

PATRONES DE INTERPRETACIÓN DE LA RESPUESTA, EN LOS PACIENTES CON INMUNOTERAPIA EVALUADOS CON ¹⁸F-FDG PET/CT

LUIS COLMENTER, MARÍA TORRES, SERGIO ZÚÑIGA, ANTONIO CARMONA, LUIS BERNAL, ANTONIO MALDONADO JAVIER VILAR, JAVIER PALOMINO, FERNANDO TERÁN, HERNÁN LUPERA, ALEJANDRO MARTÍ, ADRIANA NOVOA

GAMMANUCLEAR LTD Y GAMMAGRAFÍA DEL VALLE CALI, COLOMBIA, CLÍNICA SANTA SOFÍA CARACAS, VENEZUELA, HOSPITAL UNIVERSITARIO, UNIVERSIDAD NACIONAL. COLOMBIA, PET/CT LIMA, PERÚ, HOSPITAL UNIVERSITARIO QUIRONSAUD MADRID, ESPAÑA, CENTRO DE MEDICINA NUCLEAR MONTEVIDEO, URUGUAY, HOSPITAL METROPOLITANO DE QUITO CIRUGÍA ONCOLÓGICA ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA QUITO, ECUADOR, INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO MÉDICO, BOGOTÁ, COLOMBIA, WOMAN CARE QUITO, ECUADOR.

RESUMEN

Dado el rápido aumento del uso de la inmunoterapia contra el cáncer en el entorno clínico, es esencial que los imagenólogos y clínicos estén familiarizados con los enfoques de vanguardia de la respuesta relacionada con el sistema inmunitario y los cambios que producen por su toxicidad en las imágenes morfo/metabólicas. Los patrones de respuesta y progresión relacionados con inmunoterapia pueden diferir de los observados con otros medicamentos, como la quimioterapia y agentes molecularmente dirigidos. Utilizar los mismos conceptos que venimos aplicando no es lo indicado. Evaluar los tipos de inmunoterapia, patrones de interpretación, tiempos adecuados, criterios de evaluación y sus nuevas tendencias obligan a imagenólogos y clínicos oncológicos a trabajar en forma unida cada vez más. Este artículo tiene como objetivo, revisar los cuatro patrones de interpretación bien establecidos en la evaluación oncológica de la respuesta y progresión, además de sus nuevas variantes como lo son seudoprogresión y hiperprogresión, en pacientes manejados con inmunoterapia, haciendo énfasis en las imágenes morfo/metabólicas (¹⁸F-FDG PET/CT).

PALABRAS CLAVE: Patrones, inmunoterapia, ¹⁸F-FDG, tomografía de emisión de positrones, tomografía computarizada, rayos X.

SUMMARY

Given the rapid increase in the use of the cancer immunotherapy in the clinical setting, it is essential that imaging specialists and the clinicians are familiar with the state of the art approaches to immune-related response and the changes they produce from imaging toxicity. Morphological and metabolic. Patterns of response and progression associated with immunotherapy may differ from those seen with other drugs, such as chemotherapy and molecularly targeted agents. Using the same concepts that we have been applying not indicated. Evaluating the types of immunotherapy, patterns of interpretation, adequate times, evaluation criteria and their new trends force imaging specialists and clinical oncologists to work together more and more. The objective of this article is to review the four well established patterns of the interpretation in the oncological evaluation of the response and progression, in addition to its new variants such as pseudo progression and hyper progression, in the patients managed with the immunotherapy, emphasizing in images morphological and metabolic (¹⁸F-FDG PET/CT).

KEY WORDS: Patterns, immunotherapy, ¹⁸F-FDG, positron-emission tomography, X-Ray computed.

Recibido: 04/07/2023 Revisado: 12/08/2023

Acceptado para publicación: 01/09/2023

Correspondencia: Dr. Luis Colmener. Gammanuclear LTD y Gammagrafía del Valle. Cali, Colombia. Grupo Conceptualizando. E-mail: luiscolmener@hotmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

Definimos cáncer como un conjunto de enfermedades sistémicas, con características comunes, las cuales se originan por la acumulación de alteraciones genéticas en una célula que pierde los mecanismos de control de la proliferación y sobrevivencia. Así estas tendrán

sus comportamientos propios en su crecimiento y desarrollo (Cuadro 1).

Actualmente se sabe que estas células tienen otras formas de mantenerse y replicarse, generando procesos que modifican el contexto celular, (Cuadro 2) una de estas es su capacidad para evadir los mecanismos de destrucción inmunológica, por linfocitos T y B, macrófagos y *natural killers* (NK). Lo que conocemos como respuesta inmunitaria tumoral ⁽¹⁾.

Cuadro 1. Propiedades de las células de cáncer.

1. Hiperproliferación celular.
2. Evasión de factores supresores de crecimiento.
3. Activación de invasión y metástasis.
4. Inmortalidad replicativa.
5. Inducción de angiogénesis y resistencia a apoptosis, conocidos como los sellos distintivos del cáncer (*hallmarks*), vinculados con el control del ciclo celular.

Fuente: Rev Méd Chile. 2020;148(7):970-982.

Cuadro 2. Procesos emergentes en la formación y mantención del cáncer

Formas	Mecanismo
Inestabilidad genómica	Alteraciones genéticas que conducen a progresión tumoral.
Producir inflamación	Células inmunes innatas diseñadas para combatir infecciones o sanar heridas, dando lugar a procesos que son promotores de respuesta inflamatoria tumoral.
Modificar o reprogramar el metabolismo celular Evasión de células cancerosas a destrucción inmunológica.	Favorecer la proliferación neoplásica. por linfocitos T y B, macrófagos y natural killers (NK), generándose blancos terapéuticos diferentes a los convencionales.

Fuente: J Cancer. 2011;2:107-195. Cell.2011;144(5):646-674.

En las últimas décadas se han probado varios enfoques basados en la respuesta inmunitaria inducida contra tumores, es lo que conocemos

como inmunoterapia contra el cáncer, que busca determinar el efecto antitumoral, reduciendo la carga tumoral y generando memoria ⁽⁴⁻⁷⁾.

mejorando así la respuesta inmunológica (potenciar, reconstituir o suprimir una función) del paciente frente al tumor ⁽⁸⁾.

Estas técnicas incluyen la utilización de antígenos exógenos, vacunas y moduladores del sistema inmunitario ⁽⁹⁾. Sin embargo, en los últimos años, la aparición de los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) ha cambiado drásticamente la historia natural de varios tipos

de cáncer en consecuencia, la importancia clínica y el uso de las inmunoterapias han aumentado (Cuadro 3). Es importante considerar que estos medicamentos se probaron más como terapias de primera línea, lo que dio aprobaciones adicionales. Actualmente estamos observando terapias combinadas y utilidad en las primeras fases de la enfermedad (neoadyuvantes o adyuvantes) ⁽¹⁰⁾.

Cuadro 3. Tipos de inhibidores de puntos de control inmunitario ICI

Genérico	Comercial	Mecanismo	Tipo de tumor	FDA Aprobó
• Ipilimumab	• Yervoy	Bloquea una proteína de punto de control llamada CTLA-4.	Melanoma	2011
• Nivolumab	• Opdivo	Actúan sobre otra proteína de punto de control llamada PD-1.	Melanoma cáncer pulmonar de células no pequeñas carcinoma de células renales.	2014 2015
• Pembrolizumab	• Keytruda	Actúan sobre otra proteína de punto de control llamada PD-1.	Melanoma cáncer pulmonar de células no pequeñas carcinoma de células renales.	2014 2015
• Atezolizumab	• Tecentriq	Actúa sobre uno llamado PD-L1.	Melanoma	2014
• Avelumab	• Bavencio	Elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T CD8+ antitumorales, generando como resultado la restauración de la respuesta de los linfocitos T citotóxicos.	Tratamiento del carcinoma de células de Merkel metastásico	2017
• Durvalumab	• Imfinzi	Bloquea a PD-L1 en las células tumorales para que no se una a PD-1 y CD80 en nuestras células T.	Cánceres uroteliales cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC)	
• Cemiplimab				

Debido a los mecanismos biológicos distintos que utiliza la inmunoterapia, que evidentemente producen modificaciones en el microambiente tumoral basado en la inmunidad del huésped para tratar el cáncer, se han observado variantes en los patrones de respuesta tumoral no convencionales en estudios de imágenes de pacientes tratados con estas nuevas modalidades terapéuticas en la era de la medicina personalizada.

Estas variantes pueden estar relacionadas a cambios en la estructura propia del tumor y alteraciones en los tiempos de respuesta terapéutica. También se debe tomar en cuenta que los tipos de agentes antineoplásicos utilizados pueden generar cambios propios relacionados con el tipo de tumor y sus características ⁽¹²⁾.

Debido a esto, los pacientes tratados con inmunoterapia, no deben ser valorados con los mismos criterios que al valorar la respuesta a tratamientos quimioterápicos convencionales. Utilizar estos criterios puede hacernos interpretar

erróneamente que el paciente no está obteniendo beneficio del tratamiento.

Tomando en cuenta lo anteriormente descrito, los métodos de valoración por medio de imágenes que se utilizan actualmente para llegar a los diferentes patrones de interpretación, también están en constante cambios debido a estas terapias y están generando nuevas propuestas de combinaciones de parámetros ⁽¹³⁾. Las más conocidas en nuestro ambiente son los criterios que suman los diámetros mayores de las lesiones diana para la evaluación de la respuesta en tumores sólidos (*RECIST 1.1*) ⁽¹⁴⁾ y los criterios de respuesta por tomografía por emisión de positrones (PET) en tumores sólidos (*PERCIST 1.0*) ⁽¹⁵⁾ que utiliza la medición del valor de absorción estandarizado (SUV) normalizado por la masa corporal magra (SUL). Se están desarrollando nuevas propuestas de criterios que están siendo evaluadas actualmente (Cuadro 4).

Cuadro 4. Inmunoterapia y sus cambios

Cambios morfo-metabólicos	Degeneración quística, necrosis, hemorragia y cavitación.
Nuevos patrones de interpretación Modificación y diseño de nuevos criterios	Pseudo-progresión y la hiperprogresión, <i>RECIST 1.1 - PERCIST</i>

Fuente. RadioGraphics. 2021;41(1):120-143.

Los continuos cambios de *RECIST 1.1* y *PERCIST 1.0* han llevado a definir nuevos patrones de interpretación que no conocíamos, como la pseudoprogresión y la hiperprogresión, mientras que se demostró que otros patrones que veníamos aplicando eran engañosos, como la enfermedad progresiva no confirmada ⁽¹⁶⁾.

Sabemos que la ¹⁸F-fluor-fluorodesoxiglucosa - tomografía por emisión de positrones

(¹⁸F - FDG - PET/CT), como técnica de imagen basada en el metabolismo, permite proporcionar un valioso poder discriminatorio con respecto a la respuesta oncológica de estos pacientes, (actividad o viabilidad tumoral) además de ofrecer información adicional con relación al pronóstico y la detección temprana de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAE) ⁽¹²⁾.

OBJETIVO

Este artículo tiene como objetivo, revisar los cuatro patrones clínicos bien establecidos en la evaluación oncológica de la respuesta y progresión, además de sus nuevas variantes como lo son la pseudoprogresión y la hiperprogresión, en pacientes manejados con inmunoterapia, haciendo énfasis en las imágenes ¹⁸F -FDG PET/CT.

IMPORTANCIA DE LOS PATRONES DE RESPUESTA TERAPÉUTICA

Una buena decisión en el manejo terapéutico, en el momento adecuado a los pacientes que no responden al tratamiento es uno de los objetivos principales de las imágenes médicas la cual exige una evaluación precisa y oportuna. Esto ha permitido en estos últimos años mejorar esta evaluación para definir el fin o la continuidad de las terapias ⁽¹⁷⁾.

Así la información más importante en la evaluación oncológica de la respuesta terapéutica y progresión es poder clasificar el estado del comportamiento morfo/metabólico en uno de los

cuatro patrones posibles establecidos ⁽¹⁷⁾

- Respuesta completa (RC)
- Respuesta parcial (PR)
- Enfermedad estable (DE)
- Enfermedad progresiva (PD)

INTERPRETACIÓN DE LOS PATRONES HABITUALES

La evaluación por imágenes de la respuesta al tratamiento tradicional del cáncer con quimioterapia citotóxica, terapia dirigida o radioterapia se basa en una reducción del tamaño del tumor a las pocas semanas de iniciar el tratamiento y la ausencia de un nuevo tumor de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud o *RECIST*. Como resultado, el crecimiento tumoral precoz o la aparición de nuevas lesiones se considera enfermedad progresiva y fracaso del tratamiento. Además, el tamaño estable del tumor después de estas terapias suele ser transitorio; por lo tanto, la enfermedad estable también se considera un fracaso del tratamiento ⁽¹⁸⁾ (Cuadro 5).

Cuadro 5. Patrones de evaluación oncológica de la respuesta y progresión convencionales.

Tipo de respuesta	Descripción	Tratamiento
Respuesta completa	Disminución en el tamaño de los tumores conocidos sin evidencia de nuevos tumores después de completar el tratamiento.	Tratamiento eficaz
Respuesta parcial.	Reducción parcial de tamaño.	Poca efectividad del tratamiento
Enfermedad estable.	Largo período de estabilidad de la enfermedad	Fallo del tratamiento
Enfermedad progresiva	Nuevas lesiones tras la finalización del tratamiento	Fallo del tratamiento

Fuente: Clin Cancer Res. 2009;15(23):7412-7420.

INTERPRETACIÓN DE LOS PATRONES EN PACIENTES POSTERIOR A INMUNOTERAPIA

En el contexto del metabolismo la reducción total, parcial o aumento se considera respuesta al tratamiento. Esto es lo que se está observando al hablar de pseudoprogresión y la hiperprogresión como nuevos comportamientos en patrones de respuesta.

Hemos visto que en la práctica un paciente en pseudoprogresión está lejos de tener mal pronóstico, podría incluso ayudarnos a predecir el beneficio clínico. Por otro lado, como demuestran múltiples estudios, la aplicación de la inmunoterapia ha cambiado el curso de la enfermedad en muchas patologías. El melanoma metastásico, es un ejemplo, ya que con la administración de estas inmunoterapias se ha conseguido aumentar la supervivencia y, tal como describen los artículos, muchos pacientes se benefician sin necesidad de que las lesiones disminuyan de tamaño o de actividad metabólica. La enfermedad estable debe ser considerada como una forma de respuesta. Por último, tampoco existen criterios de viabilidad tumoral en la respuesta parcial, ya que la actividad

inflamatoria puede persistir tras la respuesta tumoral ⁽¹³⁾.

Los puntos clave de los cambios de criterios de respuesta relacionada con el sistema inmunitario son los siguientes:

- a. Debido a una posible respuesta retardada al tratamiento de inmunoterapia, la evaluación por imágenes para determinar tanto la respuesta como progresión de la enfermedad después de la finalización del tratamiento se deben complementar con dos estudios de imágenes de seguimiento consecutivos, con al menos 4 semanas de diferencia.
- b. Las lesiones nuevas o que aumentan de tamaño no representan necesariamente la progresión de la enfermedad inmediatamente después de completar el tratamiento. Debido a esto, se deben realizar imágenes de seguimiento al menos 4 semanas después para evaluar cambios adicionales en la carga tumoral ⁽¹⁸⁾.

Se plantean 3 comportamientos en la respuesta inmunológica para determinar la evolución tumoral que han sido adaptados y complementados a los patrones que ya conocemos ⁽¹³⁾ (Cuadro 6).

Cuadro 6. Patrones de evaluación oncológica de la respuesta y progresión posterior a inmunoterapia.

Tipo de respuesta	Descripción	Tratamiento
Patrón uno	Estabilidad de la enfermedad después de completar el tratamiento. Sin embargo, tras el tratamiento con inmunoterapia se han observado disminuciones de la extensión tumoral después de un largo periodo de estabilidad.	Hay Respuesta
Patrón dos	Poco habitual, es que la respuesta a la terapia esté precedida por un aumento del tamaño y de la actividad metabólica de las lesiones. Esto se explica por el crecimiento tumoral que se produce mientras el sistema inmune es capaz de organizar una respuesta suficiente, o bien puede corresponder a un crecimiento secundario a la infiltración de células inflamatorias.	Hay Respuesta
Patrón tres	Aparición de nuevas lesiones antes de responder a la terapia en los siguientes estudios. Al realizar imágenes de forma precoz es posible que algunas lesiones que estuvieran por debajo del límite de resolución del equipo de imagen se hagan visibles como consecuencia del infiltrado inflamatorio.	Hay Respuesta

Es importante realizar estudios de imagen de seguimiento adecuados que estén adaptado a los tiempos y efectos de los mecanismos inmunológicos, para identificar los beneficios potenciales del tratamiento ⁽¹⁹⁾.

PATRONES EN PACIENTES POSTERIOR A INMUNOTERAPIA Y ¹⁸F -FDG PET/CT

Pero como afecta estos cambios a las imágenes ¹⁸F - FDG - PET/CT.

Existe una fuerte relación entre la absorción de FDG y el número de células cancerosas viables. Una reducción en la absorción de FDG generalmente denota una respuesta al tratamiento, que precede a los cambios en el tamaño del tumor. Por lo tanto, la ¹⁸F - FDG - PET/CT se puede utilizar para predecir la eficacia y evaluar la respuesta a la inmunoterapia poco después de iniciar el tratamiento, a mitad del tratamiento y al final del tratamiento ⁽²⁰⁾. El análisis de los resultados de FDG PET combina el análisis visual subjetivo y la medición semicuantitativa objetiva de SUVmax.

En la práctica la evaluación de la respuesta a la terapia en una lesión después del tratamiento con un ICI. se traduce así:

Se deben realizar por lo menos 3 estudios ¹⁸F -FDG PET/CT que los llamaremos:

1. Estudio basal.
2. Estudio de primera evaluación.
3. Estudio segunda evaluación.

El resultado de la comparación de estos, son 4 tipos de patrones de interpretación.

- Respuestas asignadas:
- Respuesta inmune completa (iCR)
- Enfermedad estable (iSD)
- Respuesta parcial inmune (iPR)
- Enfermedad progresiva (PD)
 - ⇒ Enfermedad progresiva inmuno no confirmada (iUPD)
 - ⇒ Enfermedad progresiva inmuno confirmada (iCPD)

La aplicabilidad de estos patrones se basa en el crecimiento y aumento o no metabólico de las lesiones seleccionadas ⁽¹²⁾ (Cuadro 7).

Cuadro 7. Aplicabilidad de los patrones en inmunoterapia

Estudio basal		Primera evaluación. 4 a 8 semanas			Segunda evaluación. 4 a 8 semanas		
Tamaño		Tamaño	Metabolismo Respuesta		Tamaño	Metabolismo	Respuesta
Lesión inmunoterapia seleccionada 3 cm		6 cm	Aumentada	iUPD	9 cm	Aumentada	iCPD
					6 cm	Aumentada	iUPD
					4 cm	Moderada	iUPD
					3 cm	Moderado	iSD
					2 cm	Captación leve	iPR

Cómo evaluar la respuesta a la terapia en una lesión después del tratamiento con un ICI. Hay dos puntos de tiempo diferentes de evaluación: Estudio basal: 4 a 8 semanas, primera evaluación: 4 a 8 semanas 2, segunda evaluación: con diferentes respuestas posibles. Respuestas asignadas: enfermedad progresiva confirmada por el sistema inmunitario (iCPD); respuesta inmune completa (iCR); respuesta parcial inmune (iPR); enfermedad progresiva inmuno no confirmada (iUPD); respuesta parcial (iPR); y enfermedad estable (iSD). Fuente: RadioGraphics. 2021;41(1):120-143.

En este artículo utilizaremos el sufijo *i* para diferenciar los patrones de inmunoterapia de los otros tipos de tratamiento.

RESPUESTA O REMISIÓN METABÓLICA COMPLETA

La no absorción de la ^{18}F fluorodesoxiglucosa (^{18}F - FDG) en todas

las lesiones sin evidencia lesiones nuevas, significa una respuesta metabólica completa, independientemente de un cambio en el tamaño del tumor (Figura 1). La primera evaluación de la respuesta al tratamiento suele realizarse después de dos o tres ciclos de tratamiento (8 o 9 semanas). Se recomiendan estudios de seguimiento cada 4 - 8 o 12 semanas, dependiendo de la duración del tratamiento ^(21,22). (Figura 2).

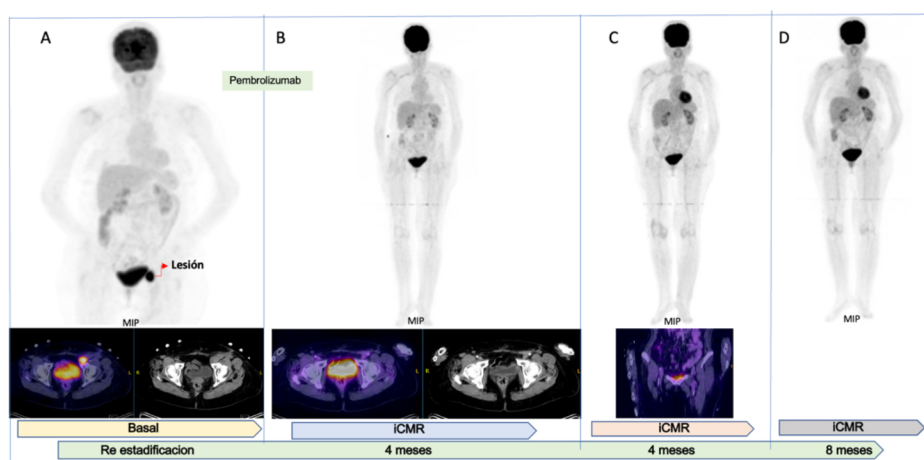


Figura 1. Respuesta o remisión metabólica completa. Melanoma maligno en región plantar izquierda tratado con recepción. Recaída con ganglio femoral izquierdo. A. ^{18}F -FDG PET/CT Re estadiaje, Adenopatía hipermetabólica en cadena iliaca externa izquierda SUV 17.5. mide 3x2 cm. Recibió tratamiento con Pembrolizumab. B. ^{18}F -FDG PET/CT muestran una respuesta metabólica completa (RMC) en las lesiones neoplásicas. No se evidencia efectos secundarios de la inmunoterapia. C y D. ^{18}F -FDG PET/CT RMC. Asintomático. Maximum intensity projection (MIP). Fuente: Dr. Palomino J. Perú.

RESPUESTA O REMISIÓN METABÓLICA PARCIAL

Entendemos que la respuesta o remisión parcial representa una persistencia de la enfermedad. En el mundo metabólico de la ^{18}F -FDG PET/CT la reducción de la absorción de FDG en lesiones metastásicas está relacionada con una respuesta parcial. El umbral óptimo

es controvertido y puede variar entre el 15 % y el 30 %, según las recomendaciones de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y PERCIST ⁽²³⁾. Esta medición se puede hacer utilizando SUVmean, normalizado a la superficie del cuerpo, o SUVpeak, normalizado a la masa corporal magra (Figura 3).

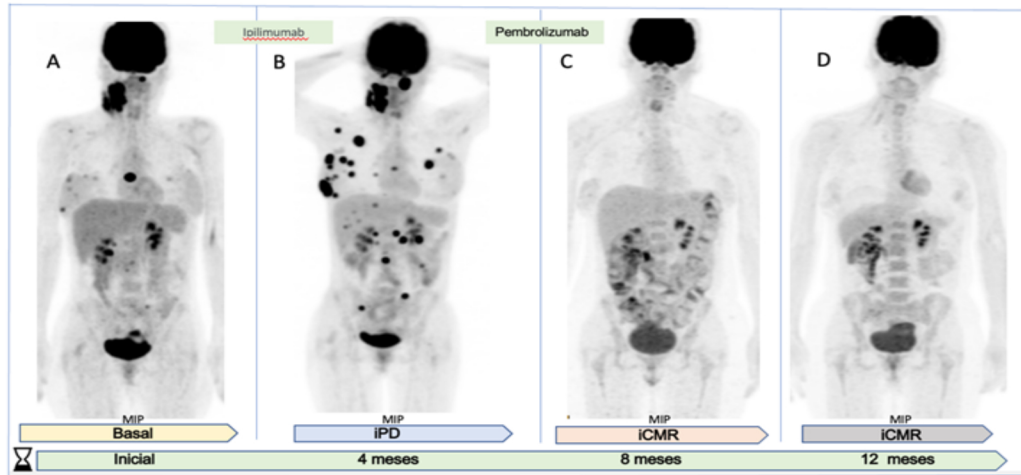


Figura 2. Respuesta completa a la inmunoterapia. Respuesta combinada. cáncer escamo celular (cabeza y cuello) A, FDG PET de proyección de máxima intensidad (MIP) en el momento del diagnóstico muestra lesión con un aumento del metabolismo de alto grado en el cuello y el tórax (flecha). B, FDG PET la imagen pos inmunoterapia con Ipilimumad muestra un aumento del número de lesiones en pulmón derecho, disminuye la actividad metabólica, lesión inicial del tórax y persiste la de cuello. Se concluye como una enfermedad progresiva. *iPD* Se decide cambio de la inmuoterapia a Pembrolizumad C, FDG PET la imagen de un estudio posterior muestra una respuesta inicial completa. *CMR* el cual se mantiene un año después. Fuente Dr. Maldonado A. España.

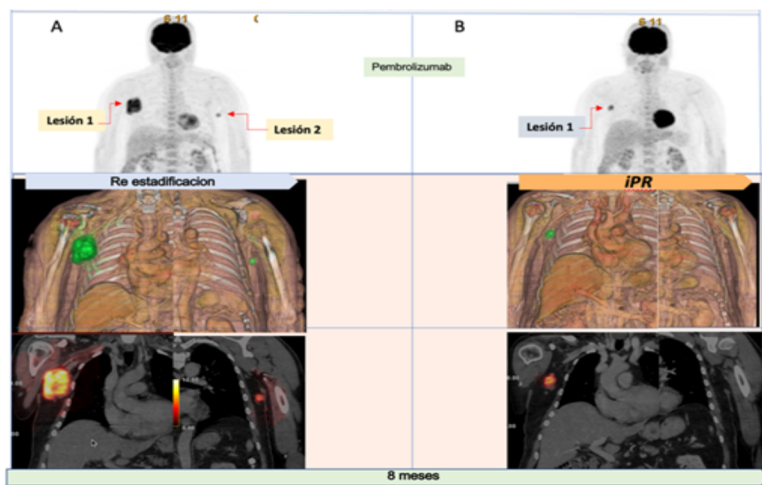


Figura 3. Respuesta parcial. (*iPR*) Melanoma tratado con pembrotizumad A: ^{18}F -FDG PET/CT lesión hipermetabólica de alto grado en región axilar derecha de gran volumen. Segunda lesión hipermetabólica de bajo grado en axila izquierda. B: ^{18}F -FDG PET/CT Lesión uno con menor actividad hipermetabólica de grado leve a moderado 30 % que disminuyó de volumen en un 15 %. Fuente: Maldonado A. España.

Un aumento en el tamaño morfológico de más del 30 % indicaría una enfermedad progresiva de acuerdo con *PERCIST*, independientemente del cambio en la absorción de *FDG*. Esto puede no ser una preocupación durante la primera evaluación de respuesta para los pacientes sometidos a inmunoterapia. Los cambios inflamatorios son una característica común al comienzo de este tratamiento y contribuirían al agrandamiento de la lesión. Curiosamente, según *RECIST*, incluso las lesiones no seleccionadas, como las metástasis óseas, podrían ser medibles con ^{18}F - *FDG* - PET/CT y luego contar para la evaluación de la respuesta, superando una limitación de los criterios anatómicos.

Tenga en cuenta que las respuestas metabólicas completas y parciales pueden ocurrir después de uno o más casos de enfermedad progresiva no confirmada, pero no después de la enfermedad progresiva confirmada.

ENFERMEDAD ESTABLE

Cuando el cáncer no está creciendo.

La enfermedad estable se caracteriza por un aumento o disminución de la carga tumoral que no califica como enfermedad progresiva o respuesta parcial ⁽²⁴⁾. En el contexto de la inmunoterapia, la enfermedad estable se define como un patrón distinto de respuesta a la enfermedad que podría ir seguido de una lenta disminución de la carga tumoral total. Se considera que los pacientes que presentan una enfermedad estable después de la inmunoterapia han recibido un beneficio clínico ⁽¹⁶⁾. Esta enfermedad estable antes de una disminución de la carga tumoral puede retardar el intervalo en el que el sistema inmunitario activa las células T para controlar el tumor ⁽²⁵⁾.

ENFERMEDAD PROGRESIVA

La aparición de nuevas lesiones junto con un aumento de la carga tumoral define la progresión del cáncer en un tiempo determinado. La enfermedad progresiva metabólicamente

hablando se caracteriza por los siguientes parámetros:

- Aumento de la captación de *FDG* (sin considerar el tamaño del tumor) del 25 % al 30 %, según las recomendaciones de *EORTC* y *PERCIST*.
- Aumento visible en la extensión de la captación tumoral de flúor 18 (^{18}F)-*FDG*.
- Aparición de nueva captación de ^{18}F -*FDG* en lesiones metastásicas.

La categoría de progresión de la enfermedad (PD) se divide en dos, dependiendo de si está confirmada o no (iCPD) - (iUPD).

Hay que considerar que una progresión de la enfermedad puede aparecer en cualquier momento cuando evaluamos los resultados terapéuticos. Estas progresiones se están clasificando de acuerdo a su momento de aparición.

En caso de una progresión no confirmada (iUPD), (Figura 4) si se continúa el tratamiento se debe realizar un estudio separado al menos 4 semanas y no más de 8 semanas (salvo que se trate de una enfermedad con pseudoprogresiones frecuentes con ese tratamiento o no haya alternativas de rescate) para confirmar que la enfermedad está progresando, y asignar entonces la categoría iCPD. Si no se confirma la progresión en el siguiente estudio y existe estabilidad iSD o respuesta iCR o iPR, respecto al estudio basal, es necesario una nueva clasificación iUPD respecto al anterior para posteriormente asignar iCPD (Figura 5); es decir, para asignar la categoría iCPD por imagen es necesario que en el control anterior exista iUPD ⁽¹²⁾.

Una lesión con una mayor absorción de ^{18}F - *FDG* o la aparición de una nueva lesión en la primera evaluación de ^{18}F - *FDG* - PET/CT, en 8 semanas después de comenzar el tratamiento se considera una enfermedad en progresión metabólica no confirmada. Por lo tanto, se requiere una segunda evaluación después

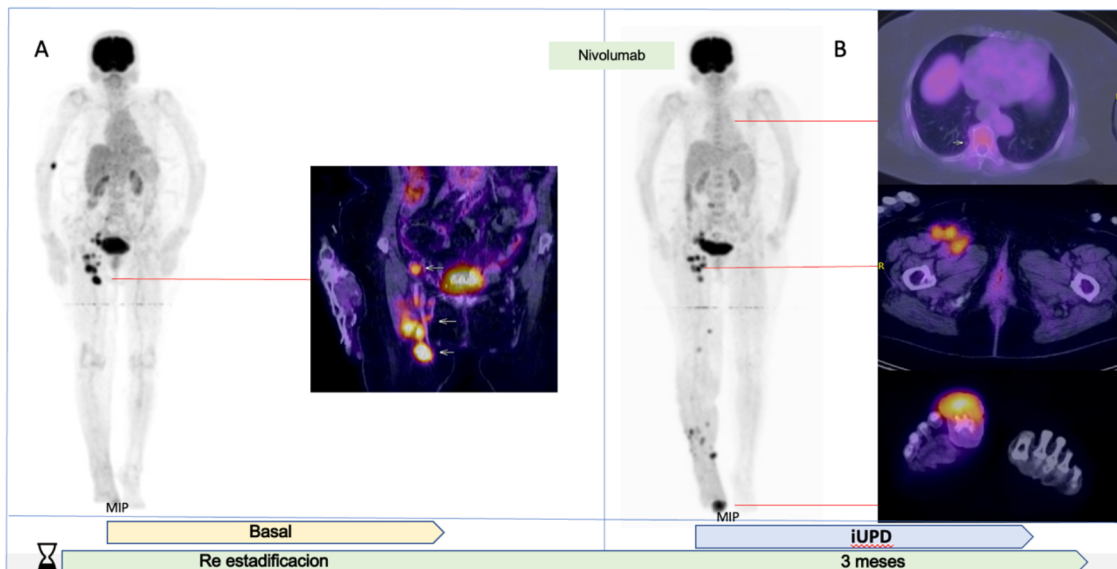


Figura 4. Enfermedad en progresión metabólica no confirmada (iUPD). Melanoma maligno de 1er dedo de pie derecho, tratado con recepción con bordes quirúrgicos comprometidos. A: ^{18}F -FDG PET/CT Re estadiaje: Adenopatías hipermetabólicas en la pelvis a nivel de la íliaca primitiva cadena iliaca externa región inguinal derecha con SUV max hasta de 10,2 mide 3 cm. Inicia tratamiento con Nivolumab desde abril 2022 hasta la fecha. ^{18}F -FDG PET/CT primer control adenopatías hipermetabólicas a nivel de la íliaca común, cadena iliaca externa y múltiples en región inguinal derecha, con SUV max de hasta 8,7 mide 1,8 cm en cadena iliaca externa derecha. Actualmente refiere persistencia de dolor en 1er dedo de pie derecho. Fuente: Dr. Palomino J. Perú.

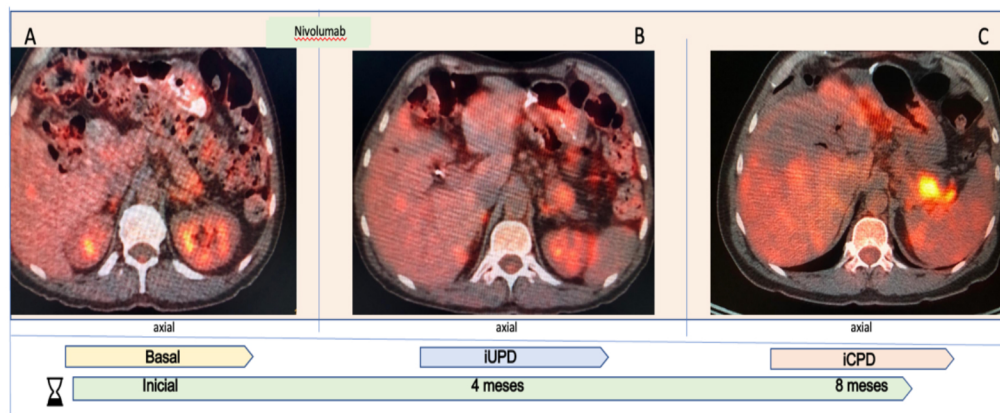


Figura 5. Enfermedad progresiva confirmada por el sistema inmunitario. (iCPD) Melanoma cutáneo pie izq con metastásico a cola del páncreas tratado con Nivolumab, A: ^{18}F -FDG PET/CT, lesión hipermetabólica de moderado grado de captación, a nivel de la cola del páncreas B: ^{18}F -FDG PET/CT Lesión hipermetabólica de moderado grado a nivel de la cola del páncreas el cual presenta aumento de volumen en relación con el estudio anterior Estudio clasificado con patrón enfermedad progresiva inmuno no confirmada. (iUPD) C: ^{18}F -FDG PET/CT. Lesión hipermetabólica de alto grado donde persiste en volumen aumentado el cual confirma la iCPD. Fuente: Martí A. Colombia.

de 4-8 semanas para definir la enfermedad metabólica progresiva confirmada o para observar diferentes respuestas posibles que llevaran a un replanteamiento de los patrones de evaluación.

Aunque es esencial comparar los hallazgos con los del examen anterior, se recomienda la comparación con el estudio de referencia para decidir el patrón actual de respuesta en los estudios de seguimiento después de una enfermedad en progresión metabólica no confirmada ⁽²⁶⁻²⁹⁾.

PATRONES INUSUALES

Después de introducir las ICI como modalidad de tratamiento para los pacientes oncológicos, aparecieron nuevos patrones de respuesta como son, pseudoprogresión e hiperprogresión. Estos nuevos patrones se debieron al mecanismo biológico de la acción farmacológica y se encontró que diferían de los establecidos después de la quimioterapia citotóxica o la radioterapia. A lo largo de los años, se observó que una respuesta funcional a la inmunoterapia suele preceder a una respuesta morfológica; por lo tanto, los criterios morfológicos son inadecuados para la evaluación de estas situaciones que generalmente requieren más tiempo para lograr un efecto clínico final ^(30,31).

PSEUDOPROGRESIÓN

Dado que el crecimiento tumoral o las lesiones tumorales recién detectables generalmente se clasifican como enfermedad progresiva basada en *RECIST*, la pseudoprogresión no se diagnostica correctamente y puede resultar en una interrupción errónea del tratamiento o en una exclusión injustificada de los pacientes de los ensayos clínicos ⁽³²⁾.

La pseudoprogresión la definimos como un aumento irreal de la carga tumoral metabólica que se traduce en un aumento del ¹⁸F - FDG, que oscila entre el 25 % y el 30 %, o la aparición de nuevas lesiones antes de la aparición de una

disminución o estabilidad posterior ^(33,34). Esto se explica por qué ocurre una infiltración de células inmunitarias en el tumor que lleva a un edema e inflamación intracelular y vasogénico, e incluso hemorragia intratumoral debido a las características de la vasculatura del tumor ⁽²⁸⁾.

Todas esas características podrían aparecer en diferentes momentos durante el tratamiento, lo que lleva a un aumento del ¹⁸F- FDG en las imágenes PET, lo que constituye un requisito para el seguimiento con estudios a intervalos para la reevaluación de imágenes después de 4-8 semanas nunca más de 12 semanas; esto corre el riesgo de descompensación hasta el punto de ser incapaz de recibir quimioterapia de rescate ⁽¹²⁾.

Se ha descrito pseudoprogresión en un 2 % al 14 % de los pacientes después del uso de ipilimumab, un agente CTLA-4 ^(35,36), en otros tumores puede estar alrededor del <3 % con el uso de los inhibidores anti-PD-1 nivolumab y pembrolizumab ⁽³³⁾.

¹⁸F - FDG - PET/CT ayuda a diferenciar la pseudoprogresión de la verdadera progresión. Una reducción en el diámetro del tumor podría posponerse hasta cierto punto, en lugar de los cambios en el metabolismo del tumor y los cambios en la viabilidad del tumor. A este respecto, algunos estudios han sugerido el uso de mediciones cuantitativas de índices volumétricos derivados de la PET ¹⁸F - FDG, como el volumen del tumor metabólico (MTV) y glucólisis total de la lesión (TLG).

MTV expresa el volumen total de lesiones tumorales con mayor actividad metabólica, es decir, el volumen de lesiones tumorales con un SUV por encima de un cierto umbral. Por otro lado, TLG estima cuanta glucosa consume la totalidad de las lesiones tumorales presentes en un individuo. Se ha determinado que el MTV y TLG representan las mejores herramientas pronosticas de mediciones metabólicas, ya que reflejan la carga tumoral de manera más fiable ^(37,38).

HIPERPROGRESIÓN

Un término con varias definiciones, que significa una pronunciada aceleración del crecimiento tumoral ⁽³⁹⁾.

Durante la inmunoterapia que se manifiesta con un peor resultado clínico ^(40,41). Un patrón de respuesta nuevo y desafiante independiente del tipo histológico, con un rango de incidencia del 9 % a un 29 % ^(42,43). Que ha sido relacionado principalmente con el uso de agentes anti-PD-1/PD-L1 y anti-CTLA-4.

Se desconoce la fisiopatología subyacente exacta de la hiperprogresión (HPD). Se han propuesto cinco hipótesis principales:

- a. Expansión de las células reguladoras T
- b. Agotamiento de las células T
- c. Modulación de subconjuntos inmunitarios protumorigénicos
- d. Activación de la vía oncogénica
- e. Inflamación aberrante ⁽⁴³⁾.

Factores como la edad (> 65 años) y la aparición de más de dos lesiones metastásicas al inicio de la recurrencia de la enfermedad local regional se han asociado previamente con la hiperprogresión ⁽⁴²⁾.

El clínico siempre debe considerar un cambio en el tratamiento después de la HPD debido a la alta mortalidad y media de supervivencia general de 3-6 meses. No hay criterios de respuesta actuales relacionados con el sistema inmunitario que permitan diferenciar entre la hiperprogresión, la progresión verdadera y la pseudoprogresión dentro de las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Esto hace que una segunda evaluación sea esencial para evitar:

- a. Cese temprano del tratamiento que eventualmente puede proporcionar un beneficio terapéutico.
- b. Mantener a un paciente en un tratamiento ineficaz.

VISIÓN

La ¹⁸F - FDG - PET/CT sigue evolucionando en la evaluación de la respuesta a la terapia ICI. Algunos autores han probado los criterios basados en PET (por ejemplo, *PERCIST* [*imPERCIST*] modificado por inmunoterapia). Se ha descubierto que mejoran el rendimiento discriminatorio y pronóstico de la ¹⁸F - FDG - PET/CT como biomarcador de respuesta ⁽⁴⁴⁾. La semicuantificación es una de las marcas ventajas de la ¹⁸F - FDG - PET/CT, ya que permite una evaluación objetiva y reproducible de la respuesta tumoral.

Se están aplicando nuevos parámetros semicuantitativos, como el volumen metabólico del tumor (MTV) y glucólisis total de la lesión (TLG), con resultados alentadores para diferentes tumores y tratamientos, incluida la terapia con ICI ⁽⁴⁴⁾. Estos cálculos tienen un fuerte poder predictivo para la respuesta al bloqueo de PD-L1, pero también para la expresión tumoral de PD-L1 en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas. Otro enfoque emergente y prometedor es la determinación de la MTV de cuerpo entero como una herramienta para evaluar la carga total de la enfermedad, evitando errores de muestreo y proporcionando una visión general más completa de la extensión de la enfermedad, así como un mejor biomarcador predictivo y pronóstico ⁽⁴⁵⁾.

Recientemente, la marcación de los bloqueadores de puntos de control inmunitario con isótopos PET, como el circonio 89 (^{89m}Zr) y Fluor 18 deoxiglucosa (¹⁸F - FDG), ha abierto un campo prometedor para la obtención de imágenes moleculares en la evaluación de la terapia con ICI. Estas técnicas se basan principalmente en la marcación de anticuerpos contra los antígenos PD-1 o PD-L1. Junto con otras aplicaciones, el uso de anticuerpos marcados en PET se ha denominado *inmunoPET*. Esta tiene el potencial de superar algunas imprecisiones actuales en la

selección de pacientes para el tratamiento con ICI mediante el uso de biomarcadores basados en tejidos relacionados con el muestreo de tejidos, así como permitir la predicción e incluso la evaluación de las respuestas. Además, al evaluar la expresión *in vivo* de antígenos de puntos de control inmunitario en todo el cuerpo, la *immunoPET* permite visualizar la acumulación de marcadores no tumorales, prediciendo potencialmente los efectos adversos derivados de esta acumulación no objetiva^(46,47).

Por último, pero no menos importante, la inteligencia artificial y los enfoques basados en la radiómica han mostrado un gran potencial para gestionar el creciente número de parámetros derivados del PET. Algunos autores han propuesto formas radiómicas multiparamétricas para combinar múltiples parámetros derivados del PET y, por lo tanto, mejorar el poder predictivo y pronóstico de los biomarcadores derivados del PET⁽⁴⁷⁾.

Concluimos en que: es importante definir que los patrones de respuesta y progresión a la inmunoterapia pueden diferir de los observados con otras terapias tradicionalmente conocidas.

En este difícil escenario, la ¹⁸F - FDG - PET/CT permite una evaluación no solo para monitorear la respuesta terapéutica, sino también para la selección, predicción y pronóstico de los pacientes. Esto nos lleva a otro nivel a la hora de interpretar estas imágenes, ya no es solo describir lesiones y definir grados de captación, ahora es necesario comparar, calcular, codificar tanto los valores cuantitativos como los cualitativos y aplicar criterios y patrones establecidos universalmente para así poder tener una verdadera interpretación final que tendrá mayor exactitud de la realidad de estos casos.

Teniendo todo esto en cuenta parece razonable por ahora ser cautos en la interpretación de los informes al referirnos a la respuesta terapéuticas de estas inmunoterapias. Tratar de describir con detalle las modificaciones que han experimentado

las lesiones tumorales con la terapia y utilizar las clasificaciones de las categorías de respuesta como complemento acorde a lo descrito, para que el médico que solicita el estudio pueda incorporar esta información al resto de parámetros clínicos y analíticos y decidir entonces en qué categoría de respuesta se encuentra el paciente.

La continuación del tratamiento más allá de la progresión debe considerarse solo en pacientes cuidadosamente seleccionados cuyas condiciones clínicas hayan mejorado o se hayan estabilizado para aquellos con una enfermedad que progresa rápidamente, y que no hayan experimentado toxicidades graves.

Agradecimientos: Grupo Conceptualizando.

Conflicto de interés: En cuanto al presente trabajo de investigación clínica no ha habido ningún conflicto de interés. Su contenido y finalidad ha sido con fines de divulgación del conocimiento científico.

REFERENCIAS

1. Reyes S, González K, Rodríguez C, Navarrete-M, Salazar A, Villagra A, et al. Actualización general de inmunoterapia en cáncer. Disponible en: URL: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000700970
2. Idikio HA. Human cancer classification: A systems biology-based model integrating morphology, cancer stem cells, proteomics, and genomics. *J Cancer*. 2011;2:107-115.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Review Hallmarks of Cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674.
4. Minda AG, Awel FS, Seifudin KA, Gezahegne MK. Immunotherapy against cancer: A comprehensive review. *J Cancer Res Exp Oncol*. 2016;8(2):15-25.
5. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: The beginning of the end of cancer? *BMC Med*. 2016;14:73.

6. Wang M, Yin B, Wang HY, Wang RF. Current advances in T-cell-based cancer immunotherapy. *Immunotherapy*. 2014;6(12):1265-1278.
7. Lohmueller J, Finn OJ. Current modalities in cancer immunotherapy: Immunomodulatory antibodies, CARs and vaccines. *Pharmacol Ther*. 2017;178:31-47.
8. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017;(541):321-330.
9. Dobosz P, Dzieciatkowski T. The intriguing history of cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:2965.
10. Oliveira LJC, Gongora ABL, Jardim DLF. Spectrum and clinical activity of PD-1/PD-L1 inhibitors: Regulatory approval and under development. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(7):70.
11. Bermejo A. Inhibidores de puntos de control inmunitario en la terapia del cáncer. 2021. Disponible en: URL: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/132557/BERMEJO%20TOSCANO%20ALVARO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
12. Costa L, Queiroz M, Barbosa F, Nuñez R, Zanboni E, Ruiz M, et al. Reassessing patterns of response to immunotherapy with PET: From morphology to metabolism. *RadioGraphics*. 2021;41(1):120-143.
13. Anwar H, Sachpekidis C, Winkler J, Kopp-Schneider A, Haberkorn U, Hassel JC, et al. Absolute number of new lesions on ¹⁸F-FDG PET/CT is more predictive of clinical response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(3):376-383.
14. 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.
15. Hyun JO, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: A simplified guide to PET response criteria in solid tumors 1.0. *Radiology*. 2016;280(2):576-584.
16. Mucientes J, Gutiérrez L. Criterios de respuesta metabólica a la inmunoterapia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2020;39(1):51-56.
17. Aglietta M, Regge D, editores. En: *Imagen de la respuesta tumoral a la terapia*. Milán, Italia: Springer; 2012.
18. Kwak J, Harsha ST, Van den Abbeele A, Koo PJ, Jacene HA. Cancer immunotherapy: Imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events. *RadioGraphics*. 2015;35(2):424-437.
19. Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, Agarwala S, Amatruda T, Bineset S, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(10):588-598.
20. Parghane RV, Basu S. PET/Computed tomography in treatment response assessment in cancer: An overview with emphasis on the evolving role in response evaluation to immunotherapy and radiation therapy. *PET Clin*. 2020;15(1):101-123.
21. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):e143-e152.
22. Prigent K, Aide N. ¹⁸F-Fludeoxyglucose PET/Computed tomography for assessing tumor response to immunotherapy and detecting immune-related side effects: A checklist for the PET reader. *PET Clin*. 2020;15(1):1-10.
23. Pinker K, Riedl C, Weber WA. Evaluating tumor response with FDG PET: Updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(Suppl 1):S55-S66.
24. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber J, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7412-7420.
25. Kwak JJ, Tirumani SH, Van den Abbeele AD, Koo PJ, Jacene HA. Cancer immunotherapy: Imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events. *RadioGraphics*. 2015;35(2):424-437.
26. 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(Suppl 1):S122-S150.
27. Gerwing M, Herrmann K, Helfen A, Schliemann C, Berdel W, Eisenblätter M, et al. The beginning of the end for conventional RECIST: Novel therapies require novel imaging approaches. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(7):442-458.
28. Litière S, Collette S, de Vries EGE, Seymour L, Bogaerts J. RECIST: Learning from the past to build the future. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(3):187-192.

29. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3541-3543.
30. Solinas C, Porcu M, Hlavata Z, De Silva P, Puzzoni M, Willard-Gallo K, et al. Critical features and challenges associated with imaging in patients undergoing cancer immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;120:13-21.
31. Unterrainer M, Ruzicka M, Fabritius MP, Mittlmeier L, Winkelmann M, Rübenthaler J, et al. PET/CT imaging for tumour response assessment to immunotherapy: Current status and future directions. *Eur Radiol Exp.* 2020;4(1):63.
32. Aide N, Hicks RJ, Le Tourneau C, Lheureux S, Fanti S, Lopci E. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy: Report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(1):238-250.
33. Carter BW, Bhosale PR, Yang WT. Immunotherapy and the role of imaging. *Cancer.* 2018;124(14):2906-2922.
34. Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, Calabrò L, Carlucci D, Miracco C, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: Clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58(8):1297-1306.
35. Sachpekidis C, Anwar H, Winkler J, Kopp-Schneider A, Larribere L, Uwe Haberkorn U, et al. The role of interim 18F-FDG PET/CT in prediction of response to ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(8):1289-1296.
36. Kaira K, Higuchi T, Naruse I, Arisaka Y, Tokue A, Altan B, et al. Metabolic activity by 18F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(1):56-66.
37. Im H-J, Pak K, Cheon GJ, Kang K, Kim SJ, Kim I, et al. Prognostic value of volumetric parameters of ¹⁸F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(2):241-251.
38. Frelaut M, Le Tourneau C, Borcoman E. Hyperprogression under immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2674.
39. Soria F, Beleni AI, D'Andrea D, Resch I, Gust K, Gontero P, et al. Pseudoprogression and hyperprogression during immune checkpoint inhibitor therapy for urothelial and kidney cancer. *World J Urol.* 2018;36(11):1703-1709.
40. Castello A, Rossi S, Mazziotti E, Toschi L, Lopci E. Hyperprogressive disease in patients with non-small cell lung cancer treated with checkpoint inhibitors: The role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2020;61(6):821-826.
41. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res.* 2017;23(8):1920-1928.
42. Champiat S, Ferrara R, Massard C, Besse B, Marabelle A, Soria J, et al. Hyperprogressive disease: Recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(12):748-762.
43. Ito K, Teng R, Schöder H, Humm J, Ni A, Michaud L, et al. 18F-FDG PET/CT for Monitoring of Ipilimumab Therapy in Patients with Metastatic Melanoma. *J Nucl Med.* 2019;60(3):335-341.
44. Wei H, Jiang H, Song B. Role of medical imaging for immune checkpoint blockade therapy: From response assessment to prognosis prediction. *Cancer Med.* 2019;8(12):5399-5413.
45. Bensch F, van der Veen EL, Lub-de Hooge MN, Jorritsma-Smit A, Boellaard R, Kok I, et al. ⁸⁹Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. *Nat Med.* 2018;24(12):1852-1858.
46. Niemeijer AN, Leung D, Huisman MC, Bahce I, Hoekstra OS, van Dongen, et al. Whole body PD-1 and PD-L1 positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Nat Commun.* 2018;9(1):4664.
47. Mu W, Tunali I, Gray JE, Qi J, Schabath MB, Gillies RJ. Radiomics of 18F-FDG PET/CT images predicts clinical benefit of advanced NSCLC patients to checkpoint blockade immunotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(5):1168-1182.