

PET/TC de cuerpo completo para la detección de metástasis de melanoma coroideo

Whole body PET/CT imaging for detection of metastatic choroidal melanoma

N.A. Rodríguez-Marco¹, C. Caicedo-Zamudio², S. Solanas-Álava³, I. Gil-Arnaiz⁴, A. Córdoba-Iturriagoitia⁵, J. Andonegui-Navarro¹

RESUMEN

El melanoma coroideo es el tumor maligno ocular primario más frecuente en los adultos y las metástasis más frecuentes son a nivel hepático con un mal pronóstico a pesar de los tratamientos. Estas metástasis se han descrito hasta en el 50 % de los melanomas coroideos. Estudios recientes muestran que la ecografía hepática y las analíticas hepáticas tienen baja sensibilidad en el diagnóstico de las metástasis hepáticas de los melanomas de úvea.

Exponemos el caso de un paciente con historia de melanoma coroideo. La exploración preoperatoria, incluyendo TC de abdomen, analítica sanguínea y enzimas hepáticas resultó normal. En un PET/TC realizado mostró lesiones en el hígado y pulmones. El PET/TC de cuerpo entero mostró metástasis de un melanoma uveal.

El PET/TC es una herramienta útil para la detección de las metástasis hepáticas y extrahepáticas.

Palabras clave. Melanoma coroideo. Tomografía por emisión de positrones. 18-F-FDG. Metástasis hepáticas.

ABSTRACT

Choroidal melanoma is the most common primary intraocular cancer in adults. Metastases are most commonly found in the liver and are rapidly fatal despite aggressive therapy. These metastases have been reported in the follow-up to 50 % of uveal melanoma. However, recent reports have shown that liver ultrasonography and liver function tests have low sensitivity in the diagnosis of metastatic uveal melanoma.

The study reports on a patient with a history of choroidal melanoma. Preoperative medical evaluation, including CT imaging of the abdomen, complete blood count and liver enzymes proved negative. A PET/CT was requested and showed lesions in the liver and lungs. Whole-body PET/CT revealed melanoma metastases.

The PET/CT is a sensitive tool for the detection and localization of hepatic and extrahepatic metastatic choroidal melanoma.

Key words: Choroidal melanoma. Positron emission tomography. 18-F-FDG. Liver metastasis.

An. Sist. Sanit. Navar. 2014; 37 (2): 293-298

1. Servicio de Oftalmología. Complejo Hospitalario de Navarra A. Pamplona. Navarra.
2. Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra.
3. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Reina Sofía. Tudela. Navarra.
4. Servicio de Oncología Médica. Hospital Reina Sofía. Tudela. Navarra.
5. Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Navarra A. Pamplona. Navarra.

Correspondencia:

Nelson Arturo Rodríguez Marco
Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario de Navarra A
Calle Irunlarrea, 3
31008 Pamplona (Navarra)
email: arturo.rodriguez.marco@navarra.es

Recepción: 12 de febrero de 2014
Aceptación provisional: 3 de abril de 2014
Aceptación definitiva: 23 de abril de 2014

INTRODUCCIÓN

El melanoma coroides (MC) es el tumor maligno primario más frecuente a nivel ocular, con una incidencia de 6-7 casos por millón de habitantes al año en la raza caucásica^{1,2}. Raro en razas con pigmentación más intensa, es más frecuente entre los 50 y 70 años. Se presenta como hallazgo de novo, pérdida de visión, desprendimiento de retina, metamorfopsia o defecto de campo visual. Muy raramente se presenta como pérdida de visión total del ojo afecto. El diagnóstico se basa en la exploración clínica, la ecografía y la angiografía fluoresceínica, siendo la altura y la extensión basal fundamentales para establecer el tratamiento. Ante una lesión sospechosa de malignidad es necesario un estudio de

extensión: la probabilidad de metástasis en el estudio de extensión es del 6% en lesiones con 1 mm o menos de extensión basal y hasta un 51% en lesiones de más de 8 mm de extensión basal.

Además de la ecografía y tomografía computarizada (TC), hoy en día disponemos de la tomografía por emisión de positrones (PET). La PET con 18-F-fluorodeoxiglucosa (18-F-FDG) es una técnica de imagen funcional que permite la "visualización" *in vivo* del metabolismo glicolítico de las células tumorales, la localización e identificación del tumor primario y las metástasis, cuando estén presentes, lo que la convierte en una herramienta muy útil para el diagnóstico y estadificación del paciente oncológico³⁻⁸.

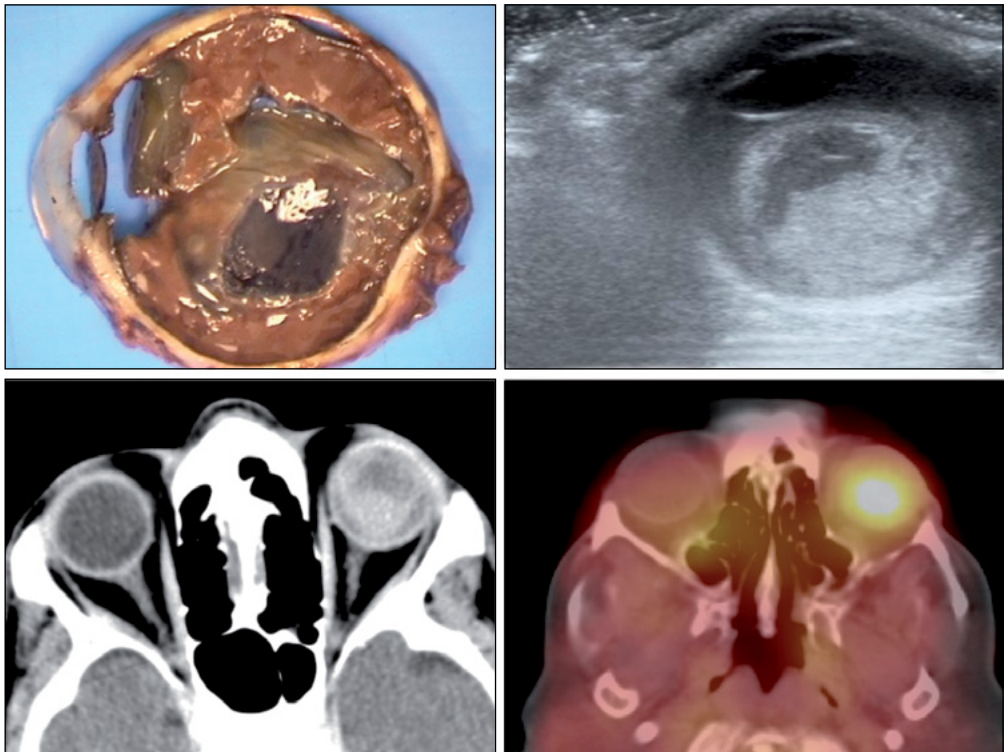


Figura 1. Arriba izquierda: Imagen macroscópica del ojo izquierdo en el que se aprecia la cámara vítrea ocupada por melanoma uveal de 17 mm de diámetro con áreas de necrosis y hemorragia. Arriba derecha: Ecografía del OI en el que se aprecia una masa heterogénea que ocupa 4/5 de la cavidad vítrea en contacto con cristalino. Abajo izquierda: TAC sagital donde se aprecia masa intraocular con hemorragia sin extensión a órbita. Abajo derecha: PET-TC con aumento de captación difuso y de elevada intensidad que compromete el ojo izquierdo (SUVmáx: 7,52).

CASO CLÍNICO

Varón de 72 años que acude al servicio de Oftalmología por pérdida de visión de ojo izquierdo (OI) de un mes de evolución. Como antecedentes, el paciente había sido tratado de un carcinoma de próstata hacía 10 años con radioterapia sin recaída en el momento del estudio. La agudeza visual en el ojo derecho (OD) era de 5/10 y en OI de no percepción de luz. La presión intraocular era 18 mmHg en OD y 12 mmHg en OI. En lámpara de hendidura mostraba una catarata nuclear ++ en ambos ojos. En el fondo de ojo del OD no presentaba alteraciones, pero en OI no se apreciaba por un hemovítreo. La ecografía mostraba una lesión lobulada que ocupaba 4/5 de cámara vítrea (Fig.1). Se planteó la hipótesis de MC o lesión metastásica por lo que se hizo rastreo en busca de lesión primaria. La TC tóraco-abdominal y analíticas hepáticas fueron normales. Ante la sospecha de lesión maligna se realizó una PET/TC, positiva a nivel ocular (SUVmáx: 7,2), hepático (SUVmáx: 5,7) e hilio pulmonar derecho (SUVmáx: 3,5) (Fig. 2). Tras la PET/TC revisamos la TC abdominal, sin identificar lesiones hepáticas, únicamente una

dudosa alteración nodular de la densidad poco delimitada y de difícil interpretación por su pequeño tamaño, no accesible a biopsia mediante ecografía o TC. Se planteó realizar una resonancia nuclear magnética (RNM) hepática, pero se desestimó por el pequeño tamaño de la lesión. Se decidió enucleación por la necesidad de una anatomía patológica para confirmar el diagnóstico previo a la quimioterapia. Se informó de la gravedad de la patología, tipo de cirugía y nula posibilidad de recuperación visual en el ojo afecto. La anatomía patológica demostró un MC de gran tamaño (17*17 mm) de células fusiformes y en el estudio inmunohistoquímico intensa positividad citoplasmática para MELAM-A y HMB45 (Fig 1).

El paciente, que al final del proceso diagnóstico presentaba una ECOG-1 (calidad de vida según la escala de la *Eastern Cooperative Oncology Group*) por la pérdida de visión, inició tratamiento paliativo con dacarbacina a dosis de 850 mg/m² cada 3 semanas en abril 2011, con excelente tolerancia. En junio 2011, se reevalúa presentando progresión radiológica hepática, no detectada en TC, pero sí en la PET/TC.

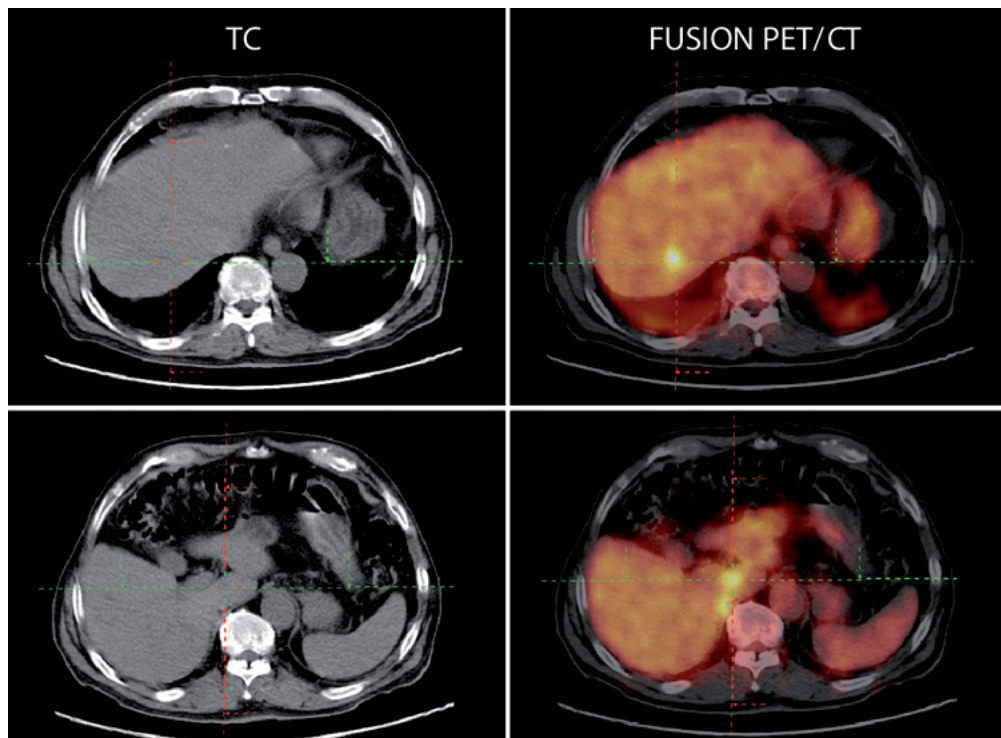


Figura 2. PET-TC abdominal con depósitos hipermetabólicos en lóbulo hepático derecho de moderada intensidad (SUVmáx segmento VIII: 5.7, segmento VI: 3.62, lóbulo caudado: 5.28 y cúpula hepática: 3.16).

En junio de 2011, inicia tratamiento de 2ª línea con ipilimumab (3 mg/kg cada 3 semanas – 4 dosis), con conservación del estado general (ECOG1), completando el tratamiento sin efectos secundarios. Nuevamente se detecta progresión hepática (en la semana 12 y 16 de tratamiento, como estipula el protocolo de evaluación de ipilimumab) identificada en la TC y PET/TC.

En noviembre de 2011, inicia 3ª línea de tratamiento con fotemustina a 75 mg/m² con dosis de inducción, por conservación del estado general, sin completar el tratamiento previsto hasta la evaluación radiológica planificada, por deterioro general. Fallece en febrero de 2012 (11 meses después del diagnóstico).

DISCUSIÓN

Las células tumorales presentan unos requerimientos energéticos elevados y el principal mecanismo para suplir dichas necesidades es la glicolisis anaeróbica cuyo sustrato es la glucosa. La FDG es un análogo de la glucosa que se incorpora a la célula por acción de transportadores de membrana GLUT (principalmente tipo 1) donde por acción de la hexoquinasa, es transformada a FDG-6-fosfato quedando atrapada dentro de la célula al no poder seguir la vía glicolítica. La FDG puede enlazarse a un átomo inestable emisor de positrones (18-F) haciendo posible la “visualización” *in vivo* del metabolismo glicolítico mediante la PET.

Existen aspectos propios de la célula tumoral como el aumento de los transportadores de membrana GLUT-1 y la mayor actividad de la enzima hexoquinasa, que facilitan el acúmulo intracelular de la FDG-6-fosfato. Dichas alteraciones comúnmente preceden a las alteraciones morfológicas haciendo la 18-F-FDG PET una técnica muy útil en el diagnóstico y estadificación oncológica aún en estados preclínicos de la enfermedad.

En los últimos años se han desarrollado técnicas de imagen híbrida, la fusión de imagen funcional (PET) con imagen morfológica, comúnmente TC y más recientemente RNM, permitiendo un mejor diagnóstico por la localización más precisa de focos hipermetabólicos así como por la correlación de alteraciones metabólicas y morfológicas.

En 1985 el *Collaborative Ocular Melanoma Study* estableció la necesidad de exámenes físicos y función hepática en el seguimiento del MC. Así, cuando el nivel de enzimas hepáticas excede 1,5 veces el nivel normal es necesario un TC hepático, al ser el lugar más frecuente de metástasis en los MC estadio IV (90%). No obstante las analíticas pueden ser normales pese a la existencia de lesiones hepáticas^{1,2,4}.

Además, la presentación del MC raramente se manifiesta como pérdida de visión total ni alcanza un tamaño tan grande como nuestro caso (17*17 mm), por lo que el diagnóstico diferencial incluye hemorragia vítrea, desprendimiento coroideo o metástasis. Tras la ecografía, la sospecha de lesión maligna era alta, pero la TC y las analíticas fueron negativas, por lo que necesitábamos una prueba que nos aproximara más al diagnóstico correcto ya que el tratamiento del MC con este tamaño es la enucleación. La PET/TC de cuerpo completo detectó metástasis no objetivadas en TC. Esto sugiere que la PET/TC puede ser usada en el estadiaje inicial y evita tratamientos costosos e innecesarios como láser, enucleación o exenteración, radiación con partículas cargadas, termoterapia transpupilar o braquiterapia. Si hay extensión del MC, el tratamiento local debe reservarse en favor del tratamiento sistémico¹.

Los datos de la PET/TC se evalúan cualitativamente mediante un análisis visual y semicuantitativamente a través del valor estándar de captación máximo (SUVmáx) considerando normal valores menores a 2,5 y sugestivos de malignidad aquellos superiores a 2,5^{5,6}. Reddy y col encontraron que valores elevados de SUVmáx, estaban en relación con el tamaño del MC⁵

Reinhardt y col estudiaron 250 pacientes con melanoma cutáneo con PET/TC de cuerpo completo y la combinación de estas dos técnicas fue más eficaz que por separado al detectar las metástasis⁷. Otro valor de la PET/TC es detectar metástasis o tumores sincrónicos, importante en estos pacientes ya que las analíticas de enzimas hepáticas y el TC torácico abdominal muchas veces son normales y no demuestran la existencia de metástasis⁸.

Finger y col en un estudio de 52 pacientes encontraron metástasis en dos de ellos (3,8 %) siendo las localizaciones más frecuentes el hígado (100%), hueso (50 %), ganglios linfáticos (50 %) y cerebro (50 %)⁴. Al detectar metástasis permite una biopsia en órganos con menos riesgo que la coroides para confirmar el tumor primario. También la PET/TC demuestra su utilidad para detectar tumores sincrónicos o metacrónicos al estudiar el MC al diagnóstico y en el seguimiento^{4,8,9}. Los tumores sincrónicos o metacrónicos más frecuentes fueron pulmón, mama, útero, colon y tiroides en el 4,3 % de los pacientes.

La PET/TC mejora el rendimiento en la detección de metástasis hepáticas y extrahepáticas especialmente para tumores T4 de la AJCC (*American Joint Committee of Cancer*). Igualmente Lee CS y col encontraron una relación entre la actividad metabólica en la PET-TC y la supervivencia de los pacientes con MC. También se ha empleado con éxito en la respuesta al tratamiento con braquiterapia¹⁰. Con la PET/TC se aumenta la precisión diagnóstica de la TC y RNM por separado cuando hay cambios anatómicos post-tratamiento o estas técnicas no son concluyentes. Esto se basa en que el diagnóstico de malignidad valora el metabolismo glicolítico aumentado de los tejidos afectos y no solo el tamaño de la lesión.

No obstante, los problemas de la PET/TC son el coste económico, unas cinco veces más que un TC abdominal y la escasa disponibilidad de centros en donde se realiza. Existen falsos positivos y negativos ya que los depósitos de FDG no son específicos de las células malignas sino también de procesos inflamatorios, infecciones y áreas traumatizadas⁴.

La revisión bibliográfica y el número de artículos avalando el uso de la PET/TC en los MC dan un nuevo enfoque al diagnóstico y seguimiento de estos pacientes en los que las pruebas de imagen tenían limitaciones¹¹. Los hallazgos en la PET/TC podrían evitar tratamientos agresivos locales como la enucleación si ya se ha detectado extensión de la enfermedad, como es en este caso.

Por último, señalar que la enucleación está indicada en melanomas coroides grandes o en aquellos con glaucoma neovascular intratable. La exenteración se reserva para aquellos con extensión extraescleral u orbitaria o los que no responden a la radioterapia. El *Collaborative Ocular Melanoma Study* evaluó el uso de radioterapia previa a la enucleación en melanomas coroides grandes sin que se encontrara mejoría en la tasa de supervivencia. Los resultados del tratamiento de los melanomas coroides grandes con enucleación o radioterapia preoperatoria asociada no muestran diferencias clínicas ni estadísticas significativas¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. Collaborative Ocular Melanoma Study Group: Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 6. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 745-766.
2. Collaborative Ocular Melanoma Study Group: The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 779-796.
3. GARCÍA VELLOSO MJ, QUESADA J, MARTÍ JM, AZINOVIC I, PEÑUELAS J, ALCALDE J et al. Tomografía por emisión de positrones con F-18-FDG: una nueva técnica en la evaluación de pacientes con neoplasia de cabeza y cuello. *An Sist Sanit Navar* 1999; 22: 155-165.
4. FINGER PT, KURLI M, REDDY S, TENA LB, PAVLICK AC. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1270-1274.
5. REDDY S, KURLI M, TENA LB, FINGER PT. PET/CT imaging: detection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1265-1269.
6. FINGER PT, CHIN KJ. [(18)F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) physiologic imaging of choroidal melanoma: before and after ophthalmic plaque radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 137-142.
7. REINHARDT MJ, JOE AY, JAEGER U, HUBER A, MATTHIES A, ROEDEL R et al. Diagnostic performance of whole-body dual modality 18 F-FDG PET/TAC imaging for N- and M- staging of malignant melanoma: Experience with 250 consecutive patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1178-1187.

8. FRETON A, CHIN KJ, RAUT R, TENA LB, KIVELÄ T, FINGER PT. Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation and second nonocular primaries in 333 patients. *Eur J Ophthalmol* 2011; 22: 236-243.
9. CAMARILLO GÓMEZ C, SÁNCHEZ RONCO I, ENCINAS J. Metástasis coroideas. *An Sist Sanit Navar* 2008; 31 (Suplem 3): 127-134.
10. LEE CS, CHO A, LEE KS, LEE SC. Association of high metabolic activity measured by positron emission tomography imaging with poor prognosis of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1588-1591.
11. LEYVRAZ S, KEILHOLZ U. Ocular melanoma: what's new? *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 162-169.
12. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma. IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS Report N° 24. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 936-951.