

PET dinámico con ^{18}F -FDG en la valoración de pacientes con epilepsia refractaria. Impacto del análisis cinético.

Autores:

ANDRES DAMIAN¹; ALVARO GOMEZ²; PATRICIA BRAGA³; ALICIA BOGACZ³; MARIANA LEGNANI³; MARIA PAGES³; LAURA CRISTINO³; PABLO DUARTE¹; ALICIA FERNANDEZ²; RODOLFO FERRANDO¹

Instituciones participantes

1. CENTRO URUGUAYO DE IMAGENOLOGÍA MOLECULAR - CUDIM, MONTEVIDEO - URUGUAI; 2. INSTITUTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA, FACULTAD DE INGENIERÍA, UDELAR, MONTEVIDEO - URUGUAI; 3. INSTITUTO DE NEUROLOGÍA, HOSPITAL DE CLÍNICAS, UDELAR, MONTEVIDEO - URUGUAI.

Resumen (150 palabras)

Si bien el PET con FDG tiene un rol establecido en la valoración de pacientes con epilepsia refractaria (ER), el aporte adicional de la cuantificación de estudios dinámicos todavía no ha sido explorado cabalmente. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el rendimiento del análisis cinético del PET dinámico con ^{18}F -FDG para identificar asimetrías metabólicas en la zona epileptógena (ZE). Se estudiaron ocho pacientes mediante PET dinámico utilizando tres estrategias de cuantificación: área bajo la curva (AUC) del estudio completo (60 minutos), AUC de los minutos 40-60 y análisis cinético por el método de Patlak. Los índices de asimetría obtenidos fueron de 9.9 ± 5.1 , 11.3 ± 6.2 y 19.8 ± 13.5 respectivamente ($p=0.01$). La cuantificación mediante Patlak mostró mayores índices de asimetría en comparación con la AUC del estudio completo ($p<0.05$). El PET dinámico con análisis cinético mediante Patlak puede aportar información diagnóstica adicional para la localización de la ZE en pacientes con ER.

Palabras clave: Epilepsia, PET, FDG, cirugía de epilepsia

Resumen en inglés

Even though FDG PET has an established role in the evaluation of patients with epilepsy refractory to pharmacological treatment, the impact of quantification of dynamic studies has not yet been fully explored. The objective of the present work was to compare the performance of the kinetic analysis of the dynamic ^{18}F -FDG PET study with the usual quantification strategies for the identification of the characteristic asymmetry of the epileptogenic zone. Eight patients were studied by 60-minute dynamic PET, using different quantification strategies. Significant differences were found between the different strategies. The quantification by Patlak showed higher rates of asymmetry compared to the area under the total curve of the dynamic study. The present findings constitute an important input for the potential development of tools that contribute to the localization of the epileptogenic zone in patients with refractory epilepsy.

Keyword: Epilepsy, PET, FDG, epilepsy surgery

Introducción:

La epilepsia es la más frecuente de las enfermedades neurológicas mayores. Su incidencia aproximada en niños es de 50-100 casos por 100.000 habitantes por año. Presenta una mortalidad tres veces mayor a la esperada para la edad y el género, la mayor parte relacionada con las crisis (Burneo, Tellez-Zenteno, & Wiebe, 2005; Mountz, Patterson, & Tamber, 2017). Su tratamiento es esencialmente médico, en general de buen pronóstico. Sin embargo, aproximadamente 25-30% de los pacientes no logra un control prolongado de las crisis con la medicación antiepiléptica existente. La cirugía con resección del foco epileptógeno puede ser una alternativa válida en estos pacientes, con eficacias reportadas de hasta 60%. La probabilidad más alta de control de las crisis luego de la cirugía se da en los pacientes con foco epileptógeno precisamente identificado, con localización en áreas no elocuentes que faciliten su resección.

El PET con ^{18}F -FDG es una técnica que ha probado ser útil para la lateralización y localización del foco epileptógeno. Se ha demostrado utilidad para la localización del foco epileptógeno en epilepsia del lóbulo temporal (ELT) y frontal, así como en otras localizaciones. Si bien las sensibilidades reportadas son variables, la mayor parte de los estudios mostraron que más del 80% de los pacientes con ELT evidenciaron anomalías en el PET/CT con ^{18}F -FDG (Theodore, 2017).

Las estrategias habituales de análisis de los estudios PET con ^{18}F -FDG se limitan a la utilización de herramientas semicuantitativas que no aprovechan cabalmente el potencial cuantitativo de la técnica (Schöll et al. 2014). Todavía no existen trabajos que evalúen el análisis dinámico de los estudios PET de metabolismo cerebral en pacientes con epilepsia refractaria (ER).

El objetivo del presente trabajo fue comparar el rendimiento del análisis cinético del estudio PET dinámico con ^{18}F -FDG con las estrategias de cuantificación usuales para la identificación de las asimetrías metabólicas características de la zona epileptógena (ZE).

Metodología

Se estudiaron prospectivamente ocho pacientes (23-52 años, 4 mujeres) mediante PET/CT dinámico de 60 minutos de duración luego de la administración intravenosa de 208 ± 47 MBq de ^{18}F -FDG en una cámara GE Discovery 690. La ZE fue definida por consenso en el Programa de Cirugía de Epilepsia del Hospital de Clínicas. Seis casos correspondieron a ELT y dos casos a epilepsias extratemporales (un paciente con epilepsia del lóbulo frontal y uno con epilepsia del lóbulo parietal). La tabla 1 resume los datos de los pacientes.

Paciente	Sexo	Edad	ZE	RM	EEG
1	M	28	Temporal derecha	Normal	F, T y P derecho
2	F	28	Frontal derecha	Normal	F derecho
3	F	20	Temporal derecha	Normal	F bilateral y F izq
4	M	52	Temporal izquierda	ETM izquierda	T izquierdo
5	M	23	Parietal izquierda (PET)	Normal	Normal
6	F	33	Temporal derecha	ETM derecha	FT derecho
7	M	44	Temporal derecha	ETM derecha	T derecho
8	M	27	Temporal izquierda	Normal	T izquierdo

Tabla 1. Resumen de los datos clínicos de los pacientes.

Para la adquisición de los estudios PET los pacientes fueron posicionados en la cámara PET/CT. Se realizó en primera instancia una tomografía computada de baja dosis de radiación para corrección de atenuación. Se inyectaron por vía endovenosa 3 MBq/Kg de ^{18}F -FDG y simultáneamente se procedió a la adquisición de un estudio dinámico durante 60 minutos con 24 *frames* (4x30 s, 9x60 s, 3x180 s y 8x300 s). Se realizó registro electroencefalográfico simultáneo durante todo el estudio PET. Las imágenes fueron reconstruidas por algoritmos iterativos (OSEM VUEPOINT, 2 iteraciones, 24 subsets, Matriz 128 x 128, filtro del eje Z estándar, post filtrado 2,1, diámetro 25).

Para la cuantificación de las imágenes se trazaron volúmenes de interés (VOIs) en la topografía de la ZE definida previamente para cada paciente. Se aplicaron tres métodos de análisis a las imágenes: la cuantificación del área bajo la curva del PET dinámico completo (AUC 0-60), AUC de los minutos 40-60 postinyección (AUC 40-60) y análisis cinético por el método de Patlak. Para el análisis de Patlak se utilizaron herramientas propias implementadas en el software 3D Slicer, con estimación de la función de entrada a partir de las imágenes dinámicas siguiendo una rutina reportada previamente (Bertran et al. 2015). Brevemente, la función de entrada se estima segmentando los componentes vasculares en la imagen y aplicando una corrección de volumen parcial. Posteriormente se aplica el modelo compartimental de Patlak y se obtienen imágenes paramétricas del valor de K_i . Se determinó el índice de asimetría en los VOIs correspondientes a la ZE en comparación con la región

simétrica contralateral en todos los casos ($2 \times [(ipsilateral - contralateral)/(ipsilateral + contralateral)] \times 100$). Se compararon las tres estrategias mediante ANOVA de rangos para medidas repetidas (Friedman) con test de Tukey para la comparación pareada de los grupos, considerando significativa una $p < 0.05$.

Resultados

Los índices de asimetría obtenidos fueron de 9.9 ± 5.1 , 11.3 ± 6.2 y 19.8 ± 13.5 para AUC 0-60, AUC 40-60 y Patlak respectivamente (media \pm DE). Se evidenció una diferencia significativa entre las distintas estrategias de cuantificación ($p = 0.01$). En la comparación pareada se observó diferencia significativa entre AUC 0-60 y Patlak ($p < 0.05$, Figura 1), con mayor rendimiento de esta última para evidenciar la asimetría característica de la ZE.

En la figura 2 se muestra un paciente representativo con las imágenes obtenidas a partir de la suma total de los 60 minutos de adquisición, la suma de los últimos 20 minutos de adquisición (típicamente utilizados para los estudios clínicos) y las imágenes paramétricas de Ki obtenidas a partir del análisis de Patlak.

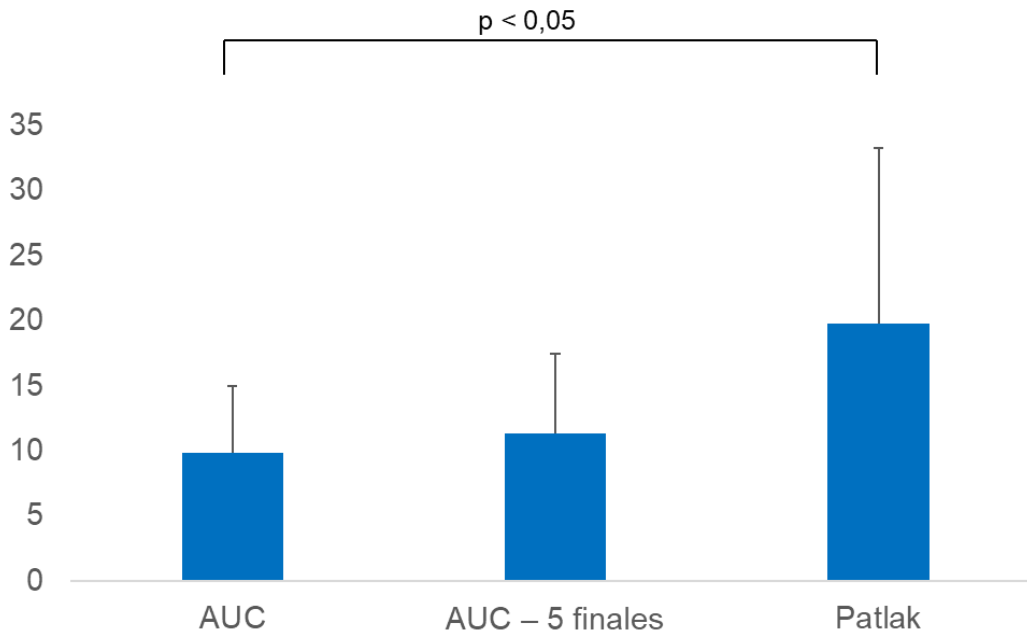


Figura 1. Índices de asimetría obtenidos con las diferentes estrategias de cuantificación. Se evidenció una diferencia significativa entre los grupos ($p=0.01$). La comparación pareada post-hoc mostró diferencia entre el grupo AUC 0-60 y Patlak ($p<0.05$).

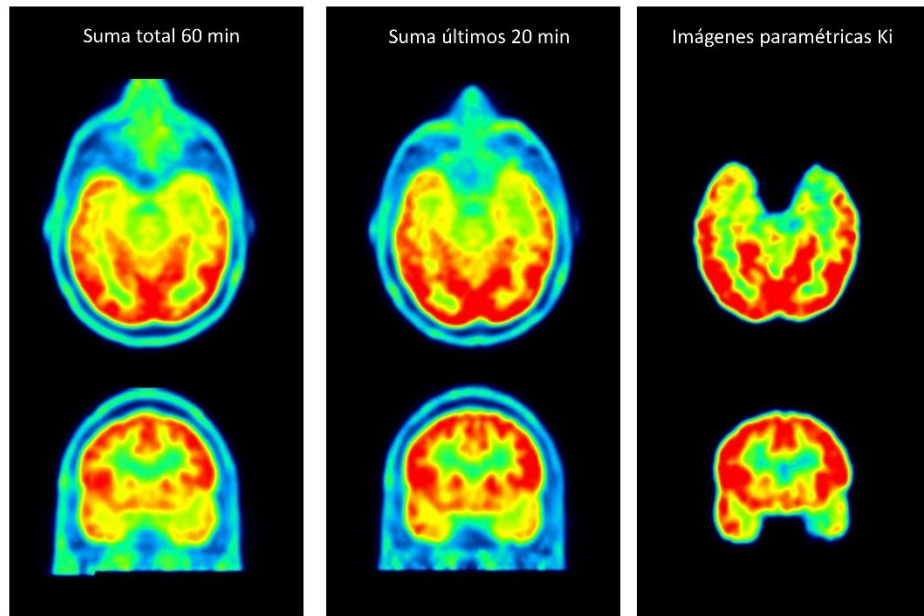


Figura 2. Imágenes representativas de un paciente con ELT izquierdo. Se observan las alteraciones metabólicas características de la ZE en las tres estrategias de cuantificación (hipometabolismo temporal anterior). La cuantificación por Patlak muestra hipometabolismo más acentuado.

Conclusión

El presente trabajo permitió evidenciar el rol potencial del estudio PET dinámico con FDG en pacientes con ER, aplicando distintas estrategias de cuantificación que podrían tener un impacto en la detección del hipometabolismo característico de la ZE.

Habitualmente la ZE en condiciones interictales se muestra como un área hipometabólica focal o regional en el PET (Theodore, 2017). La base fisiopatológica de este hipometabolismo no se conoce, pero podría estar relacionada a actividad sináptica disminuida, alteración en el mantenimiento de los potenciales de membrana, diferencias en la estructura anatómica de los hipocampos o alteraciones en las vías de la sustancia blanca adyacente. La extensión del hipometabolismo habitualmente excede al foco epileptógeno definido por anatomía patológica (por ej. extensión de la esclerosis hipocampal o la displasia cortical focal) o por la evolución postoperatoria.

La detección del hipometabolismo en la ZE es de cardinal importancia para la planificación quirúrgica. Los pacientes con hipometabolismo focal en el PET presentaron 5 veces más chances de ser candidatos a cirugía (Rathore, Dickson, Teotónio, Ell, & Duncan, 2014). Dos trabajos de gran escala mostraron que los pacientes con hipometabolismo temporal anterior sin alteraciones en la RM son buenos candidatos a cirugía (ref). Por otro lado, la presencia de hipometabolismo bilateral evidencia un foco menos localizado, lo que podría ser un factor pronóstico negativo para el resultado de la cirugía.

Si bien existe una extensa literatura acerca de la utilización de herramientas semicuantitativas para el análisis de los estudios PET con FDG (Schöll et al, 2014, Ferrando & Damian, 2021), todavía no hay trabajos que aborden el análisis cinético de los estudios dinámicos y su rol potencial en el estudio de pacientes con ER. El presente trabajo muestra que la cuantificación del estudio dinámico mediante análisis cinético podría aportar información adicional para la identificación de la asimetría metabólica en la ZE, con el potencial de incrementar el valor localizador del estudio. Los hallazgos sugieren la existencia de discordancia flujo-metabolismo en el área epileptógena con mayor peso del componente metabólico y menor influencia del flujo sanguíneo

cerebral regional. Este aspecto podría contribuir a explicar el mayor rendimiento del PET con respecto al SPECT en el período interictal más allá de las diferencias conocidas en la resolución espacial de ambas técnicas. Son necesarios trabajos a mayor escala que apunten a comprender los procesos fisiopatológicos subyacentes al foco epileptógeno y mejorar las herramientas diagnósticas disponibles con el objetivo final de mejorar la calidad de vida de los pacientes con ER.

Referencias

- Bertrán M, Martínez N, Carbajal G, Fernández A, Gómez A. (2015). An open tool for input function estimation and quantification of dynamic PET FDG brain scans. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2016 Aug;11(8):1419-30. doi: 10.1007/s11548-015-1307-x. Epub 2015 Oct 29.
- Burneo, J. G., Tellez-Zenteno, J., & Wiebe, S. (2005). Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Research*.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.07.002>
- Ferrando R & Damian A. Brain SPECT as a Biomarker of Neurodegeneration in Dementia in the Era of Molecular Imaging: Still a Valid Option? *Front Neurol*. 2021 May 10;12:629442. doi: 10.3389/fneur.2021.629442
- Mountz, J. M., Patterson, C. M., & Tamber, M. S. (2017). Pediatric Epilepsy: Neurology, Functional Imaging, and Neurosurgery. *Seminars in Nuclear Medicine*. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.10.003>
- Rathore, C., Dickson, J. C., Teotónio, R., Ell, P., & Duncan, J. S. (2014). The utility of 18F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in epilepsy surgery. *Epilepsy Research*. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.06.012>
- Schöll M, Damián A, Engler H. (2014). Fluorodeoxyglucose PET in Neurology and Psychiatry. *PET Clin* 2014 Oct;9(4):371-90, v. doi: 10.1016/j.cpet.2014.07.005. Epub 2014 Aug 12
- Theodore, W. H. (2017). Presurgical Focus Localization in Epilepsy: PET and SPECT. *Seminars in Nuclear Medicine*.
<https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.09.008>