

NOTA CLÍNICA

Radionecrosis versus progresión de la enfermedad en metástasis cerebrales: valor del ^{18}F -DOPA PET/TC/RM

J. Hernández Pinzón^a, D. Mena^b, M. Aguilar^c, F. Biafore^d, G. Recondo^e y M. Bastianello^{b,*}

^a Departamento de Imágenes, Centro de Educación Médica e Investigaciones clínicas (CEMIC), Buenos Aires, Argentina

^b Departamento de Imágenes-Sección Imágenes Moleculares y Terapias Metabólicas, Centro de Educación Médica e Investigaciones clínicas (CEMIC), Buenos Aires, Argentina

^c Departamento de Imágenes-Sección de Neurorradiología, Centro de Educación Médica e Investigaciones clínicas (CEMIC), Buenos Aires, Argentina

^d Escuela de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de San Martín, Buenos Aires, Argentina

^e Departamento de Oncología, Centro de Educación Médica e Investigaciones clínicas (CEMIC), Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de enero de 2016

Aceptado el 9 de marzo de 2016

On-line el xxx

Palabras clave:

Metástasis

Melanoma

Radionecrosis

3,4-dihidroxi-6- ^{18}F -fluoro-L-fenilalanina,

Tomografía por Emisión de Positrones

Resonancia magnética

R E S U M E N

La utilización del ^{18}F -DOPA PET/TC junto a la superposición con imágenes de resonancia magnética y el empleo de métodos de análisis visual y semicuantitativo permitió diferenciar entre las alteraciones posradiocirugía vs. sospecha de progresión de la enfermedad en un paciente con metástasis cerebrales de melanoma, permitiendo tomar una conducta quirúrgica correcta precozmente.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

Radionecrosis versus disease progression in brain metastasis. Value of ^{18}F -DOPA PET/CT/MRI

A B S T R A C T

The use of ^{18}F -DOPA PET/CT with magnetic resonance imaging fusion and the use of visual methods and quantitative analysis helps to differentiate between changes post-radiosurgery vs. suspicion of disease progression in a patient with brain metastases from melanoma, thus facilitating taking early surgical action.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and SEMNIM. All rights reserved.

Keywords:

Metastasis

Melanoma

Radiation Necrosis

Fluorine-18L-3, 4 hydroxyphenylalanine,

Positron Emission Tomography

Magnetic Resonance Imaging

Introducción

Aproximadamente, del 5 al 20% de los pacientes con melanoma presentan metástasis cerebrales: esta morbilidad tiene un pronóstico pobre con una sobrevida media 2-5 meses¹.

Determinados grupos histológicos tumorales, entre ellos los tumores neuroendocrinos y cerebrales, tienen desregulación en el transporte de aminoácidos y, por lo tanto, presentan sobreexpresión en la síntesis de proteínas como marcadores de crecimiento y viabilidad tumoral². En los últimos años la ^{18}F -DOPA ha sido propuesta para la caracterización de las lesiones cerebrales primarias y secundarias por su alta concentración en células tumorales y baja concentración en el tejido cerebral normal (a excepción de los ganglios basales)³.

El uso de la ^{18}F -DOPA tuvo sus primeros pasos en pacientes con enfermedad de Parkinson, extendiéndose recientemente a

aplicaciones tumorales⁴. Su fundamento se basa en que la ^{18}F -DOPA es un radiotrazador análogo de la L-DOPA. La L-DOPA ingresa a las células de la vía nigroestriada a través del sistema transportador de aminoácidos, para posteriormente ser transformada en dopamina por la acción de la L-DOPA descarboxilasa⁴.

Al referirnos a la valoración de lesiones tumorales en el sistema nervioso central, el corregistro y superposición de las imágenes PET y de resonancia magnética (RM) aporta no solo la caracterización morfológica de las lesiones, sino que permite segmentar y cuantificar dichas lesiones mediante herramientas de software específicas, mejorando la sensibilidad y especificidad del método⁵.

Presentamos el caso de un paciente con metástasis cerebrales de melanoma tratadas previamente con radiocirugía y una dificultosa caracterización de las lesiones por métodos de imagen convencional (RM).

Caso clínico

Paciente de 70 años de edad, sin antecedentes de interés, con diagnóstico de melanoma en estadio IV (metástasis pulmonar única

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.bastianello@hotmail.com (M. Bastianello).

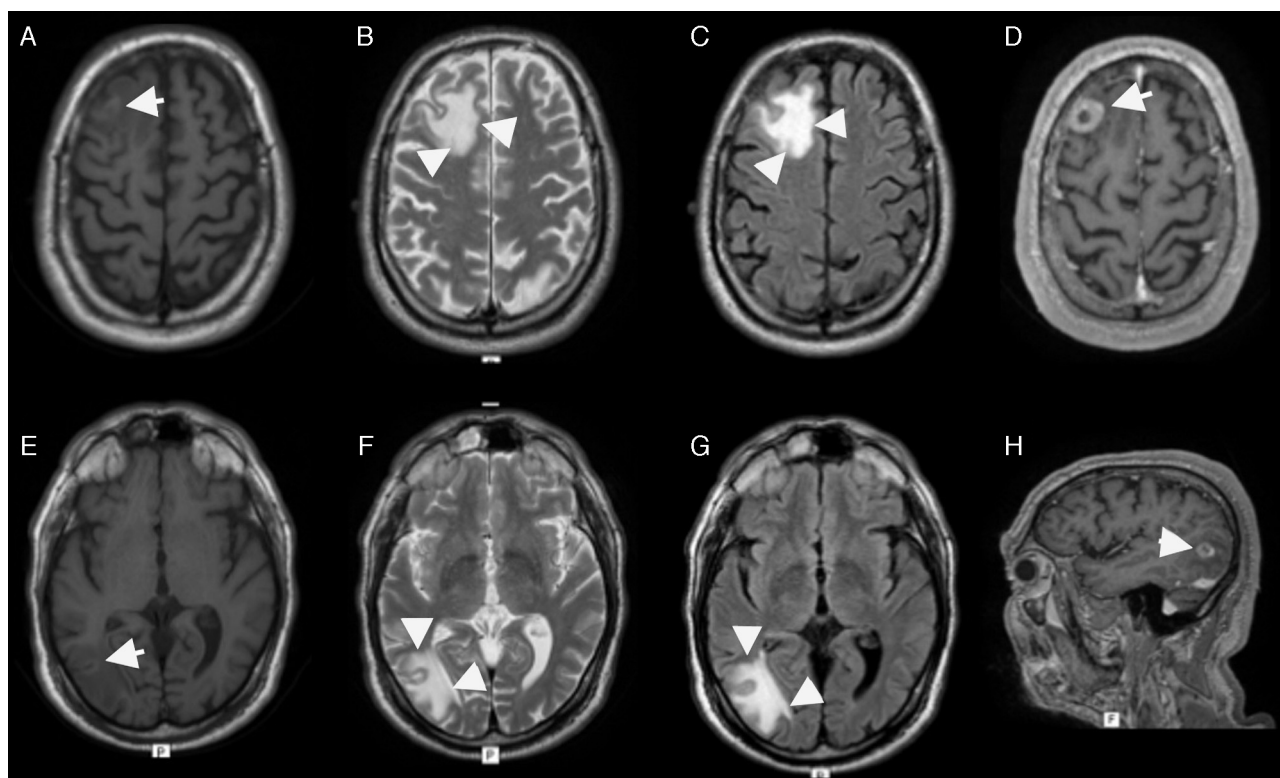


Figura 1. Se observan 2 lesiones parenquimatosas, una frontal y otra occipital derechas (flechas en A, D, E y H). Las lesiones son ligeramente hiperintensas en T1 (A y E), hiperintensas en T2 (B y F), así como en FLAIR (C y G), mostrando realce anular tras la inyección de gadolinio (D y H). Nótese el edema del parénquima perilesional (puntas de flecha en B, C, F, G).

reseca exitosamente 12 meses antes). Presenta recaída a nivel del parénquima cerebral, evidenciándose 2 lesiones en la región frontal y temporal derechas, las cuales fueron tratadas mediante radiocirugía («gamma knife»).

En los controles de RM y espectroscopia realizados a los 5 y 6 meses se observa aumento de tamaño de las lesiones, sin poder diferenciar de modo concluyente entre progresión de la enfermedad (PE) vs. radionecrosis (RN) (fig. 1). Por este motivo, se plantea la realización del estudio ^{18}F -DOPA PET/TC/RM. Las imágenes moleculares se adquirieron en un equipo PET/TC Philips Gemini 64 TF (Philips Medical Systems, OH, EUA). Se administró al paciente 150 mg de carbidopa 60 min antes de la inyección de 186,1 MBq (1,85 MBq/kg) del radiotrazador y se adquirieron imágenes estáticas a los 60 min postinyección. Se adquirió además una secuencia cerebral volumétrica (T1) en un equipo RM Philips Achieva de 1,5 T (Philips Medical Systems, Países Bajos).

Utilizando el software PNEURO 3.6[®] las imágenes PET (corregidas por atenuación) fueron corregistradas al espacio de las imágenes RM del paciente (fig. 2). El volumen RM fue normalizado espacialmente al atlas de Hammers⁶, permitiendo segmentar automáticamente las estructuras de interés (neocórtex izquierdo y derecho) y presentar los resultados en el espacio del paciente (fig. 3). De las estructuras segmentadas en las imágenes PET/RM, se obtuvo el volumen anatómico, así como la información funcional (p. ej., el SUV). Se generaron manualmente regiones de interés (ROI) abarcando la lesión frontal y occipital en las imágenes PET con el fin de obtener los valores máximos de captación en cada caso ($\text{SUVL}_{\text{máx}}$). Las ROI generadas se trasladaron a los respectivos sectores contralaterales de ambas lesiones para obtener la captación máxima de fondo ($\text{Bkgr}_{\text{máx}}$) en cada caso. A partir de los resultados obtenidos por Cicone et al.⁷ se realizaron los siguientes análisis cuantitativos de las lesiones, como se indica en la tabla 1:

Tabla 1
Índices relativos de captación de las lesiones

Lesión	$\text{SUVL}_{\text{máx}}/\text{Bkgr}_{\text{máx}}$	$\text{SUVL}_{\text{máx}}/\text{Ne}_{\text{máx}}$
Frontal	2,70	1,21
Occipital	2,72	1,28

1. La relación de las captaciones máximas de cada lesión respecto al máximo de captación en su correspondiente región contralateral ($\text{SUVL}_{\text{máx}}/\text{Bkgr}_{\text{máx}}$) supera en ambos casos el valor de corte dado por Cicone et al. (1,59) para diferenciar PE de RN.
2. De manera análoga, la relación numérica de la captación máxima de ambas lesiones y la correspondiente al neocórtex total ($\text{SUVL}_{\text{máx}}/\text{Ne}_{\text{máx}}$) supera en ambos casos el valor de corte (0,75) establecido en el estudio citado.

El análisis cuantitativo indica PE; ante estos hallazgos, se decide resección quirúrgica de las lesiones, cuyo análisis histopatológico fue compatible con progresión de metástasis cerebrales.

Discusión

La diferenciación radiológica entre PE y RN representa un reto diagnóstico, ya que estas 2 entidades presentan síntomas y características imagenológicas comunes por RM morfológica (alta señal en T2 y FLAIR, el realce con el contraste por vía intravenosa y el edema perilesional entre otras)⁷ y funcional (difusión [DWI], ADC, espectroscopia y perfusión).

En los casos de RN evaluados con DWI, la señal de la lesión suele ser brillante, al igual que en las lesiones tumorales, aunque con ADC de mayor valor que en estas. A su vez, la espectroscopia demostrará disminución variable en la relación NAA/creatina en

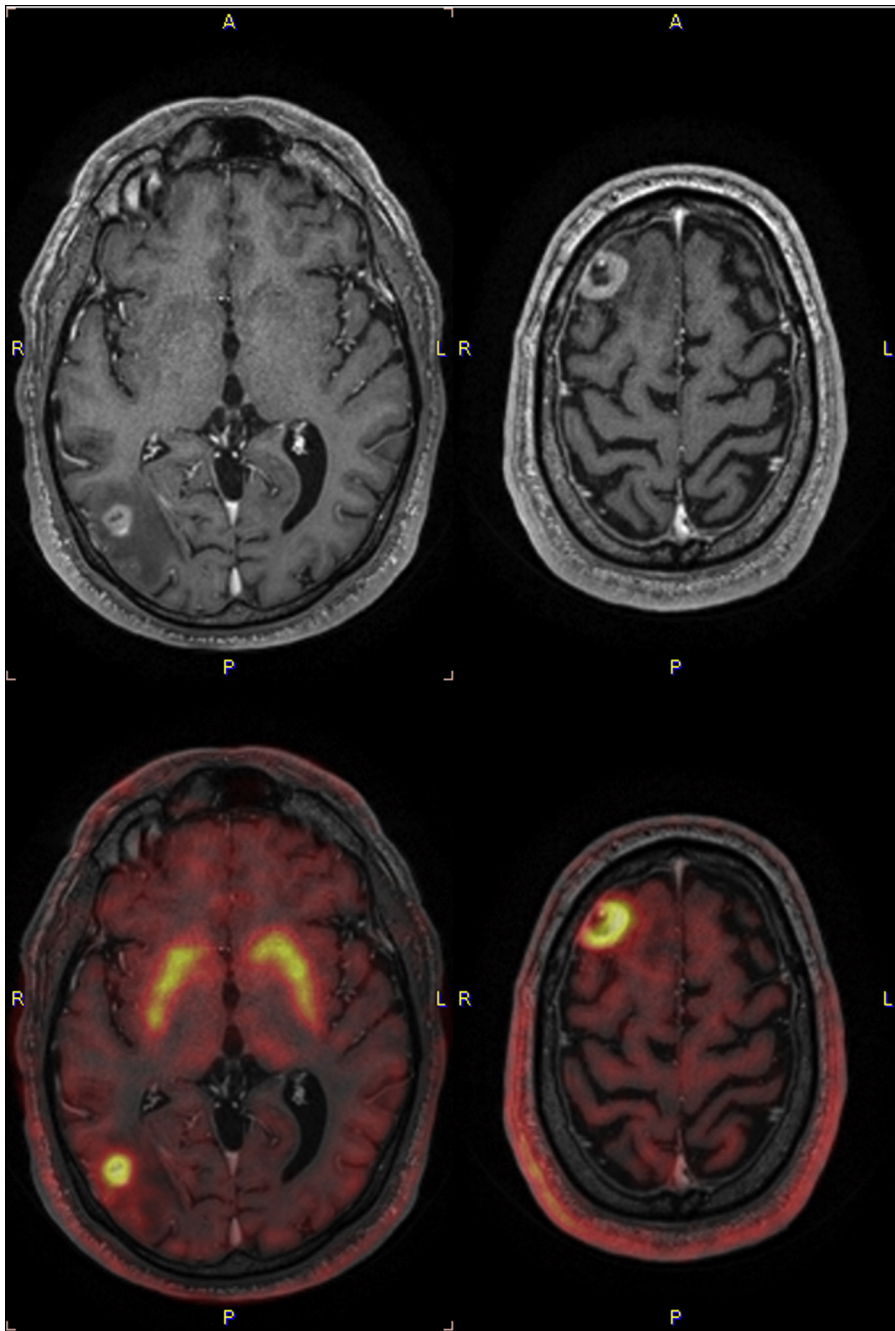


Figura 2. RM y superposición de PET/RM. Se observa aumento de concentración del radiotrazador ($SUV_{m\acute{a}x} = 5,2$) a nivel frontal. Lesión de similares características se reconoce en localización córtico-subcortical occipital derecho ($SUV_{m\acute{a}x} = 5,7$).

ambas entidades, siendo característico el aumento de la relación colina/creatina y la presencia de lípidos en los casos de PE⁸.

La evaluación por técnicas de perfusión cerebral en RM evidenciará un incremento del volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) como expresión de hiperperfusión de la lesión cuando corresponda a un caso de PE, mientras que dicha variable suele estar disminuida en la RN⁸.

En este contexto, el ¹⁸F-DOPA PET/TC y la fusión con RM ha demostrado una mayor exactitud diagnóstica para diferenciar entre RN y PE, con un área bajo la curva (AUC) en el análisis de las curvas de rendimiento diagnóstico (ROC) de 0,924 para el índice $SUVL_{m\acute{a}x}/Bkgr_{m\acute{a}x}$ v/s 0,808 para el (rCBV)⁷.

El uso de ¹⁸F-DOPA PET/TC fue propuesto como biomarcador en melanoma⁴, ya que hay un aumento en la actividad de la

descarboxilasa de L-DOPA que se traduce en una elevada captación de ¹⁸F-DOPA⁹. Otros autores han demostrado la utilidad de este trazador en oncología, entre ellos Lizarraga et al.¹, que estudiaron una serie de 32 pacientes y por medio de análisis de las curvas ROC establecieron una sensibilidad del 81,3% y una especificidad del 84,3% para el análisis visual cualitativo (captación de la lesión igual o mayor que la captación del estriado). Además, realizaron un análisis de sobrevida libre de enfermedad usando el método de Kaplan-Meier, encontrando que el tiempo medio de progresión fue 4,6 veces mayor para lesiones con ¹⁸F-DOPA PET/TC negativos en comparación con los pacientes que tenían lesiones captantes (76,5 vs. 16,7 meses, $p < 0,001$), lo que permite al ¹⁸F-DOPA PET/TC ser un apoyo en el pronóstico de la enfermedad.

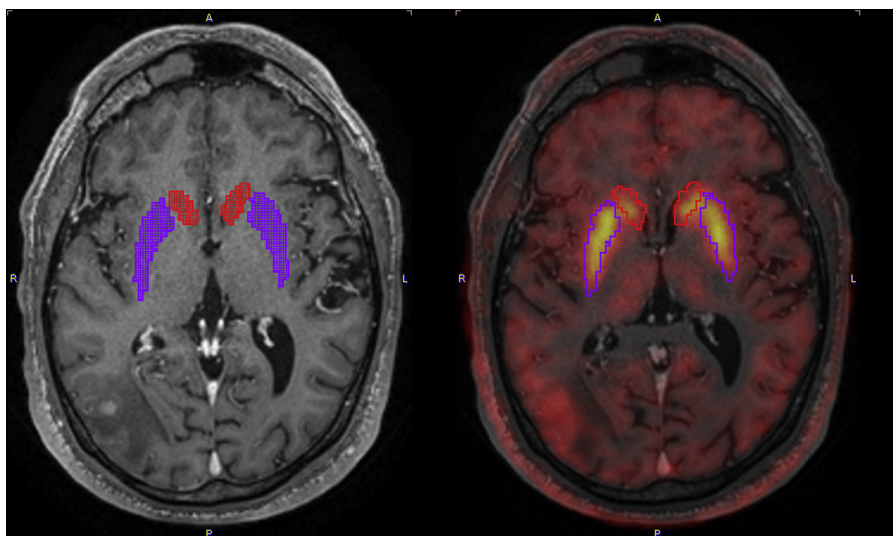


Figura 3. Segmentación del neostriado izquierdo y derecho.

Por otro lado, Ciccone reportó el análisis de 42 pacientes, 4 de ellos con metástasis de melanoma. Este grupo comparó las relaciones de valores medios y máximos de SUV de las lesiones con sus correspondientes áreas contralaterales y con el neostriado de cada paciente. Los resultados reportaron que la relación de la captación máxima de la lesión y la captación máxima del tejido normal contralateral ($SUV_{L_{m\acute{a}x}}/Bkgr_{m\acute{a}x}$) es el índice semicuantitativo con mejor rendimiento para establecer la diferenciación entre PE y RN. Utilizando un valor de corte de 1,59 para dicho índice, se obtienen una sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica del 90, el 92,3 y el 91,3%, respectivamente. De manera análoga, la utilización de la relación de la captación máxima de la lesión y el correspondiente al neostriado total ($SUV_{L_{m\acute{a}x}}/NE_{m\acute{a}x}$) arrojó valores de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica del 85, el 73 y el 78,2%, respectivamente. En términos generales, ambos índices demostraron poseer una mayor validez diagnóstica que los obtenidos a través de la cuantificación del volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) por RM (86,7, 68,2 y 75,6%)⁷. De la totalidad de las lesiones estudiadas, 2 presentaban RN, cuyo análisis cuantitativo determinó 1,58 y 1,25 de $SUV_{L_{m\acute{a}x}}/Bkgr_{m\acute{a}x}$, en tanto que las otras 2 que tenían PE presentaban un $SUV_{L_{m\acute{a}x}}/Bkgr_{m\acute{a}x}$ de 1,6 y 3,29⁷.

Se ha reportado el uso de varios radiofármacos diferentes de la ¹⁸F-DOPA en el estudio de metástasis cerebrales, entre ellos ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-colina, ¹¹C-colina, ¹¹C-metionina, ¹⁸F-fluorotimidina (¹⁸F-FLT), ¹⁸F-fluoroetilrosina (¹⁸F-FET), ¹⁸F-fluoromisonidazole (¹⁸F-MISO) y ¹⁸F-fluoro-3,4-dihidroxifenilalanina (¹⁸F-DOPA). De todos los trazadores anteriormente mencionados, los marcados con ¹¹C, debido a la corta vida media del radioisótopo (20 min), tienen uso limitado a centros con ciclotrón propio². Por otro lado, ¹⁸F-FLT, ¹⁸F-FET y ¹⁸F-MISO en el momento actual no están autorizados para su uso clínico en Argentina. La ¹⁸F-colina, que es un radiotrazador disponible localmente, no fue considerado debido a que no existen ensayos clínicos que soporten su utilidad en la patología específica del caso presentado¹⁰. Finalmente, la ¹⁸F-FDG, adicional a la alta captación fisiológica en parénquima cerebral, presenta una alta acumulación en macrófagos, los cuales son un mediador inflamatorio común de la RN, disminuyendo su utilidad⁴. Presenta sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 61, el 43, el 78 y el 25%, respectivamente, en comparación con la ¹⁸F DOPA que reporta una sensibilidad, una

especificidad, un valor predictivo positivo y un valor predictivo negativo del 96, el 43, el 85 y el 75%, respectivamente, según lo reportado por Chen et al.³.

Conclusión

En el caso expuesto, la ¹⁸F-DOPA PET/TC/RM mostró ser una herramienta útil en la diferenciación de RN vs. PE.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lizarraga KJ, Allen-Auerbach M, Czernin J, DeSalles AAF, Yong WH, Phelps ME, et al. ¹⁸F-FDOPA PET for differentiating recurrent or progressive brain metastatic tumors from late or delayed radiation injury after radiation treatment. *J Nucl Med*. 2014;55:30–6.
2. Calabria F, Cascini GL. Current status of ¹⁸F-DOPA PET imaging in the detection of brain tumor recurrence. *Hell J Nucl Med*. 2015;18:152–6.
3. Chen W, Silverman DH, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. ¹⁸F-DOPA PET imaging of brain tumors: Comparison study with ¹⁸F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med*. 2006;47:904–11.
4. Seibyl JP, Chen W, Silverman DHS. 3,4-Dihydroxy-6-[¹⁸F]-fluoro-l-phenylalanine positron emission tomography in patients with central motor disorders and in evaluation of brain and other tumors. *Semin Nucl Med*. 2007;37:440–50.
5. Struck AF, Hall LT, Kusmirek JE, Gallagher CL, Floberg JM, Jaskowiak CJ, et al. ¹⁸F-DOPA PET with and without MRI fusion, a receiver operator characteristics comparison. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;2:475.
6. Hammers A, Allom R, Koepp MJ, Free SL, Myers R, Lemieux L, et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp*. 2003;19:224–47.
7. Ciccone F, Minniti G, Romano A, Papa A, Scaringi C, Tavanti F. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:103–11.
8. Shah R, Vattath S, Jacob R, Manzil FFP, O'Malley JP, Borghei P, et al. Radiation necrosis in the brain: Imaging features and differentiation from tumor recurrence. *RadioGraphics*. 2012;32:1343–59.
9. Caroli P, Nanni C, Rubello D, Alavi A, Fanti S. Non-FDG PET in the practice of oncology. *Indian J Cancer*. 2010;47:120.
10. ¹⁸F-Fluorocholine (¹⁸F-FCho) to distinguish necrosis from recurrence in brain metastases—No study results posted-ClinicalTrials.gov [Internet] [consultado 16 Feb 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02037945>