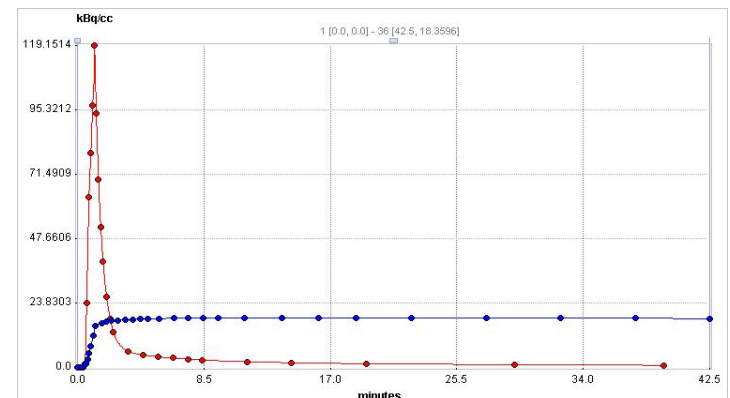


CUANTIFICACIÓN ABSOLUTA CON MUESTREO ARTERIAL DE LA CAPTACIÓN TUMORAL DE ^{18}F -FLUOROMETILCOLINA POR PET EN PACIENTES CON SOSPECHA INICIAL DE **GLIOMA DE ALTO GRADO**

S. Rubí, P. Bibiloni, M. Galmés, J.L. Chinchilla, J. Valera, M. González,
M. Brell, G. Matheu, C. Peña



Gliomas de alto grado

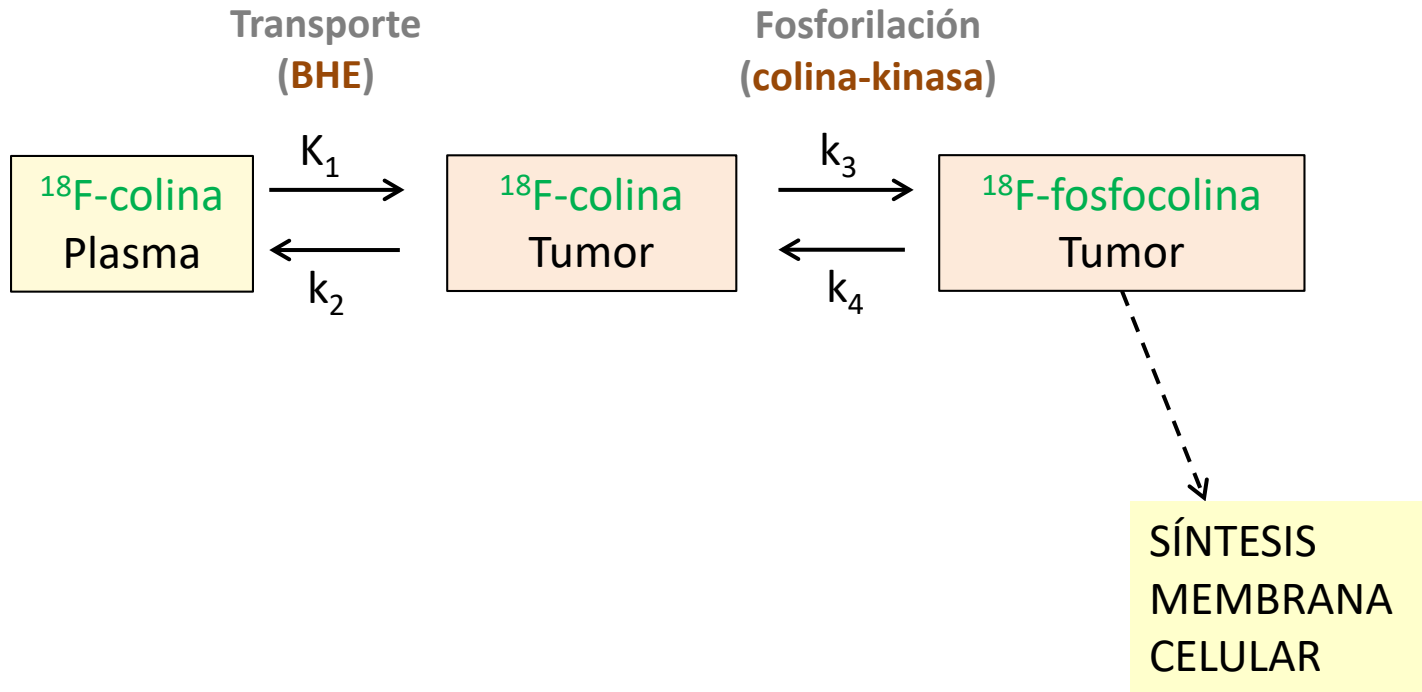


- ❑ Se dividen según sus características histológicas en:
 - Gliomas anaplásicos (**grado III** de la OMS)
 - Glioblastoma (**grado IV** de la OMS)

- ❑ Rápidamente progresivos, pobre pronóstico

- ❑ Especial interés en el desarrollo de biomarcadores no invasivos (neuroimagen) que permitan una caracterización biológica y metabólica del tumor en la fase del diagnóstico inicial prequirúrgico, con una finalidad **pronóstica** y **predictiva**:
 - Neuroimagen cuantitativa por PET con diferentes radiofármacos
 - ^{18}F -colina, marcador indirecto de síntesis de membrana

Cinética de captación tumoral cerebral de la ^{18}F -colina



- ❑ Para realizar cuantificación absoluta de la imagen PET necesitamos estimar el valor de los parámetros K_1 - k_4

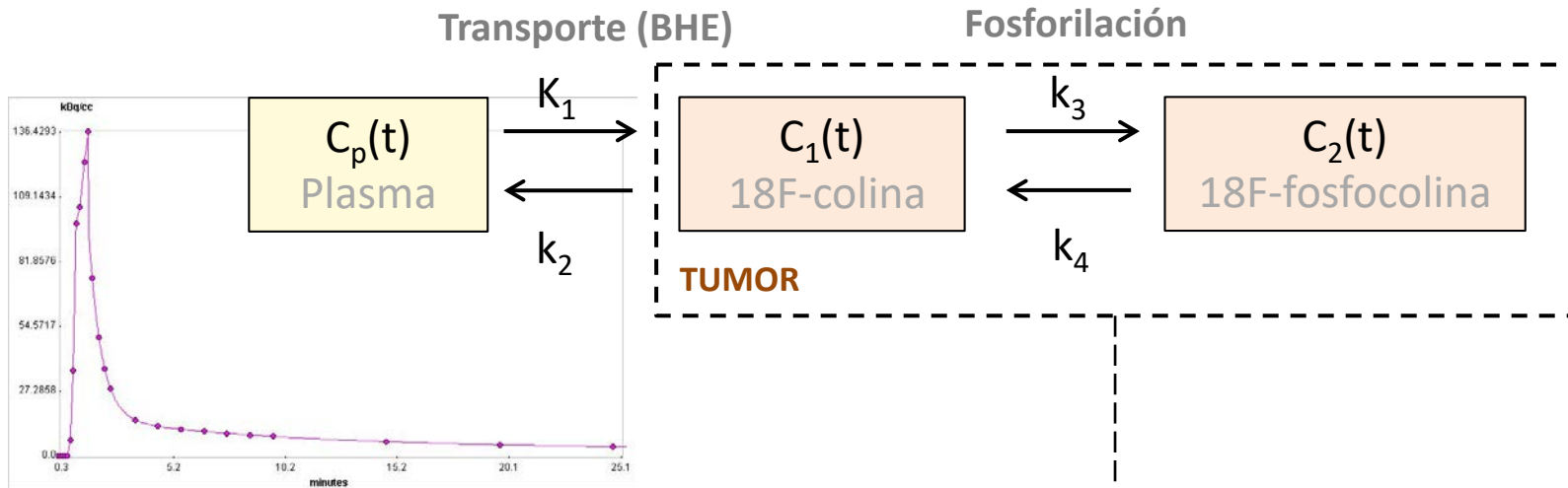
K_1 [ml/min/cc]

k_2 [1/min]

k_3 [1/min]

k_4 [1/min]

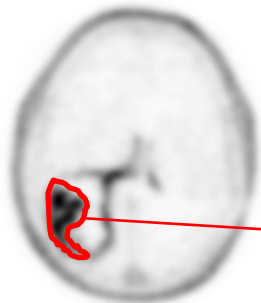
Cinética de captación de la 18F-colina (PET dinámico)



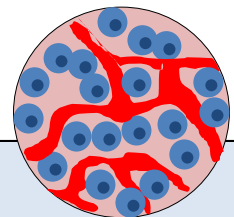
MODELO FARMACOCINÉTICO
INTRATUMORAL (*orden 1*)

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_1(t) + k_4 C_2(t)$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_3 C_1(t) - k_4 C_2(t)$$



$$VOI(t) = (1 - V_B) (C_1(t) + C_2(t)) + V_B C_B(t)$$



Proyecto en curso: Modelización cinética por PET con ^{18}F -colina como biomarcador de neuroimagen para el diagnóstico y pronóstico en gliomas de alto grado

Etapa 1

- Evaluar la cinética de captación tumoral de ^{18}F -colina mediante modelización compartimental por PET en pacientes con sospecha inicial de glioma de alto grado (GAG).
- Explorar la relación entre las constantes cinéticas y los índices de captación de uso clínico.

Etapa 2

- Relación de los parámetros de cuantificación absoluta (PET) con otros biomarcadores pronósticos moleculares e histopatológicos ya validados

Etapa 3

- Relación de los parámetros de cuantificación absoluta con la supervivencia global y libre de progresión

Objetivo del presente estudio preliminar:

- 
- Evaluar la cinética de captación tumoral de ^{18}F -colina mediante modelización compartimental por PET en pacientes con sospecha inicial de glioma de alto grado (GAG).
 - Explorar la relación entre las constantes cinéticas y los índices de captación de uso clínico.

Pacientes:

- ☐ 7 pacientes (2 mujeres), edad 40-75 años (rango)
- ☐ Diagnóstico inicial de tumor cerebral agresivo, altamente sospechoso de glioma de alto grado (RM cerebral, con técnicas avanzadas)
- ☐ Candidatos a tratamiento quirúrgico mediante resección completa

Material y método

- ❑ Cateterización de arteria radial + Vía venosa contralateral
- ❑ Inicio *simultáneo (sincronización de relojes)*:
Inyección ^{18}F -colina /extracciones arteriales / adquisición PET



Extracciones (30 muestras de 3ml)



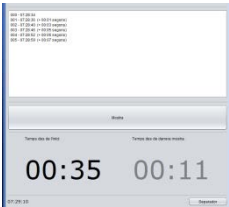
PET dinámico



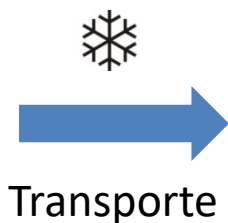
t=0

- 10 × 5 seg
- 3 × 10 seg
- 3 × 15 seg
- 6 × 1 min
- 2 × 3 min
- 6 × 5 min

t=44 min



- ❑ GE Discovery PET/CT 600
- ❑ TC baja dosis
- ❑ Inyección e.v. de ^{18}F -colina (5MBq/Kg).
Bolus lento (40 seg)
- ❑ Adq en modo lista (ViP-record, **45min**)
- ❑ Reconstrucción de **36 frames** (OSEM):
10×5seg/4×10seg/3×20seg/5×30seg/
5×60seg/4×150seg/5×300seg



Unidad de RADIOFARMACIA

30 muestras de sangre total

Centrifugación

3500g



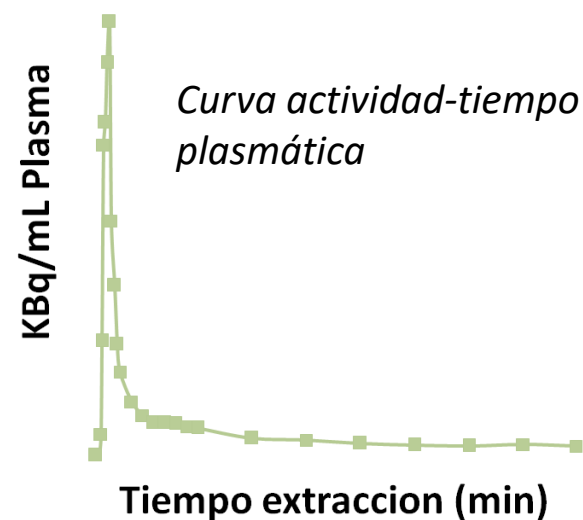
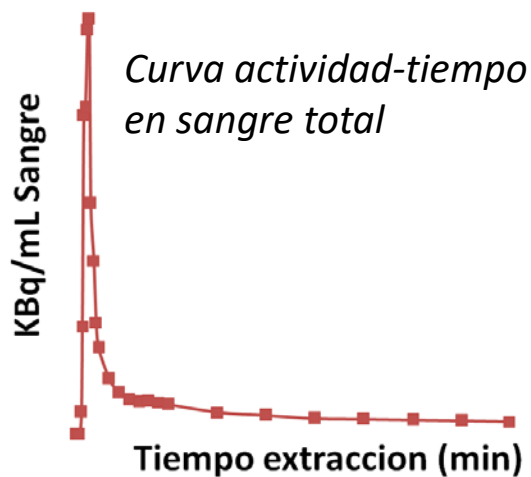
30 muestras plasmáticas



Contaje (cpm)

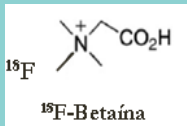
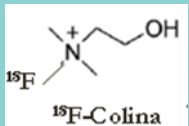
- PESO DE LOS TUBOS
- MEDICIÓN DE UN ESTÁNDAR

kBq /ml



Material y método: Curva de fracción no metabolizada de 18F-colina

Radiactividad total en plasma:



18F-betaina: principal metabolito plasmático de la 18F-colina

Pero sólo nos interesa la parte correspondiente a la **18F-colina!!!!**

Análisis cromatográfico de 5 de las 30 muestras

PATRONES CROMATOGRÁFICOS
“in vitro”: SG60 – [MeOH / NH3]

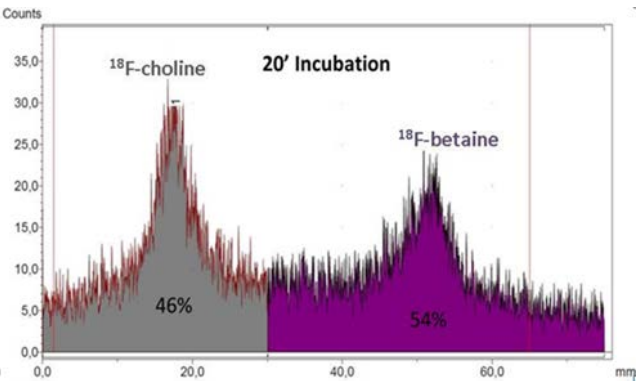
Frente de
disolvente



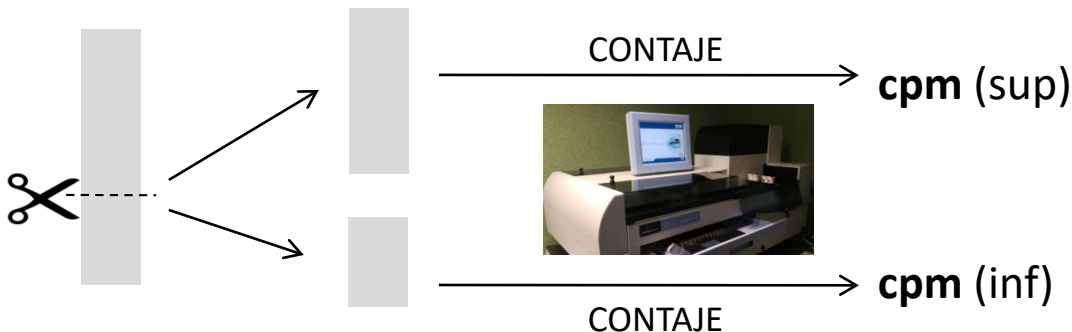
Betaína

Colina

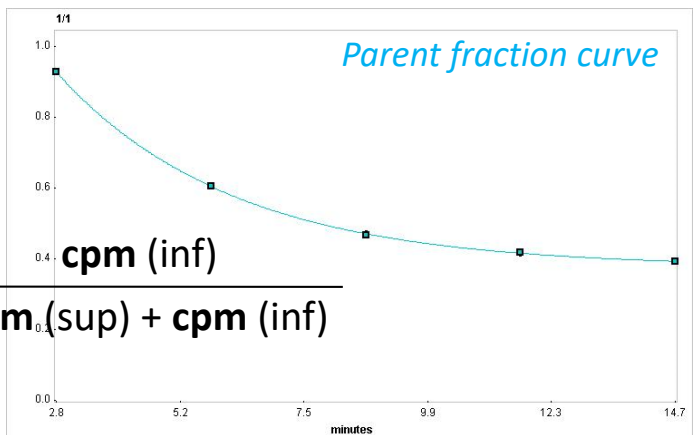
Punto de
siembra



En cada una de las 5 muestras, tras su desarrollo por TLC:



$$\text{Fracción no metabolizada} = \frac{\text{cpm (inf)}}{\text{cpm (sup)} + \text{cpm (inf)}}$$

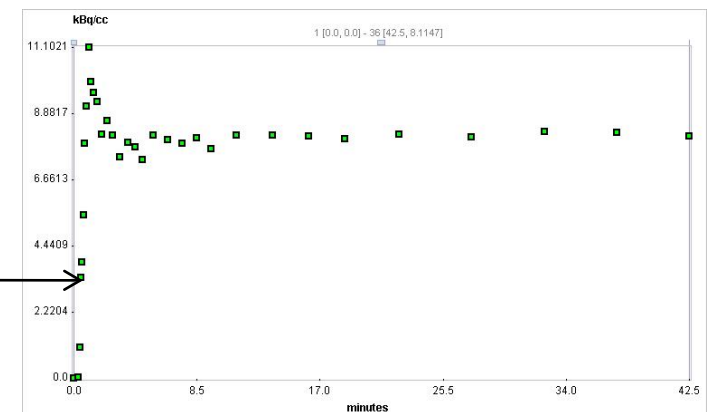
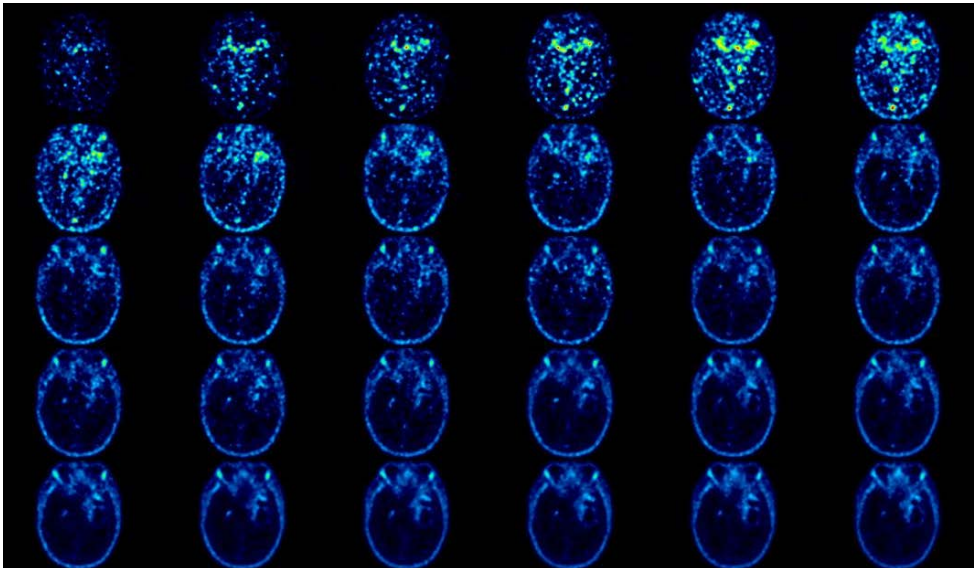
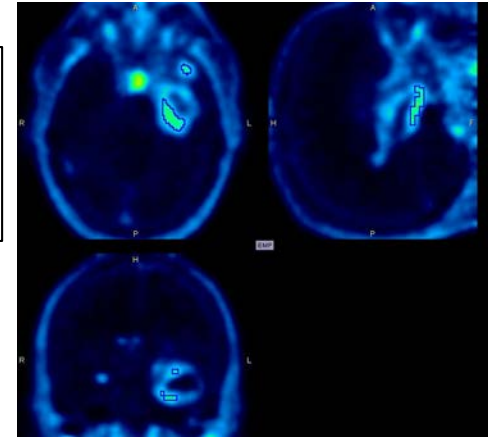
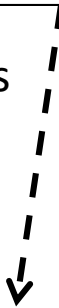


Estudio PET dinámico:

Trazado de VOI y obtención de la curva de captación tumoral

- **VOI semiautomática** (zona más activa):
umbral $>70\% \text{max}$
- Trazada sobre imagen promedio

Luego se aplica a los
frames dinámicos



Curva actividad-tiempo tumoral
(kBq/ml vs tiempo)

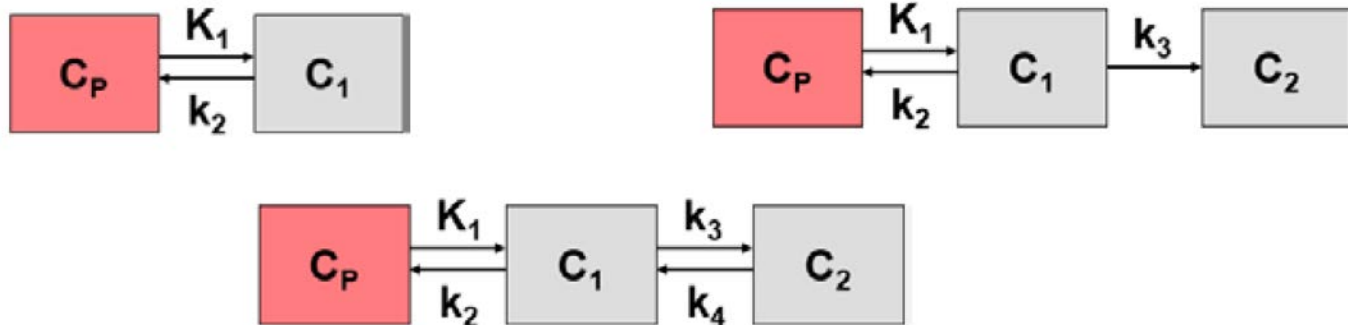
Ajuste de los datos experimentales al modelo compartimental

Estimación de los parámetros cinéticos de cada paciente

- ❑ Regresión no lineal (Levenberg-Marquardt, pesos constantes)

Software ***Pmod versión 3.7***

- ❑ Ajuste a varios modelos compartimentales:

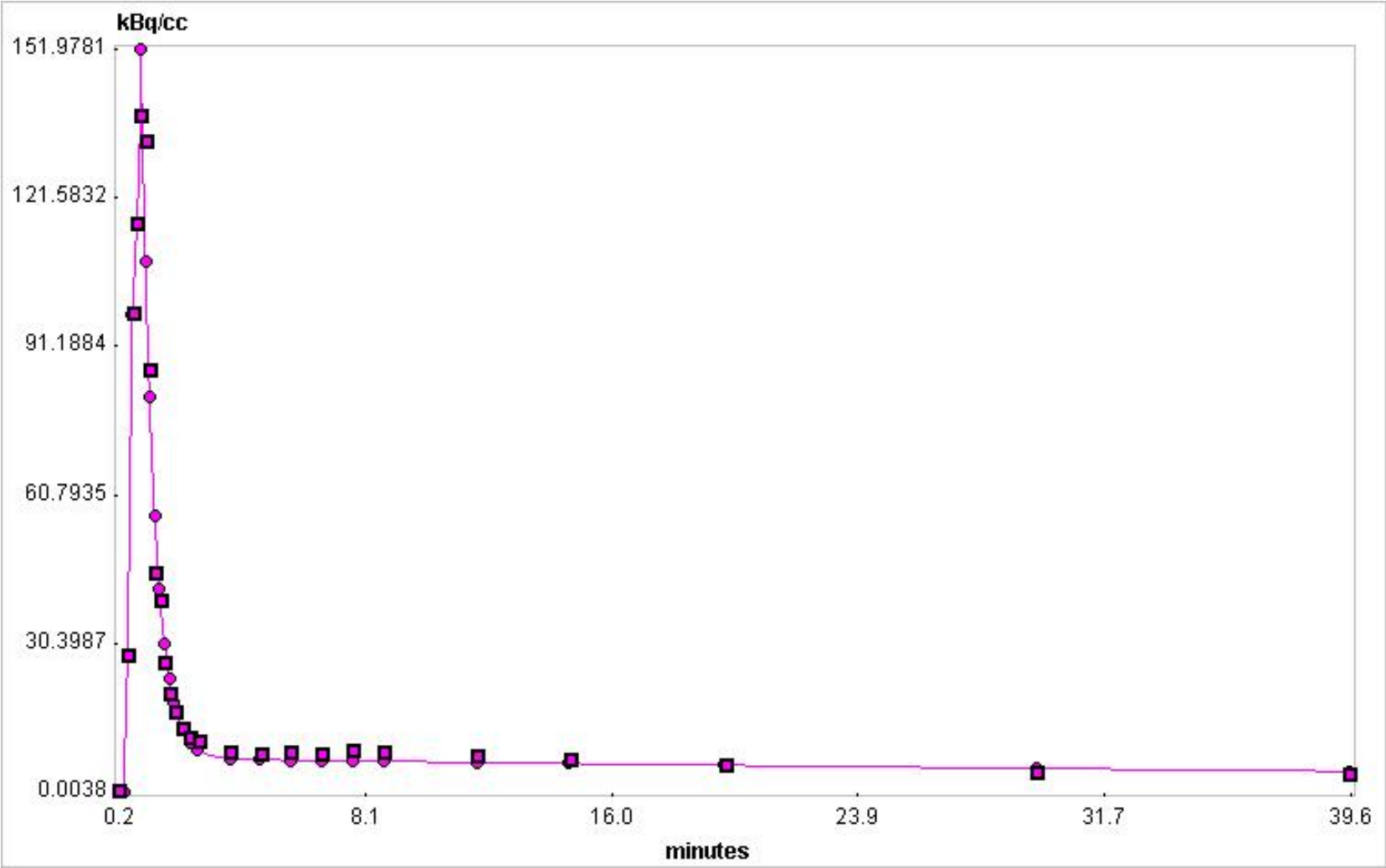


- ❑ Selección del mejor modelo según

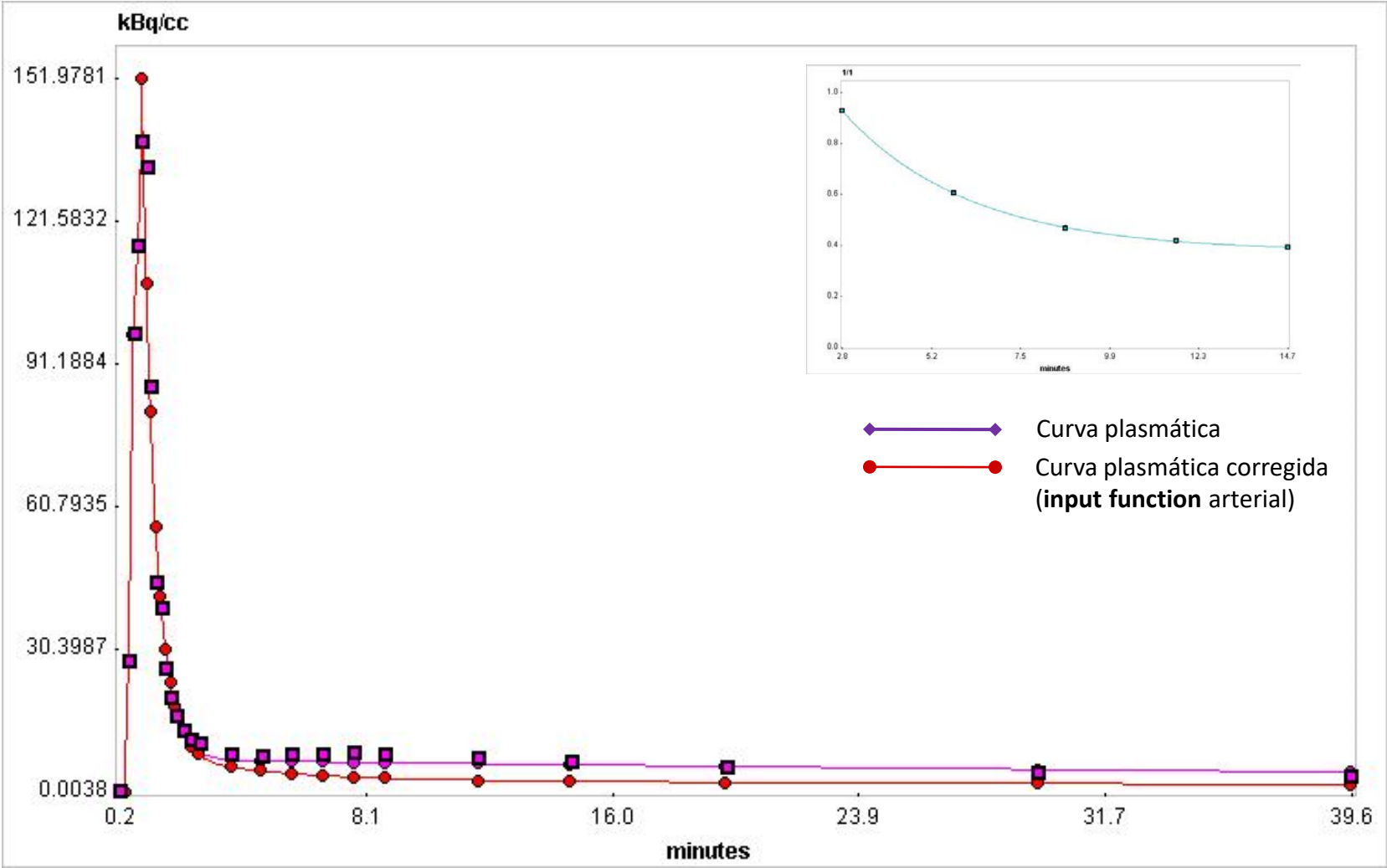
Criterio de Información de Akaike: $AIC = n \times \ln \frac{SS}{n} + 2 \times k$

- ❑ Correlación de los parámetros obtenidos con índices de uso clínico (SUV)

Curva plasmática (*Paciente 6*)

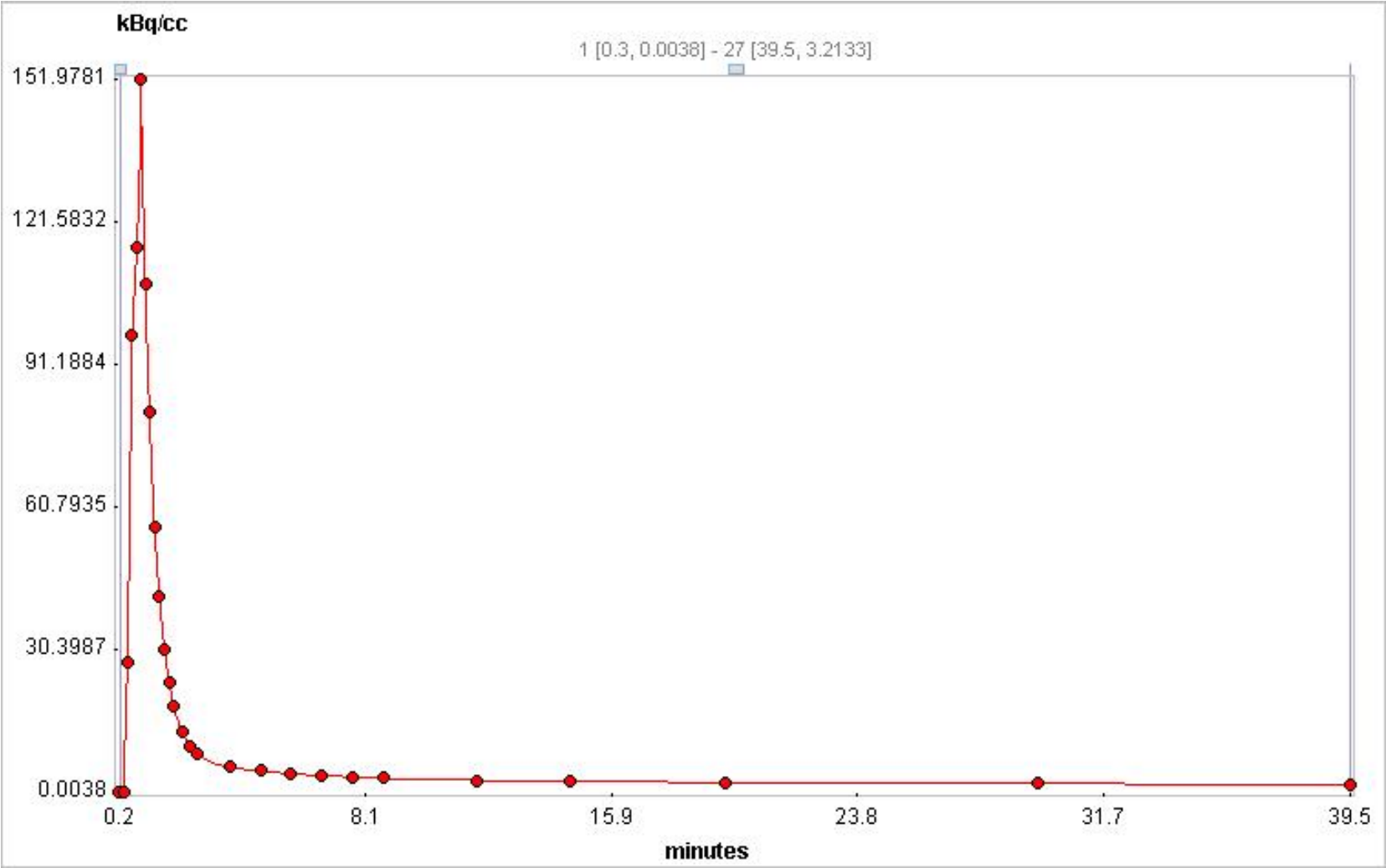


Resultados:
ejemplos



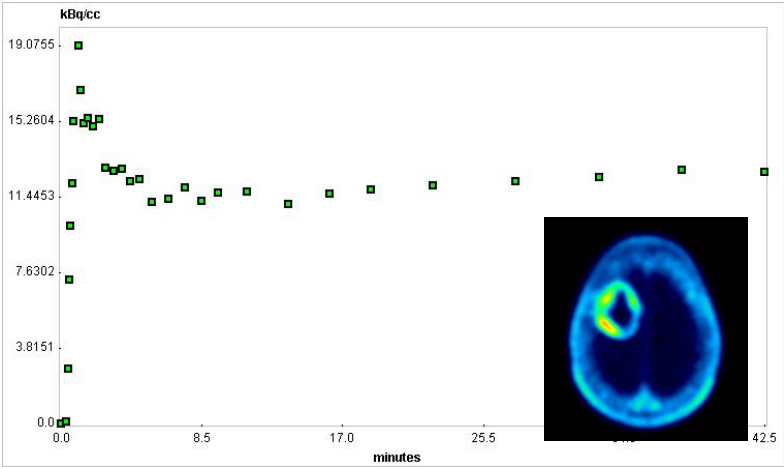
Resultados:
ejemplos

Curva plasmática corregida (input function arterial)

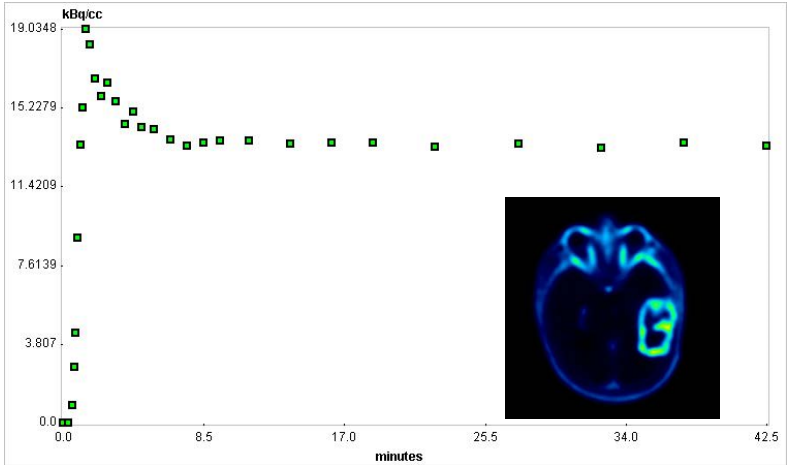


Curvas tumorales (PET dinámico)

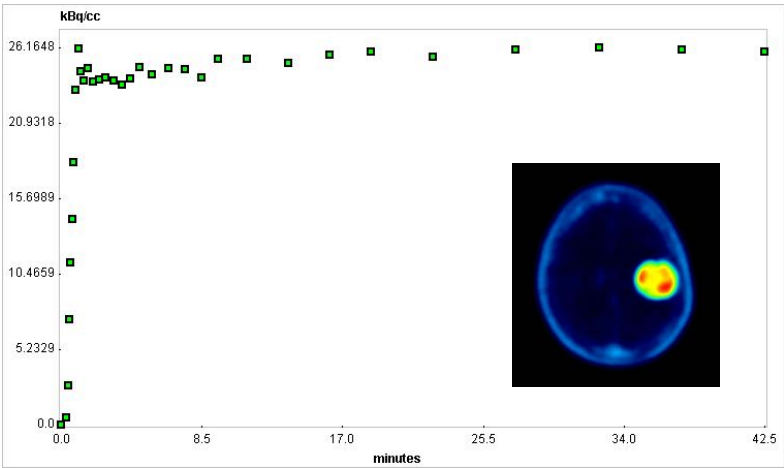
Paciente 2



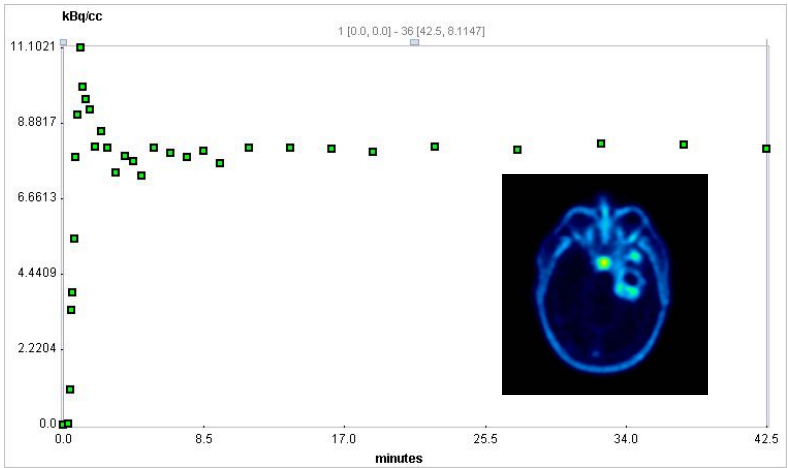
Paciente 3



Paciente 4

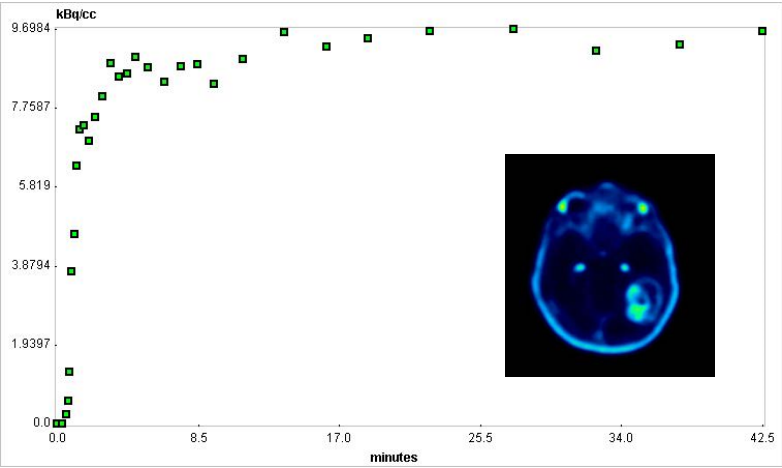


Paciente 6

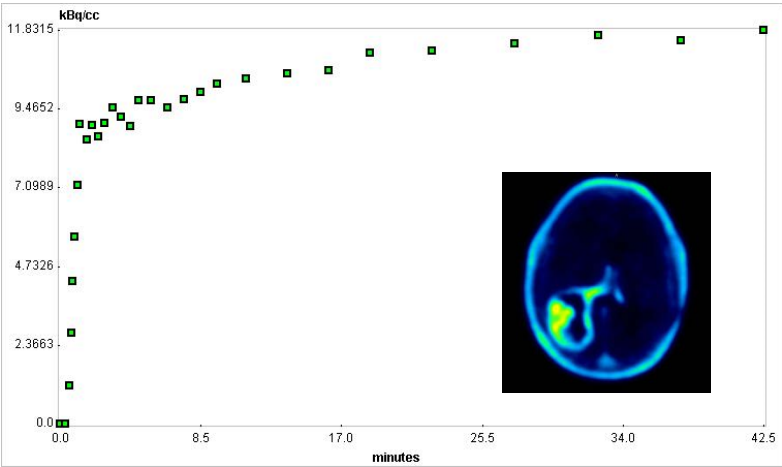


Curvas tumorales (PET dinámico)

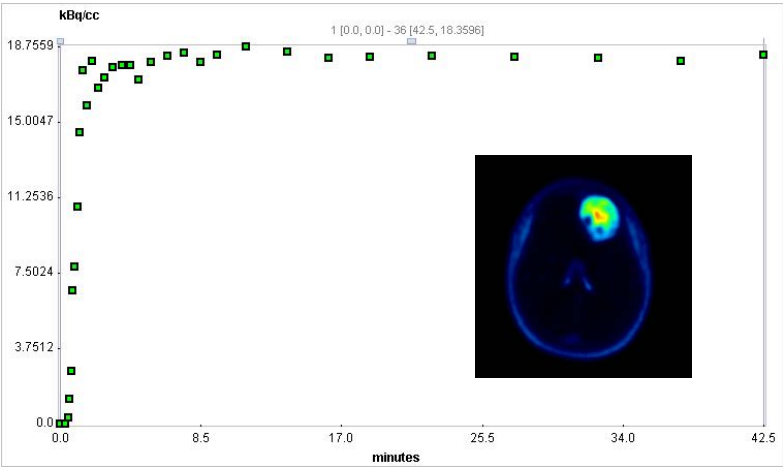
Paciente 1



Paciente 7

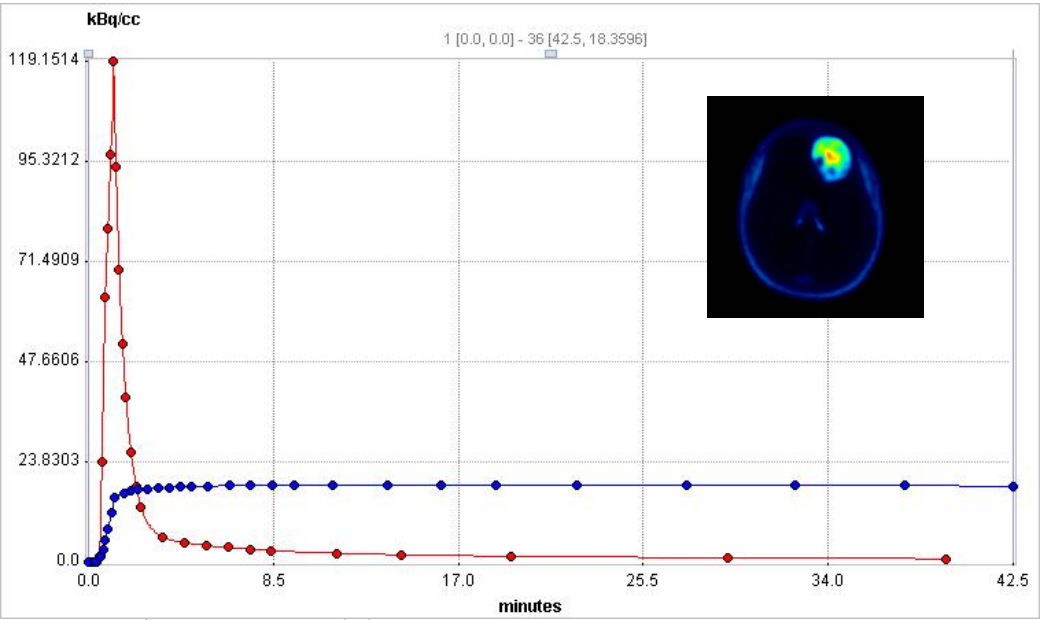


Paciente 5

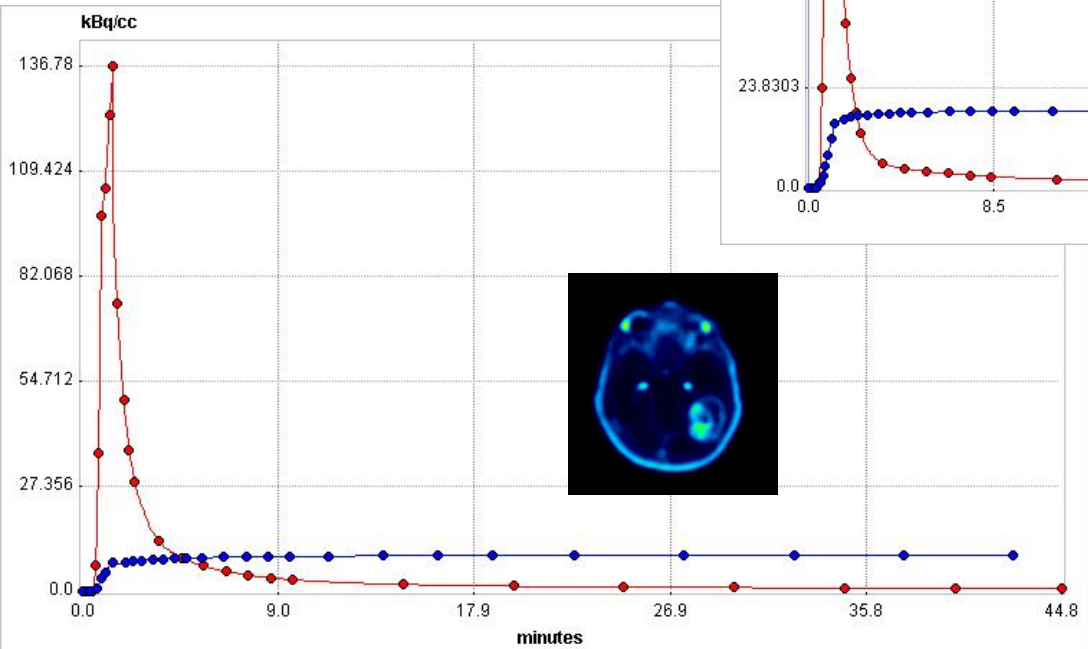


Curvas actividad-tiempo obtenidas. Ejemplos

- Curva tumoral (PET)
- Input function



Paciente 5



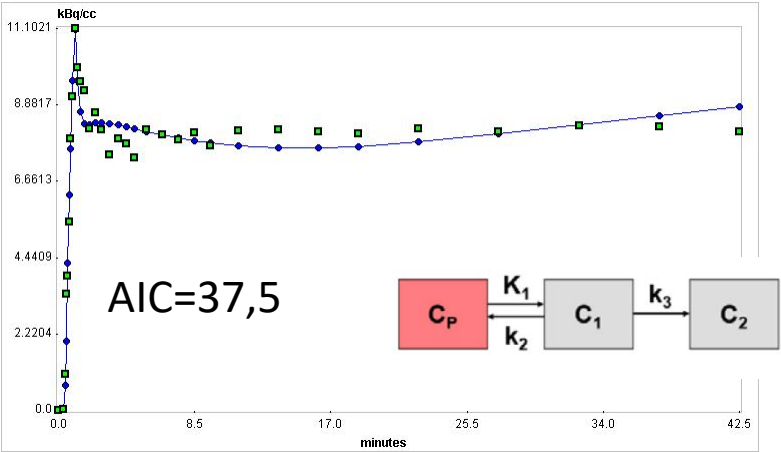
Paciente 1

Selección del mejor modelo. Criterio de Akaike (AIC)

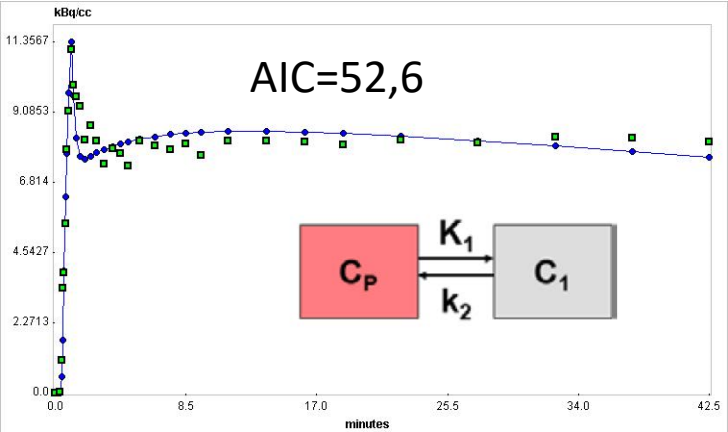
❑ En 6 de los 7 pacientes el modelo seleccionado según el AIC ha sido el 2T4K +VB

Ejemplo: paciente 6

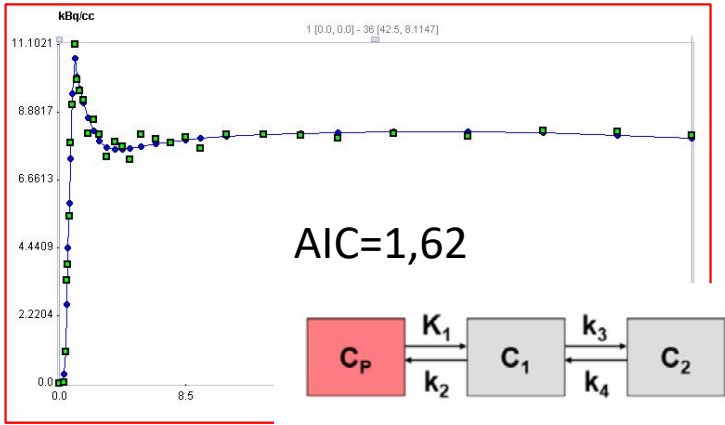
Modelo 2T3K +V_B



Modelo 1T2K +V_B



Modelo 2T4K +V_B



Resultados

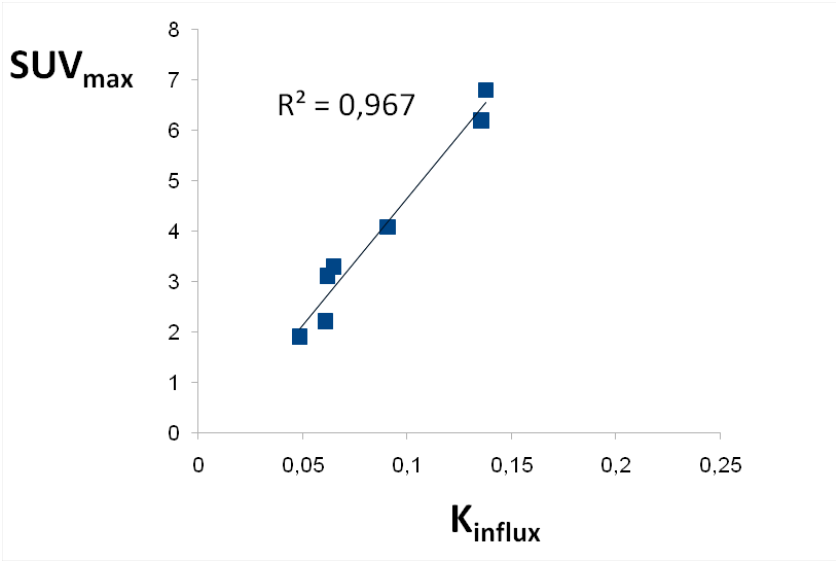
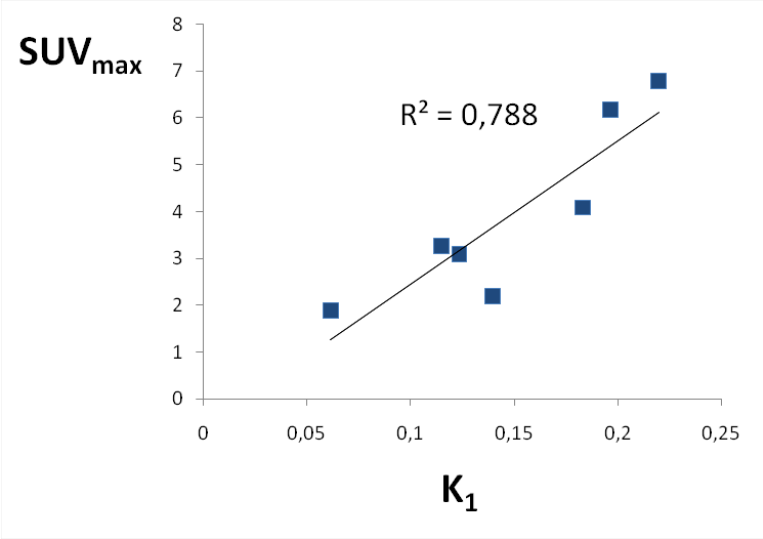


$$K_{influx} = K_1 \times k_3 / (k_2 + k_3) \approx \textit{tasa neta de incorporaci3n}$$

Paciente	K_1 [ml/min/cc]	k_2 [min ⁻¹]	k_3 [min ⁻¹]	k_4 [min ⁻¹]	V_B	K_{influx} [ml/min/cc]	SUV _{mean}	SUV _{max}
1	0,061	0,071	0,260	0,017	0,041	0,048	1,489	1,892
2	0,124	0,240	0,240	0,009	0,085	0,062	2,464	3,098
3	0,183	0,180	0,177	0,029	0,142	0,091	3,144	4,090
4	0,220	0,155	0,260	0,002	0,087	0,138	5,270	6,797
5	0,196	0,049	0,109	0,025	0,104	0,136	4,894	6,178
6	0,140	0,930	0,712	0,025	0,042	0,061	1,688	2,202
7	0,115	0,098	0,126	0,026	0,058	0,065	2,601	3,276

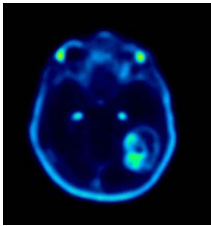
Resultados

	Rango de valores (en los 7 pacientes)
K_1 [ml/cc/min]	0,061 - 0,220
k_2 [1/min]	0,049 - 0,930
k_3 [1/min]	0,109 - 0,712
k_4 [1/min]	0,002 - 0,029
V_B [1/1]	0,041 - 0,142
K_{influx} [ml/cc/min]	0,048 - 0,138

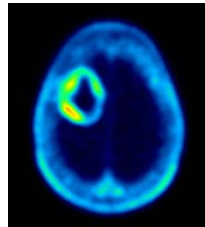


Diagnóstico histológico post-Qx

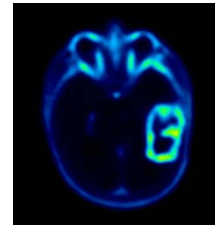
Paciente 1: GBM



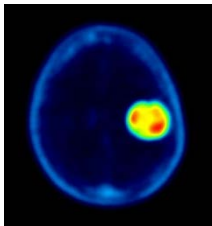
Paciente 2:
M1 de carcinoma



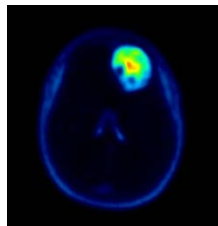
Paciente 3: GBM



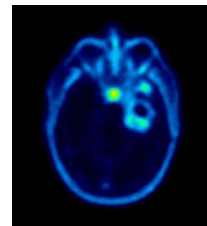
Paciente 4:
M1 de melanoma



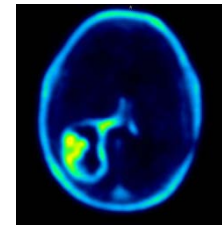
Paciente 5: GBM



Paciente 6: GBM



Paciente 7: GBM



Conclusiones:

- ❑ La captación de ^{18}F -colina en los tumores cerebrales estudiados se ajusta a un modelo de **2 compartimentos tisulares**, con una cinética cercana a la **irreversibilidad** ($k_4 \approx 0$)
- ❑ La **perfusión** y el **transporte** a través de la BHE (representados por K_1) tienen probablemente una influencia importante en la captación tumoral de ^{18}F -colina (**buena correlación SUV / K_1**)
- ❑ El **SUV** es un posible buen indicador del **macroparámetro** K_{influx} de incorporación tumoral (**buena correlación SUV / K_{influx}**)

Agradecimientos:

❑ Fondos de Investigación Sanitaria del ISCIII



Instituto de Salud Carlos III



Gracias por su atención