of the appearances that are within the "normal limits" and allows to identify a pathological change in the appearances outside these limits. Efforts to implement analytics algorithms to extract quantitative information are progressing more and more, thanks to machine learning (artificial intelligence) and deep learning techniques that are transforming the way medical images can be evaluated.

Therefore, alternative metabolic parameters or glycolytic biomarkers that integrate both tumor volume and intensity of absorption obtained by ^{18}F -FDG PET / CT images can provide more accurate clinical information. These methods can maximize the detection of all metabolically active regions within the tumor mass and serve as a better predictor of clinical outcome than semi-quantitative methods, that is, the SUV measurement to predict OS and PFS of patients. In this analysis we want to demonstrate the importance of these biomarkers in the better assessment of tumor burden in relation to the better prognosis of OS and LGS.

Introducción

La reprogramación del metabolismo celular glicolítico es una de las características más importantes de muchos tipos de cáncer. Esto nos lleva a un comportamiento celular de forma heterogénea que tienden a manejar más eficientemente la glucosa y aumentar la glucólisis, está se encuentra disociada del ciclo de Krebs y de la fosforilación oxidativa mitocondrial¹.

La evaluación precisa del número, intensidad y niveles de riesgos de estos grupos celulares con metabolismo alterado por el cáncer, nos permite medir la

perdida de salud y la mortalidad de estos pacientes en relación al tiempo de vida (supervivencia global) y sus grados de incapacidad (supervivencia libre de progresión). También conocido como carga de la enfermedad, que está relacionado directamente con el comportamiento alterado celular glicolítico.

La Tomografía por emisión de positrones con 18 fluorodesoxiglucosa (FDG) con corrección de atenuación por CT (^{18}F -FDG PET/CT) es una técnica diagnóstica por imágenes, útil en la detección, enumeración de lesiones focales y caracterización semicuantitativa de la actividad metabólica (fenotipo glucolítico).

Todo esto, se debe al nivel de absorción del radiofármaco ^{18}F -FDG por estos grupos celulares alterados. Esto significa que un estudio ^{18}F -FDG PET/CT positivo en pacientes con cáncer, proporciona información cuantitativa pronóstica, valiosa en términos de supervivencia general (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP)².

Hasta la fecha, el algoritmo o parámetro semicuantitativo más utilizado es el Valor Estándar de Captación (SUV)³, que corresponde a la relación: captación/volumen del vóxel de máxima actividad.

Este varía ampliamente entre los diferentes tipos de cáncer, desde apenas detectable (SUV > 2.5) que se asocia con baja proliferación y enfermedad menos agresiva, hasta captaciones muy intensa (SUV > 10) que pueden representar la mayor proliferación del tumor o la transformación de un metabolismo lento a un metabolismo más agresivo⁴.

El manejo y la interpretación del SUV máximo es controvertido, a pesar de más de 20 años de su uso y ser un dato ampliamente utilizado en la práctica clínica diaria, muchos médicos desconocen todavía su significado real.

Esto ha fomentado el desarrollo de otros tipos de análisis semicuantitativos aplicando técnicas con nuevos criterios en procesamientos de imágenes, las cuales pueden medir parámetros geométricos estruc-

turales, físicos y bioquímicos más exactos y con mejor precisión diagnóstica que permiten definir las características de la heterogeneidad del tejido tumoral a nivel celular microscópico y por lo tanto, pueden representar características histológicas tales como proliferación, formación de necrosis vascular e hipoxia.

Mejorando así la utilidad clínica en comparación con las variables utilizadas anteriormente que se basaron en la medición del número de lesiones y la determinación de SUV.

Cabe mencionar, que la mayoría de las medidas que se utilizan hoy en día para determinar metabolismo celular cuantitativamente, son diferentes variaciones de los cálculos de SUV⁵.

Los más estudiados y utilizados hoy en día son el volumen metabólico tumoral (MTV) y la lesión glucolítica tumoral (TLG), que constituyen mediciones volumétricas de las células tumorales, que determinan la actividad metabólica de las lesiones obtenidas por imágenes de la ^{18}F -FDG PET/CT.

Hay que tener en cuenta que en el ambiente onco-metabólico celular, estos parámetros representan la avidéz tumoral (SUV), carga tumoral (MTV) y la agresividad tumoral (TLG), información fundamental para el pronóstico y manejo de los pacientes con cáncer⁶. (Tabla 1).

Tabla 1: Diferencias de SUV, MTV y TLG

	Representa	Beneficios	Desventajas
SUV	Avidez tumoral es una medida cuantitativa de la distribución radiofarmacéutica, que representa la ración entre la actividad en cierta región o volumen de interés y la actividad inyectada total, dividida por el factor normalizador, y el peso corporal	- Parámetro más utilizado y aceptado; - Fácil de calcular, disponible a través de todos los visores / software; - Se considera que no se ve afectado por el efecto de volumen parcial, pero solo con el tamaño de la lesión más de tres veces la resolución de la imagen reconstruida.	Proporciona información solo sobre un píxel o vóxel de la región o volumen que representa el tumor metabólicamente activo; Ambos 2D y 3D las mediciones a ún dependen del operador: deben ser inicialmente definidas visualmente por un médico informante; Susceptible de verse fuertemente afectado por el ruido de la imagen debido a su determinación de un solo vóxel.
MTV	Carga tumoral suma de los voxels en un volumen definido por una cierta regla o método de segmentación, que representa "cantidad" de tejido tumoral metabólicamente activo.	- Refleja mejor la carga tumoral general, en comparación con SUV max o SUV peak; - Menos dependiente del operador, con la utilización de técnicas de segmentación automática	- No hay un consenso claro sobre el método de segmentación preferido, por lo que diferentes técnicas de cálculo producen valores diferentes. - Incluso el software semiautomático diseñado para calcular la carga tumoral total en pacientes con múltiples lesiones, basado en un conjunto de reglas de segmentación, todavía requiere que el operador defina áreas fisiológicas y patológicas de captación.
TLG	Agresividad tumoral valor promedio de vóxeles incluidos en el volumen segmentado (SUV).	- Cantidad considerable de datos acumulados a través de múltiples estudios, lo que sugiere un valor pronóstico en pacientes con cáncer.	

Fuente⁷: Novikov, M, Pearls and Pitfalls of Different Parameters in Quantitative ¹⁸F-FDG PET-CT Assessment ECR 2017, C-0362 www.myESR.org

Objetivo

Es revisar los conceptos fundamentales de los biomarcadores imagenológicos glicolíticos, TLG y MTV asociado con la carga tumoral en el pronóstico de la supervivencia general y supervivencia libre de progresión, que pueden ser factores fundamentales en el manejo y la práctica habitual durante los próximos años de los pacientes con cáncer.

Evolución

La ¹⁸F-FDG PET/CT ha evolucionado como una valiosa modalidad de imagen para la estadificación, evaluación de la respuesta al tratamiento y la vigilancia de la recurrencia en pacientes con múltiples tumores sólidos humanos⁸.

Su evolución en referencia a los parámetros semi-cuantitativos conocidos como biomarcadores de imágenes glicolíticas tumorales también lo han hecho.

Pero es necesario entender los aspectos del comportamiento metabólicos tumorales para así poder interpretar las técnicas y las posibles dificultades en

el cálculo de MTV y TLG, antes de utilizar estos biomarcadores para impulsar las decisiones clínicas.

Comportamiento glicolítico tumoral vs SUV tumoral

Las neoplasias malignas son tejidos más complejos de lo que originalmente se pensó y parece tener algún mecanismo interno regulador del crecimiento.

Sin embargo, a diferencia de los tejidos normales, su patrón de crecimiento no organizado conduce o bien a un aumento excesivo de los requerimientos vasculares, o bien a una compresión de los vasos dentro del tumor. Las dos situaciones producen el mismo resultado, una disminución del oxígeno que disponen las células tumorales.

La biodistribución del FDG en neoplasias malignas es muy variable y dependerá de muchos factores. En el año 2010 Colmener L. at al. Describe una biodistribución glucolítica tumoral utilizando imágenes de ¹⁸F-FDG PET/CT y lo clasifican en 3 tipos de comportamientos. (Tabla 2)

Tabla 2. Clasificación de la biodistribución del FDG en la imagen tumoral.

Homogéneo o uniformes

No-botriode

Botriode o en racimo

Combinado

Fuente: Propia del autor.

Estos hallazgos demuestran en forma imagenológica, la heterogeneidad tumoral frente a la biodistribución de la glucosa.

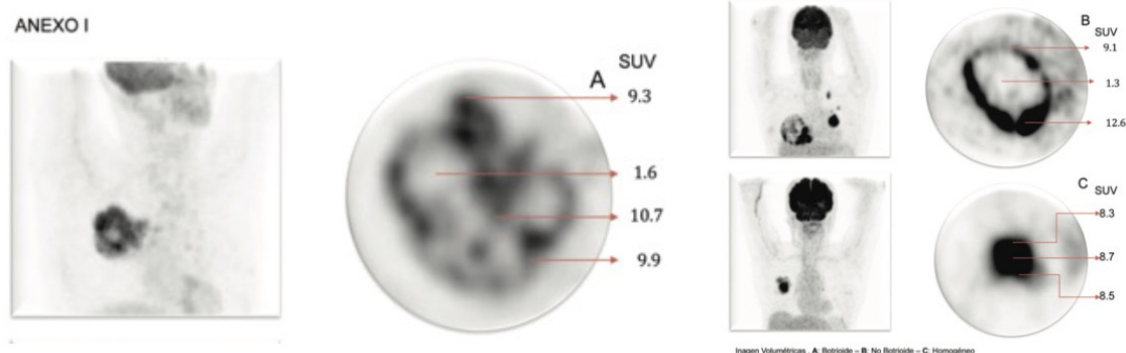


Figura 1: Biodistribución del ¹⁸F-FDG tumoral, con cálculos del SUV en diferentes zonas, desde la periferia hasta el centro.

Fuente: Propia del autor.

También se calcula el SUV en diferentes regiones de la masa tumoral demostrando lo visualmente descrito y clasificado anteriormente.

Debemos tomar en cuenta que el SUV refleja la intensidad máxima de la actividad de ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa (FDG) en el tumor e ignora el alcance de la anomalía metabólica y los cambios en la distribución de un marcador dentro de una lesión ya que mide el valor de un solo pixel⁹.

Además, el SUV refleja un aumento del metabolismo anaeróbico con un mayor consumo de glucosa.

Estos múltiples resultados del SUV en las diferentes regiones medidas, permite definir que la heterogeneidad tumoral representa múltiples áreas hipóxicas, con angiogénesis irregular, lo que resulta en una vasculatura defectuosa y menos efectiva que puede explicar una menor efectividad terapéutica. (Figura 1).

Técnica: Más allá de SUV

Para el cálculo del MTV y TLG el operador dibuja regiones tridimensionales de interés (típicamente por auto segmentación usando software informático, con algún ajuste manual) alrededor de lesiones individuales, así el programa podrá encontrar el área de mayor absorción de FDG en un sitio de la enfermedad en particular y luego calcular un volumen tridimensional que abarca todos los pixeles o vóxeles de la region de interés hasta un cierto umbral.

Es decir, con un umbral del 40% del máximo, se incluirían todos los vóxeles con SUV > 4,8 para calcular el MTV.

Así el programa puede ofrecer dos tipos de cálculo que estaría representado por el MTV y TLG como lesión única o el TMTV y TTLG que representa el promedio de todas las lesiones⁴.(Figura 2)

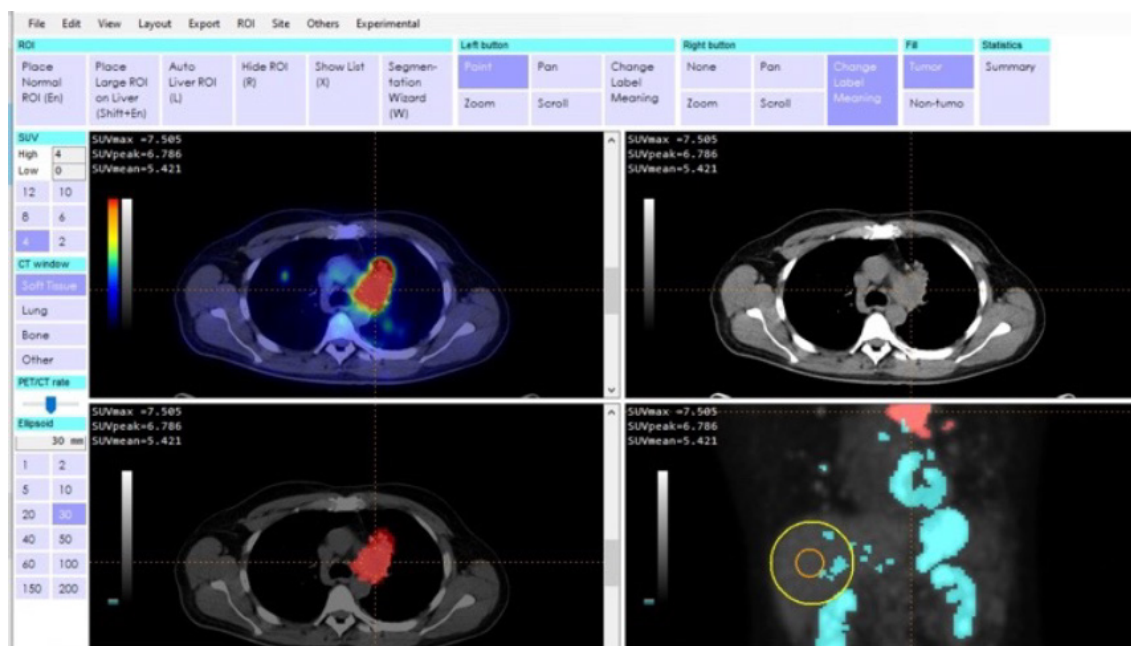


Figura 2: Reporte de los resultados del TMTV en un paciente con tumor en tórax.

Fuente: Propia del autor.

Recordemos el MTV mide el volumen de la enfermedad ávida de FDG y TLG, mide la intensidad de la absorción de FDG en cada sitio de la enfermedad (TLG = MTV × SUV medio dentro de la lesión).

El umbral anteriormente mencionado se determina originalmente por estudios donde fueron analizados

la segmentación del volumen de la lesión tumoral mediante el umbral de adaptación en las imágenes ¹⁸F FDG-PET/CT.

Usualmente se utiliza 41% pero pueden aplicadas múltiples técnicas^{10,11}. (tabla 3)

Tabla 3: Tipos de Umbral de captación máxima para la autosegmentación al calcular MTV o TLG.		
SUV $\geq 2,5$	Volumen con recuentos $\geq 41\%$	SUV \geq a la absorción hepática
mide cualquier actividad que pueda ser significativa con un SUV mayor de 2,5.	se obtuvo de experimentos para dar la mejor estimación del volumen anatómico.	Se utiliza la absorción hepática como umbral.
Fuente: Ilyas, H., Mikhaeel, N.G., Dunn, J.T. et al. Definir el método óptimo para medir el volumen basal del tumor metabólico en el linfoma difuso de células B grandes. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 45, 1142–1154 (2018). https://doi.org/10.1007/s00259-018-3953-z ¹²		

Sin embargo, los umbrales apropiados pueden depender del SUV, del tipo de tumor primario y de la ubicación anatómica de una lesión.

Este último determina el contraste entre la captación de FDG en esa lesión y la actividad de fondo regional en el tejido normal circundante. Esto, es particularmente importante para las lesiones con una captación de FDG relativamente baja.

Utilidad clínica de los biomarcadores MTV y TLG

Es razonable pensar que los pacientes con alta carga tumoral tengan un mayor riesgo de fallo del tratamiento y una supervivencia más corta, que aquellos

con una carga tumoral baja. Los sistemas de estadificación actuales se basan en este paradigma y los sistemas de puntuación pronóstico utilizan sustitutos clínicos y bioquímicos (por ejemplo, niveles de lactato deshidrogenasa) para tener en cuenta la carga tumoral general.

Históricamente, el interés en cuantificar los volúmenes de enfermedad metabólicamente activa fue impulsado por varios objetivos. (Tabla 4)

Durante muchos años, los esfuerzos para darle un valor a estos índices cuantitativos siguieron siendo un ejercicio académico que se basó en paquetes de software locales y contorno manual de cada sitio tumoral individual.

Tabla 4: Tres intenciones principales:
<ul style="list-style-type: none"> • Derivar datos que podrían utilizarse para la dosimetría de cada lesión. • Estimar el pronóstico del paciente. • Cuantificar la respuesta al tratamiento.
Fuente: Schöder H, Moskowitz C. Metabolic Tumor Volume in Lymphoma: Hype or Hope?. <i>J Clin Oncol.</i> 2016;34(30):3591-3594. ⁴

Hoy en día esto ha cambiado, el número de publicaciones que investigan las características técnicas y el valor pronóstico de MTV y TLG ha crecido exponencialmente desde el cambio de siglo, de menos de 20 artículos por año a más de 200 artículos en 2015 y sigue aumentando. Mientras que la mayoría de los estudios iniciales, se centraron en tumores sólidos con enfermedad confinada regionalmente, las mejoras en los algoritmos y la automatización en los últimos años han permitido la evaluación de los volúmenes de tumores metabólicos corporales totales (TMTV), lesión glicolítica tumoral total (TTLG) incluso en pacientes con enfermedad sistémica generalizada⁴.

La MTV y TLG fueron diseñados para superar las debilidades de otras técnicas, producto de la hetero-

geneidad tumoral, así podemos decir que, si estos se encuentran elevados deber ser asociados con un peor pronóstico SLP y SG de la enfermedad^{13,14}, debido a que pueden reflejar la carga metabólica del tumor activo con más precisión que SUV.

Aplicaciones de acuerdo al tipo de cáncer

Evaluar estos parámetros antes y después del tratamiento en diferentes cánceres, ha podido determinar la fuerte asociación con la supervivencia y pronóstico de estos pacientes con: tumores primarios y metástasis, tratados con quimiorradioterapia o cirugías. Esta asociación continua en el período posterior al tratamiento¹⁵.

La valoración de la actividad glicolítica determinada por la captación del ¹⁸F-FDG y representada por valores semicuantitativos puede tener ciertas características de acuerdo al tipo de tumor y su comportamiento metabólico. Así tenemos:

Linfoma

El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) es el tipo más común de linfoma no Hodgkin, que representa aproximadamente un tercio de los casos adultos de linfoma no Hodgkin.

En los últimos 20 años, la tasa de remisión a largo plazo y la tasa de curación de este linfoma agresivo se han mejorado mediante la adición de rituximab a la estrategia estándar R-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Sin embargo, a pesar de la mejora significativa, más del 30% de los pacientes que reciben quimioterapia R-CHOP o similar se han vuelto refractarios o han experimentado linfoma recurrente, lo que lleva al fracaso del tratamiento.

Por lo tanto, la estratificación precisa del riesgo de estos pacientes antes del tratamiento y la detección temprana de pacientes que es poco probable que se curen son factores importantes que guían las decisiones del tratamiento¹⁶.

Desde 1993, el Índice de pronóstico internacional (IPI) se ha utilizado para predecir el pronóstico del LNH agresivo tratado con terapia basada en doxorubicina; este índice se basa en cinco características clínicas estratificadas¹⁷. (Tabla 5)

Tabla 5: Características del Índice de pronóstico internacional (IPI)
Edad
Etapa del tumor (Ann Arbor)
Deshidrogenasa láctica (LDH)
Número de sitios extra ganglionales afectados
Estado funcional (según escala de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
Fuente: International Non - Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors P. A predictive model for aggressive non - Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;329:987–94. ¹⁷

Sin embargo, el IPI se desarrolló antes de la era del rituximab. Después de adaptarse a la nueva era, se perfeccionó el índice y se produjo un IPI (R-IPI) y el linfoma difuso de células B grandes IPI (NCCNIPI), que mejoraron y refinaron la estratificación del riesgo.

Sin embargo, algunos pacientes refractarios y recidivantes aún no se han identificado, y el enfoque estratificado basado en características clínicas e indicadores bioquímicos no incluye todas las características del paciente, como la carga metabólica tumoral.

En los últimos años, la ¹⁸F FDG-PET/CT ha sido ampliamente utilizada y recomendado por el Grupo Internacional de Trabajo sobre Linfoma para la estadificación previa al tratamiento, evaluación de la respuesta al tratamiento y predicción del pronóstico.

Múltiples autores han demostrado que los biomarcadores volumétricos, como el MTV y TLG son factores de riesgo independientes para el pronóstico del paciente.

Un MTV más alto se asocia significativamente con un peor SLP y SG en DLBCL¹⁶.

Estas afirmaciones se confirmaron en un meta análisis de 13 estudios de DLBCL y en un reciente ensayo clínico de fase III (NCT01287741). Donde tomaron un valor promedio de corte del MTV de 64,1 cm³ con un umbral de 41 % y demostraron que el grupo de mayor volumen metabólico tenía un peor pronóstico que el grupo de menor volumen metabólico^{18,19}.

Las posibles deficiencias en la mayoría de estos estudios en relación a los diferentes valores óptimos de corte de MTV y MTVT que dependen de muchos otros factores biológicos y técnicos^{4,20,21}. (Tabla 6)

Se ha informado de una relación entre la enfermedad voluminosa mayor de 10cm y la MTVT alta. Volúmenes bajo de la enfermedad, pero MTV alto, su SLP a 5 años fue del 45 %, mientras que un volumen alto, pero MTV bajo, su SLP a 5 años fue del 100 %²².

Tabla 6: Factores biológicos y técnicos que afectan los valores de corte de MTV y MTVT

- Exploración por ¹⁸F FDG -PET/CT (métodos de cuantificación)
- Régimen de tratamiento.
- Factores que reflejan la carga tumoral (LDH y estadio TNM)
- Presencia de enfermedad voluminosa (≥10 cm).

Fuente: Schöder H, Moskowitz C. Metabolic Tumor Volume in Lymphoma: Hype or Hope?. J Clin Oncol. 2016;34(30):3591-3594. doi:10.1200/JCO.2016.69.3747 ⁴
 Shagera, Q.A., Cheon, G.J., Koh, Y. et al. Prognostic value of metabolic tumour volume on baseline ¹⁸F-FDG PET/CT in addition to NCCN-IPI in patients with diffuse large B-cell lymphoma: further stratification of the group with a high-risk NCCN-IPI. Eur J Nucl Med Mol Imaging 46, 1417–1427 (2019).²¹

MTV y la TLG Pre tratamiento de linfomas

Los diferentes trabajos pretratamiento demuestran que el MTV combinado o no con el TLG fueron predictores independiente de supervivencia en pacientes con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). Es importante destacar que TMTV tenía un valor pronóstico aditivo en pacientes con un NCCN-IPI de alto riesgo.

Por lo tanto, la combinación de TMTV basal con NCCN-IPI puede mejorar el pronóstico y puede ser útil para guiar la decisión en las terapias intensivas y los ensayos clínicos, especialmente en pacientes con DLBCL con un NCCN-IPI de alto riesgo.

Shagera, Q.A. et al²¹. Estudiaron el valor pronóstico de los parámetros metabólicos volumétricos como índice cuantitativo sobre la ¹⁸F-FDG PET/CT antes del tratamiento. Los resultados mostraron que los valores de corte en los pacientes con una MTVT alto (≥249

cm³, n = 56) tuvieron una tasa de SLP a tres años del 41% y una tasa de SG del 57%, mientras que aquellos con una TMTV baja (<249 cm³, n = 47) tuvieron una tasa de SLP a tres años del 83% y una tasa de SG del 92% ($\chi^2 = 20,83$ y $18,06$ para la SLP y SG, respectivamente; ambas $P < 0,0001$).

Los pacientes con una TLG alta (≥1.420, n = 60) tuvieron una tasa de SLP a 3 años del 48% y una tasa de SG del 62%, mientras que aquellos con una TLG baja (<1.420, n = 43) tuvieron una tasa de SLP a 3 años del 78% y una tasa de SG del 88% ($p = 0,003$ para la SLP y $P = 0,002$ para la SG).

Los pacientes con un NCCN-IPI de bajo riesgo de <4 (n = 41) tuvieron una tasa de SLP a tres años del 85% y una tasa de SG del 95%, mientras que aquellos con un NCCN-IPI de alto riesgo de ≥4 (n = 62) tuvieron una tasa de SLP a tres años del 43% y una tasa de SG del 58% ($p < 0,0001$ para todos). (Gráfico 1)

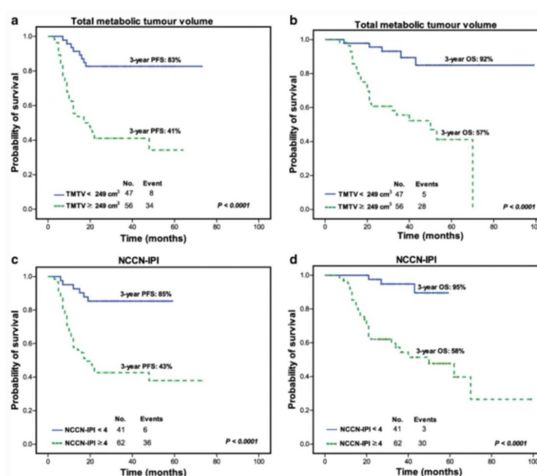


Gráfico 1: Gráficos de Kaplan-Meier para la SLP y la SG en todos los pacientes en relación con TMTV (<249 cm³ frente a ≥249 cm³) y NCCN-IPI (puntuación de riesgo bajo 0-3 frente a puntuación de alto riesgo 4-8). a, b PFS (a) y OS (b) en relación con TMTV. c, d PFS (c) y OS (d) en relación con NCCN-IPI. ²¹

Fuente: Shagera, Q.A. et al²¹

Concluyeron que los parámetros metabólico volumétrico cuantitativo obtenidos por las imágenes ¹⁸F-FDG PET/CT, es un predictor independiente tanto de la SLP como de la SG, además del NCCN-IPi.

Otros estudios han confirmado esta afirmación²¹.

Por otro lado, Gupta N et al. Determinaron la sensibilidad y especificidad del MTV como indicador pronóstico en pacientes con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) utilizando un umbral del 42% de SUVmax. Sus resultados demostraron que la sensibilidad y especificidad fueron del 86,67% y 84,75%, respectivamente. En este estudio la sensibilidad y el valor predictivo negativo de la estadificación de la MTV fueron mucho más exactos que la de la ¹⁸F-FDG PET/CT interim²³.

MTV y la TLG Post tratamiento de linfomas

La ¹⁸F-FDG PET/CT puede diferenciar el tumor viable del tejido necrótico o la fibrosis después del tratamiento, lo que lo convierte en la modalidad de imagen de elección al completar la quimioterapia²⁴. Aunque ha habido una tendencia creciente a realizar ¹⁸F-FDG PET/CT interim después de 2 a 4 ciclos de quimioterapia de inducción para monitorear la respuesta y adaptar la terapia de consolidación, el método de interpretación óptimo para los análisis intermedios de PET sigue siendo incierto²⁵. Es importante destacar que no se ha determinado un método cuantitativo, estandarizado y reproducible para este propósito²⁶.

Sabemos que el SUV es un método semicuantitativo, que cumple parcialmente estos criterios, los estudios no han definido un punto de corte de SUVmax aplicable uniformemente que prediga con precisión la SLP o el resultado clínico²⁷.

Malek, et al. Correlacionan en forma retrospectiva, el valor del MTV vs el SUVMax en las imágenes de ¹⁸F-FDG PET/CT interim como predictor del SLP en pacientes con DLBCL.

En la ¹⁸F-FDG PET/CT Interim, el 69% de los pacientes lograron una respuesta completa y los pacientes restantes mostraron una respuesta parcial basada en la evaluación visual. La interpretación visual dicotómica de la ¹⁸F-FDG PET/CT interim no se correlacionó con la SLP (log-rank P=0,37).

En comparación con el método basado en umbrales, el método basado en gradientes resultó en un MTV mayor estadísticamente significativo en el pretratamiento, así como imágenes de PET Interim. Sin embargo, no se observó ninguna diferencia significativa entre la reducción en MTV determinada por los métodos basados en umbrales (Δ MTVT) o basados en gradientes (Δ MTVG) (mediana 34% vs 36%, p=0,29).

Sin embargo, la reducción en SUVmax (Δ SUVmax) fue menor cuando se midió por Δ MTVT y Δ MTVG (la mediana Δ SUVmax, Δ MTVT y Δ MTVG es del 65%, 34%, 36% respectivamente, P=0.043). (Gráfico 2)

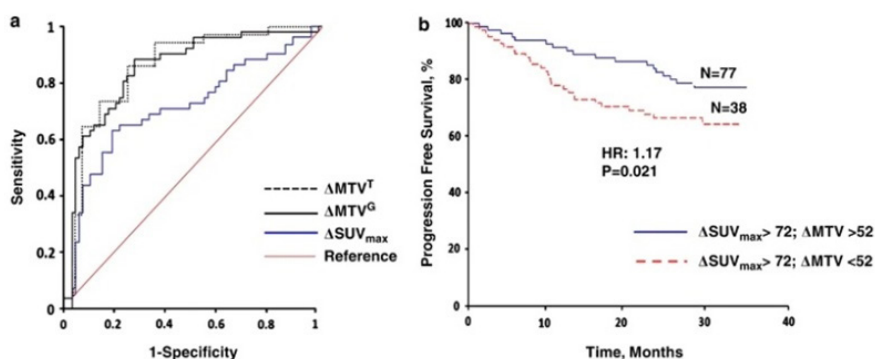


Gráfico 2: (a) Curvas ROC para MTV y Δ SUVmax para predecir PFS. MTV se midió por dos métodos diferentes, basado en umbrales usando 37% SUVmax como umbral y basado en gradientes usando el software PET Edge. El software calcula las derivadas espaciales a lo largo de los radios tumorales y luego define el borde tumoral sobre la base de los niveles de derivados y la continuidad del borde tumoral. Todas las mediciones fueron realizadas por un solo operador. Los umbrales de Δ SUVmax y Δ MTV por análisis de curva ROC fueron del 72% y 52%, respectivamente. Δ MTV predijo PFS mejor que Δ SUVmax, ya que el AUC para Δ MTV fue significativamente mayor en comparación con el AUC para Δ SUVmax (AUC Δ MTV: 0.713 y AUC Δ SUVmax 0.873; P=0.0324). (b) Curva Kaplan-Meier para pacientes que lograron una reducción adecuada de Δ SUVmax (Δ SUVmax >72%) estratificada a dos grupos basados en Δ MTV. Δ MTV puede predecir SLP en un subconjunto de pacientes que tuvieron una reducción significativa de SUVmax en PET provisional.

Fuente: Malek, E., Sendinathan, A., Yellu, M. et al. Metabolic tumor volume on interim PET is a better predictor of outcome in diffuse large B-cell lymphoma than semiquantitative methods. *Blood Cancer Journal* 5, e326 (2015). <https://doi.org/10.1038/bcj.2015.5128>

Ellos concluyen que, aunque la evaluación de SUVmax representa una mejora significativa sobre la evaluación visual subjetiva de las exploraciones ^{18}F -FDG PET/CT Ínterin, por sí sola no predice adecuadamente la SLP 12.

En contraste, la evaluación de MTV predijo con mayor precisión la SLP, ya que incorpora la contribución metabólica de la periferia tumoral. Comúnmente, el tumor periférico no se evalúa adecuadamente, aunque es metabólicamente activo²⁸.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Los carcinomas de cabeza y cuello son entidades clínicamente heterogéneas que muestran disparidades en el curso natural, su comportamiento clínico dependerá de la ubicación del tumor y de variables histopatológicas²⁹.

Se entiende ampliamente que la evolución y progresión de este cáncer es el resultado de múltiples alteraciones graduales en las vías celulares y moleculares dentro del epitelio escamoso³⁰. Un ejemplo de esto son los carcinomas nasofaríngeos (NPC) que son un subconjunto de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) con una etiología, tratamiento y pronóstico diferentes de otros HNSCC³¹.

En la clínica diaria estos tumores son evaluados por el sistema de estadificación TNM tradicional y bien establecido, que se basa en la extensión anatómica del tumor, ubicación de las metástasis y ciertas características histopatológicas. Recientemente, en su octava versión, el American Joint Committee on Cancer (AJCC) introdujo varios predictores nuevos como la profundidad de la invasión tumoral y la diseminación extra ganglionar en la metástasis de los ganglios linfáticos cervicales.

Pero carece de propiedades biológicas y moleculares específicas de las células tumorales. Una condición distintiva emergente de las células cancerosas, es el metabolismo energético alterado³².

Podemos afirmar que la ^{18}F FDG-PET/CT en pacientes con cáncer, ha mejorado la información en múltiples aspectos, más allá de la historia clínica y el examen físico o TNM33, a pesar de que estos tumores son manejados por equipos multidisciplinarios con estrictos protocolos y utilizando los más recientes avances en las terapias inmunes, el pronóstico a largo plazo sigue siendo malo, debido a una alta tasa de recurrencia locoregional y nuevas mutaciones malignas. Además, el costo del tratamiento también

es un factor muy importante porque la mayoría de las terapias pueden no proporcionar un beneficio general de supervivencia. Cabe destacar, que los estudios en carcinoma de cabeza y cuello han demostrado que el volumen tumoral derivado de los datos de ^{18}F FDG-PET/CT se correlaciona mejor con el volumen patológico macroscópico que los volúmenes medidos en CT o RM³².

Ni el examen clínico ni la simple evaluación estructural, pueden diferenciar confiablemente entre tumor viable, edema y necrosis. Por el contrario, la evolución del ^{18}F FDG-PET/CT nos propone mejorar el estudio basado en la medición combinada de la carga tumoral metabólicamente activa y la utilización de glucosa en estas lesiones³⁴.

Múltiples análisis genéticos han identificado la diversidad tumoral no solo entre tumores de diferentes pacientes (heterogeneidad intumor) sino también dentro de tumores individuales (heterogeneidad intratumor).

Cegla P et al³⁶. Estudiaron parámetros biológicos en cáncer de cabeza y cuello basada en la distribución in vivo de imágenes PET/CT con tres tipos de radiofármacos: fluorodesoxiglucosa ^{18}F -FDG - Fluorotimidina ^{18}F -FLT - fluoromisonidazol ^{18}F -FMISO.

Así, pudieron analizar la heterogeneidad intratumor y otros parámetros biológicos, basándose en la capacidad de consumo de glucosa, replicación celular y grado de hipoxia, utilizando parámetros semicuantitativos (SUVMax) Volumétricos (TLG) lesión proliferativa e hipóxica total y heterogenicidad de la captación.

Se propone que a mayor TLG peor pronóstico de supervivencia. El promedio de cuantificación fue por encima de 167,40 y SUV máx 8,95

Sus resultados preliminares sugieren que un paciente con valores de heterogeneidad más altos de tumor primario en imágenes de proliferación e hipoxia combinando con parámetros metabólicos y volumétricos como el TLG, tienen un peor pronóstico³⁵.

Hay que tener en cuenta que estos biomarcadores imagenológicos deben estar asociados directamente con la ubicación del tumor, histopatología, modalidad del tratamiento y por separado en pacientes con enfermedad primaria versus recurrente.

Cualquiera de estos factores relacionado con el tumor primario puede exigir diferentes regímenes de tratamiento.

MTV y TLG Pre tratamiento. Quirúrgico

La implementación de estos biomarcadores y su impacto en el SG y SLG se están comparando, con factores pronósticos bien establecidos como el estado de los ganglios linfáticos cervicales y el estadio International Cancer Control (UICC).

Spanier G et al³². Demuestra que la MTV y TLG del tumor primario son indicadores pronósticos de SG en

pacientes en el diagnóstico inicial del Carcinoma Oral de Células Escamosa (COCE). Además, el TLG es el factor pronóstico independiente más fuerte para la SG y supera los parámetros de pronóstico establecidos en el COCE como el estadio UICC y las metástasis en los ganglios linfáticos.

Por el contrario, los parámetros de PET SUV máx no pudieron ser predictores significativos de la SG. (Gráfico 3)

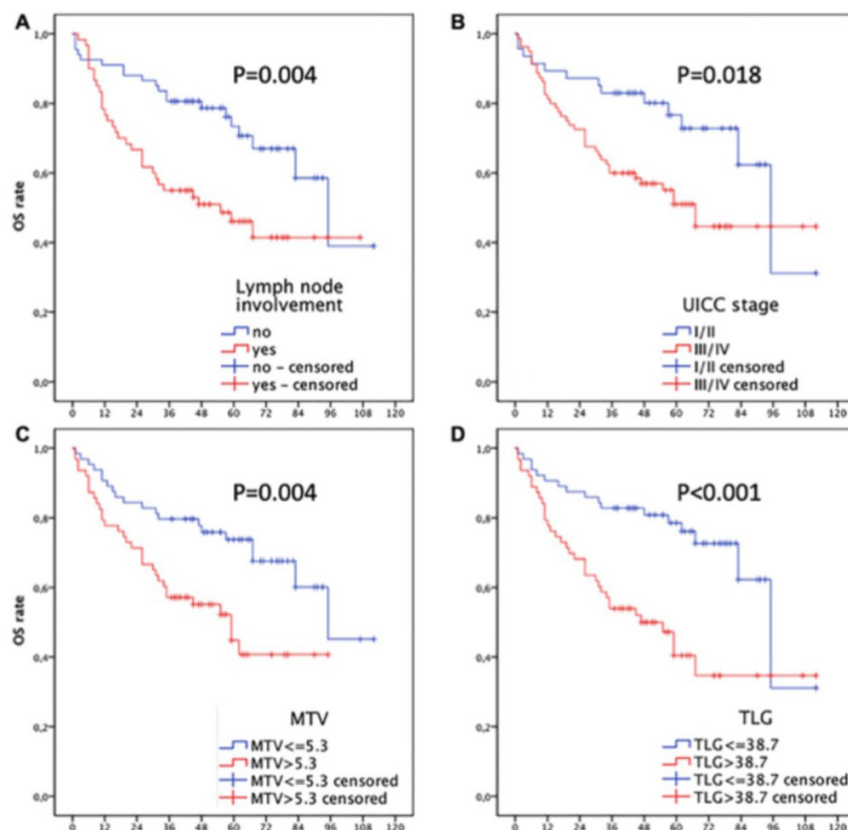


Gráfico 3: Análisis de Kaplan-Meier de supervivencia global para (A) estado de los ganglios linfáticos cervicales, (B) Estadio UICC (C) MTV y (D) TLG del tumor. Fuente: Spanier G et al³².

Este grupo además propone que, la medición de estos parámetros metabólicos es útil para seleccionar el tratamiento y las estrategias de seguimiento, como una cirugía más extensa y una quimio-radiación adyuvante agresiva³².

Otros autores han apoyado las afirmaciones referidas anteriormente.

Ruy et al. Estudió a pacientes con COCE y encontró que el MTV previo al tratamiento es un factor pronóstico independiente para la supervivencia general (n = 105, HR = 3,07; p = 0,001).

Llegaron a la conclusión de que un umbral de MTV de 3,0 ml puede ser útil para estratificar la probabilidad de supervivencia y predecir metástasis ocultas³⁶.

Zhang H, et al. demostró el valor pronóstico de MTV (según lo definido por el tumor primario y las metástasis en los ganglios linfáticos locales). Afirma que un aumento de MTV de 17,5 ml se asoció con un aumento de 12,4 veces en el riesgo de recurrencia de la enfermedad (P < 0,001) y un aumento de 11,2 veces en el riesgo de muerte (P < 0,05)³⁷.

Dibble et al³⁸, mostró que el TLG previo al tratamiento era un factor pronóstico independiente para la SG tanto en la regresión de Cox univariada (HR = 1,00, p = 0,006) y regresión de Cox multivariante (HR = 1,00, p = 0,02) en pacientes con SCC oral y orofaríngeo (n = 45) y puede proporcionar información de pronóstico además del estadio AJCC³⁸.

MTV y TLG Post. Quimio radioterapia

De acuerdo a la ubicación del tumor, la mayoría de los pacientes con carcinoma de células escamosas oro faríngeo (OPSCC) ahora son tratados con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y quimioterapia simultánea.

Este régimen permite la preservación de órganos, tiene menos morbilidad que la resección quirúrgica del tumor primario y logra un excelente control loco-regional.

Por el contrario, el desarrollo de metástasis a distancia (DM) sigue siendo un problema, donde presagia un mal pronóstico y, de hecho, se ha convertido en el principal factor para limitar la supervivencia del paciente.

Si los pacientes con alto riesgo de DM o muerte, pudieran ser identificados a priori, esto podría ayudar en el diseño de planes de tratamiento individualizados y regímenes de seguimiento para estos individuos.

Recordemos que la supervivencia general (SG) del paciente sigue limitada por el desarrollo de metástasis a distancia (DM).

TLG puede proporcionar mejor información pronóstica que SUV. El TLG considera el volumen de enfermedad metabólicamente activa (además del nivel de utilización de glucosa tumoral). Aunque esto es concordante con los datos quirúrgicos que muestran un peor resultado con el aumento del tamaño del tumor primario y la carga de metástasis ganglionares³⁹.

Lim R. et al³⁹. El volumen de tumor metabólico ¹⁸F-FDG PET/CT y la glucólisis de lesión total predicen el resultado en el carcinoma de células escamosas oro faríngeas en pacientes post tratamientos con quimio radioterapia.

Los parámetros que capturan el volumen de enfermedad ¹⁸F-FDG positiva (MTV o TLG) proporcionan información pronóstica importante en el carcinoma de células escamosas oro faríngeas tratado con quimio radioterapia y deben considerarse para la estratificación del riesgo en esta enfermedad³⁹.

Los parámetros metabólicos basados en el volumen ¹⁸F-FLT PET/CT son predictores pronósticos superiores a los de F-FDG PET/CT. F-FLT SUV y MTV pueden proporcionar información pronóstica importante para pacientes con carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello tratados con quimiorradioterapia⁴⁰.

Zschaecck et al³¹. En el 2020 realizan un estudio multicéntrico donde se analiza Valor pronóstico de los parámetros de ¹⁸F FDG-PET/CT basales MTV, TLG y esfericidad en una cohorte multicéntrica internacional de pacientes con carcinoma nasofaríngeo para determinar el punto de corte más aproximado del MTV y TLG donde no pudieron validar n corte preciso, pero proponen un corte máximo de MTV 17.8 y un TLG 173.

Ellos concluyen que MTV mostró una sólida asociación con OS, EFS y LRC. Nuestros datos sugieren que la combinación de MTV y ASP puede mejorar aún más la estratificación del riesgo de los pacientes con NPC con estadificación FDG-PET, tratados con quimiorradiación³¹.

MTV y TLG. Post tratamiento quimio radio y Quirúrgico

PET/CT es altamente sensible y específico en el entorno posterior al tratamiento³². En muchos estudios de HNSCC, los marcadores de PET/TC (SUV y parámetros volumétricos MTV y SLG) se han identificado como biomarcadores de imágenes valiosos para evaluar la respuesta al tratamiento y la supervivencia a largo plazo.

Karam, et al⁴¹. 2018 estudia el MTV el TLG en pacientes con HNSCC, referidos para PET/TC dentro de 6-12 meses, después de completar su tratamiento, incluyendo cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Ellos observan que la MTV y TLG son relevantes para identificar a los pacientes con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad postquirúrgica de acuerdo con la localización de la enfermedad, que pudieran recibir intervención terapéutica temprana para mejorar su pronóstico y poder tener un modelo pronóstico confiable basado en ¹⁸F FDG-PET/CT de mortalidad y riesgo de recurrencia para estos pacientes.

Además, demuestran una diferencia significativa en el tiempo de supervivencia entre los pacientes con MTV metastásico por encima y por debajo del umbral óptimo de 10,38 ml (prueba de rango logarítmico de Mantel-Cox, p = 0,018 y prueba de Gehan-Breslow-Wilcoxon, p = 0,007, HR = 0,169). (Gráfico 4)

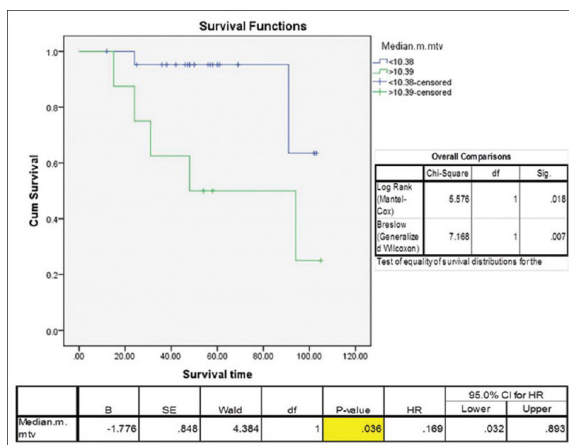


Gráfico 4: Curva de Kaplan-Meier que demuestra la importancia del volumen metastásico del tumor metabólico para la supervivencia con un valor de corte de 10,38. Los resultados estadísticamente significativos se destacan en amarillo.⁴¹

Fuente: Karam, et al⁴¹

Y también los observaron GLT metastásico por encima y por debajo del umbral mediano de 50,48 (prueba de rango logarítmico de Mantel-Cox, $p = 0,004$ y prueba de Gehan-Breslow-Wilcoxon, $p = 0,006$, HR = 0,130) (Gráfico 5)

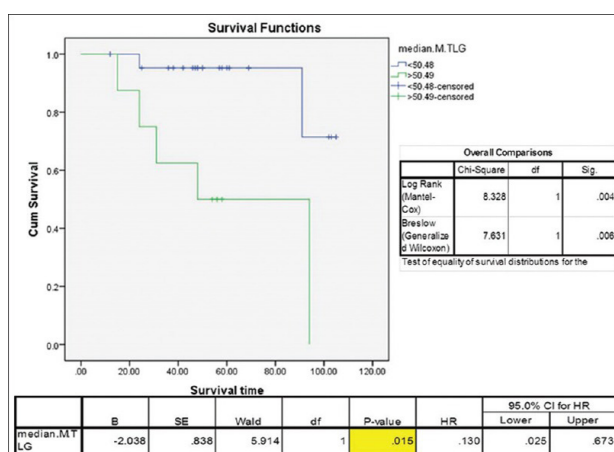


Gráfico 5: Curva Kaplan-Meier que demuestra la importancia de la glucólisis metastásica de la lesión total para la supervivencia con un valor de corte de 50,48. Los resultados estadísticamente significativos se destacan en amarillo.⁴¹

Fuente: Karam, et al⁴¹

Los valores promedios MTV y TLG se calcularon para todo el cuerpo, incluidos los datos volumétricos T, N y M. Sus valores promedios fueron. MTVT y TLGT fueron de 50,25 ($\pm 78,48$) y 227,95 ($\pm 328,76$), respectivamente.

Sus resultados concluyen que la MTV metastásico y el TLG metastásico son marcadores de pronóstico en pacientes con HNSCC después del tratamiento.

El MTV total y el TLG total también fueron significativamente diferentes entre los pacientes vivos y los fallecidos. Los resultados demuestran que estos biomarcadores son potenciales de supervivencia general en pacientes con HNSCC después del tratamiento³³.

Las Preguntas clínicas

¿Los pacientes con alta carga tumoral tengan un mayor riesgo de fracaso del tratamiento y una supervivencia más corta que aquellos con una carga tumoral baja?

¿El valor de conocer la “carga tumoral” de nuestros pacientes está asociado con el pronóstico del paciente?

¿Un gran volumen tumoral diseminado hace que un paciente tenga menos probabilidades de responder a un determinado régimen y dosis de medicamentos?

¿Está esto relacionado con la concentración subóptima de fármacos en cada célula tumoral?

¿No es sorprendente que, actualmente, los pacientes con una TVTM bajas a menudo reciban exactamente el mismo tratamiento (régimen y dosis) que los pacientes con una TVTM de muy altos?

¿Los pacientes con TMTV elevados simplemente necesitan más del mismo tratamiento, o sería razonable ofrecer a estos pacientes terapias más agresivas mientras ahorran a los pacientes con menores volúmenes tumorales (y mejor pronóstico) los efectos adversos asociados con tales tratamientos? Por el contrario,

¿Deberían los pacientes con MTV bajos recibir menos quimioterapia?

Otros métodos de cuantificación

Existen varios otros métodos para la auto segmentación de volúmenes de ¹⁸F FDG-PET/CT (por ejemplo, métodos basados en umbrales, basados en gradientes, estadísticos y basados en texturas).

Todos tienen ventajas y desventajas específicas, y ninguno puede ser completamente preciso en la medición de los volúmenes tumorales en todos los órganos y entornos.

Sin embargo, se podría argumentar que la precisión (es decir, nuestra capacidad de derivar un MTV que

refleje el verdadero volumen viable de tejido tumoral en cm³) es tal vez menos importante que la reproducibilidad (es decir, nuestra capacidad de llegar al mismo volumen independientemente del equipo y el software utilizados para la adquisición, reconstrucción y análisis de imágenes) siempre y cuando el resultado de nuestras mediciones produzca información pronóstica⁴.

Conclusión

La PET-TC con 18F-FDG tiene un amplio arsenal de herramientas para el análisis cuantitativo en la obtención de imágenes de pacientes oncológicos. Las características específicas de diferentes métricas cuantitativas juegan un papel importante, especialmente, en los medios de estandarización de análisis e interpretación y en la derivación de la información clínicamente más valiosa del conjunto de datos PET.

Algunas de las métricas ya han demostrado su valor predictivo, ayudando a individualizar el manejo en pacientes oncológicos, esto garantizaría un resultado superior a los que estamos viendo, aplicando técnicas solo anatómicas. Estamos conscientes que aún existe la necesidad de estandarizar el cálculo y la implementación de parámetros complejos.

Queda establecido que el valor del MTV y TLG pretratamiento son factores pronóstico independiente para la SG y la SLP en pacientes oncológicos tratados mediante quimiorradioterapia definitiva y reflejan una medición mejor que la clásica de SUV.

Fuentes de financiamiento: Ninguna.

Conflicto de interés: No existen conflictos de intereses por parte de los autores.

Bibliografía

- Mendiola A, Soto I. Metabolismo energético y cáncer. Revista Especializada en Ciencias de la Salud, 17(2):108-113, 2014.
- Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, Vincent A, Bains MS, Larson S, Rusch V. Preoperative F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection. J Clin Oncol. 2004 Aug 15;22(16):3255-60.
- E Itti, M Meignan, A Berriolo-Riedinger, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and ΔSUVmax Eur J Nucl Med Mol Imaging, 40 (9) (2013), pp. 1312-1320
- Schöder H, Moskowitz C. Metabolic Tumor Volume in Lymphoma: Hype or Hope?. J Clin Oncol. 2016;34(30):3591-3594. doi:10.1200/JCO.2016.69.3747
- Novikov, M, Pearls and Pitfalls of Different Parameters in Quantitative 18F-FDG PET-CT Assessment ECR 2017, C-0362 www.myESR.org
- Calles-Sastre L, Mucientes-Rasilla J, San-frutos Llorente I,M, Royuela,A, Garcia-Espantaleón M, Navas, S. Herrero Gámiz, Pérez-Medina, T. Significación pronóstica del volumen metabólico tumoral y de la glucólisis tumoral total en pacientes con cáncer cervical avanzado, Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, Volume 38, Issue 1, 2019, Pages 17-21, ISSN 2253-654X,
- Novikov, M, Pearls and Pitfalls of Different Parameters in Quantitative 18F-FDG PET-CT Assessment ECR 2017, C-0362 www.myESR.org
- Jacobs RE, Gu P, Chachoua A. Reactivation of pulmonary tuberculosis during cancer treatment. Int J Mycobacteriol 2015;4:337-40
- Colmener L. al,el. PET/CT en Oncología Amolca 2010.
- Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. Cancer. 1997;80(12 suppl):2505-2509.
- Meignan, M., Sasanelli, M., Casasnovas, R.O. et al. Volúmenes tumorales metabólicos medidos en la estadificación en el linfoma: evaluación metodológica en experimentos fantasma y pacientes. Eur J Nucl Med Mol Imaging 41, 1113-1122 (2014).
- Ilyas, H., Mikhaeel, N.G., Dunn, J.T. et al. Definir el método óptimo para medir el volumen basal del tumor metabólico en el linfoma difuso de células B grandes. Eur J Nucl Med Mol Imaging 45, 1142-1154 (2018). https://doi.org/10.1007/s00259-018-3953-z.

13. I.S. Ryu, J.S. Kim, J.L. Roh, J.H. Lee, K.J. Cho, S.H. Choi, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis measured by 18F-FDG PET/CT in salivary gland carcinomas *J Nucl Med.*, 54 (2013), pp. 1032-1038
14. Li Q, Zhang J, Cheng W, Zhu C, Chen L, Xia F, et al. Prognostic value of maximum standard uptake value, metabolic tumor volume, and total lesion glycolysis of positron emission tomography/computed tomography in patients with nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96: e8084. pmid:28906411
15. Gulec SA, Suthar RR, Barot TC, Pennington K. The prognostic value of functional tumor volume and total lesion glycolysis in patients with colorectal cancer liver metastases undergoing 90Y selective internal radiation therapy plus chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38:1289-1295
16. Zhao, P., Yu, T. & Pan, Z. Valor pronóstico del volumen basal de tumor metabólico de PET/TC (MTV) basal 18F-FDG y una mayor estratificación en el subgrupo NCCNIPI de riesgo intermedio bajo (L-I) y alto intermedio (H-I) por MTV en DLBCL MTV predicen el pronóstico en DLBCL. *Ann Nucl Med* 35, 24-30 (2021).
17. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors P. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329:987-94.
18. Guo B, Tan X, Ke Q, Cen H. Valor pronóstico del volumen basal del tumor metabólico y la glucólisis lesional total en pacientes con linfoma: un metaanálisis. *PLoS ONE*. 2019;14:e0210224.
19. Vitolo U, Trneny M, Belada D, et al. Obinutuzumab o rituximab más ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona en linfoma difuso de células B grandes no tratado previamente. *J Clin Oncol*. 2017;35:3529-37.
20. Sung-Cheng Huang, Anatomy of SUV, Nuclear Medicine and Biology, Volume 27, Issue 7, 2000,
21. Shagera, Q.A., Cheon, G.J., Koh, Y. et al. Prognostic value of metabolic tumour volume on baseline 18F-FDG PET/CT in addition to NCCN-IPI in patients with diffuse large B-cell lymphoma: further stratification of the group with a high-risk NCCN-IPI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46, 1417-1427 (2019).
22. Mikhaeel, N.G., Smith, D., Dunn, J.T. et al. La combinación del volumen basal del tumor metabólico y la respuesta temprana en PET/TC mejora la predicción de supervivencia sin progresión en DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43, 1209-1219 (2016).
23. Gupta N, Singh N. To evaluate prognostic significance of metabolic-derived tumour volume at staging 18-fluorodeoxyglucose PET-CT scan and to compare it with standardized uptake value-based response evaluation on interim 18-fluorodeoxyglucose PET-CT scan in patients of non-Hodgkin's lymphoma (diffuse large B-cell lymphoma) *Nuclear Medicine Communications*, Volume 41, Number 4, April 2020, pp. 395-404(10)
24. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica*. 2006 Apr;91(4):522-9. PMID: 16585017.
25. 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.
26. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med* 2007; 48: 1626-1632.
27. Casasnovas R-O, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Itti E, Huglo D, Haioun C et al. Early interim PET scans in diffuse large B-cell lymphoma: can there be consensus about standardized reporting, and can PET scans guide therapy choices? *Curr Hematol Malig Rep* 2012; 7: 193-199.
28. Malek, E., Sendilnathan, A., Yellu, M. et al. El volumen tumoral metabólico en la PET provisional es un mejor predictor del resultado en el linfoma difuso de células B grandes que los métodos semicuantitativos. *Blood Cancer Journal* 5, e326 (2015). <https://doi.org/10.1038/bcj.2015.51>
29. Aslan, H., Cekin, G., Pinar, E., Yazir, M. et al. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT parameters and histopathologic variables in head and neck cancer, *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2019,
30. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. *CA Cancer J Clin*. 2015 Sep-Oct;65(5):401-21. doi: 10.3322/caac.21293. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26215712
31. Zschaecck S, Li Y, Lin Q, Beck M, Amthauer H, Bauersachs L, et al. (2020) Prognostic value of baseline [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography parameters MTV, TLG and asphericity in an international multicenter cohort of nasopharyngeal carcinoma patients. *PLoS ONE* 15(7): e0236841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236841>
32. Spanier G, Weidt D, Hellwig D, Meier JKH, Reichert TE, Grosse J. Total lesion glycolysis in oral squamous cell carcinoma as a biomarker derived from pre-operative FDG PET/CT outperforms established prognostic factors in a newly developed multivariate prediction model. *Oncotarget*. 2021;12(1):37-48. Published 2021 Jan 5. doi:10.18632/oncotarget.27857
33. Baek CH, Chung MK, Son YI, Choi JY, Kim HJ, Yim YJ, Ko YH, Choi J, Cho JK, Jeong HS. Tumor volume assessment by 18F-FDG PET/CT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images. *J Nucl Med*. 2008 Sep;49(9):1422-8.
34. Lin J, Xie G, Liao G, Wang B, Yan M, Li H, et al. Prognostic value of 18F-FDG-PET/CT in patients with nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8: 33884-33896. pmid:27980228
35. Cegla P, Kazmierska J, Gwozdz S, Czepczynski R, Malicki J, Cholewinski W. Assessment of biological parameters in head and neck cancer based on in vivo distribution of 18F-FDG-FLT-FMISO-PET/CT images. *Tumori*. 2020 Feb;106(1):33-38. doi: 10.1177/0300891619868012. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31446858.
36. Ryu IS, Kim JS, Roh JL, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Prognostic significance of preoperative metabolic tumour volume and total lesion glycolysis measured by (18)F-FDG PET/CT in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41:452-61.
37. Zhang H, Seikaly H, Abele JT, Jeffery DT, Harris JR, O'Connell DA. Metabolic tumour volume as a prognostic factor for oral cavity squamous cell carcinoma treated with primary surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 43:33.
38. Dibble EH, Alvarez AC, Truong MT, Mercier G, Cook EF, Subramaniam RM. 18F-FDG metabolic tumor volume and total glycolytic activity of oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: adding value to clinical staging. *J Nucl Med*. 2012; 53:709-15.
39. Remy Lim, Anne Eaton, Nancy Y. Lee, Jeremy Setton, Nisha Ohri, Shyam Rao, Richard Wong, Matthew Fury and Heiko Schöder. 18F-FDG PET/CT Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis Predict Outcome in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine* October 2012, 53 (10) 1506-1513; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.101402>
40. Hoshikawa H, Mori T, Yamamoto Y, Kishino T, Fukumura T, Samukawa Y, Mori N, Nishiyama Y. Prognostic value comparison between (18)F-FLT PET/CT and (18)F-FDG PET/CT volume-based metabolic parameters in patients with head and neck cancer. *Clin Nucl Med*. 2015 Jun;40(6):464-8.
41. Karam MB, Doroudinia A, Goodarzi SB, Kaghazchi F, Koma AY, Mehrian P, Alizadeh N. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography scan volumetric parameters in head-and-neck cancer patients after treatment. *Biomed Biotechnol Res J [serial online]* 2018 [cited 2021 May 17];2:196-202. Available from: <https://www.bmbtrj.org/text.asp?>