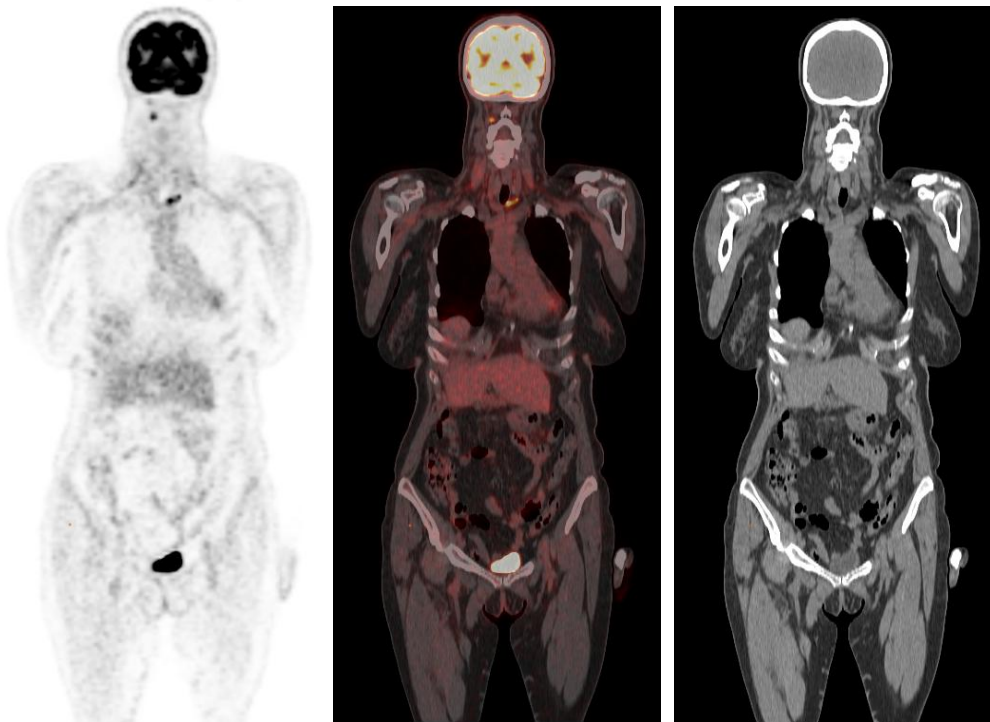




**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**IMPACTO CLÍNICO Y PRONÓSTICO DE LA PET/TAC-FDG EN  
PACIENTES CON MELANOMA CUTÁNEO**



**TESIS DOCTORAL**

**Álvaro De Bonilla Damiá**

Sevilla, 2013



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**IMPACTO CLÍNICO Y PRONÓSTICO DE LA PET/TAC-FDG  
EN PACIENTES CON MELANOMA CUTÁNEO**

**TESIS DOCTORAL**

**Álvaro De Bonilla Damiá**

**2013**





Antonio Aznar Martín y Federico Bonilla Blanes, profesores Titulares de los Departamentos de “Medicina” y “Farmacología, Pediatría y Radiología” respectivamente, de la Universidad de Sevilla

**INFORMAN:**

Que el trabajo de investigación que lleva el título de “IMPACTO CLÍNICO Y PRONÓSTICO DE LA PET/TAC-FDG EN PACIENTES CON MELANOMA CUTÁNEO” presentado por D. Álvaro de Bonilla Damia, ha sido realizado bajo nuestra dirección durante los cursos 2011/12 y 2012/13, ambos inclusive y reúne las condiciones necesarias para ser leído y defendido como Tesis para optar al título de Doctor por la Universidad de Sevilla.

En Sevilla a once de noviembre de 2013.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Departamento de Medicina

DIRECCIÓN

Prof. Dr. Antonio Aznar Martín

Antonio Aznar Martín

Director

Federico Bonilla Blanes

Director



A Cristina.

## **AGRADECIMIENTOS:**

- A mis directores de tesis, el Dr. Antonio Aznar Martín, profesor de Medicina Interna de la Universidad de Sevilla, y al Dr. Federico Bonilla Blanes, profesor de Radiología de la Universidad de Sevilla, por su guía y apoyo en este trabajo.
- Al Dr. Juan Sabaté Díaz, profesor titular de Radiología de la Universidad de Sevilla, por su ayuda desinteresada y apoyo incondicional para hacer posible esta investigación.
- A mi tutor, José María Villar Ortiz, por su orientación y sus enseñanzas a lo largo del desarrollo de este proyecto.
- A la Dra. Lara Ferrándiz Pulido, de la UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, por su inestimable colaboración, y por sus atinadas correcciones en las versiones previas de este trabajo.
- Al Dr. Juan Polo Padillo, Profesor del Departamento de Estadística de la Facultad de Medicina, por su disposición y ayuda a lo largo de todos estos años.
- A mis compañeros del servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen Macarena, por su formación durante mis años de residencia y porque siempre me animaron a progresar y seguir investigando.
- A Cristina, que siempre ha estado a mi lado para lo bueno y sobre todo para lo malo, y que sin ella este trabajo nunca hubiera visto la luz. Gracias por estar siempre ahí.
- A mis compañeros de MEDEN, que han sabido disculpar mis ausencias con motivo de este trabajo, sin ningún reproche y apoyándome siempre.
- A mis compañeros del servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen del Rocío, por su buena acogida durante mi rotatorio allí y su ayuda en la recogida de datos.
- Y por encima de todos, quisiera dar un especial agradecimiento a mi familia, ya que sin ellos nunca habría llegado a donde estoy hoy, tanto a nivel personal como profesional, con su educación, sus consejos, su apoyo, su paciencia y su comprensión a lo largo de toda mi vida.

Gracias a todos.





*“Sabemos lo que somos pero aún no sabemos lo que podemos llegar a ser”*

**William Shakespeare**



## ÍNDICE



<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>17</b>
<b>1.1. Actualidad del melanoma</b>	19
<b>1.2. Recuerdo anatómico de la piel</b>	20
<b>1.3. Epidemiología</b>	23
<b>1.4. Etiopatogenia</b>	28
1.4.1. Historia de melanoma (familiar o personal)	28
1.4.2. Lesiones precursoras	29
1.4.3. Exposición solar y radiación ultravioleta	30
1.4.4. Piel clara	31
1.4.5. Efectividad protectores solares	31
1.4.6. Inmunosupresión	31
1.4.7. Dieta y hábitos de vida	32
1.4.8. Xeroderma pigmentoso	32
<b>1.5. Fases de crecimiento</b>	32
<b>1.6. Clasificación</b>	33
1.6.1. Melanoma in situ	33
1.6.2. Melanoma léntigo maligno	33
1.6.3. Melanoma de extensión superficial	34
1.6.4. Melanoma acrolentiginoso	35
1.6.5. Melanoma nodular	35
1.6.6. Melanoma de mucosas	36
1.6.7. Melanoma desmoplásico	36
1.6.8. Melanoma amelánico	36
1.6.9. Melanoma Spitzoide	37
<b>1.7. Factores pronósticos</b>	38
1.7.1. Espesor (Breslow)	38
1.7.2. Ulceración	38
1.7.3. Nivel anatómico (Clark)	39
1.7.4. Recuento mitótico	40
1.7.5. Compromiso ganglionar	41
1.7.6. Metástasis a distancia	42
1.7.7. Sexo	42

1.7.8. Edad	43
1.7.9. Localización del tumor	43
1.7.10. Áreas de regresión	43
1.7.11. Microsatélites, satelitosis y metástasis en tránsito	44
<b>1.8. Diagnóstico del melanoma</b>	<b>44</b>
1.8.1. Diagnóstico clínico	44
1.8.2. Diagnóstico histológico	48
1.8.3. Diagnóstico por la imagen	49
1.8.3.1. Tomografía por emisión de positrones y tomografía axial computarizada (PET/TAC)	51
- Introducción	51
- Fundamentos físicos de la PET	55
- Sistema de detección	56
- Características de la TAC	58
- Fundamentos biológicos del metabolismo tumoral	59
- Radiofármacos PET: la fluorodesoxiglucosa	60
- Factores que influyen en la captación de la 18F-FDG	62
Factores intrínsecos	62
Factores extrínsecos	63
- Aplicaciones clínicas de la PET/TAC-FDG	65
- PET/TAC-FDG en el melanoma cutáneo	66
<b>1.9. Estadificación</b>	<b>73</b>
1.9.1. Clasificación clínica	76
1.9.2. Clasificación anatomopatológica	77
<b>1.10. Supervivencia del melanoma</b>	<b>78</b>
<b>1.11. Tratamiento del melanoma</b>	<b>81</b>
1.11.1. Tratamiento del melanoma según su estadio	87
<b>2. HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS</b>	<b>89</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>93</b>
3.1. Selección de los pacientes	95

<b>3.2. Clasificación de los pacientes</b>	96
<b>3.3. Patrón oro</b>	97
<b>3.4. Procedimiento</b>	98
3.4.1. Preparación del radiofármaco	98
3.4.2. Preparación del paciente	98
<b>3.5. Protocolo de adquisición y reconstrucción</b>	100
<b>3.6. Interpretación del estudio PET/TAC-FDG</b>	102
3.6.1. Distribución fisiológica de la FDG	102
3.6.2. Posibles artefactos	104
<b>3.7. Análisis estadístico de los resultados</b>	105
<b>4. RESULTADOS</b>	107
<b>4.1. Análisis estadístico de los resultados</b>	109
4.1.1. Estudio descriptivo de la población	109
4.1.2. Eficacia clínica	115
4.1.3. Impacto clínico	116
<b>5. DISCUSIÓN</b>	121
<b>5.1. Población</b>	124
<b>5.2. PET/TAC-FDG</b>	125
<b>5.3. Limitaciones del estudio</b>	129
<b>6. CONCLUSIONES</b>	131
<b>7. ICONOGRAFÍA</b>	135
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	143





# **1. INTRODUCCIÓN**



## **1.1. Actualidad del melanoma**

El melanoma es el tumor maligno originado en los melanocitos de la epidermis y presenta una alta capacidad para producir metástasis.

Los melanocitos, que derivan de la cresta neural, se encargan de producir la melanina que es responsable de la pigmentación de la piel. El melanoma puede originarse en la piel y las mucosas y, menos frecuentemente, en los ojos, SNC, el mesenterio y el oído interno. Puede surgir tanto de melanocitos de la piel normal como de ciertas lesiones precursoras (nevus).

La incidencia de melanoma se ha incrementado sustancialmente en personas de piel clara en las últimas décadas. Para Chang [1], la mayoría son diagnosticados en estadio localizado, durante la edad adulta y con ligero predominio en hombres.

A pesar de los esfuerzos en investigación sobre nuevas terapias orientadas a mejorar la supervivencia de los pacientes con melanoma, los resultados son poco alentadores, siendo fundamentales las estrategias para la detección temprana de la enfermedad en la disminución de la morbimortalidad.

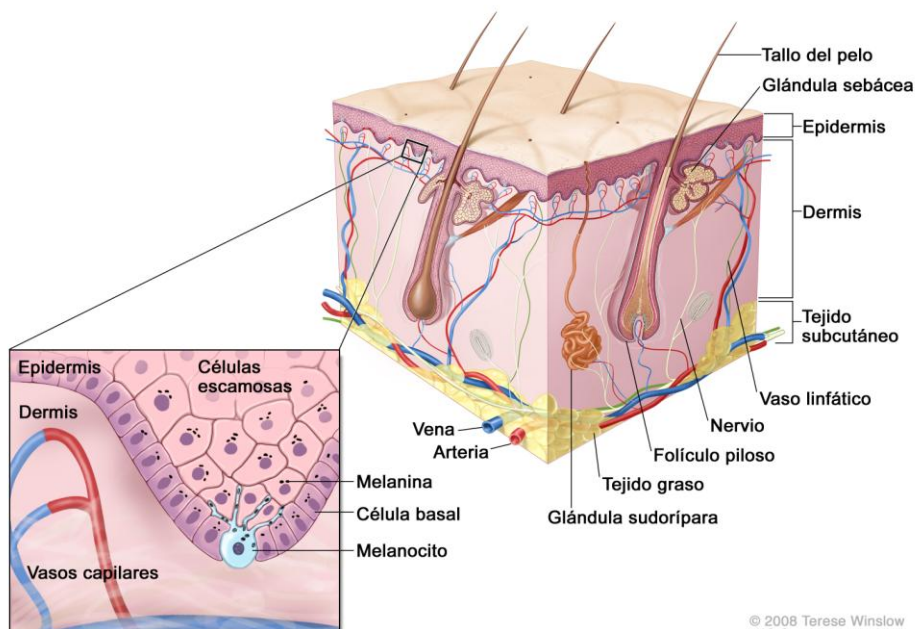
Según la American Cancer Society [2], la supervivencia a los 5 años en la enfermedad localizada es del 99%, disminuyendo bruscamente al 65% cuando ya existe enfermedad regional y siendo sólo del 15% cuando presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Esta dramática reducción de la supervivencia en pacientes con enfermedad diseminada requiere la identificación precisa de las metástasis en el momento del diagnóstico inicial y durante el seguimiento.

## 1.2. Recuerdo anatómico de la piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo y presenta numerosas funciones:

- Recubre los órganos internos y ayuda a protegerlos de posibles lesiones.
- Sirve de barrera a los gérmenes, como las bacterias.
- Evita la pérdida excesiva de agua y de otros líquidos.
- Ayuda a controlar la temperatura corporal.
- Protege al resto del cuerpo de los rayos ultravioleta (UV).
- Ayuda al cuerpo a producir vitamina D.

En la piel se distinguen tres capas: la epidermis, la dermis y la hipodermis (figura 1).



**Figura 1: Capas de la piel**

## **Epidermis**

La capa superior de la piel es la epidermis, cuyo espesor medio es de sólo 0,2 mm. Protege las capas más profundas de la piel y los órganos del cuerpo de los agentes externos. Los queratinocitos constituyen la célula principal de la epidermis. Estas células producen una importante proteína llamada queratina que ayuda a la piel a proteger el resto del organismo.

La parte más externa de la epidermis se llama el estrato córneo, la cual está compuesta por queratinocitos muertos que se desprenden continuamente a medida que los nuevos se van formando. Las células en esta capa se conocen como células escamosas debido a su forma aplanada. Las células escamosas vivas se encuentran debajo del estrato córneo y migran desde la capa basal, la parte más inferior de la epidermis. Las células de la capa basal, llamadas células basales, se dividen continuamente para formar nuevos queratinocitos. Éstos remplazan a los queratinocitos viejos que se desgastan de la superficie de la piel.

Los melanocitos, a partir de los cuales puede desarrollarse un melanoma, también están presentes en la epidermis. Estas células de la piel producen un pigmento marrón llamado melanina, que hace que la piel tenga un color moreno o bronceado, con el fin de proteger las capas más profundas de la piel contra algunos de los efectos nocivos del sol.

La epidermis está separada de las capas más profundas de la piel por la membrana basal, que constituye una estructura importante, en tanto que cuando un

cáncer de piel alcanza un grado avanzado, ésta es atravesada alcanzando así las capas más profundas.

## **Dermis**

La capa media de la piel se llama dermis, mucho más gruesa que la epidermis. Contiene folículos pilosos, glándulas sudoríparas, vasos sanguíneos y nervios, estructuras sustentadas por una proteína llamada colágeno, producido por los fibroblastos, que aporta elasticidad y fuerza a la piel.

## **Hipodermis**

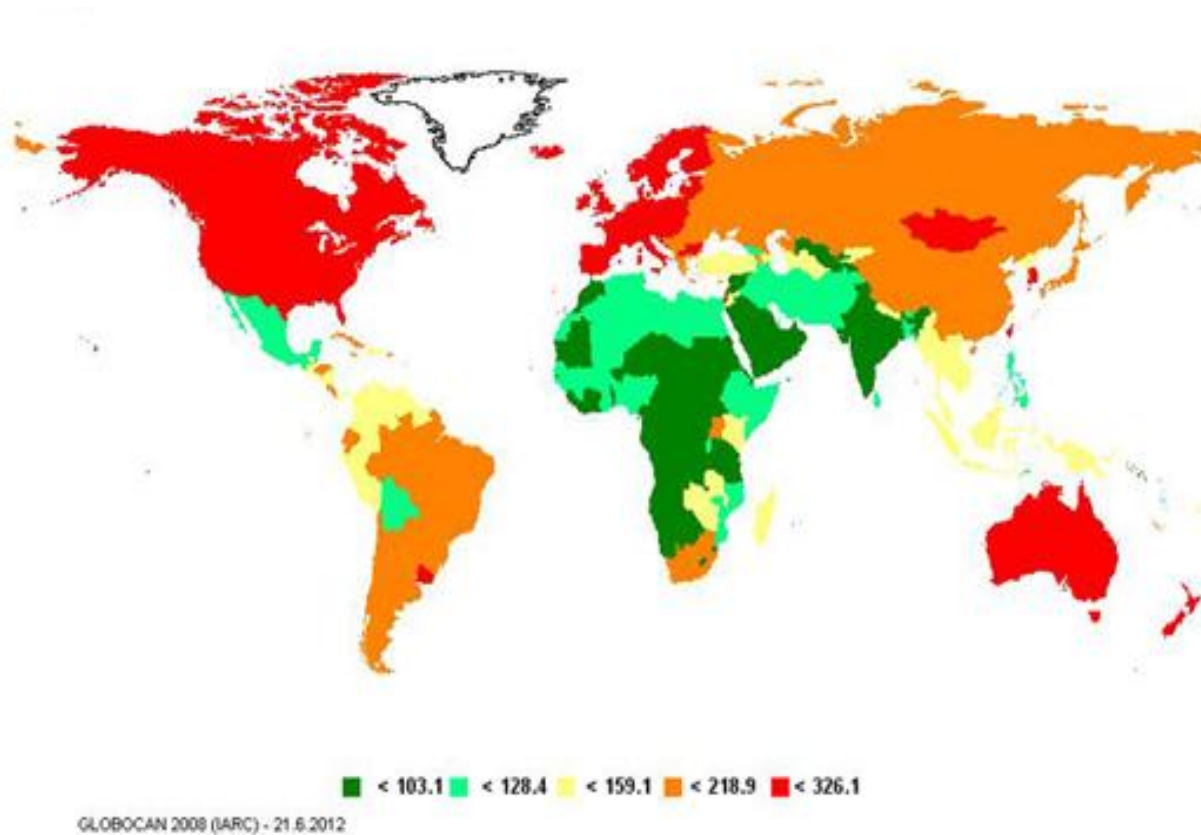
La capa más profunda de la piel es la hipodermis, que junto con la parte inferior de la dermis forman una red de colágeno y células adiposas (grasas). La hipodermis conserva el calor y posee un efecto amortiguador que ayuda a proteger a los órganos de traumas externos.

## 1.3. Epidemiología

Miller afirma que el melanoma corresponde del 4 al 5% de los tumores malignos cutáneos [3], sin embargo, es responsable del 80% de las muertes causadas por cáncer de piel, con una supervivencia a los 5 años de tan sólo el 14% en pacientes con metástasis. Su incidencia es muy alta en Estados Unidos y Australia, donde se ha producido un incremento de hasta un 75% desde 1973 [4].

Según *The National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), en Estados Unidos se ha documentado un aumento del 619% desde 1950 al año 2000 [5]. Así, fueron estimados por la *Sociedad Americana contra el Cáncer* [6] aproximadamente 76.250 nuevos casos de melanoma en el año 2012 (alrededor 44.250 en hombres y 32.000 en mujeres) siendo la causa de exitus en 9.180 personas (6.060 hombres y 3.120 mujeres). En Estados Unidos es el quinto cáncer más prevalente en hombres y séptimo en mujeres, siendo una de las más importantes causas de pérdida de años productivos [5].

De acuerdo a los estudios de Armstrong y Garbe [7, 8], la incidencia del melanoma se está incrementando a nivel mundial en la raza blanca, especialmente en poblaciones de piel clara con exceso de exposición solar (figura 2). La frecuencia de melanoma es más de diez veces mayor en la raza blanca que en los estadounidenses de raza negra. Aunque para menores de 40 años, las tasas de incidencia son mayores en mujeres que en hombres, después de esta edad, las tasas son casi dos veces mayores en hombres que en mujeres [6].

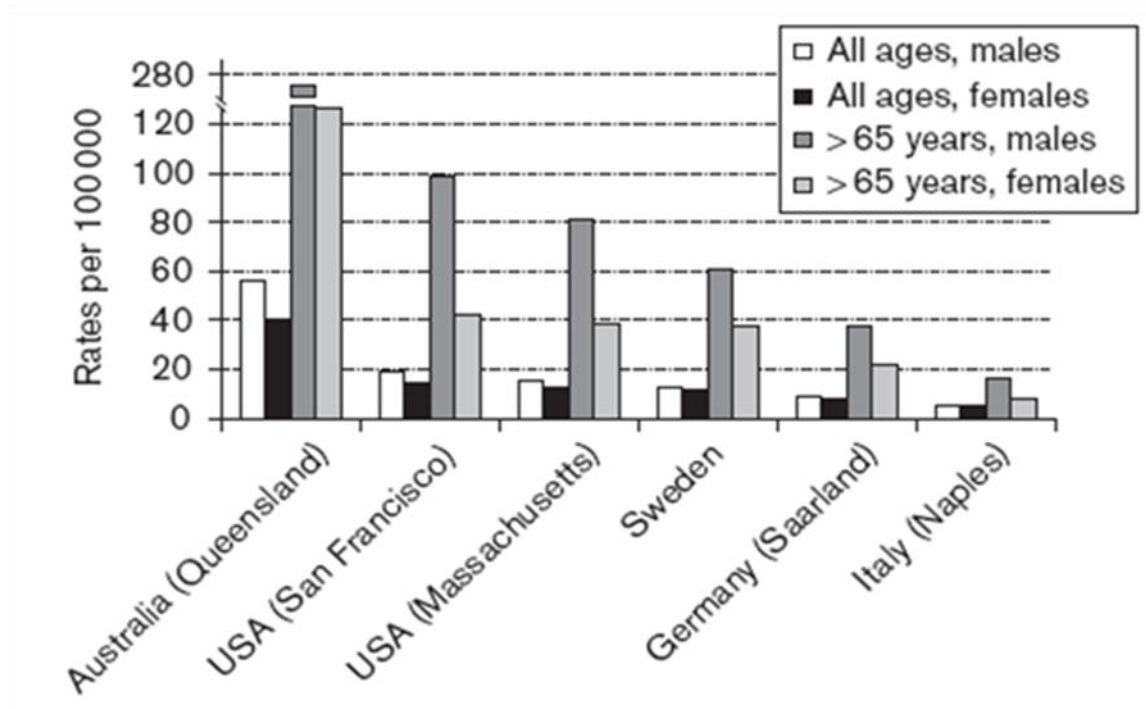


**Figura 2: Incidencia del melanoma en el mundo por cada 100.000 habitantes (IARC 2008)**

Según los datos de Desmond y cols, en Europa central la incidencia es de 11-12/100.000/año; en EEUU 10-25/100.000/año y en Australia es la más alta con 50-60/100.000/año [9]. La mayor incidencia se encontró en Nueva Zelanda (56,2 por 100.000 habitantes) y las menores en Oriente Medio (figura 3). Para Garbe [10], en individuos con mayor pigmentación de la piel (asiáticos y africanos) los melanomas son infrecuentes y suelen aparecer en las superficies mucosas o partes acras. La incidencia y



mortalidad del melanoma son mayores en áreas cercanas al ecuador, donde la intensidad de la radiación ultravioleta es mayor, según documenta el estudio de Bulliard [11].



**Figura 3: Incidencia del melanoma en el mundo según edad y sexo.** Incidencia de melanoma cutáneo para poblaciones seleccionadas de Australia, EEUU y Europa entre 1998-2002. Datos procedentes de la incidencia de cáncer en 5 continentes: Base de datos vol. IX. Lyon. IARC

Marret y cols estiman la incidencia del melanoma cutáneo en pacientes mayores de 65 años como diez veces mayor que en menores de 40 años [12]. Esta discrepancia parece ser más pronunciada en hombre que en mujeres [13, 14]. Según los datos de la SEER, durante el periodo entre 1974-1997 se apreció una mayor incidencia en mayores

de 60 años, especialmente en el sexo masculino. Resultados similares se obtuvieron en Europa y Australia por los grupos de Lasithiotakis y Mackie [15, 16].

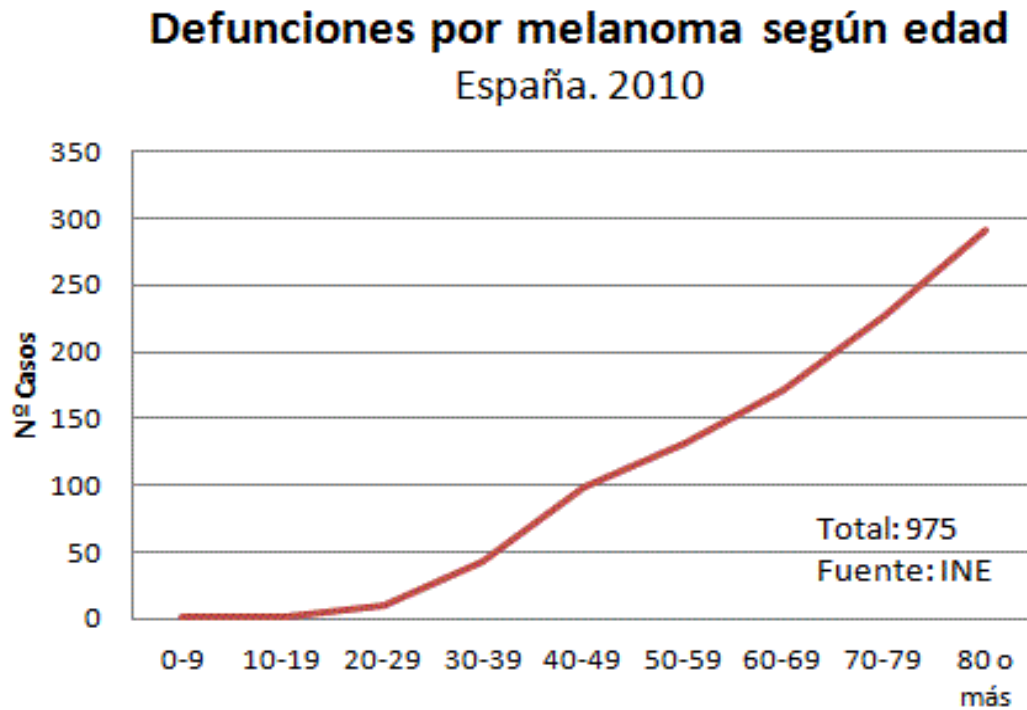
En general, el riesgo de padecer melanoma es de aproximadamente un 2% (1 de cada 50) para la población caucásica, 0,1% (1 de cada 1000) para la raza negra y 0,5% (1 de cada 200) para los hispanos [6].

Según Goldstein, en los varones se presenta con mayor frecuencia en tronco y en las mujeres en extremidades inferiores [17]. Los hombres tienen mayor mortalidad en comparación con las mujeres debido a que desarrollan melanomas en localizaciones de peor pronóstico y generalmente en estadios más avanzados. La mortalidad mundial por melanoma es aproximadamente de 0,75 por 100.000 en hombres y de 0,56 por 100.000 en mujeres [9].

El melanoma, a diferencia de otros tipos de cáncer, tiene una distribución por edades muy amplia. Se presenta tanto en personas jóvenes como en edades avanzadas. Las tasas continúan aumentando con la edad, siendo el pico de mayor incidencia entre los 80 y 89 años, aunque tampoco es infrecuente en menores de 30 años (figura 4). De hecho, es uno de los cánceres más comunes en adultos jóvenes [6].

Según la Guía de Diagnóstico y Tratamiento del Melanoma, elaborada por el Hospital Virgen Macarena de Sevilla [18], la incidencia de melanoma en España se ha incrementado un 180% y 200% en hombres y mujeres respectivamente durante los últimos veinte años. Sin embargo, su incidencia en España se encuentra por debajo de la del resto de países de Europa, oscilando entre el 4,27 y 8,24 casos/100.000 hab/año en

mujeres y entre 3,35-6,8 casos/100.00 hab/año en hombres.



**Figura 4: Mortalidad por melanoma en España según la edad.**

El número de supervivientes de melanoma en EEUU continúa creciendo debido al éxito de los nuevos tratamientos, nuevos métodos diagnósticos y al cada vez más precoz diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, más del 50% tienen riesgo de recidiva, especialmente en los años posteriores al diagnóstico [19-21].

## **1.4. Etiopatogenia**

El melanoma se produce como resultado de complejas interacciones de factores genéticos y ambientales. El riesgo individual para el desarrollo de este tumor viene determinado por la presencia de mutaciones heredadas o polimorfismos genéticos asociados a melanoma, así como por la magnitud de la exposición solar aguda o crónica recibida a lo largo de la vida.

La identificación de los factores de riesgo para el desarrollo del melanoma es fundamental y permite optimizar la prevención primaria y el reconocimiento precoz.

### **1.4.1. Historia de melanoma (familiar o personal)**

Cerca de un 10% de los melanomas se desarrollan dentro de un contexto de historia familiar, siendo su herencia de carácter poligénico [22].

Las mutaciones genéticas han sido encontradas entre un 10-40% de las familias con alta tasa de melanoma. Uno de los avances más importantes ha sido la identificación de alteraciones genéticas y citogenéticas responsables de su desarrollo y progresión. En este tumor, los cromosomas 1, 6, 7, 9 y 10 son los frecuentemente alterados. Entre un 25-40% de las familias con historia familiar de melanoma presentan alteraciones en el inhibidor de quinasas dependiente de ciclina 2 (CDKN2) o en el gen que codifica para la ciclina dependiente de cinasa 4 (CDK4) (genes supresores de tumores), así como alteraciones de p53 [3].

El aumento del riesgo familiar, puede deberse tanto a que compartieron un estilo de vida con frecuente exposición al sol, como a presentar un tipo de piel muy blanca o

bien una combinación de ambas.

Según Benvenuto, una persona que ha padecido melanoma tiene un riesgo de 1-12% de padecer un segundo melanoma a lo largo de su vida [23].

## **1.4.2. Lesiones precursoras**

Un nevus (lunar) es un tumor melanocítico benigno. La mayoría de los lunares nunca causarían ningún problema, aunque está descrita la mayor predisposición a padecer melanoma en aquéllos que presenten un mayor número de lunares.

- a. Nevus melanocíticos congénitos: con un riesgo de desarrollar melanoma de 0-10%. Este riesgo se ve afectado por su tamaño, especialmente con diámetros mayores de 20 cm (no se ha encontrado ninguna relación con los que tienen entre 1,5 y 19,9 cm de diámetro) [24] en los que el riesgo de desarrollar melanoma oscila entre 5-20% [25].
- b. Nevus displásicos (adquiridos): con un riesgo del 6% de evolucionar a melanoma, aparecen en áreas expuestas y microscópicamente con atipias celulares. Se manifiestan más en la raza blanca y en la pubertad y, con frecuencia, son hereditarios. El hecho de presentar numerosos nevus displásicos y/o familiares cercanos afectos de melanoma, aumenta el riesgo a más de un 50% de padecer melanoma en el transcurso de su vida [6]. Las personas con esta afectación deben someterse a exámenes muy minuciosos y regulares.

### **1.4.3. Exposición solar y radiación ultravioleta**

El trabajo de Wiecker destaca la exposición solar como el factor externo modificable más importante [26]. El aumento de la exposición solar y la alteración de la parte alta de la atmósfera por la contaminación han producido un aumento de la radiación. Las cámaras de bronceado son también fuentes de radiación ultravioleta. Según numerosos autores, la exposición solar intermitente se ha asociado con mayor riesgo en particular durante la niñez [4, 27-29]. Este dato refuerza la idea de que la relación existente entre riesgo de melanoma y exposición al sol no es un simple efecto acumulativo, según confirman Gilchrest y Naldi [30, 31]. Se ha postulado que la luz solar causa inmunosupresión cutánea.

El melanoma se asocia principalmente con la radiación ultravioleta B (UVB) (290-320 nm) más que con la ultravioleta A (UVA) (320-400 nm). Los rayos UVA causan el envejecimiento de las células de la piel y pueden producir cierto daño sobre el ADN, por lo que se cree que pueden desempeñar un papel importante en ciertos cánceres de piel. Los rayos UVB pueden causar daño directo al ADN y son aquéllos que producen principalmente las quemaduras solares, y se cree que causan la mayoría de los cánceres de piel. Los UVC, de menor longitud de onda, son absorbidos totalmente por la atmósfera.

El grado de exposición a la luz ultravioleta depende de la intensidad, tiempo de exposición y de la protección de la piel con ropa o bloqueador solar. Haber presentado quemaduras solares durante la adolescencia o la infancia, aumentan el riesgo 4,3 veces. Esto explica que las localizaciones más frecuentes del melanoma sean el tronco y extremidades (zonas fotoexpuestas).

## **1.4.4. Piel clara**

Aquellos individuos de piel blanca en los que la exposición solar provoca quemaduras sin/con mínimo bronceado. La raza blanca tiene un aumento de 10 veces la incidencia comparada con la raza negra y 7 veces comparada con la indígena y criolla de América Latina [17]. El cabello rojizo, ojos claros, las efélides y otros marcadores de daño solar aumentan el riesgo hasta tres veces según Schaffer y cols [32].

## **1.4.5. Efectividad de los protectores solares**

Los filtros solares bloquean UVB pero son menos efectivos para los UVA, que constituyen el 95% de la radiación ultravioleta. Los protectores solares que contienen óxido de zinc o dióxido de titanio reflejan la luz solar, por lo que son preferidos como protectores o pantallas físicas. Estos compuestos bloquean efectivamente los UVA. [27]. Para Gallagher, el uso de ropa oscura, sombreros, evitar la exposición en horas de sol intenso, son mecanismos útiles de protección solar, especialmente en niños y adolescentes [33]. En un metaanálisis de Dennis y cols [34] de 18 estudios, se concluyó que el uso de protectores solares no se asociaba con un incremento del riesgo de melanoma.

## **1.4.6. Inmunosupresión**

Los pacientes que han sido tratados con fármacos inmunosupresores, tales como pacientes que han recibido trasplantes de órganos, tienen un riesgo aumentado de padecer melanoma [35].

## **1.4.7. Dieta y hábitos de vida**

Hay pocos estudios al respecto, sin embargo, se ha sugerido que el uso de antioxidantes disminuye el efecto carcinogénico de los rayos ultravioletas. Tampoco se ha encontrado una relación causa-efecto con el tabaquismo ni con el uso de anticonceptivos orales.

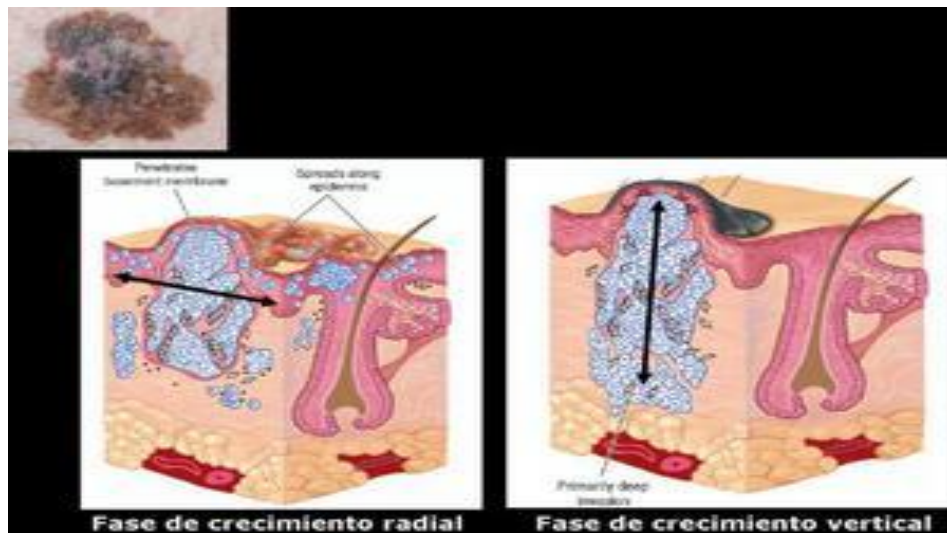
## **1.4.8. Xeroderma pigmentoso**

Se trata de una enfermedad rara producida por un defecto de una enzima que repara los daños en el ADN. Las personas que padecen dicha enfermedad tienen mayor riesgo de presentar melanoma y otros cánceres de la piel a edad temprana, ya que tienen menor capacidad para reparar los daños causados por la radiación solar en el ADN.

## **1.5. Fases de crecimiento**

Una vez que los melanocitos se tornan neoplásicos pueden migrar fuera de su posición original: la capa basal de la epidermis [27]. Para Clark, en la histopatología del melanoma es de crucial importancia definir en qué fase de crecimiento se encuentra la lesión [36]. En la fase de crecimiento radial u horizontal, las células neoplásicas se encuentran en la epidermis y no tienen potencial metastásico (como el melanoma de extensión superficial, melanoma lentigo maligno y el lentiginoso acral). En cambio, en la fase vertical, se invade la dermis e hipodermis y tiene una alta capacidad de producir metástasis (melanoma nodular), según Wolf y cols [37] (figura 5).





**Figura 5: Fases de crecimiento del melanoma.**

## 1.6. Clasificación

### **1.6.1. Melanoma in situ**

Las células del melanoma están confinadas en la epidermis (fase de crecimiento radial) por encima de la membrana basal. Todo melanoma comienza como lesión in situ, pero el melanoma in situ es clínicamente diagnosticable sólo cuando la fase de crecimiento radial es suficientemente visible para ser identificada. Estas lesiones son planas, con una elevación apenas perceptible, de bordes irregulares y marcada variedad de colores.

### **1.6.2. Melanoma lentigo maligno**

También llamado mácula melanocítica de Hutchison, es el menos frecuente de

los tres principales tipos de melanoma en la raza blanca [37], constituyendo un 5-8% de los melanomas. Aparece en edades avanzadas, entre los 60-70 años, en zonas de exposición solar crónica.

Se presenta como una mácula pardusca, redondeada u ovalada que aumenta excéntricamente de tamaño de forma lenta, con distintas tonalidades pardo-negruzcas y de contornos poco definidos e irregulares que dificultan su delimitación. Es asintomático y de buen pronóstico, como se refleja en el trabajo de Guerry y Johnson [38, 39]. El cambio clínico que indica la transición de lentigo maligno a melanoma lentigo maligno es la aparición de tonalidades con variaciones rojizas, blancas o azules, así como pápulas o nódulos.

### **1.6.3. Melanoma de extensión superficial**

Corresponde al 54-70% de los melanomas, siendo el más común. Se presenta en torno a los 40-50 años de vida, con preferencia por la parte alta de la espalda en los hombres y miembros inferiores en las mujeres.

La lesión es aplanada y asimétrica, de 2-3 cm, de límites irregulares con indentaciones y tonalidades que oscilan entre castaño y negro, con matices de gris, azul y rosado. Ocasionalmente aparecen fenómenos de regresión parcial de color blanco, siendo su crecimiento relativamente lento y su pronóstico intermedio. Al iniciarse la fase vertical comienzan a desarrollar pápulas y nódulos, con erosiones y ulceraciones superficiales [37].

## **1.6.4. Melanoma acrolentiginoso**

Corresponde al 6-10% de los melanomas en la raza blanca, siendo más frecuente en la raza negra y mestizos [4], en los que predomina el componente radial. Afecta en mayor medida en la sexta década de la vida y es más frecuente en hombres que mujeres (3:1).

Aparece preferentemente en palmas, plantas, falanges terminales y mucosas (bucal, anal, genital) como una mácula con distintas tonalidades de negro y contornos irregulares poco definidos. Es de crecimiento intermedio y se asocia a mal pronóstico. En la localización subungueal se presenta como una mácula en la matriz, que va extendiéndose hasta afectar todo el lecho y base ungueal. Cuando se inicia la fase vertical, aparecen pápulas y nódulos y destrucción de las uñas. Puede haber hiperpigmentación café oscura en toda la uña y piel adyacente, comúnmente llamado signo de Hutchinson [40].

Dada su localización, su diagnóstico suele ser tardío, por lo que es frecuente la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico.

## **1.6.5. Melanoma nodular**

Es el más agresivo y corresponde al 15-27% de los melanomas (el segundo más frecuente) [4]. Presenta un crecimiento vertical desde su inicio [17]. Afecta con mayor frecuencia a varones entre los 50-60 años de edad y suele localizarse en cabeza, cuello y tronco. Es un tumor sobreelevado, firme, redondeado, de 1-3 cm de diámetro, de color negro y con tendencia a ulcerarse y sangrar. Un mínimo porcentaje puede presentarse con tonalidades claras (melanoma amelanótico). Es de crecimiento rápido e invasivo y de mal pronóstico (figura 6).

## **1.6.6. Melanoma de mucosas**

Tumor muy raro que supone el 3-7% de los melanomas en la mujer y menos del 4% de todos los melanomas [37, 41, 42]. Predomina en paladar, mucosa gingival y nasal (43%), así como en vagina y vulva (45%). Su localización más frecuente son los labios menores (80%). Es de comportamiento agresivo ya que en el 85% de los casos es invasivo al diagnóstico. Según Sagabiel y Rapidis es frecuente ver un retraso en el diagnóstico porque los médicos no examinan de forma rutinaria las mucosas, por lo que cuando se descubre se encuentra ya en estadios avanzados [43, 44].

## **1.6.7. Melanoma desmoplásico**

Tumor raro, que aparece en mayores de 55 años y que afecta con mayor frecuencia a mujeres. Se presenta como una placa de bordes mal definidos o como un nódulo sin pigmento, principalmente en cabeza y cuello. Surge en el contexto de un lentigo maligno y, con frecuencia, se observa neutropismo, infiltrado linfocitario y depósitos de mucina en la dermis, según describen Liu y cols [45]. Múltiples melanomas desmoplásicos han sido tratados previamente con corticoides, presumiendo que eran queloides por su presentación clínica, por lo que no se debe de olvidar que la historia clínica es un elemento crucial ya que en este tipo de tumores no se encuentra historia de traumatismo ni otra causa que preceda a la aparición del tumor [43].

## **1.6.8. Melanoma amelanico**

Es de baja frecuencia y difícil diagnóstico por la falta de pigmentación. Aparece con mayor frecuencia en extremidades y casi siempre es de color rosado. Se ha asociado

a mal pronóstico. En 1-15% el melanoma primario está oculto y solamente se observan metástasis. El diagnóstico histopatológico suele ser complicado, por lo que son muy útiles los marcadores inmunohistoquímicos como S-100 y HMB45. El primero muestra alta sensibilidad y especificidad por los melanocitos y el segundo es muy específico para células melanocíticas.

## 1.6.9. Melanoma Spitzoide

Esta variante muestra características histológicas sugestivas de nevo de Spitz. Es un nódulo formado por melanocitos epitelioides localizado en la dermis. Debido a su similitud con el nevo de Spitz, su diferenciación en ocasiones resulta complicada y su tratamiento se decide en base a la posibilidad de que se trate de un melanoma Spitzoide.

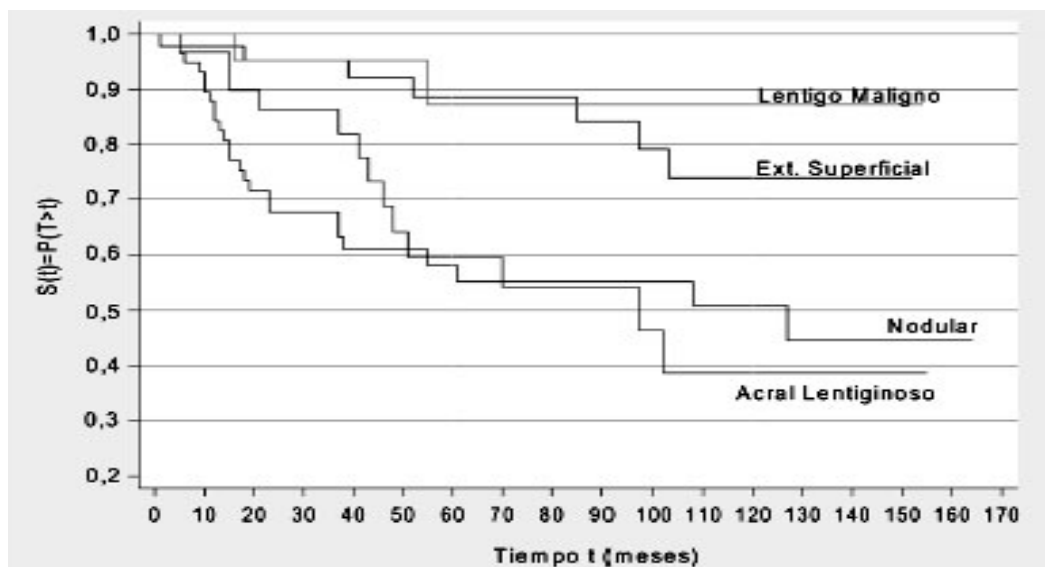


Figura 6: Supervivencia del melanoma según el tipo histológico del tumor.

## **1.7. Factores pronósticos**

Alrededor de un 90% de melanomas son diagnosticados como tumor primario sin presencia de metástasis. Para Garbe y Balch [46-48], los factores pronósticos más importantes para el melanoma primario sin metástasis son los que a continuación se detallan.

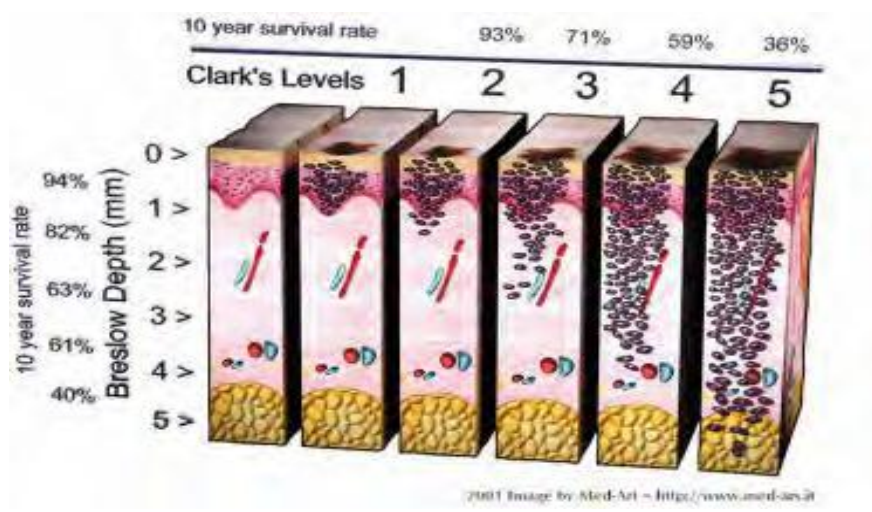
### **1.7.1. Espesor (Breslow)**

Es el factor aislado más importante en cuanto a la supervivencia y manejo del melanoma. El máximo espesor tumoral se mide con un ocular micrométrico calibrado, en un ángulo recto con la piel normal adyacente. El punto de referencia superior es la capa granulosa de la epidermis de la piel suprayacente o, si la lesión está ulcerada, la base de la úlcera [49]. La supervivencia a los 10 años según el grosor es:  $\leq 1,0$  mm: 88-95%; 1,01-2,0 mm: 79-84%; 2,01-4,0 mm: 64-73% y en  $> 4$  mm la supervivencia se ha estimado entre el 52-54% comparado con el 33% en los mayores de 8 mm, con medianas de supervivencia de 5 y 2,6 años, respectivamente [48]. Estos valores sólo son aplicables siempre que no haya ulceración de la lesión (figura7).

### **1.7.2. Ulceración**

Se caracteriza por la ausencia de epidermis (incluidas la capa córnea y membrana basal), evidencia de cambios reactivos (depósitos de fibrina o neutrófilos) y adelgazamiento, desaparición o hiperplasia de la epidermis vecina. Se ha visto que aquellos melanomas con úlceras mayores de 3 mm presentan con mayor frecuencia metástasis linfáticas. Elder y cols describen una disminución de la supervivencia del

91,6 al 66,2% en pacientes sin ulceración del melanoma con respecto a los que sí la presentan [50]. Es por tanto un factor pronóstico independiente en el paciente con enfermedad localizada, influyendo también en el pronóstico de aquéllos con afectación ganglionar. Se trata de la única característica del tumor primario que tiene efecto pronóstico en pacientes con enfermedad en estadio III [18].



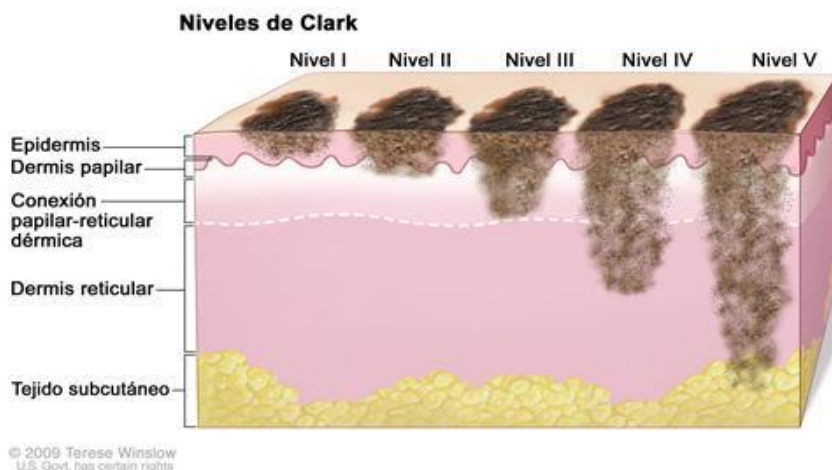
**Figura 7: Supervivencia en función del Breslow y nivel de Clark**

### 1.7.3. Nivel anatómico (Clark)

Los niveles de Clark (figura 8) han sido reemplazados por el recuento mitótico en la séptima edición del AJCC, presentando especial interés en aquellos casos en los que no se puede medir el índice mitótico. Hace referencia al nivel anatómico microscópico de invasión de la lesión:

- **Nivel I:** Se limita a la epidermis (in situ). Estas lesiones tienen potencial de crecimiento pero no la capacidad de atravesar la membrana basal.

- **Nivel II:** Se extiende hasta la dermis papilar pero no la ocupa en su totalidad. Las células tienen capacidad para atravesar la membrana basal pero no pueden proliferar ahí.
- **Nivel III:** Ocupación total del dermis papilar (fase vertical).
- **Nivel IV:** Infiltración de la dermis reticular. Se considera que aquellos tumores en los cuales las células llegan a este nivel tienen capacidad de infiltración tisular y a distancia.
- **Nivel V:** Infiltración del tejido celular subcutáneo.



**Figura 8: Niveles de Clark**

#### 1.7.4. Recuento mitótico

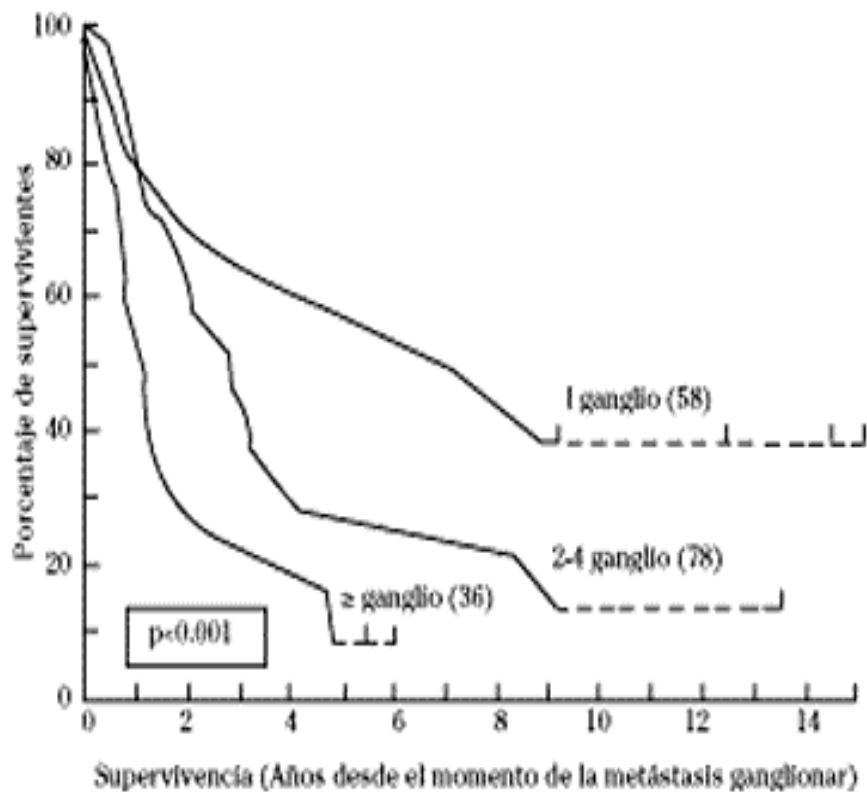
La nueva versión del TNM de 2009 lo considera el segundo factor predictor de supervivencia más potente después del espesor. Consiste en la determinación del número de mitosis por unidad de superficie. El procedimiento recomendado para



evaluar las mitosis es, en primer término localizar el sector de la fase de crecimiento vertical donde éstas son más numerosas (“hot spots”). Después de haber contado las mitosis en el “hot spot”, la determinación se extiende a los campos microscópicos adyacentes hasta completar un área correspondiente a 1 mm<sup>2</sup>. Si no se logra identificar un “hot spot”, se evalúan áreas al azar hasta completar un promedio expresado por milímetro cuadrado. Se debe analizar el área de mayor presencia de mitosis en la pieza quirúrgica. En un estudio publicado en la revista *Cáncer*, se informó de una supervivencia del 98,7% en pacientes sin mitosis, 85% cuando había una tasa de 0,1 a 6,0/mm<sup>2</sup> y 68% para las tasas mayores de 6.0/mm<sup>2</sup> [50].

## **1.7.5. Compromiso ganglionar**

La diseminación del tumor primario a los ganglios linfáticos disminuye de manera dramática la supervivencia de los pacientes con melanoma, de ahí la importancia de la disección ganglionar, ya sea del ganglio centinela, electiva o terapéutica. A nivel microscópico, las células del melanoma son difíciles de diferenciar de las células benignas o de los histiocitos con pigmentos, que pueden ser hallazgos normales. Para confirmar el diagnóstico se usan estudios inmunohistoquímicos. También se ha encontrado una mayor supervivencia en los pacientes con enfermedad ganglionar detectada por histopatología que en aquéllos en los que se detectó clínicamente. Según Morton, a mayor grosor de la lesión primaria, mayor riesgo de afectación de los ganglios linfáticos regionales [51]. También se ha observado una disminución de la supervivencia cuanto mayor es el número de ganglios linfáticos comprometidos (figura 9).



**Figura 9: Supervivencia en estadio III según el número de metástasis ganglionares.**

### 1.7.6. Metástasis a distancia

Presentan mejor pronóstico aquellos pacientes con metástasis no viscerales (piel, ganglios). Por el contrario, se ha descrito un acortamiento significativo de la supervivencia en pacientes con afectación metastásica visceral [18]. La LDH es considerada un factor predictor de supervivencia altamente significativo en los pacientes en estadio IV.

### 1.7.7. Sexo

Algunos estudios demuestran que el sexo es un factor independiente y que los

varones presentan peor pronóstico [46].

## **1.7.8. Edad**

Los pacientes mayores de 65 años, especialmente varones, muestran peor pronóstico que los pacientes jóvenes. Además la presencia de metástasis a distancia se ha descrito con mayor frecuencia en edades avanzadas.

## **1.7.9. Localización del tumor**

Presentan peor pronóstico los localizados en manos, pies y cuero cabelludo. Los pacientes con localización en extremidades (excepto manos y pies) presentan mejor pronóstico que cuando se localiza en tronco y polo cefálico. Este factor no se incluye en la actual estadificación TNM.

## **1.7.10. Áreas de regresión**

Son áreas hipocrómicas en una lesión pigmentada previa y pueden aparecer en lesiones en fase radial o vertical. Pueden desencadenarse por varios factores, como son traumatismos, infecciones o procesos autoinmunes, iniciándose una respuesta inflamatoria linfocitaria con liberación de citoquinas que destruyen la lesión, con incontinencia pigmentaria, fibrosis y colagenización. Actualmente es un tema controvertido en cuanto a su significado, definición e impacto en el diagnóstico. Algunos autores refieren que se asocia a peor pronóstico y a mayor presencia de metástasis. Actualmente, la regresión histológica es considerada para la toma de decisiones en la BSGC, indicándose ésta técnica en aquellos melanomas con Breslow de

0,75-1 mm en presencia de regresión histológica significativa [18].

### **1.7.11. Microsatélites, satelitosis y metástasis en tránsito**

Los microsatélites son nidos tumorales mayores de 0,05 mm de diámetro, que no están en contigüidad con el tumor primario pero se encuentran a menos a 0,3 mm de distancia. Son considerados bajo el concepto de metástasis intralinfática [18]. Se asocia a mayor riesgo de recaídas locales y de presencia de metástasis a distancia. Las satelitosis son metástasis cutáneas y/o subcutáneas dentro de un radio de 2 a 5 cm del tumor primario. La metástasis en tránsito son metástasis cutáneas o subcutáneas desarrolladas en el recorrido entre los 5 cm desde el tumor primario y la estación ganglionar regional correspondiente.

## **1.8. Diagnóstico del melanoma**

### **1.8.1. Diagnóstico clínico**

El factor más importante para el éxito del tratamiento del melanoma es el diagnóstico precoz. Cada persona, mediante la autoexploración, puede desempeñar un papel importante en la detección precoz del cáncer de piel, que es fundamental para su pronóstico.

**Tabla 1: Factores pronósticos del melanoma (Guía H. U. V. Macarena)**

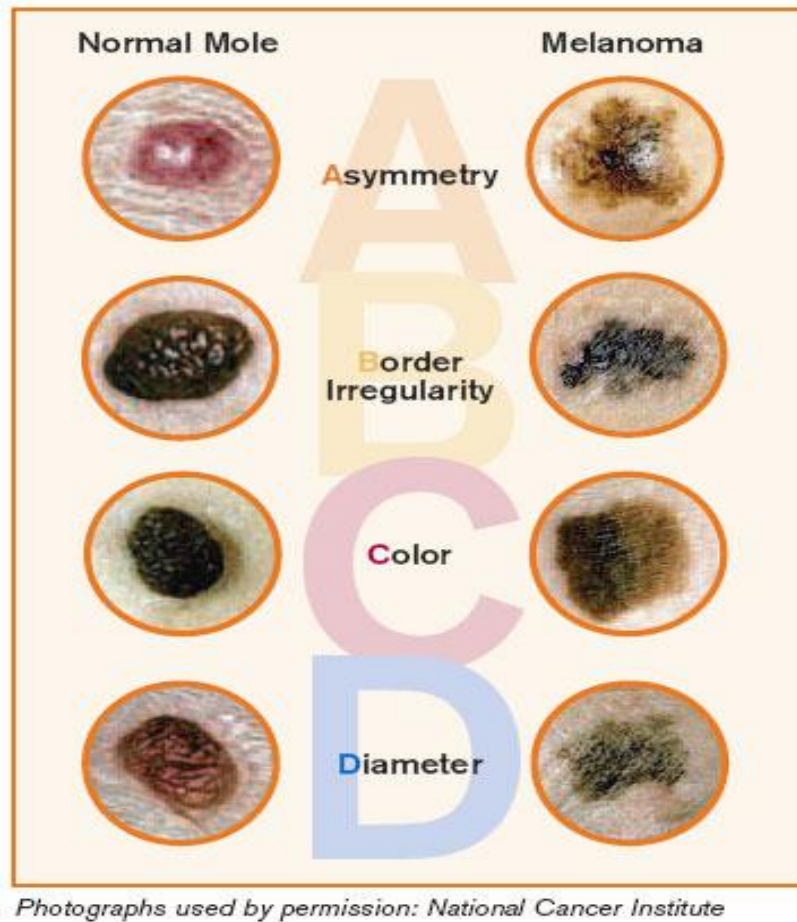
<b>Relacionados con el tumor</b>	Factores clave	-Espesor de Breslow -Estadio TNM -Ulceración -Índice mitótico
	Factores considerados importantes	-Regresión -Nivel de Clark -Invasión linfovascular
	De significado incierto	-Infiltración linfocitaria -Fase de crecimiento -Tipo desmoplásico
<b>Relacionados con el huésped</b>		-Edad -LDH en estadio IV -Localización anatómica

La señal más importante para detectar el melanoma es identificar un lunar nuevo en la piel o bien uno ya existente que haya cambiado de tamaño, forma o color. La regla “**ABCDE**” (figura 10) es un método para identificar las señales habituales del melanoma:

- **A de Asimetría:** la mitad del lunar o marca de nacimiento no se corresponde con la otra mitad.
- **B de Borde:** presenta bordes irregulares, desiguales, borrosos o dentados.
- **C de Color:** el color no es uniforme y puede incluir sombra de color marrón o negras, o algunas veces manchas rosadas, rojas, azules o blancas.
- **D de Diámetro:** diámetro superior a 6 mm.
- **E de Evolución:** reciente de los cambios o de la propia aparición de la lesión.

Además del “ABCDE”, se considera también un criterio de sospecha el llamado signo del “patito feo”, según el cual cualquier lesión melanocítica con características diferentes al resto de lesiones del paciente debe ser considerada con precaución.

Sin embargo, en ocasiones se requieren técnicas complementarias que aumenten la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico, como la **dermatoscopia**. La dermatoscopia (microscopia de epiluminiscencia) es una técnica no invasiva que permite el examen de la piel mediante un sistema óptico y una fuente de luz para la



**Figura 10: Características clínicas del melanoma (Regla ABCDE).**

visualización en profundidad de estructuras dérmicas no accesibles a la simple inspección visual. Permite valorar estructuras de la interfase dermis-epidermis y de la dermis papilar, basada en criterios que han sido correlacionados con características histológicas específicas. Según Zaballos, la dermatoscopia mejora la exactitud diagnóstica, aumentando la sensibilidad entre un 10-20% y facilitando su diferenciación de otras lesiones pigmentadas no melanocíticas [52]. Además puede ayudar a elegir el lugar óptimo para la toma de biopsia y permite sugerir al patólogo áreas o cortes determinados.

El procedimiento diagnóstico en dermatoscopia más aceptado es el método de dos etapas: 1. Discernir si es una lesión melanocítica o no. Para que una lesión se considere melanocítica es preciso identificar al menos algunos de los siguientes criterios dermatoscópicos: retículo, glóbulos, proyecciones, pigmento azul homogéneo y patrón. 2. Una vez confirmada la naturaleza melanocítica, distinguir si es benigna o maligna.

## **1.8.2. Diagnóstico histológico**

El diagnóstico de melanoma se basa en la sospecha clínica y la dermatoscopia y otros métodos no invasivos, pero se confirma con la histopatología.

Para Tran y Coit [53, 54], la biopsia escisional es la opción ideal, con márgenes de 1-3 mm, extirpando la lesión en su totalidad y permitiendo así el diagnóstico definitivo. No es conveniente emplear márgenes mayores, ni reconstruir con colgajos que puedan dificultar la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). La propia biopsia constituye la primera fase del tratamiento del melanoma.

En determinadas localizaciones (cara, oreja, palmas, plantas, genitales) o en lesiones extensas, es aceptable emplear biopsias incisionales ("punch"). Debe tomarse la muestra en la zona más pigmentada de la lesión y guiada por dermatoscopia. Son más difíciles de interpretar histológicamente y es posible que no represente el verdadero grosor de la lesión por lo que habría que considerar la posibilidad de efectuar varias biopsias en más de una localización. Aunque las biopsias parciales han demostrado menor exactitud diagnóstica que las completas, no parecen afectar al diagnóstico.



La biopsia por afeitado (shave) no es aconsejable, ya que puede comprometer el diagnóstico y la correcta valoración del espesor de la lesión. Sólo se acepta en lesiones benignas o con baja sospecha de melanoma.

### **1.8.3. Diagnóstico por la imagen**

Ante la sospecha clínica de metástasis de melanoma han de solicitarse exploraciones necesarias en cada caso (tomografía computarizada, ecografía, resonancia magnética o gammagrafía ósea) para confirmar y delimitar la extensión de la enfermedad. Mangas y cols [55], recomiendan realizar exploraciones complementarias en los pacientes con melanoma invasivo de alto riesgo (estadio IIB, IIC y III) debido a la probabilidad de que existan metástasis a distancia ocultas en el momento del diagnóstico. En los pacientes en estadio I y II (no avanzado) es suficiente con la anamnesis y la exploración, no siendo necesaria la realización de estudios de imagen [18].

Sin embargo, existen dos aspectos que podrían justificar la realización de estudios de imagen en los estadios no avanzados (I y II). Primero, cualquier estudio basal puede servir de referencia para comparar hallazgos de estudios posteriores. En segundo lugar, y desde el punto de vista económico, la incidencia de melanoma aun en centros de referencia, representa un coste de imagen asumible.

Por ello, las técnicas de imagen a realizar en función del estadio T serán la radiología simple de tórax, ecografía de abdomen, TAC y PET. Las dos primeras no han

demostrado utilidad en la detección precoz de metástasis a distancia. No obstante, se indicarán en pacientes con melanoma invasivo de bajo riesgo (T1a), especialmente en mayores de 65 años.

La ecografía se emplea para la detección precoz de metástasis regionales, presentando mayor sensibilidad que la exploración física. En ningún caso la ecografía sustituirá a la BSGC como técnica de estadificación ganglionar en pacientes sin adenopatías clínicamente evidentes [18].

La TAC con contraste es la técnica radiológica de elección para la estadificación de melanomas de riesgo intermedio (T2b-3) y de bajo riesgo (T1a) en pacientes jóvenes y de edad media. La TAC incluirá tórax y abdomen, región cervical en casos de melanoma en polo cefálico y de pelvis si se encuentra en extremidades inferiores.

La gammagrafía ósea de cuerpo completo es una técnica muy sensible para detectar metástasis óseas en numerosos tumores. Las metástasis óseas en el melanoma suelen ser de carácter lítico, por lo que pueden pasar desapercibidas en la gammagrafía ósea.

La única indicación aceptada de la tomografía por emisión de positrones/ tomografía axial computarizada con fluorodesoxiglucosa (PET/TAC-FDG) en pacientes con melanoma no metastásico viene representada por la estadificación de pacientes con melanoma primario de alto riesgo de recaída. Por ello se indicará en el estudio de extensión de pacientes con espesor de Breslow mayor a 4 mm (T4).

Para numerosos autores [56-60], la solicitud de PET es una opción actualmente

reservada en pacientes con metástasis a distancia, en la estadificación primaria o en caso de sospecha de recidiva, siempre y cuando se plantee una actitud terapéutica curativa según el resultado de la prueba. Está por tanto especialmente indicado en casos de planteamiento quirúrgico de metástasis única o en imágenes dudosas con otras exploraciones complementarias.

### **1.8.3.1 Tomografía por emisión de positrones y tomografía axial computarizada (PET/TAC)**

#### **Introducción**

La PET representa actualmente una de las técnicas con mayor potencial de desarrollo dentro del mundo de la Imagen, según Ruiz-Guijarro [61], y, de seguir en desarrollo razonable y sostenido, está llamada a proporcionar a la Medicina Nuclear un protagonismo que hasta ahora no ha podido cobrar frente a otras especialidades.

Neubauer afirma que la PET es una técnica de imagen no invasiva, con capacidades únicas basadas en las propiedades de los compuestos marcados con isótopos radiactivos emisores de positrones que usa como sondas moleculares para visualizar y medir procesos bioquímicos in vivo [62].

La historia de la PET se remonta a la década de los sesenta, en la que Louis Sokoloff, bioquímico del Instituto Nacional de la Salud de Bethesda (EEUU), fue el primero en demostrar la posibilidad de obtener imágenes del metabolismo de la glucosa

en un cerebro de ratón utilizando autorradiografía con  $^{14}\text{C}$ -desoxiglucosa. Su trabajo permitió el desarrollo de la técnica para el estudio in vivo del metabolismo glicídico en humanos y la primera exploración en el hombre data de 1978 [63].

Wagner [64] describió este método como una nueva modalidad de investigación que permitiría a los científicos ver, estudiar y entender la biología de la enfermedad humana. En la década de los 80, se produjeron avances notables, desarrollándose cámaras PET con mejor resolución y calidad de imágenes, simplificando la realización de los estudios y disminuyendo la complejidad y coste del examen.

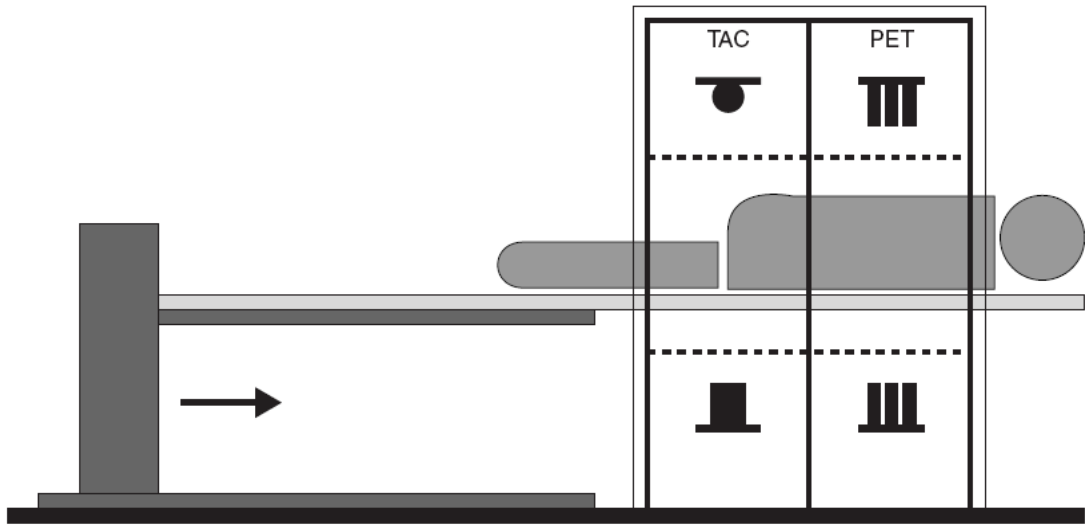
Sin embargo, la aceptación de la PET por su seguridad, eficacia y coste-efectividad en el campo de la oncología es relativamente reciente, habiéndose confirmado en la actualidad por la enorme proliferación de los estudios y centros PET en todo el mundo, dedicados a las aplicaciones oncológicas con fines de investigación, diagnóstico y seguimiento.

El primer tomógrafo PET/TAC, diseñado por D. Townsend, fue introducido para el uso clínico en 1998 en el Medical Center de la Universidad de Pittsburgh tras 3 años de desarrollo [65]. La motivación que impulsó el diseño de este equipo fue la obtención de imágenes clínicas tanto de PET como de TAC, alineadas con precisión en un mismo tomógrafo. Una limitación de la imagen PET es su pobre resolución espacial. Por otro lado, la poca diferencia relativa de captación de la  $^{18}\text{F}$ -FDG entre los distintos tejidos hace que éstos se puedan diferenciar poco entre sí en las imágenes, que se caracterizan por una escasa información anatómica. Por este motivo, se han realizado grandes esfuerzos para registrar la imagen metabólica de la PET con la imagen anatómica de la

TAC. La combinación en un único tomógrafo de los equipos PET y TAC ofrece una elevada resolución anatómica, independientemente de lo específico que sea el radiofármaco PET, afirma Martí en su estudio [66].

El tomógrafo PET/TAC, combinando las dos modalidades de imagen (PET y TAC), es una evolución de la tecnología de imagen existente, integrando dos técnicas que han progresado históricamente por separado. Las dos modalidades son complementarias, ya que la imagen PET tiene la carencia del detalle anatómico y la TAC adolece de especificidad funcional de la PET. Townsend [67] establece que el uso de la tecnología existente no compromete la eficacia clínica de las dos modalidades de imagen. La TAC permite por tanto una corrección de atenuación de la PET mucho más rápida que con la imagen de transmisión de la PET, según se describe en el trabajo de Gracia Garzón [68].

La solución de las casas comerciales al diseño de un equipo PET/TAC ha sido la disposición de un tomógrafo TAC en tándem con un tomógrafo PET (figuras 11 y 12). El diseño de la camilla es fundamental para asegurar la precisión del correregistro de las imágenes. La camilla debe moverse desde la posición de adquisición de un tomógrafo a la del otro, y su posición respecto al eje central de los tomógrafos deben de coincidir en ambas adquisiciones, por ello su inclinación vertical durante el desplazamiento debe ser mínima.



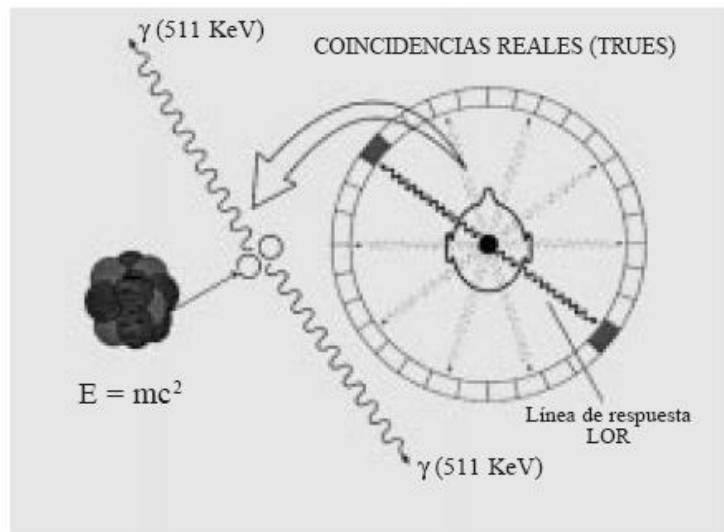
**Figuras 11 y 12: Esquemas de equipo PET/TAC [66]**

## **Fundamentos físicos de la PET**

La PET es una forma de tomografía que es posible gracias al destino específico al que están abocados los positrones. Los positrones corresponden a electrones de carga positiva que algunos radioisótopos liberan desde el núcleo en su decaimiento. El positrón viaja a una corta distancia (pocos milímetros) en el tejido antes de colisionar con un electrón cargado negativamente. Esta colisión aniquila la masa completa del positrón y del electrón liberando dos fotones de 511 KeV (figura 13).

Estos fotones viajan en direcciones opuestas (180 grados), siguiendo la llamada línea de coincidencia, interactuando con detectores opuestos del equipo PET. Si los fotones se detectan de forma simultánea (o en “coincidencia”), se asume que el suceso se ha producido a lo largo de la línea que conecta los dos detectores implicados (línea de respuesta o LOR). El proceso de identificación por parte del equipo se denomina colimación electrónica.

Para que una coincidencia sea considerada válida, los dos fotones deben alcanzar los respectivos detectores en un intervalo de tiempo establecido (ventana de coincidencia) del orden de nanosegundos y su energía debe superar un umbral mínimo que asegure que no han sufrido dispersiones de importancia en el trayecto [61].



**Figura 13: Proceso de aniquilación y líneas de respuesta**

## Sistema de detección

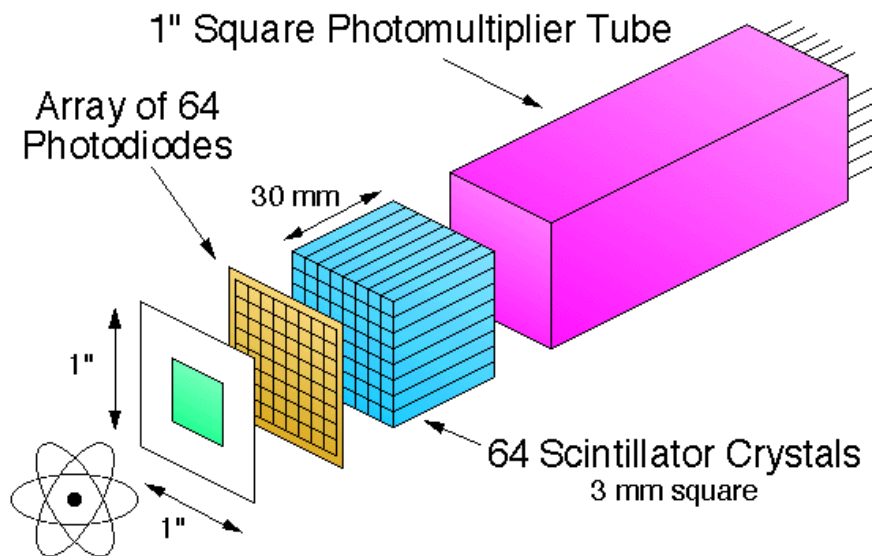
El sistema consiste básicamente en múltiples detectores en anillo y cada anillo contiene un juego de pequeños detectores. Para Núñez [69], el diseño de los sistemas PET ha intentado satisfacer varios objetivos:

- La mejoría de la resolución se logra reduciendo el tamaño del cristal. Consiste en una pequeña matriz de pequeños cristales de Germanato de Bismuto (BGO) acoplada a un número determinado de tubos fotomultiplicadores (generalmente cuatro) (figura 14). Estos bloques son independientes de su vecino y cuenta con electrónica propia para dar salida a los eventos registrados [61]. Existen además nuevos cristales con resultados muy prometedores, como el ortosilicato de lutecio (LSO) y el ortosilicato de gadolinio (GSO).

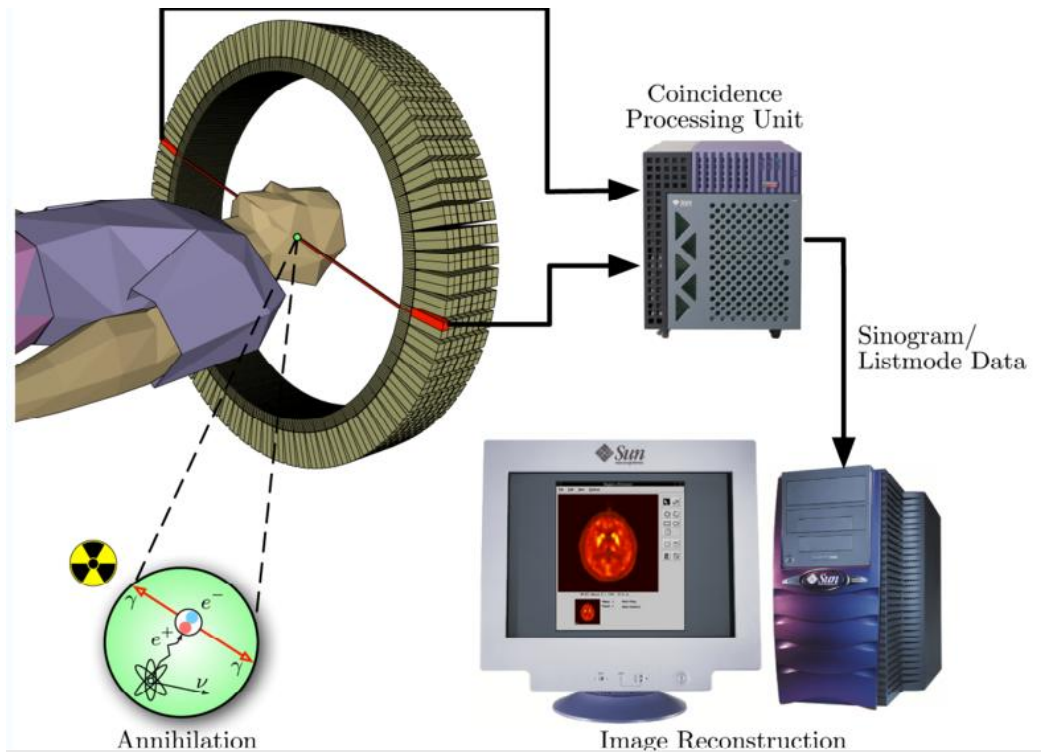


- Los tomógrafos PET actuales no tienen septos (no presentan colimador), lo que aumenta la sensibilidad (adquisición 3D).
- Se aplican varias correcciones a los datos antes de la reconstrucción para corregir las variaciones en la sensibilidad del detector, el tiempo muerto, los eventos aleatorios y la atenuación (figura 15).

Los detectores están dispuestos comúnmente en anillos. Las cámaras PET modernas tienen generalmente 3-4 anillos con 100-200 bloques detectores cada uno.



**Figura 14: Sistema de detección del PET**



**Figura 15: Procesado y reconstrucción de la imagen PET**

## Características de la TAC

Las características del funcionamiento de la TAC están en el rango medio-alto. La mayor diferencia radica en el número de detectores axiales (coronas) y en la velocidad de rotación. Actualmente el número de coronas es de 2, 16 e incluso 32 en los equipos más modernos [66]. Se han incorporado TAC helicoidales multicorte en los sistemas modernos PET/TAC, siendo extremadamente rápidos y permitiendo realizar un estudio de cuerpo entero en cuestión de segundos o durante un solo ciclo respiratorio.

Según Antoch [70] existen dos protocolos de imagen para la TAC dependiendo de la indicación clínica. Por un lado, una TAC con calidad diagnóstica, mayor resolución anatómica y cortes más finos, que se realizará controlando la respiración y administrando contraste. Por otro lado, una TAC de menor calidad, aunque suficiente para obtener información anatómica con la que correlacionar las imágenes PET y localizar las lesiones de éste. Éste último protocolo es el más comúnmente empleado en los estudios oncológicos.

En contraste, la PET es mucho más lenta, requiriendo hasta 20-30 minutos y varios ciclos respiratorios por cada posición de la camilla [69]. Por ello, son necesarios protocolos específicos para la respiración del paciente con el fin de alcanzar un menor desajuste entre la imagen anatómica y la metabólica [71].

Según Pietrzyk y Woods, la fusión de las imágenes PET con las imágenes anatómicas de la TAC, se pueden alcanzar utilizando programas específicos de corrección [72, 73].

## **Fundamentos biológicos del metabolismo tumoral**

Es bien conocido que la mayoría de los tumores son hipermetabólicos, especialmente aumentando el metabolismo de la glucosa [74]. Esto se debe a la generación de nuevos vasos sanguíneos (neovascularización) y una mayor incorporación de los substratos fundamentales para mantener el elevado consumo energético (glucosa), para así poder asegurar la síntesis proteica necesaria para el

funcionamiento celular (aminoácidos) y permitir la rápida replicación del ADN durante la multiplicación celular en los tumores [63]. Gilies y Plathow establecen que la relación entre el crecimiento del tumor y el metabolismo de la glucosa puede ser explicada, en términos de adaptación a la hipoxia, a través de la regulación positiva de los transportadores de glucosa (GLUT), la translocación y el aumento de la actividad enzimática de las hexoquinasas [75, 76].

Además, las células tumorales presentan una mayor tasa de glicólisis, un mayor número de transportadores GLUT, y una hiperactividad de la hexoquinasa [77-79]. Todo ello favorecerá el acumulo de la glucosa dentro de la célula tumoral.

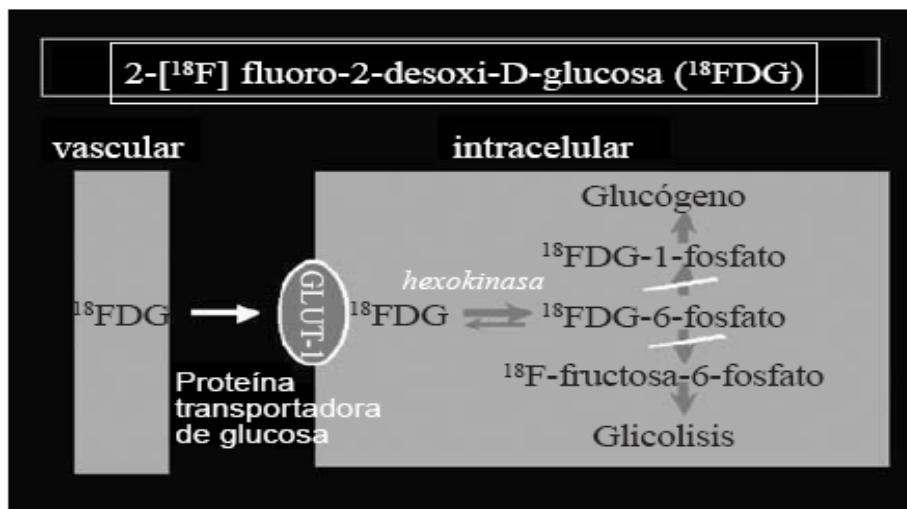
## **Radiofármacos PET: La fluorodesoxiglucosa**

El radiofármaco más empleado en PET para aplicaciones oncológicas es un análogo de la glucosa, en la que se ha sustituido el grupo hidroxilo del Carbono 2 por un átomo de  $^{18}\text{F}$ , denominado 2- $(^{18}\text{F})$  fluoro-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{FDG}$ ). El incremento de su uso clínico se debe principalmente a su mayor disponibilidad y a su periodo de semidesintegración (110 minutos), que permite su transporte a instalaciones alejadas del lugar de producción (ciclotrón). La FDG nos permite obtener imágenes y cuantificar el metabolismo glicolítico.

Tras su administración por vía intravenosa, la  $^{18}\text{FDG}$  se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales por los mismos mecanismos de transporte que la glucosa no marcada: los transportadores sodio-glucosa a través de un

gradiente de concentración y los transportadores específicos de membrana (GLUT) permiten el paso de la glucosa mediante transferencia pasiva y difusión facilitada. Los estudios de Medina y Smith confirmaron que el aumento de proteínas GLUT es común en la mayoría de los cánceres y se asocia negativamente con el pronóstico del paciente [80, 81].

En el interior de la célula, mediante la acción de la hexoquinasa, la  $^{18}\text{F}$ FDG se fosforila a  $^{18}\text{F}$ FDG-6-fosfato, que, a diferencia de su análogo no marcado, no puede ser metabolizada por las vías de la glicólisis o de la síntesis de glucógeno. La enzima que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa, la glucosa-6-fosfatasa, se encuentra muy disminuida en los tejidos, especialmente los neoplásicos, como demostró Weber [82]. Por todo ello, la glucosa sufre un “atrapamiento metabólico” (figura 16).



**Figura 16: Proceso de atrapamiento metabólico**

Younes [83] muestra que una captación elevada de  $^{18}\text{F}$ FDG se asocia generalmente a una mayor expresión de GLUT-1 o GLUT3 (proteínas sensibles a la hipoxia) y a una mayor actividad de la hexoquinasa. En modelos experimentales se ha demostrado una sobreexpresión de hasta 5 veces de la hexoquinasa cuando sufre la transformación neoplásica, siendo este incremento directamente proporcional al grado de malignización tisular. La afinidad de la glucosa puede variar en función del tipo histológico y grado de diferenciación del tumor [84].

La  $^{18}\text{F}$ FDG no es específica del tejido neoplásico. Un proceso inflamatorio o infeccioso puede ser visualizado por retención del trazador en los macrófagos del tejido de granulación, lo que podría producir falsos positivos. Sin embargo, se ha demostrado que el perfil temporal de la captación de  $^{18}\text{F}$ FDG en el tumor maligno puede ser diferente del de las lesiones benignas, con acumulación progresiva que se manifiesta en las imágenes tardías [69]. Por este motivo, se propone la adquisición de imágenes en dos o más momentos post-administración del trazador con el fin de distinguir células neoplásicas de tejido benigno.

## **Factores que influyen en la captación celular de $^{18}\text{F}$ FDG**

### **Factores intrínsecos (histológicos)**

La heterogeneidad tisular en el tejido neoplásico y el porcentaje de células neoplásicas viables dentro de la masa tumoral son los factores más importantes. Hasta un 29% de la captación de la  $^{18}\text{F}$ FDG se debe a tejido de granulación peritumoral recién

formado y a macrófagos presentes en los márgenes de las áreas necróticas, según se describe en el trabajo de Kubota [85]. El porcentaje de células neoplásicas viables dentro de la masa tumoral parece tener menos importancia cuando dicho porcentaje es superior al 30% [86].

Los tumores más agresivos son los que tienen mayor índice de proliferación y menor grado de diferenciación celular. Los tumores con bajo potencial de proliferación presentan escasa acumulación de la  $^{18}\text{F}$ FDG y son causa de falsos negativos. Destacan los gliomas de bajo grado, carcinoma bronquioalveolar, carcinoide pulmón o carcinomas mucinosos [87-89].

Existe una relación inversa entre la captación de la  $^{18}\text{F}$ FDG y la vascularización del tumor. Según Clavo y cols [90], la hipoxia aumenta la captación de la  $^{18}\text{F}$ FDG debido a una mayor expresión de transportadores de alta afinidad GLUT. Además, la hipoxia provoca el metabolismo anaeróbico de la glucosa, cuyo rendimiento energético es menor requiriendo mayor concentración de glucosa.

## **Factores extrínsecos**

La  $^{18}\text{F}$ FDG compete con la glucosa endógena en su incorporación celular, por lo que los estados de hiperglucemia bajan la captación de la  $^{18}\text{F}$ FDG en el tejido tumoral. Además, la hiperglucemia provoca la producción de insulina que aumenta la expresión de los receptores GLUT4 en las membranas celulares del corazón y músculo esquelético, desviando la mayor parte de la glucosa y de la  $^{18}\text{F}$ FDG a dichos órganos, lo

que condiciona una menor disponibilidad del radiofármaco para que sea captado por la célula neoplásica.

Por último, la resolución del tomógrafo PET oscila entre los 6-10 mm, por lo que en lesiones de pequeño tamaño pueden pasar desapercibidas o bien disminuir su grado de captación del radiotrazador (efecto de volumen parcial).

**Tabla 2: Factores que influyen en la captación de la 18F-FDG.**

<b>Factores Histológicos</b>	<b>Factores Extrínsecos</b>
Tejido de granulación peritumoral	Hiperglucemia
Masa de células viables	Tamaño de la lesión
Grado de diferenciación tumoral	Localización
Forma de crecimiento	Efecto de volumen parcial
Grado de hipoxia	Tratamientos oncológicos
Origen Histológico	



## **Aplicaciones clínicas de la PET/TAC-FDG**

En general, la mayoría de protocolos de estadificación de patologías tumorales incluye la realización de sucesivas pruebas diagnósticas cuya información es fundamental para el pronóstico y planificación del tratamiento.

La PET/TAC reúne las indicaciones clínicas de la PET, pero lo importante es el conjunto de ventajas añadidas que aporta por combinar una técnica de imagen funcional con otra anatómica.

En general, las indicaciones de la PET son las siguientes [71]:

- Confirmar o descartar patología tumoral maligna. Ante una lesión nueva o residual, la PET puede caracterizarla como benigna o maligna. Esto podría evitar procesos invasivos como biopsias.
- Determinar la extensión tumoral local y/o a distancia. Al realizar estudios de cuerpo entero, permite descartar o confirmar otras lesiones malignas simultáneas al tumor primario y podría modificar la estrategia terapéutica.
- Detectar nuevas recurrencias tumorales, diferenciando procesos malignos de aquéllos fibróticos o de radionecrosis como consecuencia de tratamientos radioterápicos o quirúrgicos previos.
- Valorar la respuesta al tratamiento. Los cambios metabólicos ocasionados por una respuesta adecuada a la quimioterapia se observan antes en la imagen PET que en otros métodos diagnósticos, por lo que sirve de indicador

precoz de la respuesta al tratamiento, permitiendo continuar o interrumpir el tratamiento que hasta ahora estaba realizando el paciente.

## **PET/TAC-FDG en el melanoma cutáneo**

Lee y cols afirman que una de las complicaciones del melanoma de alto riesgo (T4) es que puede dar metástasis en cualquier órgano de manera imprevisible, por lo que la valoración de la enfermedad a distancia puede ser complicada [91]. Las principales localizaciones de metástasis son piel, tejido subcutáneo y ganglios linfáticos. A nivel visceral destacan pulmón, cerebro, hígado, tubo digestivo y afectación ósea.

La ecografía, TAC, RNM o gammagrafía ósea son las pruebas que se venían realizando habitualmente para el estudio de extensión en el paciente con melanoma [35]. Sin embargo, su principal limitación es que ninguna de ellas explora de forma completa el organismo y su eficacia a la hora de valorar metástasis en médula ósea, piel, linfáticas o intestinales es bastante limitada [92-94].

La afectación linfática en la TAC se basa únicamente en el tamaño del ganglio linfático, considerándose patológico por encima de 1-1,5 cm en su diámetro corto. Por todo ello, las lesiones linfáticas de pequeño tamaño pueden ser obviadas, y al contrario, ganglios aumentados de tamaño por un proceso reactivo podrían dar lugar a falsos positivos. Holder et al [95] compararon TAC y PET en 76 pacientes diagnosticados de melanoma metastásico. La PET presentó una sensibilidad del 94% a la hora de detectar metástasis a distancia frente al 55% de la TAC. Los 4 casos de falsos negativos de la

PET se debieron a lesiones de pequeño tamaño (menores de 0,3 mm). Fuster y cols, compararon también ambas técnicas en paciente con melanoma recurrente [96]. La precisión de la PET fue del 81% comparado con el 52% de la TAC.

La RNM es más sensible que la PET/TAC-FDG a la hora de detectar lesiones en parénquima cerebral debido a la captación fisiológica de la FDG en el córtex cerebral que impide una adecuada valoración.

Steinert y Tyler [97, 98] han demostrado que la PET-TAC con 18F-FDG es una herramienta costo-efectiva para valorar la presencia de metástasis a distancia en todo el organismo en pacientes con melanoma. Wahl [99] muestra que el melanoma es uno de los tumores con mayor avidéz por la FDG, lo que permite detectar pequeñas lesiones en cualquier localización del organismo. Excepto a nivel cerebral, el estudio PET/TAC de cuerpo completo con 18F-FGD podría reemplazar al resto de batería de pruebas que habitualmente se vienen realizando en pacientes con melanoma de alto riesgo. Así, Mottaghy comprobó que la PET/TAC es más sensible que la PET y la TAC por separado en la detección de metástasis a distancia en melanoma [100].

La PET, dada su limitada resolución, no juega ningún papel en la detección precoz del tumor primario, siendo la biopsia escisional y el análisis histopatológico la técnica de elección. Igualmente, Fink y Havenga [101, 102] han demostrado su baja sensibilidad en la estadificación ganglionar, siendo la BSGC la mejor técnica para estadificar los ganglios linfáticos regionales.

La realización de PET/TAC-FDG se limitará a aquellos pacientes que presenten

melanomas de alto riesgo (Breslow  $> 4$  mm o con metástasis conocidas) que presentan alta probabilidad de presentar metástasis en el momento del diagnóstico. La detección precoz de las metástasis es crucial para el adecuado manejo de los pacientes, siendo fundamental la selección previa de los pacientes para que la prueba resulte altamente efectiva. Así, en pacientes en estadio I, es muy poco probable la presencia de metástasis, por lo que las técnicas de imagen no están indicadas [57]. La BSGC es la técnica indicada para el estadiaje linfático en pacientes con un Breslow entre 1 y 4 mm. En caso de presencia de micrometástasis en los ganglios regionales, se realizará una PET/TAC-FDG adicional para valorar la enfermedad a distancia. Según Acland y cols [103], la resolución de los tomógrafos PET es de 5-6 mm, por lo que en ocasiones no pueden detectarse la lesión primaria ni la afectación ganglionar microscópica. Así, Wagner confirmó en un estudio de más 140 pacientes, la ineficacia de la PET-FDG en la detección de metástasis linfáticas en pacientes con melanoma en estadios tempranos sin metástasis conocidas, siendo la BSGC mucho más eficaz para esta finalidad [57]. También determinaron la poca eficacia de detección de la PET cuando el volumen de los ganglios linfáticos era menor de  $80 \text{ mm}^3$ .

Un reciente metaanálisis de Xing y cols [104], con más de 10.000 pacientes, demostró la superioridad de los ultrasonidos en la vigilancia de metástasis linfáticas respecto al resto de técnicas de imagen, con una sensibilidad del 96%, especificidad del 99% y valor predictivo positivo del 83%. En lo que a seguimiento de metástasis a distancia se refiere, la PET/TAC-FDG fue superior al resto de técnicas, con una sensibilidad del 86%, una especificidad del 91%, pero sin embargo, fue la técnica que

presentó mayor número de falsos positivos, disminuyendo su especificidad y precisión. Así en pacientes con bajo riesgo de metástasis, la PET/TAC-FDG obtuvo un valor predictivo positivo solo del 33%, por lo tanto no estaría indicada la realización en estos casos.

Lagaru y cols recomendaron escoger de forma adecuada los pacientes a los que se les iba a realizar un PET/TAC-FDG, obteniendo sus mejores resultados de sensibilidad y especificidad de la prueba en pacientes en estadios IIIc y IV, con unos valores de 100% y 83,3% respectivamente [105]. Refirieron también mejores resultados en la prueba en pacientes con melanomas con un Breslow entre 1-4 mm (sensibilidad 92,7%, especificidad 87,5%), disminuyendo de manera importante la eficacia de la PET/TAC cuando el grosor se encontraba por debajo de 1 mm o por encima de 4 mm (sensibilidad 66,7%, especificidad 60%). Así, la *Sociedad Suiza de Dermatología y Venereología* recomendó en 2005 diferentes protocolos de actuación según el grosor de la lesión primaria [106]. En lesiones entre 1-4 mm de grosor recomendaron, anualmente durante 5 años, ecografía de las estaciones linfáticas regionales y de abdomen, así como radiografía de tórax. Por otro lado, en melanomas con un grosor mayor a 4 mm o con metástasis linfáticas, recomendaron, anualmente durante 5 años, ecografía de los ganglios linfáticos regionales, PET de cuerpo entero y TAC de tórax y abdomen.

Friedman and Wahl [107] recomendaron el uso de la PET/TAC-FDG en:

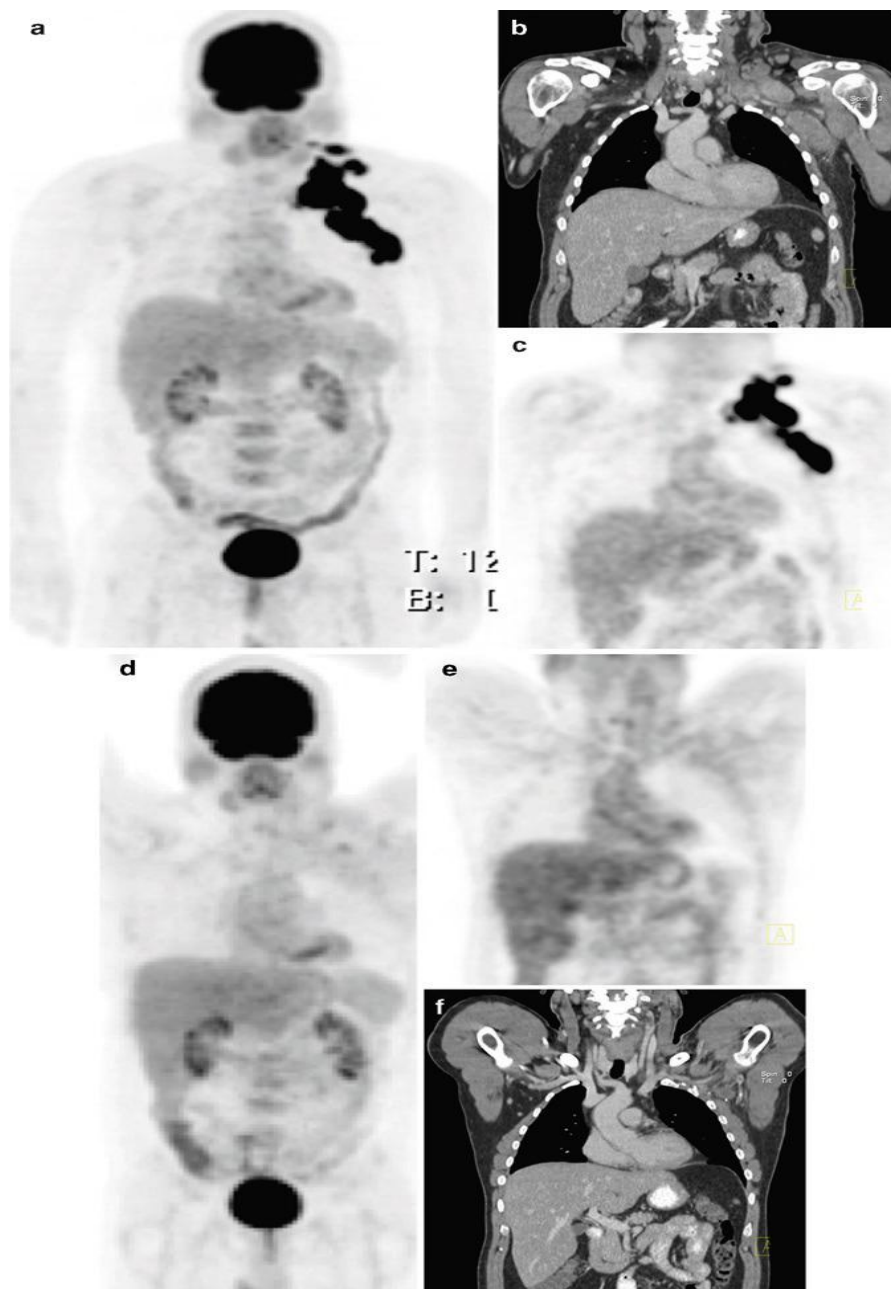
1. Pacientes con alto riesgo de metástasis a distancia con enfermedad locorregional extensa.
2. Pacientes con hallazgos sugestivos de metástasis.
3. Pacientes con metástasis conocidas que podrían beneficiarse de un tratamiento personalizado si aparecen nuevas

lesiones o remiten lesiones ya tratadas. 4. Individuos con alto riesgo de recaída sistémica candidatos a un tratamiento médico intensivo.

La PET/TAC-FDG es muy útil para detectar metástasis ocultas no sospechadas en aquellos pacientes con metástasis ya conocidas y que iban a ser intervenidas. La presencia de varias lesiones metastásicas contraindicaría dicha cirugía, siendo la quimioterapia el tratamiento de elección. Igualmente, estaría contraindicado el uso de terapia adyuvante con interferón. Esta prueba también resulta muy eficaz a la hora de valorar la respuesta al tratamiento (figura 17).

Son varios los estudios que han demostrado la eficacia de la PET/TAC con FDG para la adecuada estadificación del melanoma maligno de alto riesgo [108]. Steinert y cols realizaron un metaanálisis sobre el papel de la PET-FDG en la estadificación del melanoma de alto riesgo, concluyendo que dicha prueba tenía una sensibilidad global del 90% y una especificidad del 87% [109]. En un estudio retrospectivo de Calabro [110], se comprobó que la PET-TAC modificó el manejo terapéutico en un 24% de los pacientes respecto a las pruebas convencionales de imagen. Por otro lado, Gulec y cols mostraron que la PET cambió el tratamiento hasta en un 49% de sus pacientes con melanoma metastásico y fue más eficaz que el resto de pruebas diagnósticas [111].

Una de las principales causas de falsos negativos son las lesiones de pequeño tamaño debido a la limitada resolución espacial de los tomógrafos PET. La PET presenta resoluciones de 4-8 mm, por lo que lesiones metastásicas de menor diámetro resultan difíciles de detectar.



**Figura 17. Respuesta del melanoma al tratamiento.** Melanoma en zona superior izquierda de espalda en recaída 9 años después con masa bulky axilar izquierda y supraclavicular izquierda: (a) FDG PET MIP, (b) TAC coronal, (c) FDG PET. Tras tratamiento con interferón, la PET (d) muestra resolución completa de las lesiones. Radionecrosis residual ganglionar axilar y supraclaviculares izquierdas sin captación de FDG en TAC y PET (f) y (e).

En general, se acepta que la PET no es una técnica sensible para lesiones menores de 5 mm, por lo que en los estudios disponibles el uso de la PET para la detección del tumor primario y enfermedad ganglionar de bajo volumen se ha asociado a baja sensibilidad [18]. También son causa de falsos negativos metástasis de crecimiento lento o con gran componente necrótico.

Las principales causas de falsos positivos son lesiones de origen inflamatorio/infeccioso/ reactivo, puntos de inyección o lesiones postquirúrgicas. Por todo ello, es crucial la realización de una buena historia clínica que incluya todos los antecedentes del paciente, con el fin de evitar así los falsos positivos. Además, existen también lesiones benignas que pueden causarlos, como son los adenomas colónicos, el tumor de Warthin, las fracturas o hemangiomas.

En la valoración de metástasis pulmonares del melanoma, Rinne mostró que la PET presenta una mayor especificidad pero menor sensibilidad que la TAC [112]. En otro estudio, la sensibilidad de TAC y PET fueron del 93% y 57% respectivamente a la hora de valorar lesiones nodulares en pulmón [113]. La aparición de equipos híbridos PET/TAC con TAC de última generación, han permitido que aquellas lesiones de pequeño tamaño no visualizadas por PET, si puedan ser visualizadas por TAC, aumentando así la sensibilidad y especificidad de la prueba [114]. Además, Plufger demostró que para la estadificación del melanoma es suficiente con el empleo de TAC de baja dosis en vez de TAC dedicados con contraste [115].

En pacientes con melanoma localmente avanzado que desarrollan metástasis en tránsito y/o satelitosis (estadio IIIB), la PET/TAC-FDG ha demostrado ser la mejor



técnica para la detección de metástasis a distancia. La reestadificación del paciente con melanoma metastásico representa en la actualidad una indicación aceptada en nuestro ámbito sanitario para la realización de la PET/TAC-FDG.

## **1.9. Estadificación**

Los esquemas de clasificación y estadificación en los distintos tipos de cáncer son útiles ya que permiten identificar a aquellos pacientes que presentan un alto riesgo de desarrollar enfermedad avanzada, comparar resultados de tratamiento, recomendar las mejores terapias a seguir y ofrecer información pronóstica al paciente y familiares.

El melanoma, como la mayoría de neoplasias malignas, utiliza el sistema TNM de la *American Joint Commission on Cancer* (AJCC) [116], que permite no sólo la clasificación clínica sino también histopatológica. En el año 2002, la AJCC aprobó la última versión de estadificación del melanoma (tabla 3). Los cambios realizados fueron validados con el análisis de factores pronósticos en un estudio con 17.600 pacientes con melanoma en el trabajo de Thompson [117].

**Tabla 3: Estadificación TNM del melanoma maligno.**

<b>T ( Tumor primario)</b>		
	<b>Espesor</b>	<b>Ulceración / Mitosis</b>
<b>Tx</b>	Tumor primario no evaluable	
<b>To</b>	No existe evidencia de tumor	
<b>Tis</b>	Melanoma in situ	
<b>T1</b>	$\leq 1,0$ mm	A: sin ulceración o $< 1$ mitosis/ mm <sup>2</sup> B: con ulceración o $\geq 1$ mitosis/ mm <sup>2</sup>
<b>T2</b>	1,01– 2,0 mm	A: sin ulceración B: con ulceración
<b>T3</b>	2,01 – 4,0 mm	A: sin ulceración B: con ulceración
<b>T4</b>	$\geq 4,0$ mm	A: sin ulceración B: con ulceración

<b>N (Ganglios comprometidos)</b>		
	<b>Número ganglios comprometidos</b>	<b>Carga tumoral ganglionar</b>
<b>Nx</b>	No se pueden evaluar	
<b>No</b>	No metástasis en ganglios linfáticos regionales	
<b>N1</b>	1	A: micrometástasis* B: macrometástasis**
<b>N2</b>	2-3	A: micrometástasis* B: macrometástasis** C: metástasis en tránsito/satélites sin ganglios comprometidos
<b>N3</b>	4 o más, o ganglios consistentes, o metástasis satélites o metástasis en tránsito con ganglios comprometidos	

\*Metástasis diagnosticada por BSGC.

\*\*Metástasis clínicamente detectables y confirmadas histológicamente.

<b>M (Metástasis)</b>		
	<b>Localización</b>	<b>LDH sérica</b>
<b>Mx</b>	No se pueden evaluar	
<b>Mo</b>	No existen metástasis a distancia	
<b>M1a</b>	Metástasis cutáneas, subcutáneas o ganglios distantes	Normal
<b>M1b</b>	Metástasis pulmonares	Normal
<b>M1c</b>	Otras metástasis viscerales Cualquier metástasis a distancia	Normal Elevada

## 1.9.1. Clasificación clínica

Los estadios clínicos I y II están confinados a los pacientes en los que no se ha evidenciado enfermedad metastásica regional ni a distancia después de una evaluación clínica, radiológica y paraclínica. El estadio III incluye los pacientes con evidencia clínica o radiológica de metástasis regionales, como compromiso de ganglios linfáticos regionales o manifestaciones de metástasis intralinfáticas, así como las metástasis en

tránsito. El estadio clínico IV son pacientes con metástasis a distancia (tabla 4).

**Tabla 4: Estadificación clínica del melanoma.**

<b>Estadio</b>	<b>Tumor</b>	<b>Ganglios</b>	<b>Metástasis</b>
<b>0</b>	Tis	No	Mo
<b>IA</b>	T1a	No	Mo
<b>IB</b>	T1b / T2a	No	Mo
<b>IIA</b>	T2b / T3a	No	Mo
<b>IIB</b>	T3b / T4a	No	Mo
<b>IIC</b>	T4b	No	Mo
<b>III</b>	Cualquier T	N1,2,3	Mo
<b>IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

## **1.9.2 Clasificación anatomopatológica**

Ésta tiene mayor exactitud que la estadificación clínica y define mejor los subgrupos pronósticos cuando se combina la información anatomopatológica del melanoma primario y el estudio histopatológico de los ganglios linfáticos (tabla 5).

Los estadios patológicos I y II comprenden pacientes sin evidencia de metástasis regional ni a distancia, en base a la ausencia de compromiso tumoral después de realizar un examen histopatológico de ganglios y los exámenes radiológicos y clínicos de rutina. El estadio III corresponde a pacientes con evidencia histopatológica de metástasis regionales. Esta estadificación requiere que el patólogo reporte el número de ganglios extraídos, examinados y de éstos cuantos estén comprometidos. El estadio IV incluye confirmación histológica de metástasis a distancia. En la clasificación TNM se habla de micro y macrometástasis. Para Balch [118], las primeras son diagnosticadas por BSGC o linfadenectomía terapéutica mientras que las segundas se definen como metástasis ganglionares detectables clínicamente y confirmadas por estudios histopatológicos.

### **1.10. Supervivencia del melanoma**

Las siguientes tasas de supervivencia están basadas en aproximadamente 60.000 pacientes, parte del AJCC Melanoma Staging Database de 2009 (tabla 6). Incluyen algunos pacientes diagnosticados de melanoma que pudieran haber fallecido posteriormente por otras causas, como es la enfermedad cardíaca. Por lo tanto, el porcentaje que sobreviven al melanoma en sí es probablemente mayor.

**Estadio IA:** La tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente del 97%. A los 10 años es aproximadamente del 95%.

**Estadio IB:** La tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente del 92%. A los 10 años es aproximadamente del 86%.

**Tabla 5: Estadificación histopatológica del melanoma**

<b>Estadio</b>	<b>Tumor</b>	<b>Ganglios</b>	<b>Metástasis</b>
<b>0</b>	Tis	No	Mo
<b>IA</b>	T1a	No	Mo
<b>1B</b>	T1b / T2a	No	Mo
<b>IIA</b>	T2b / T3a	No	Mo
<b>IIB</b>	T3b / T4a	No	Mo
<b>IIC</b>	T4b	No	Mo
<b>IIIA</b>	T1-4 a	N1a	Mo
	T1-4 a	N2a	Mo
<b>IIIB</b>	T1-4 b	N1a	Mo
	T1-4 b	N2a	Mo
	T1-4 a	N1b	Mo
	T1-4 a	N2b	Mo
	T1-4 a/b	N2c	Mo
<b>IIIC</b>	T1-4b	N1b	Mo
	T1-4b	N2b	Mo
	Cualquier T	N3	Mo
<b>IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

**Estadio IIA:** La tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente del 81%. A los 10 años es aproximadamente del 67%.

**Estadio IIB:** La tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente del 70%. A los 10 años es aproximadamente del 57%.

**Estadio IIC:** La tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente del 53%. A los 10 años es aproximadamente del 40%.

**Estadio IIIA:** La tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente del 78%. A los 10 años es aproximadamente del 68%.

**Estadio IIIB:** La tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente del 59%. A los 10 años es aproximadamente del 43%.

**Estadio IIIC:** La tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente del 40%. A los 10 años es aproximadamente del 24%.

**Estadio IV:** La tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente del 15-20%. A los 10 años es aproximadamente del 10-15%. El pronóstico es mejor si la propagación es sólo a partes distantes de la piel o a los ganglios linfáticos distantes en vez de otros órganos, o bien si el nivel de LDH en sangre es normal.



**Tabla 6: Supervivencia del melanoma según estadio clínico (AJCC 2009)**

Est	TNM	Breslow mm	Úlcera	nº gls	Met. gl	Met. dis	Supervivencia (%)		
							1 año	5 años	10 años
IA	T1a	≤1	No	0	-	-	-	97	93
IB	T1b	≤1	Sí o >1 mitosis/mm <sup>2</sup>	0	-	-	-	92 <sup>1</sup>	87
	T2a	1.01-2.0	No	0	-	-	-	90 <sup>1</sup>	-
IIA	T2b	1.01-2.0	Sí	0	-	-	-	82	-
	T3a	2.01-4.0	No	0	-	-	-	79	-
IIB	T3b	2.01-4.0	Sí	0	-	-	-	68	-
	T4a	>4.0	No	0	-	-	-	71	-
IIC	T4b	> 4.0	Sí	0	-	-	-	53	39
IIIA	II1a	T1-4	No	1	m	-	-	78	-
	II2a	T1-4	No	2-3	m	-	-	78	-
IIIB	II1a	T1-4	Sí	1	m	-	-	55	-
	II2a	T1-4	Sí	2-3	m	-	-	55	-
	II1b	T1-4	No	1	M	-	-	48	-
	II2b	T1-4	No	2-3	M	-	-	48	-
IIIC	II1b	T1-4	Sí	1	M	-	-	38	-
	II2b	T1-4	Sí	2-3	M	-	-	38	-
	II2c						-	69	52
	II3	T1-4	Sí/No	4	m-M	-	-	46	35
IV	M1a	T1-4	Sí/No	II1-3	m-M	Piel o sc	62	-	-
	M1b	T1-4	Sí/No	II1-3	m-M	Pulmón	53	-	-
	M1c	T1-4	Sí/No	II1-3	m-M	Otros órganos	33	-	-

Est, estadio clínico; Úlcera, presencia de ulceración microscópica; nº gls, número de ganglios metastáticos; Met. gl, tipo de la afectación ganglionar; Met. dis, metástasis a distancia; m, microscópica; M, macroscópica; sc, subcutáneo.

<sup>1</sup>Dato extraído de gráfica de supervivencia de Balch y cols. 2009.

## 1.11. Tratamiento

El tratamiento del melanoma cutáneo primario es la extirpación quirúrgica local amplia. La radioterapia y otras terapias como tratamiento del tumor primario quedan

reservadas a aquellas indicaciones en que la cirugía no puede llevarse a cabo, como en pacientes de edad avanzada o cuando la intervención sea muy desfigurante.

De forma ideal, la exéresis se hace en bloque en el momento de la biopsia de la lesión sospechosa (exéresis-biopsia) con unos márgenes que no excedan los 0,5 cm. Este margen es suficiente en tumores delgados y no altera el drenaje linfático de la zona en el caso que el paciente se sometiese a la BSGC. El periodo entre la biopsia diagnóstica y el tratamiento quirúrgico definitivo debe ser lo más breve posible. Una vez confirmado el diagnóstico de melanoma maligno, se procede a la ampliación de los márgenes, cuya distancia depende del grosor de la lesión (tabla 7). Dicha ampliación se realiza en el mismo acto quirúrgico que la BSGC si ésta última está indicada.

**Tabla 7: Recomendaciones sobre el margen de seguridad a practicar en función del espesor de Breslow (Guía H. U. V. Macarena)**

Tumor	Margen recomendado
Tis, melanoma <i>in situ</i>	0,5cm
T1, Breslow $\leq 1,00$ mm	1cm
T2, Breslow 1,01-2,00mm	1-2cm
T3, Breslow 2,01-3,99mm	1-2cm*
T4, Breslow $>4$ mm	2cm

\*En tumores con Breslow 2-4mm se recomienda un margen de 2cm, siempre que sea posible desde el punto de vista anatómico, funcional y quirúrgico.

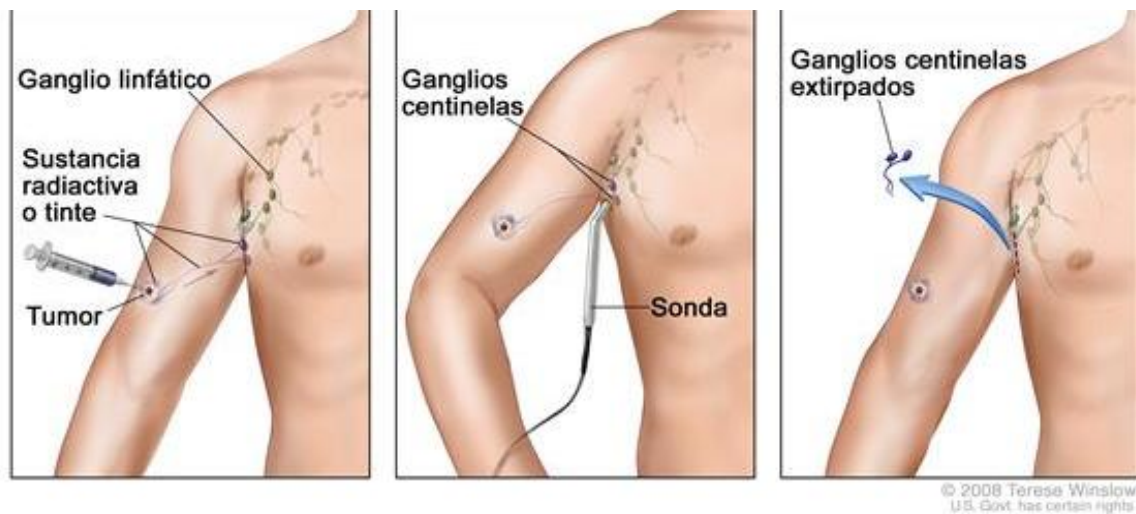
Se ha descrito que una resección con amplios márgenes de seguridad no ha mostrado aumento en la supervivencia global respecto a márgenes de seguridad más conservadores [18]. Estos resultados, además, permiten concluir que no son necesarios márgenes mayores de 2 cm en ningún caso. En el caso de tumores subungueales, se procede a la amputación por debajo de la articulación interfalángica distal.

Cuando el melanoma se reconoce precozmente, en la fase de crecimiento radial, y la enfermedad está todavía localizada en piel, la escisión quirúrgica puede permitir la curación clínica [39]. Sin embargo, en la fase de crecimiento vertical, el melanoma tiene capacidad metastásica y el tumor se suele hacer resistente a las terapias habituales [38, 39].

Una vez realizado el diagnóstico del melanoma mediante biopsia de piel, se examinan los ganglios linfáticos regionales. Dependiendo del grosor y la localización del melanoma, esto se puede realizar mediante exploración física y/o estudio de imagen (ecografía, TAC, PET) [119-122]. Si estos ganglios están aumentados, duros o son sospechosos y se confirmase la presencia de metástasis por PAAF, se lleva a cabo una disección ganglionar (en ocasiones acompañada de tratamiento adyuvante).

En el caso de que no estén aumentados, por ejemplo melanomas con un grosor superior a 1,0 mm, se tiende a realizar la BSGC, es decir, el primer ganglio linfático regional que recibe la linfa del área donde asienta el tumor primario (figura 18) seguida de linfadenectomía completa ganglionar en el caso de que el ganglio centinela sea positivo para la presencia de metástasis (ya sean macro o micrometástasis). Si el ganglio centinela no está afectado, es poco probable que el resto de los ganglios linfáticos lo

estén, por lo que no es necesario llevar a cabo la linfadenectomía, evitando así complicaciones como el linfedema. Se han reportan resultados positivos entre un 82 y 100% para encontrar el ganglio centinela, ya sea con el uso del azul de metileno, con la inyección de un radiocoloide o el uso de ambas técnicas.



**Figura 18: Técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela**

En melanomas más gruesos, incluso después de la extirpación completa de la lesión, es posible que aún queden algunas células neoplásicas. En aquéllos con un Breslow mayor de 4 mm, así como con un grosor menor de 4 mm pero con afectación metastásica ganglionar regional, se valora su participación en terapia sistémica adyuvante con interferón alfa 2b a altas dosis, que puede ayudar en la prevención del crecimiento y propagación de dichas células tras la cirugía. Esto podría retardar la

recurrencia del melanoma, aunque no está claro que aumente la supervivencia, según afirman Eggermont y cols [123].

Se ha descrito la interferencia del interferón en la replicación celular de las células infectadas por virus así como sus propiedades en antiangiogénesis, inmunomodulación y antiproliferación [124]. Además, ha demostrado tener un beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Su elevado índice de toxicidad obliga a valorar a cada paciente de forma individualizada [125]. Actualmente el tratamiento con interferón es aceptado en estadios IIB (T4), IIC y IIIA de la AJCC, los cuáles presentan una supervivencia global a los 10 años inferior al 50% [18]. El tratamiento adyuvante con interferón alfa 2b representa la única opción como tratamiento adyuvante sistémico del melanoma.

En caso de melanomas con metástasis a distancia, se emplean tratamientos quimioterápicos e inmunoterápicos. A veces, se lleva a cabo una cirugía en estas circunstancias, pero el objetivo principal es generalmente el control de la enfermedad más que la curación en sentido estricto. No se considera por tanto un tratamiento curativo, pero aumenta la supervivencia del paciente, según se recoge en el trabajo de Blazer [126].

Por otro lado, la quimioterapia no es tan eficaz en el melanoma como en otro tipo de neoplasias, pero influye en el control de síntomas y prolonga la supervivencia. Entre los quimioterápicos más usados destaca dacarbacina, temozolamida, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, carmustina y vinblastina. Según Tawbi y cols [127], el quimioterápico considerado como estándar y aprobado por las autoridades sanitarias es

la dacarbacina, que ha demostrado un 10-20% de respuestas en estudios fase III.

La inmunoterapia estimula el propio sistema inmunitario del paciente para que reconozca y destruya las células cancerosas con más eficacia. Destaca el ipilimumab, anticuerpo monoclonal que ataca la CTLA-4, proteína que ayuda a mantener en control las células T del sistema inmunitario. Al bloquear la acción de la CTLA-4, se cree que se refuerza la respuesta inmune contra las células cancerosas del melanoma, aumentando, según algunos estudios [128], la supervivencia en pacientes con melanoma avanzado.

También se han empleado las citocinas, proteínas que refuerzan el sistema inmunitario. Destacan entre ellas el interferón alfa y la interleucina 2 (IL-2), ésta última en infusión endovenosa y a dosis altas se ha asociado a un 15% de respuestas, un tercio de las cuales son respuestas completas y en el 70% de los casos duraderas, según recoge el trabajo de Petrella [129].

El estudio en fase II con vacunas de células heterólogas y de células dendríticas autólogas pulsadas con tumor heterólogo o autólogo de Vilella [130, 131] mostró que pueden beneficiar a algunos pacientes con poco volumen tumoral o enfermedad lentamente evolutiva.

El imiquimod es una crema que estimula la respuesta inmunitaria a nivel local contra las células cancerosas de la piel. Para melanomas en etapas muy tempranas (estadio 0), es empleada en caso de que la cirugía pueda causar desfiguración.

La radioterapia es un tratamiento no usado habitualmente en el melanoma

original. Según Stevens y cols [132, 133], sí se puede emplear como terapia adyuvante tras la linfadenectomía para evitar la recaída ganglionar, tratar la recurrencia local o aliviar los síntomas de metástasis a distancia, como en cerebro o hueso. En algunos trabajos se han descrito respuestas del 79% en lesiones menores de 3 cm y tan solo del 21% en las mayores de 5 cm sólo [134].

### 1.11.1. Tratamiento del melanoma según su estadio

**Estadio 0:** Habitualmente son tratados con cirugía para eliminar el melanoma con un margen de 0,5 cm de piel normal. Para melanomas en áreas sensitivas, puede ser empleada una crema con imiquimod, en caso de que la cirugía pudiera causar desfiguración, aunque existe controversia en cuanto a su indicación.

**Estadio I:** Se tratan con cirugía para extirpar el melanoma con un margen que depende del grosor de la lesión. Cuando es  $< 1$  mm se deja un margen de 1 cm. Si mide entre 1-2 mm de grosor el margen alcanzará de 1-2 cm. En este estadio no es necesario eliminar más de 2 cm de piel normal de todos los lados. Si el paciente se encuentra en estadio IB se podría recomendar la BSGC. En el caso de ser positiva, se realiza el vaciamiento linfático en una segunda operación.

**Estadio II:** La escisión amplia es el tratamiento convencional del melanoma en este estadio. Si presenta Breslow entre 1-2 mm se aplicará un margen de 1-2 cm. Si el grosor es  $> 2$  mm se extirpan 2 cm de piel normal. Dado que el melanoma se ha podido extender a los ganglios linfáticos regionales, estaría indicada también la BSGC. En caso

de ser positiva, se realiza el vaciamiento linfático en una segunda operación.

En el supuesto de un tumor > 4 mm de grosor o que presenta afectación linfática, podría recomendarse terapia adyuvante con interferón tras la cirugía.

**Estadio III:** Los ganglios están afectados por lo que se realiza vaciamiento ganglionar junto con la extirpación amplia de la lesión primaria. Se podría aplicar terapia adyuvante con interferón y también radioterapia adyuvante a la cirugía en el área de vaciamiento ganglionar. Otros posibles tratamientos incluyen quimioterapia, inmunoterapia, interleucina 2, citocinas o vacunas. Para los melanomas localizados en extremidades también es posible la perfusión del miembros aislado (aplicar altas dosis de quimioterapia solamente en la extremidad afecta a altas temperaturas).

**Estadio IV:** Aquellas metástasis que den síntomas pueden ser extirpadas con cirugía. Si no es posible, se aplica radiación, inmunoterapia o quimioterapia.



## **2. HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS**



## Hipótesis del trabajo y objetivos

---

La incidencia de melanoma se ha incrementado sustancialmente en personas de piel clara en las últimas décadas. A pesar de los esfuerzos en investigación sobre nuevas terapias, orientadas a mejorar la supervivencia de los pacientes con melanoma, los resultados siguen siendo poco alentadores, por lo cual las estrategias para la detección temprana de la enfermedad siguen siendo fundamentales en la disminución de la morbimortalidad.

La ecografía, TAC, RNM o gammagrafía ósea son las pruebas que se venían realizando habitualmente para el estudio de extensión en el paciente con melanoma. Su principal limitación es que ninguna de ellas explora de forma completa el organismo y su eficacia a la hora de valorar metástasis en médula ósea, piel, linfática o intestino es bastante limitada.

La PET-TAC con 18F-FDG es una herramienta coste-efectiva para valorar la presencia de metástasis a distancia en todo el organismo en pacientes con melanoma, que es uno de los tumores con mayor avidéz por la FDG, lo que permite detectar pequeñas lesiones en cualquier localización del organismo.

Por todo ello, los objetivos de nuestro trabajo son los siguientes:

- ✓ Establecer la sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos y negativos de la prueba PET/TAC-FDG para el diagnóstico de pacientes con melanoma maligno.

## Hipótesis del trabajo y objetivos

---

- ✓ Determinar el tipo de relación existente entre los resultados de la PET/TAC-FDG y las características anatomoclínicas del melanoma.
- ✓ Valorar cuál ha sido el impacto clínico, tanto diagnóstico como terapéutico, de dicha prueba en pacientes con melanoma maligno.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**



## 3.1. Selección de los pacientes

Se estudiaron retrospectivamente 60 pacientes, procedentes de la Unidad de Dermatología del Hospital Universitario Virgen Macarena desde junio de 2007 hasta marzo de 2012, que fueron remitidos de forma consecutiva a la unidad de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen del Rocío para la realización de PET/TAC con FDG.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

*Indicaciones aceptadas para la realización de PET/TAC-FDG en el H. U. Virgen Macarena de Sevilla:*

- ✓ Diagnóstico histológico de melanoma cutáneo en pacientes de cualquier edad.
- ✓ Estadificación inicial en pacientes con tumor primario T4 (Breslow > 4mm).
- ✓ Recaída de la enfermedad, en estadios III y IV, y candidato a cirugía curativa.
- ✓ Seguimiento inicial en estadios III-IV con enfermedad controlada.
- ✓ Lesiones dudosas o sospechosas por otras técnicas de imagen.
- ✓ Pacientes que firmaron el consentimiento informado.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Embarazo o lactancia
- ✓ Antecedentes de diabetes mellitus de difícil control, para así evitar resultados falsos negativos debido a la competencia de la glucosa endógena con la FDG.
- ✓ Pacientes diagnosticados de melanoma en estadios I y II.
- ✓ Pacientes que no firmaron el consentimiento informado.

### 3.2. Clasificación de los pacientes

En todos los pacientes se revisaron características demográficas (edad, sexo) y clínicas (tipo de melanoma, localización del melanoma primario, espesor de Breslow, nivel de Clark, ulceración, mitosis, tiempo de evolución y seguimiento, estadio y tratamientos recibidos), así como pruebas de imagen (TAC, RNM, ecografía y gammagrafía ósea) y estudios anatomopatológicos para poder así compararlos con los resultados de la PET/TAC-FDG y ver su impacto clínico.

La modificación en la extensión de la enfermedad se clasificó en tres puntos: aumento (la PET/TAC-FDG detectó lesiones no conocidas), disminución (ausencia de captación patológica de lesiones dudosas por otras técnicas de imagen) o sin cambios respecto al estadiaje establecido previamente a la realización de la PET/TAC-FDG.



### 3.3. Patrón oro

Los resultados obtenidos fueron comparados con el patrón oro, el estudio anatomopatológico, en aquellos casos en los que existía y, en su defecto, mediante seguimiento clínico-radiológico del paciente durante al menos 6 meses.

Se consideraron como verdaderos positivos (VP), a aquéllos con lesiones en PET/TAC-FDG que se confirmaron posteriormente mediante histología u otras pruebas de imagen dentro de los 6 meses posteriores a la realización del estudio PET.

Los verdaderos negativos (VN) fueron aquéllos en los que no se detectó enfermedad por PET/TAC-FDG ni por otras técnicas de imagen o histológicas en los 6 meses posteriores. Se definieron como falsos positivos (FP) de la PET/TAC-FDG, a aquellas lesiones descritas por dicho estudio que no se confirmaron posteriormente con otros métodos en los 6 meses posteriores. Por el contrario, se consideraron falsos negativos (FN) a aquellos pacientes que no presentaban lesiones en la PET/TAC-FDG y que posteriormente se demostraron con otras técnicas en los 6 meses posteriores al estudio (tabla 8).

**Tabla 8: Capacidad predictiva de la prueba**

	<b>PATRÓN ORO +</b>	<b>PATRÓN ORO -</b>
<b>PET +</b>	<b>VP</b>	<b>FP</b>
<b>PET -</b>	<b>FN</b>	<b>VN</b>

Se determinó que hubo impacto en el manejo clínico del paciente cuando se modificó el estadiaje del paciente o su estrategia terapéutica a partir de los resultados obtenidos en la PET/TAC-FDG, incluyendo los resultados falsos positivos y negativos. Para ello, se revisaron las historias clínicas de dichos pacientes y comprobamos el tratamiento que se planteó instaurar previo a la PET/TAC con FDG y el que se decidió finalmente administrar según los resultados que fueron obtenidos.

### **3.4. Procedimiento**

#### **3.4.1. Preparación del radiofármaco**

La preparación del radiofármaco se llevó a cabo en un centro especializado externo dotado de un ciclotrón donde se realizaron los controles de calidad legalmente exigidos para la utilización del radiofármaco en cuanto a esterilidad, pH, aspecto, pureza química, pureza radioquímica y pureza radionucleídica.

#### **3.4.2. Preparación del paciente**

El objetivo principal fue minimizar la captación del trazador en los tejidos normales, como corazón y músculos, mientras se mantenía la captación en los tejidos neoplásicos.

### *Antes del estudio*

Los pacientes debían estar en ayunas en las 4-6 horas previas con el fin de evitar la inhibición competitiva de la glucosa endógena y reducir las concentraciones séricas de insulina. Beber agua y tomar medicación habitual estaba permitido mientras que la realización de ejercicio físico debía evitarse durante las 24 horas previas al estudio para reducir la captación muscular. Se recomendó hidratación para reducir la radiación sobre el sistema genitourinario. Todos los pacientes debían haber firmado y entregado el consentimiento informado.

### *Antes de la inyección*

Se midieron los niveles de glucosa en sangre. En pacientes diabéticos o con glucemias elevadas ( $> 160\text{mg/dl}$ ), se recomendaron medidas para normalizar sus cifras como la administración de insulina. Aproximadamente 15 minutos antes de la inyección, se administró un fármaco miorrelajante (tetrazepam 10 mg en adultos, 0,1-0,3 mg/kg vía oral en niños).

### *Inyección de la FDG*

Se inyectó por vía intravenosa (en el lado contralateral a la lesión) una dosis de 2-fluor-2-desoxi-D-glucosa ( $^{18}\text{F}$  FDG) en función del peso: para menos de 60 kg, 333MBq; entre 60-90 Kg, 370MB; y en más de 90 Kg, 444MBq. Se evitó el uso de

catéteres y dispositivos permanentes. En pacientes pediátricos se ajustó la dosis en función de la talla y peso. El paciente permaneció tumbado en una camilla en una habitación confortable y en penumbra. Antes de la exploración, debería vaciar la vejiga.

### *Fase de incorporación*

Tras 30 min de reposo, se inyectó furosemida (0,25 mg/kg) y se inició infusión de 250 cc de suero fisiológico. Las imágenes se iniciaron al menos 45 minutos después de la inyección. Para una distribución óptima del trazador, algunos servicios efectúan imágenes tardías entre los 60 y 90 minutos. También se realizaron imágenes a los 120 minutos con el objetivo de poder diferenciar lesiones benignas de las malignas.

### **3.5. Protocolo de adquisición y reconstrucción**

Los estudios se llevaron a cabo con un tomógrafo modelo ECAT® EXACT™ HR+ (Siemens) transcurrida una hora tras la inyección. La adquisición se realizó con el paciente en decúbito supino, obteniendo una imagen de cuerpo completo. Se obtuvieron imágenes de emisión en 3D con y sin corrección de atenuación, con reconstrucción iterativa 4it/ 8 subset en planos coronal, sagital y transaxiales. El análisis cuantitativo fue aplicado a las imágenes corregidas registrando el valor máximo del SUV.

### *Estudio PET*

- Modo: 3D

- Tiempo adquisición: estudio de cuerpo completo, según peso del paciente:
  - < 60 Kg: 2 min/bed
  - 60-90Kg: 3min/bed
  - 90Kg: 4 min/bed
  - > 120Kg: 5 min/bed
- Estudios pediátricos: 4min/bed.
- Miembros inferiores: 2 min/bed

### *Estudio TAC*

#### Estudio corporal:

- Topograma: 50 mAs y 120 Kv.
- TAC: 50 mAs y 120 Kv

#### Paciente pediátrico:

- Topograma: 50 mAs y 80 Kv
- TAC: 20 mAs y 120 Kv

### **Semicuantificación**

El método de semicuantificación utilizado (Standard Uptake Value, SUV) se basó en la radiación de la lesión en la imagen corregida por atenuación y la normalización por la dosis administrada y peso corporal. Típicamente en su valoración se utiliza el valor de SUV máximo. No obstante, éste depende de múltiples factores, por lo que su reproducibilidad varía si se cambia de equipo, tiempos, algoritmos de reconstrucción, mapa de atenuación, el tamaño de las regiones de interés y la captación

fisiológica. Por ello, se ha propuesto una estimación que se basa en la relación entre la captación de  $^{18}\text{F}$ FDG en el tumor y una estructura de referencia (mediastino, hígado).

### **3.6. Interpretación del estudio PET/TAC-FDG**

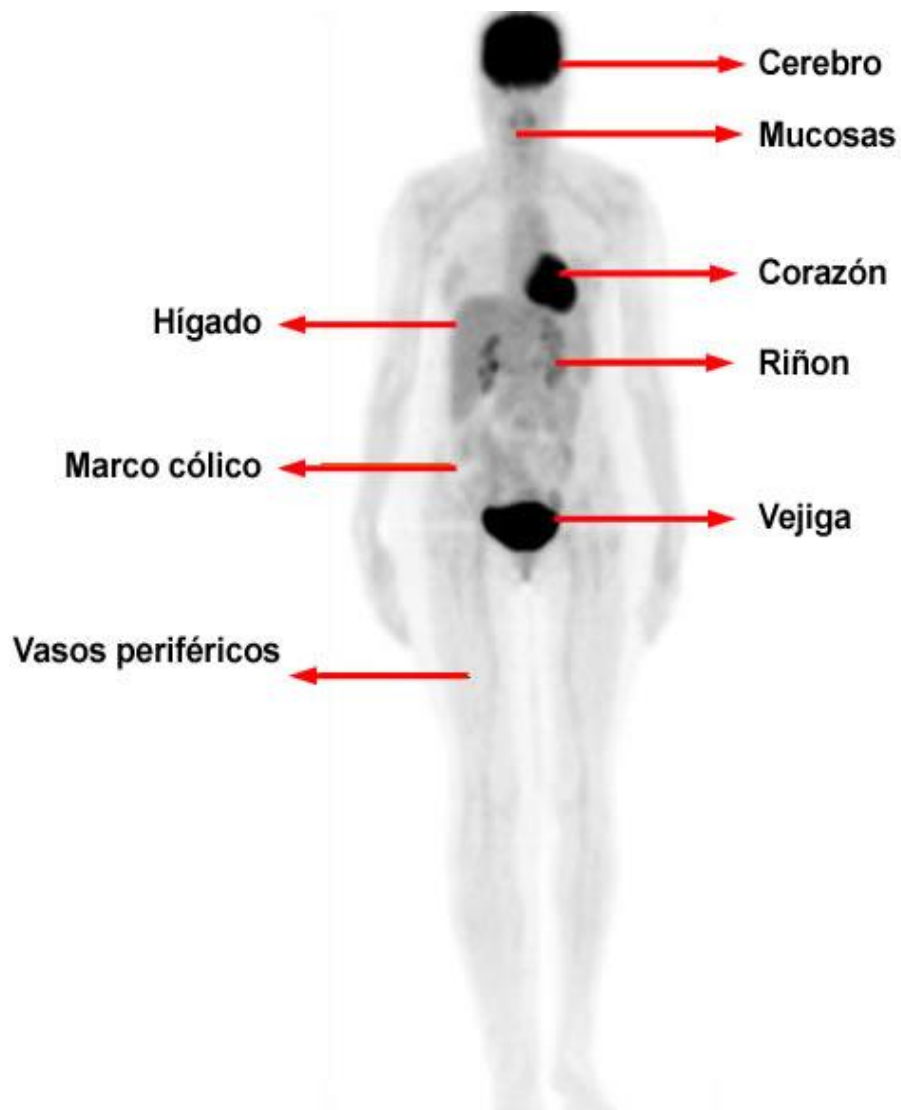
En primer lugar se llevó a cabo una valoración visual. Se estimaron la distribución fisiológica de la FDG y las variantes de la normalidad. Se consideró como lesión todo aumento de la captación de FDG en relación con el tejido circundante y/o región homóloga que no se correspondía con captación fisiológica.

Opcionalmente se realizó estudio semicuantitativo mediante la determinación de los índices SUV de cada lesión, considerando el SUV como la captación de la región de interés (ROI) en MBq/ml en relación con la dosis inyectada y el peso corporal en gramos. Para la mayoría de los tumores se ha descrito como umbral entre benignidad-malignidad un SUV de 2,5-3. Sin embargo, se ha observado que en las imágenes corregidas por TAC presenta una captación significativamente mayor y por lo tanto debe tenerse en cuenta.

#### **3.6.1. Distribución fisiológica de la FDG**

La captación fisiológica de  $^{18}\text{F}$ -FDG se observa en cerebro, miocardio, mama, hígado, bazo, estómago, intestino, riñones y vejiga, músculo, tejido linfoide, médula ósea, glándulas salivales, timo, ovarios, testículos y grasa parda (figura 19).

La captación de la  $^{18}\text{F}$ -FDG se observa en procesos neoplásicos pero también en tejido de granulación (heridas), las infecciones y otros procesos inflamatorios, por lo que es necesario llevar a cabo una exhaustiva historia clínica con el fin de evitar falsos positivos.



**Figura 19: Distribución fisiológica de la FDG**

### 3.6.2. Posibles artefactos

Algunos de los artefactos se relacionaron con el hecho de realizar la corrección de atenuación a partir de los datos de la TAC. Cuando la radiodensidad es significativamente superior al rango normal de los tejidos se puede producir una excesiva corrección, lo que ocasiona áreas hipercaptantes en las imágenes PET finales. Este tipo de artefactos ocurre habitualmente en presencia de implantes o prótesis metálicas. Así un marcapasos, que es muy radiodenso en la TAC, aparece como zona de hipercaptación en el tejido subcutáneo y puede confundirse por tanto con procesos inflamatorios o neoplásicos.

Otra causa de artefactos en las imágenes PET es el empleo de contrastes en la TAC. Así, los contrastes orales con el paso del tiempo tienden a compactarse, aumentando su radiodensidad. Esto ocasiona unos altos coeficientes de atenuación debido al efecto fotoeléctrico, y con ellos, una sobrecorrección de la PET.

En todos estos casos sería conveniente revisar las imágenes PET sin corrección de atenuación para diferenciar entre estos artefactos y verdaderos acúmulos patológicos de la FDG.

Otro tipo de artefactos se producen como consecuencia del movimiento, produciendo una falta de alineación entre las imágenes PET y las del TAC. Éstos se puede deber a los propios movimientos del paciente durante la exploración, o bien por el movimiento de los órganos internos y especialmente con la respiración. Este movimiento del diafragma ocasiona un borramiento de los órganos cercanos al



diafragma, produciendo pequeños errores en las localizaciones de lesiones en bases pulmonares, hepáticas o esplénicas.

### 3.7. Análisis estadístico de los resultados

Los cálculos se han realizado con el programa estadístico IBM SPSS versión 20.0 y han consistido en lo siguiente:

1. Descripción de las variables cualitativas y cuantitativas usando tablas de frecuencias y cálculo de las medidas de centralización y dispersión.
2. Relación entre variables cualitativas (factor) y cuantitativas:
  - a. En el caso de dos niveles (dos valores de la variable), hemos usado el test de la “t de Student” para datos independientes, previa validación de las hipótesis de normalidad (test de Shapiro-Wilk) y de homogeneidad de las varianzas (test de Levene).
  - b. En el caso de más de dos niveles, hemos usado el análisis de la varianza (Anova) de un factor, contrastando también previamente la normalidad y homocedasticidad, y en el caso de obtener diferencias significativas utilizamos el test de Bonferroni. Se consideró significativo un valor de  $p$  menor de 0,05.



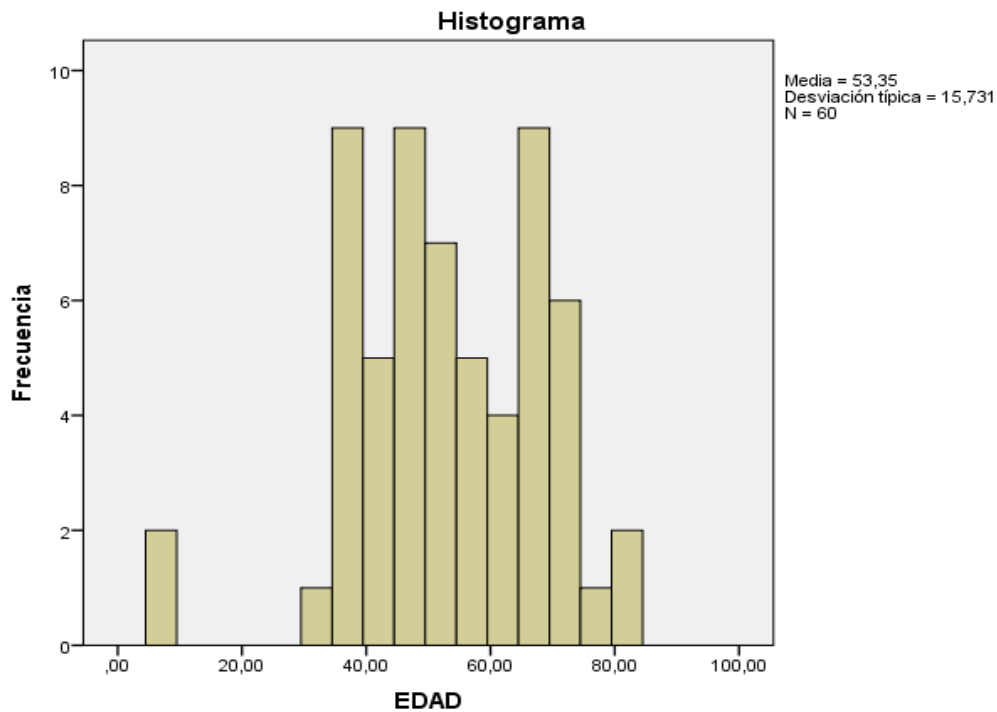
## **4. RESULTADOS**



## 4.1. Análisis estadístico de los resultados

### 4.1.1. Estudio descriptivo de la población

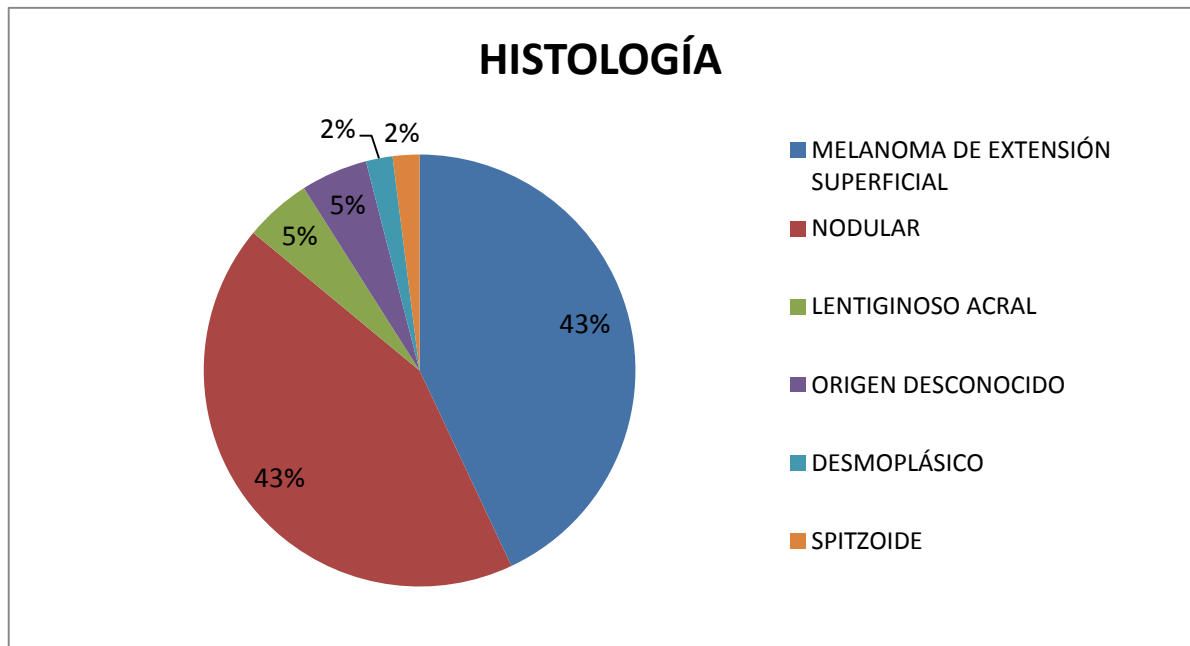
Se estudiaron de forma consecutiva 60 pacientes, 37 hombres y 23 mujeres, con una edad media de 53,35 años (rango 7-84) (figura 20).



**Figura 20: Frecuencia de la edad de los pacientes**

En lo que se refiere a la clasificación histológica, 26 pacientes (43,3%) presentaron melanomas de extensión superficial, 26 (43,3%) melanoma de tipo nodular, lentiginoso acral en 3 casos (5%), melanoma 109de origen desconocido en otros 3

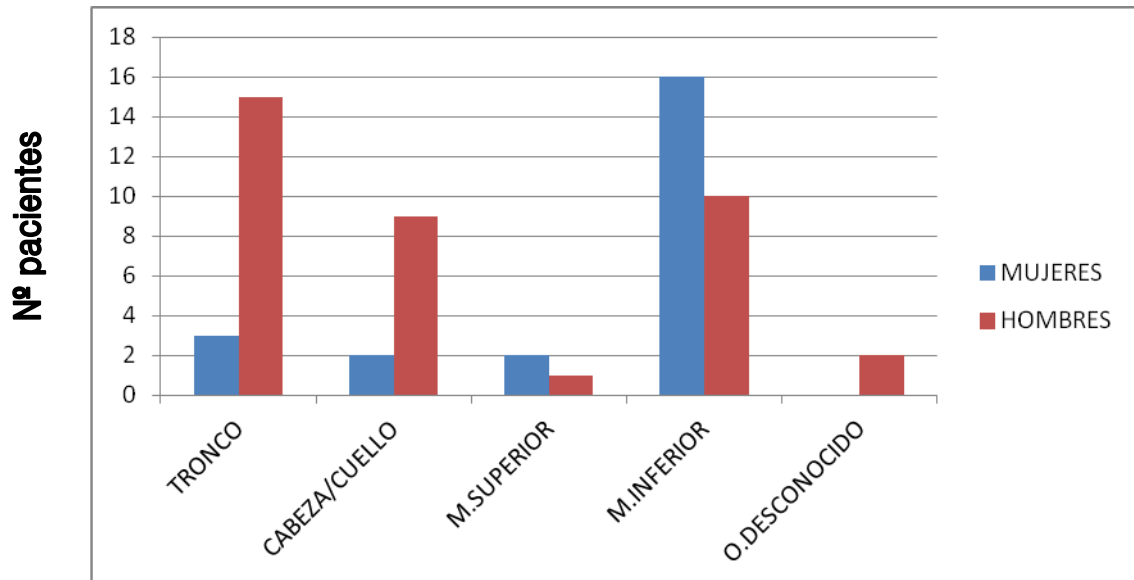
pacientes (5%), 1 caso de melanoma desmoplásico (1,7%) y un melanoma Spitzoide (1,7%). (figura 21).



**Figura 21: Frecuencia de los subtipos histológicos**

La localización de los tumores fue la siguiente: 26 en miembros inferiores (43,3%), 18 en tronco (30%), 11 en cabeza y cuello (18,3%), 3 en miembros superiores (5%) y por último 2 casos en los que el melanoma no pudo localizarse (3,3%) (figura 22). Un paciente presentó una lesión en miembros inferiores que fue extirpada de forma ambulatoria, sin llevarse a cabo el estudio anatomopatológico, y se supuso que se trataba de la lesión primaria, de ahí la discrepancia en el número de pacientes en la

histología y la localización, en el grupo de melanomas de origen desconocido.



**Figura 22: Localización de la lesión por sexos**

Clasificamos a los pacientes según el grosor de la lesión (espesor de Breslow) en varios grupos (figura 23):

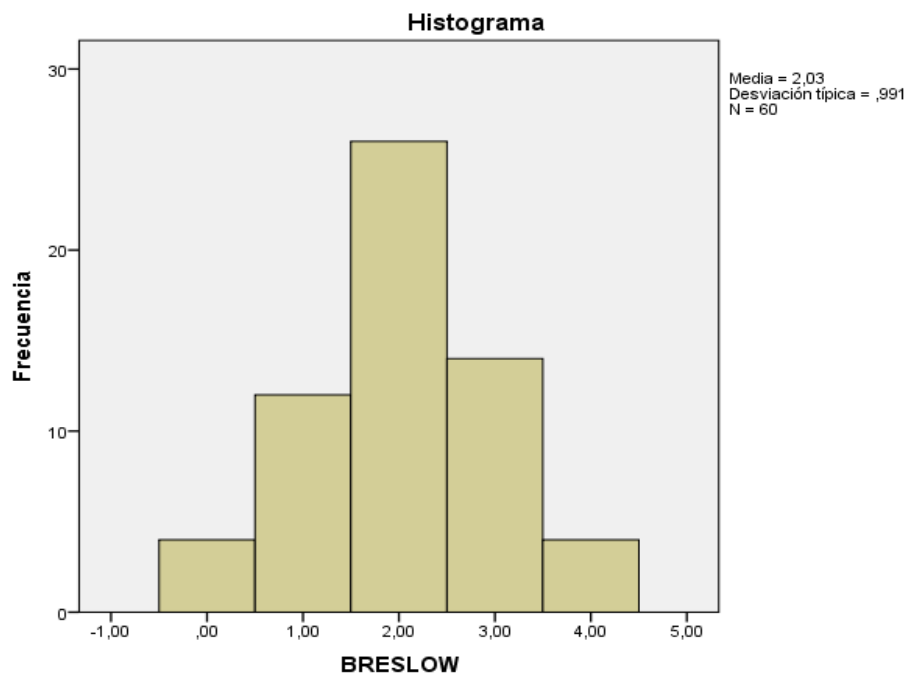
**Breslow:** < 1mm: 4 pacientes (6.7%)

**1-1.9 mm:** 13 pacientes (21.6%)

**2-4 mm:** 26 casos (43.3%)

**> 4 mm:** 14 casos (23.3%)

**Desconocido:** 3 pacientes (5.1%)



**Figura 23: Frecuencia de pacientes según el espesor de la lesión (Breslow)**

En relación a la clasificación de Clark, hubo 7 pacientes (11.7%) en el nivel 2, 11 (18.3%) en el nivel 3, 27 en el nivel 4 (45%), y 9 (15%) en el nivel V. En los 6 casos restantes (10%), en 3 pacientes se desconocía la lesión primaria y en otros 3 no se disponía del nivel de Clark.

De todos los pacientes, 17 (28.3%) presentaron ulceración de la lesión, 40 no la presentaron (66.6%) y en el 5% restante (3 casos) se desconocía este dato.

En relación al tratamiento inicial del paciente, se llevó a cabo la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en 40 casos (66.6%), presentando metástasis (macro o micro) en 9 casos (15%), y siendo negativa en 30 (50%). En un paciente



(1,6%) no se encontró el ganglio centinela.

### **Indicaciones para la realización de la PET/TAC-FDG:**

- **Estadio IIIA:** 10 pacientes (16,7%)
- **Estadio IIIB:** 22 pacientes (36,7%)
- **Estadio IIIC:** 9 pacientes (15%)
- **Estadio IV:** 3 pacientes (5%)
- **> T4:** 10 pacientes (16,7%)
- **Lesiones sospechosas en TAC** en pacientes con estadio inferior a III: 6 (10%)

### **Localización de las lesiones:**

Del total de 60 pacientes, la PET/TAC-FDG fue positiva en 29 (48,3%) en una o más localizaciones y negativa en los 31 restantes (51,6 %). El valor medio del SUV máximo fue de 8,1 (rango 3-26).

De los 29 pacientes que presentaron captación/es patológica/s de la FDG, se identificaron un total de 58 lesiones en diferentes localizaciones (tabla 9).

**Tabla 9: Localización de las metástasis detectadas por la PET/TAC-FDG**

<b>Localización de las lesiones</b>	<b>Nº lesiones</b>
<b>Adenopatías</b>	<b>35</b>
Cervicales	<b>6</b>
Axilares	<b>5</b>
Ilíacas	<b>10</b>
Inguinales	<b>8</b>
Mediastínicas	<b>6</b>
<b>Pulmón</b>	<b>6</b>
<b>Piel</b>	<b>6</b>
Local	<b>3</b>
Distancia	<b>3</b>
<b>Pleura</b>	<b>1</b>
<b>Hígado</b>	<b>1</b>
<b>Peritoneo</b>	<b>2</b>
<b>Óseo</b>	<b>1</b>
<b>Partes Blandas</b>	<b>4</b>
<b>Bazo</b>	<b>1</b>
<b>Suprarrenal</b>	<b>1</b>
<b>TOTAL</b>	<b>58</b>

Estos hallazgos fueron verificados mediante estudio anatomopatológico en 20 pacientes (33,3%), y, en los 40 restantes (66,6%) se llevo a cabo seguimiento clínico-radiológico durante al menos 6 meses. Además, como hallazgos incidentales, se

diagnosticaron un adenocarcinoma de colon, un adenocarcinoma de útero y dos diverticulosis colónicas.

### **4.1.2. Eficacia clínica**

La PET/TAC-FDG identificó lesiones en 29 de los 60 pacientes, de los cuales presentaban realmente la enfermedad (VP) 25 de ellos. Por tanto, hubo 4 casos de falsos positivos (FP) en la prueba. Los falsos positivos encontrados fueron debidos en 2 casos a linfadenopatías reactivas tras llevar a cabo la linfadenectomía, 1 caso con captación muscular intensa a nivel glúteo que se informó como metástasis sin que el resto de pruebas y biopsias lo confirmasen, y por último, 1 caso de captación intestinal que se informó como posible segundo tumor primario y que los estudios baritados y TAC posteriores no detectaron.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la PET/TAC-FDG fue del 96,1%, 88,2%, 86,2%, 96,7% respectivamente.

En 31 pacientes, la PET/TAC-FDG fue negativa en la detección de lesiones, no presentando enfermedad en 30 de ellos. El único falso negativo de la PET/TAC-FDG se vio en un paciente que presentaba una metástasis cerebral, que la PET/TAC-FDG no identificó y que posteriormente fue diagnosticada a través de la RNM (tabla 10).

**Tabla 10: Capacidad predictiva de la PET/TAC-FDG**

	<b>PET +</b>	<b>PET -</b>	<b>TOTAL</b>
<b>ENFERMEDAD</b>	<b>25</b>	<b>1</b>	<b>26</b>
<b>NO ENFERMEDAD</b>	<b>4</b>	<b>30</b>	<b>34</b>
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>31</b>	<b>60</b>

### 4.1.3. Impacto clínico

En nuestro estudio la PET/TAC-FDG permitió un cambio en el estadiaje en 18 pacientes (30 %), aumentándolo en 10 (16.6 %) y disminuyéndolo en 8 (13.3%).

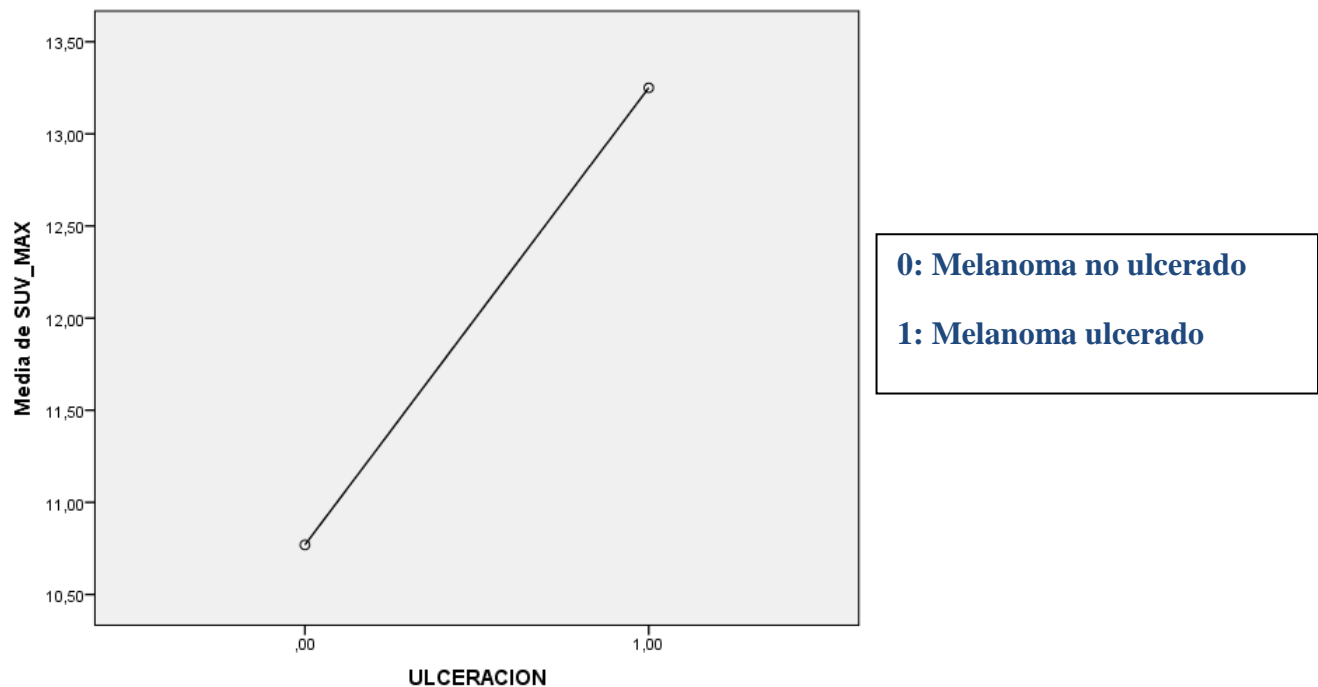
Además, supuso un cambio en la estrategia terapéutica en 25 pacientes (41.6%), evitando 1 vaciamiento ganglionar en un caso y en otros 10 pacientes la extirpación de supuestas metástasis diagnosticadas por otras técnicas de imagen. Modificó la extensión de la cirugía en 3 casos, cambió el tipo de tratamiento en 5 (cambiando de cirugía a tratamiento sistémico), y permitió llevar a cabo diferentes tipos de tratamiento en 6 pacientes, en los que se había realizado como estudio de control y se creían libres de enfermedad (tabla 11).

**Tabla 11: Cambios en la estrategia terapéutica**

Nº pacientes	Antes del PET/TAC-FDG	Después del PET/TAC-FDG
3	Cirugía (vaciamiento ganglionar)	Cirugía ampliada (vaciamiento ganglionar + metástasis)
5	Cirugía (vaciamiento) o Cirugía (vaciamiento + metástasis)	Quimioterapia
10	Cirugía metástasis	Conducta expectante
1	Conducta expectante	Cirugía metástasis
1	Conducta expectante	Quimioterapia
3	Conducta expectante	Cirugía (vaciamiento ganglionar)
1	Conducta expectante	Cirugía (local)
1	Cirugía vaciamiento	Conducta expectante

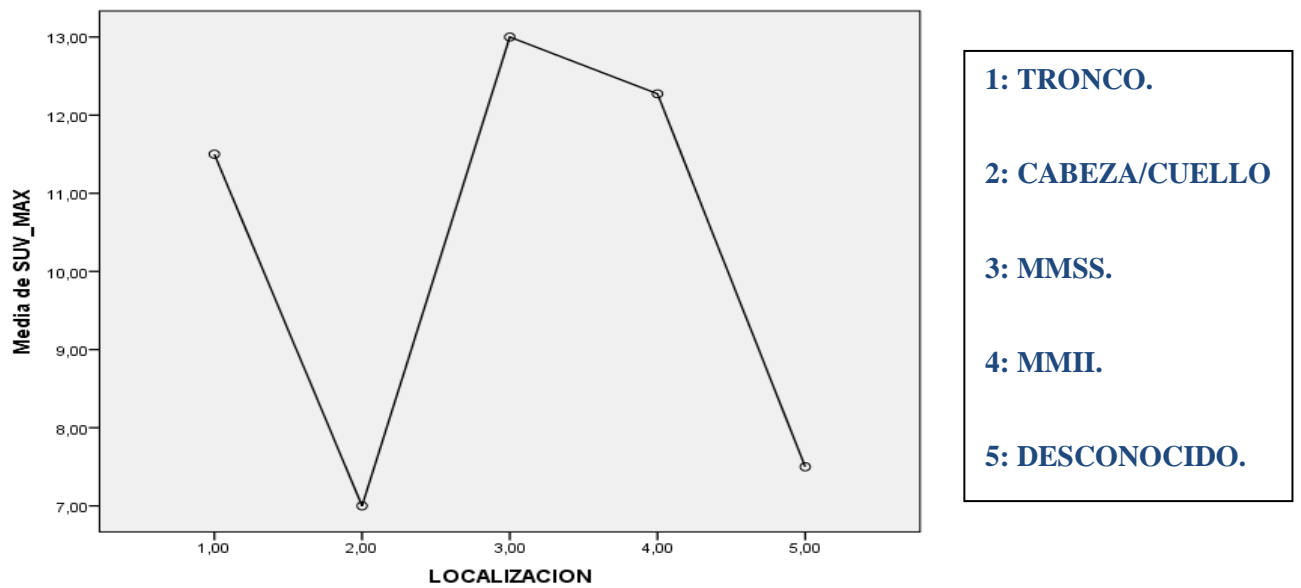
No encontramos ningún tipo relación estadísticamente significativa entre el grosor de la lesión del tumor primario (espesor Breslow) y el valor del SUV máximo de las lesiones de dichos pacientes. Así, en pacientes con un Breslow < 2 mm el valor medio del SUV máximo fue de  $4,14 \pm 6,25$  mientras que en los  $\geq 2$  mm fue de  $3,75 \pm 6,9$  ( $p = 0,7$ ).

Tampoco encontramos una relación estadísticamente significativa entre el valor del SUV máximo y la edad de los pacientes ( $p > 0,05$ ). En cambio, había una cierta tendencia a presentar valores más elevados del SUV en aquellos pacientes que presentaban ulceración de la lesión primaria (figura 24), aunque sin significación estadística ( $p = 0,54$ ).



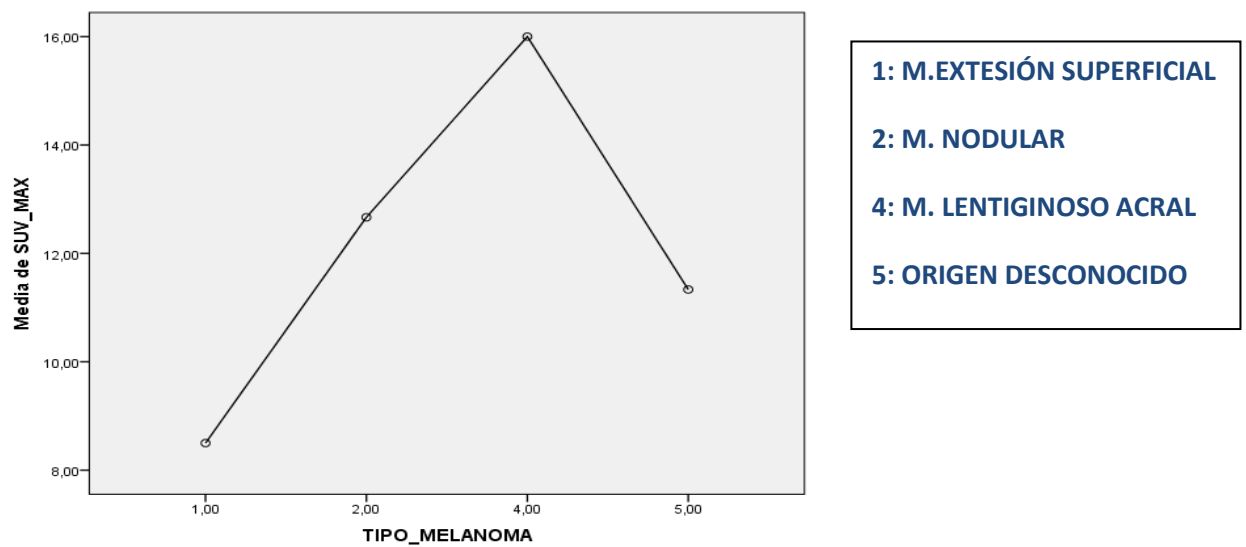
**Figura 24: Relación entre el SUV máximo de las lesiones y la presencia de ulceración en el melanoma primario**

También establecimos cuál era el valor medio del SUV máximo de las lesiones en relación a la localización de la lesión primaria (figura 25).



**Figura 25: Relación entre el SUV máximo de las lesiones y la localización del melanoma primario**

Asimismo, no encontramos correlación ( $p>0,05$ ) entre el tipo de melanoma primario y el valor del SUV máximo de las lesiones (figura 26).



**Figura 26: Relación entre el SUV máximo de las lesiones y el tipo histológico del melanoma.**



## **5. DISCUSIÓN**



El melanoma maligno constituye unos de los tumores más frecuentemente diagnosticado en EEUU. En 2010, se diagnosticaron 68.130 nuevos casos de melanoma, produciendo la muerte en 8.700 de ellos. La incidencia del melanoma se sigue incrementando de forma dramática, aumentando más rápidamente en hombres que cualquier otro tipo de cáncer y también en las mujeres a excepción del cáncer de pulmón. El riesgo de desarrollar un melanoma para personas que nacieron en EEUU en el año 2000 fue de 1/41 en hombres y 1/61 en mujeres [135].

El diagnóstico precoz y la adecuada estadificación inicial del melanoma son esenciales para realizar un tratamiento más adecuado y prolongar la supervivencia del paciente [136].

Según Kalady y cols [137], en estadios iniciales I y II, las probabilidades de metástasis a distancia son bajas, aunque hasta un 15% de pacientes con melanomas menores de 1 mm presentaran metástasis a distancia durante su seguimiento. Los pacientes en estadios III y IV tienen un alto riesgo de recurrencia, por lo que un reestadiaje preciso es muy importante para valorar la utilidad de la cirugía o de la radioterapia.

Las pruebas convencionales de imagen que se venían realizando hasta ahora incluían TAC con contraste de tórax, abdomen y pelvis así como RNM de cráneo, limitándose los TAC cervicales a aquellos casos en los que el melanoma se localice en hombros, cuello o cara. El uso de los ultrasonidos para valorar las estaciones linfáticas y guiar posibles biopsias también es de uso frecuente.

La PET/TAC-FDG nos permite valorar las características morfológicas y funcionales del tumor primario y su extensión local y a distancia [138]. Ofrece además muchas más ventajas que las técnicas convencionales de imagen, como mayor campo de estudio, mayor sensibilidad en lesiones óseas y musculares y mayor especificidad en las recurrencias locales [139].

La PET tiene numerosas aplicaciones en el melanoma, incluyendo la detección de lesiones a nivel locorregional o a distancia en el diagnóstico inicial, supervivencia en pacientes con melanoma de alto riesgo, detección de metástasis ocultas en pacientes con enfermedad localizada, caracterización de hallazgos radiológicos ambiguos y evaluación de la respuesta al tratamiento [140].

La captación de la FDG no es exclusiva de las células tumorales, pudiendo ser atrapada también por procesos no malignos como sarcoidosis, ganglios reactivos, tiroiditis, artritis reumatoide, heridas recientes, nódulos y tumores benignos tiroideos, timo, cavidad oral o musculatura no relajada [141-146].

### **5.1. Población**

En cuanto a las características epidemiológicas de la población estudiada, hemos comprobado que seguían una distribución similar a lo ya publicado por otros autores. Así, podemos afirmar que existió una mayor afectación en hombres que en mujeres, y que el rango de edad al diagnóstico fue muy amplio (7-84 años).

La frecuencia de los diferentes tipos histológicos también se correspondía con lo descrito hasta ahora en la literatura, siendo el melanoma de extensión superficial y el nodular los dos subtipos más frecuentes seguidos del lentiginoso acral. Los subtipos desmoplásico y spitzoide fueron muy poco frecuentes, y no existió ningún paciente en nuestra cohorte diagnosticado de melanoma lentigo maligno.

En cuanto a la localización de la lesión primaria, los miembros inferiores fueron la localización más común, seguida de tronco, cabeza y cuello. En nuestra población encontramos pocos casos de melanomas situados en los miembros superiores. En cuanto a la localización de la lesión en función del sexo, observamos que en los hombres predominaban las lesiones en tronco y en las mujeres en miembros inferiores.

En relación al grosor de la lesión al diagnóstico, observamos que casi la mitad de los pacientes se situaban entre los 2 y 4 mm de espesor, con un nivel 4 de Clark, y que dos terceras partes de los pacientes no presentaban ulceración de la lesión primaria.

### **5.2. PET/TAC-FDG**

Varios estudios han demostrado que la PET-FDG puede diagnosticar de forma precisa metástasis de melanoma meses antes de que éstas puedan ser visualizadas por las técnicas convencionales de imagen [147]. La PET permite además mejorar la selección de pacientes candidatos a cirugía y valorar la respuesta al tratamiento. Así, la decisión más común tras realizar la PET es abortar la cirugía prevista debido a la existencia de otras lesiones, cambiando el estadiaje hasta en un 31% de los pacientes [148].

En el estudio de Harris y cols [149], se mostró una sensibilidad de la PET del 92%, y una especificidad de 88%, con un impacto clínico del 32%, siendo muy útil para seleccionar los pacientes candidatos a cirugía. En melanomas en estadio IV, las metástasis son múltiples en más de un 60% de los casos, por lo que el descubrimiento de un mayor número de lesiones tiene poco impacto en el manejo clínico [150]. En cambio era crucial en aquellos pacientes con lesiones únicas o pocas numerosas, en las que se podían barajar otras opciones terapéuticas como la resección completa de las mismas, aumentando la supervivencia [151-153].

Reinhardt y cols [154], en un estudio de 250 pacientes con melanoma, mostraron que la PET/TAC-FDG detectaba significativamente más lesiones que el PET y TAC por separado (98.7%, 88.8% y 69.7% respectivamente) y modificó el tratamiento hasta en un 48.4 % de los pacientes. Por otro lado, en trabajos como el de Akcali y cols se observó una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la PET/TAC-FDG de 91%, 92%, 84%, y 96% respectivamente [155].

En nuestro trabajo obtuvimos unos resultados similares, con unos valores de 96.1%, 88.2%, 86.2% y 96.7% respectivamente. Sin embargo, fueron ligeramente inferiores a los obtenidos por Camargo y cols [136], del 95%, 95%, 95% y 95% respectivamente.

Como ya describimos previamente, una de las causas principales de falsos positivos de la PET-FDG es la presencia de procesos inflamatorios benignos. Debido al mecanismo de acción de la FDG, las células tumorales presentan, en general, mayor

avidez por su captación, pero está suficientemente contrastado que las lesiones inflamatorias presentan también captación de la FDG, de hecho se está empleando en la valoración de diversas patologías inflamatorias. Así, en nuestro estudio hubo dos casos de falsos positivos debido a la presencia de adenopatías reactivas ilíacas que habían captado la FDG y que fueron interpretadas como metastásicas inicialmente pero que los estudios anatomopatológicos no confirmaron.

También es conocido, que cuando existe contracción de la musculatura, tanto de fibras estriadas como lisas, se incrementa el consumo de FDG, por lo que las contracturas o el propio peristaltismo intestinal pueden dar lugar a falsos positivos. Así, otro caso de falso positivo de nuestro estudio se debió a una intensa captación glútea que no se confirmó con el resto de batería de pruebas. Esta captación podría haber sido debida o bien a una inyección intramuscular, una contractura muscular o a un posible traumatismo a ese nivel, por lo que nuevamente es necesario destacar que la historia clínica es un elemento fundamental [156]. El último caso falso positivo se trataba de una gran captación a nivel intestinal que fue diagnosticado como un segundo tumor primario y que no pudo ser confirmado con estudios radiológicos convencionales y baritados. Dicha captación pudo ser debida a adenomas intestinales benignos, contracción de la musculatura lisa, procesos inflamatorios o a la propia eliminación fisiológica de la FDG a nivel intestinal.

El único caso falso negativo de nuestro trabajo se produjo por una metástasis cerebral no visualizada por la PET y que posteriormente se visualizó por RNM. Como ya mencionamos anteriormente, las metástasis cerebrales constituyen unas de las

principales causas de falsos negativos de la PET, debido a la gran captación fisiológica de la FDG por parte de la corteza cerebral y que impide una adecuada valoración de dicho órgano [131].

Otros estudios retrospectivos de pacientes en estadios III y IV, sugieren que la PET-FDG influyó en el manejo clínico del paciente en 22-49% de los casos [115, 130, 132].

En nuestro trabajo, la PET/TAC-FDG permitió un cambio de estrategia terapéutica en el 41.6% de los pacientes. Tuvo un papel importante a la hora de discernir posibles metástasis en hígado y pulmón que habían sido diagnosticadas supuestamente por radiología convencional y que la PET no confirmó, evitando por tanto la cirugía a dichos niveles. Del mismo modo, para Holder y cols, la PET fue superior al TAC en la detección de metástasis linfáticas mediastínicas, en hígado y partes blandas, y fue equiparable al TAC en parénquima pulmonar [114].

Demostró también su utilidad en nuestro trabajo, en aquellos pacientes que se estaban realizando un estudio de control supuestamente libres de enfermedad en ese momento y en los que la PET descubrió la existencia de metástasis a distancia, abandonando por tanto una actitud expectante y pasando a realizar distintos tipos de tratamiento. Además, modificó el tratamiento inicial establecido ante el descubrimiento de nuevas lesiones a nivel local o a distancia.

En los casos en los que existían lesiones dudosas por radiología convencional, el clínico tenía dos opciones respecto al manejo clínico, o bien realizar una cirugía para



confirmar la malignidad de dichas lesiones (y que en muchos casos habría sido innecesaria por ser benigna), o bien tener una actitud expectante y ver la evolución de la lesión, lo que permitiría progresar a la enfermedad en caso de que se tratara de una lesión maligna.

De acuerdo con otras series publicadas, las metástasis en partes blandas o a nivel subcutáneo fueron localizadas adecuadamente con la PET-FDG, detectando en varios casos lesiones insospechadas en varias localizaciones. El hecho de que el estudio PET permita estudiar el cuerpo entero en un solo estudio es muy relevante, especialmente con lesiones en miembros inferiores, donde no se suelen hacer pruebas radiológicas de forma rutinaria, y que por tanto podrían obviarla, infraestudiando al paciente [157].

### **5.3. Limitaciones del estudio**

El diseño retrospectivo implicó la dependencia de los datos recogidos en las historias clínicas para determinar el impacto de la PET/TAC-FDG y eso impidió independizar los resultados de la PET/TAC de la información previa de otras pruebas de imagen y de la historia clínica. Sin embargo, el diseño retrospectivo permitió tener constatación real de los efectos de la información aportada por esta técnica diagnóstica en el manejo terapéutico.

A pesar de los criterios restrictivos de inclusión empleados que pudieron limitar el número de pacientes evaluados, el presente estudio muestra una cohorte de pacientes diagnosticados de melanoma que recibieron un manejo homogéneo en tanto a que

pertenecían a un único centro, con criterios unificados en cuanto a la indicación de procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

Todos los pacientes recibieron un mismo seguimiento clínico-radiológico aunque tan solo en un tercio de los pacientes se confirmó histológicamente el resultado de la PET/TAC-FDG.

## **6. CONCLUSIONES**



1. La PET/TAC con FDG ha demostrado una gran capacidad para detectar lesiones del melanoma en cualquier localización del organismo en un solo estudio.
2. Esta técnica ha demostrado una alta sensibilidad y un elevado valor predictivo negativo en la detección de lesiones del melanoma, así como una aceptable especificidad y valor predictivo positivo.
3. Gracias al uso de la PET/TAC-FDG, se ha modificado en un gran número de pacientes la extensión de su enfermedad y su manejo terapéutico.
4. Ha sido de gran utilidad a la hora de discernir la etiología de determinadas lesiones que planteaban dudas por otras técnicas de imagen.
5. El principal inconveniente de la prueba son los falsos positivos producidos por patologías inflamatorias o procesos fisiológicos.

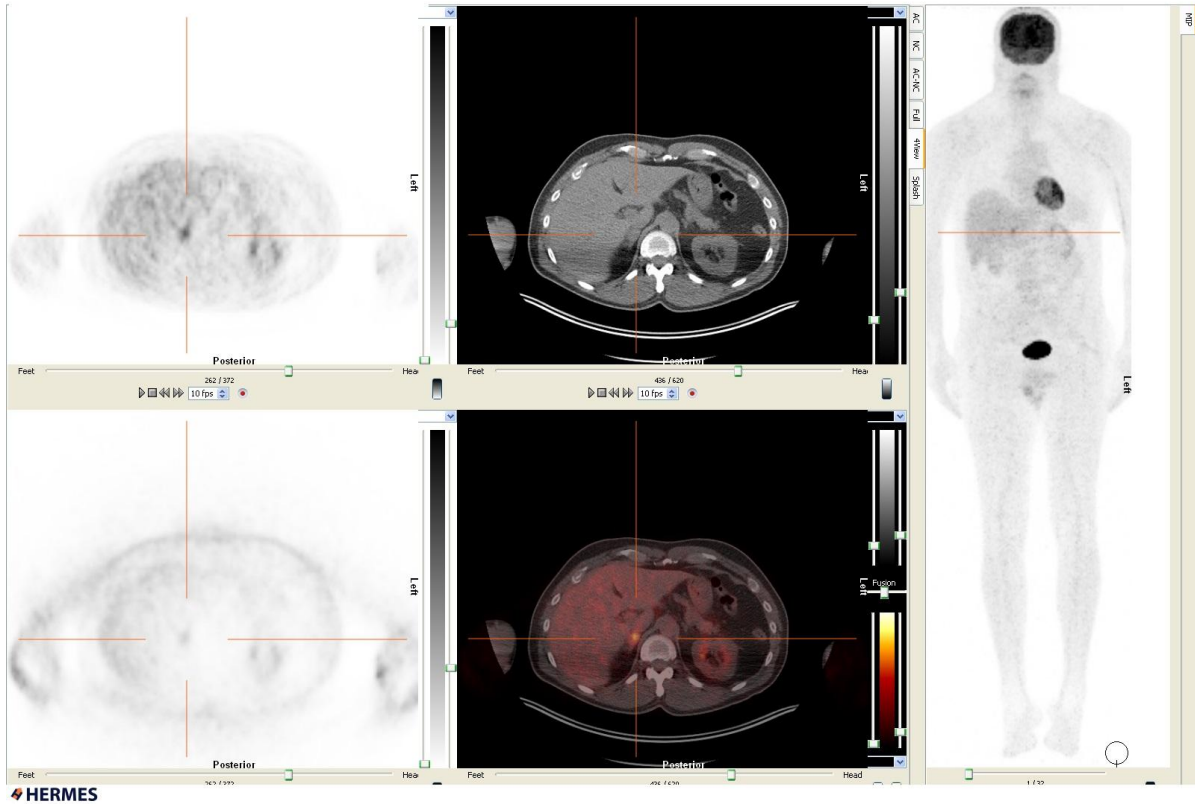


## **7. ICONOGRAFÍA**





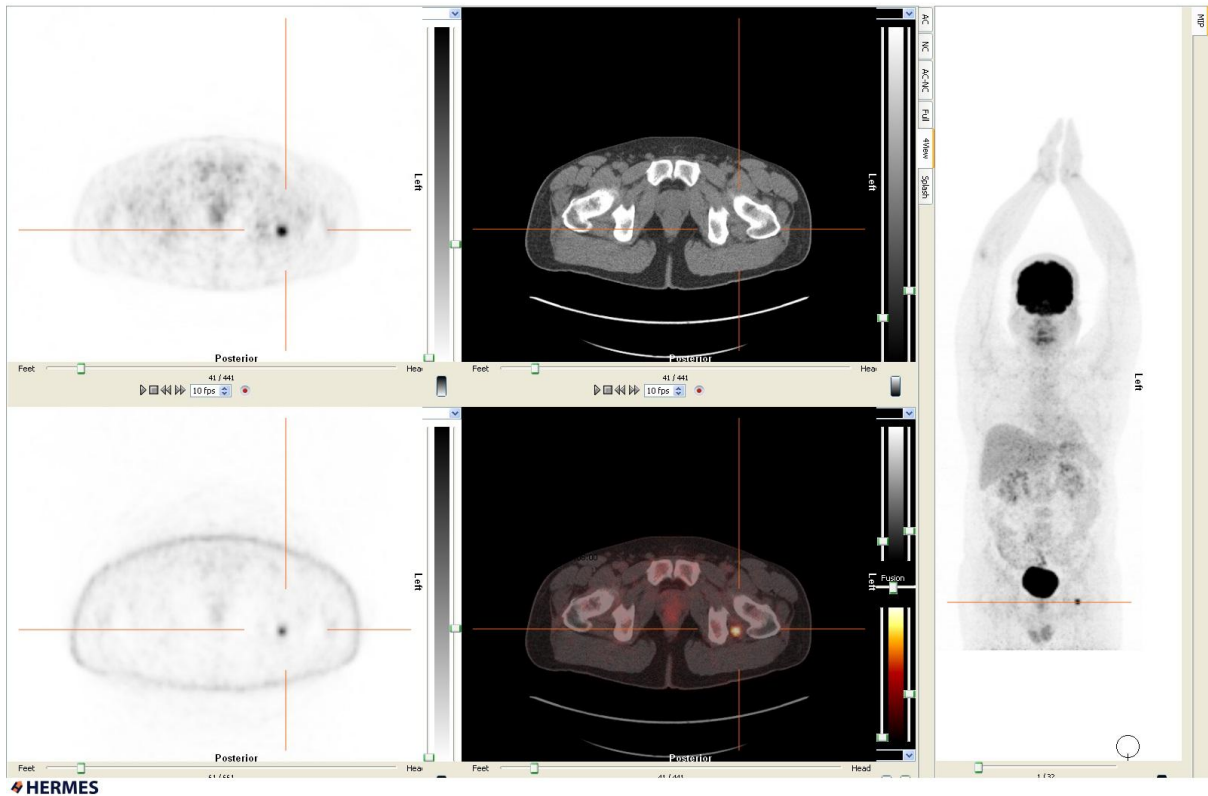
## Caso 1



*Paciente varón de 55 años, intervenido de melanoma en pie derecho en noviembre de 2010, con metástasis inguinal derecha (estadio IIIA) intervenido mediante linfadenectomía en marzo de 2011. Se solicitó PET/TAC-FDG para reestadificación.*

*En el estudio realizado se evidenció un depósito patológico del trazador localizado en la glándula suprarrenal derecha, que se encontraba aumentada de tamaño, con unos diámetros aproximados de 2,2 x 2 cm y un SUV máximo de 3,2 (SUV de parénquima hepático 1,1), y que persistía en el estudio tardío con SUV máximo de 3,5. A partir de este hallazgo inesperado, se llevó a cabo cirugía a dicho nivel confirmando la lesión histológicamente y pasando a un estadio IV.*

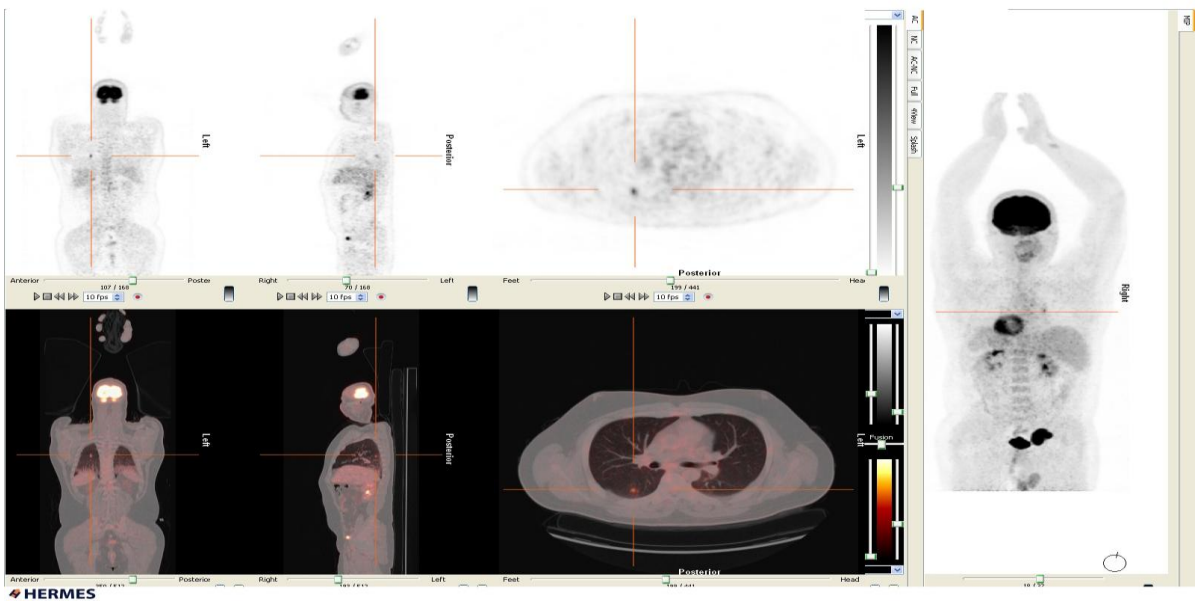
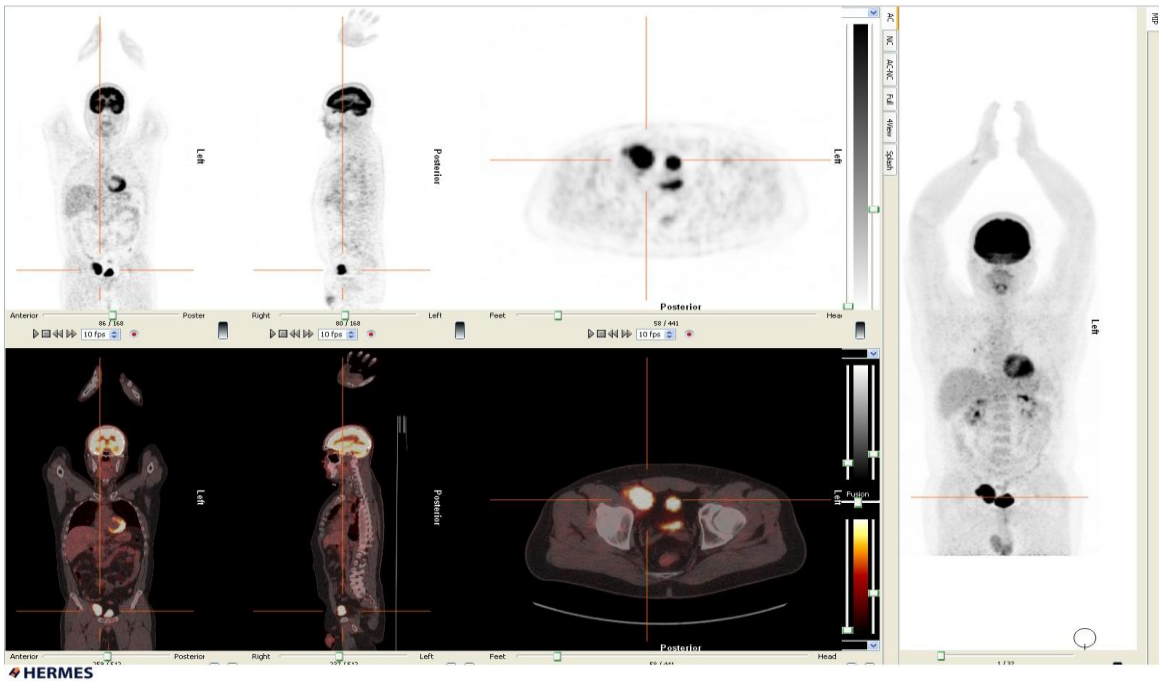
## Caso 2



*Paciente varón de 45 años intervenido de tres lesiones en espalda, con resultado de melanoma de 6 mm de Breslow y nivel IV de Clark. Se solicitó PET/TAC-FDG para estadificación.*

*En el estudio realizado se apreció un depósito patológico del trazador localizado en tejidos blandos de hemipelvis posterior izquierda, en el músculo obturador interno, de morfología redondeada, con un tamaño de 1,2 x 1,3 x 0,8 cm y un valor de SUV máximo de 11,2 (standard uptake value normal <2,5). Dicha lesión dado su carácter focal e hipermetabólico fue sugestivo de malignidad. Esta lesión se consideró un falso positivo de la prueba, ya que posteriormente se realizaron estudios con RNM y biopsia de dicha región sin encontrar ningún tipo de lesión.*

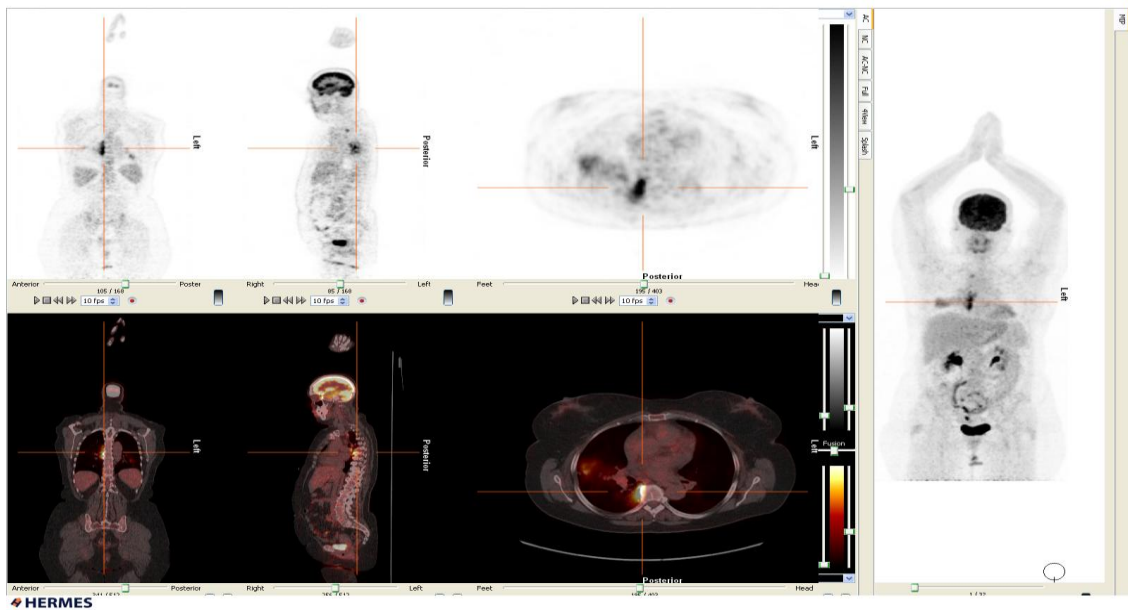
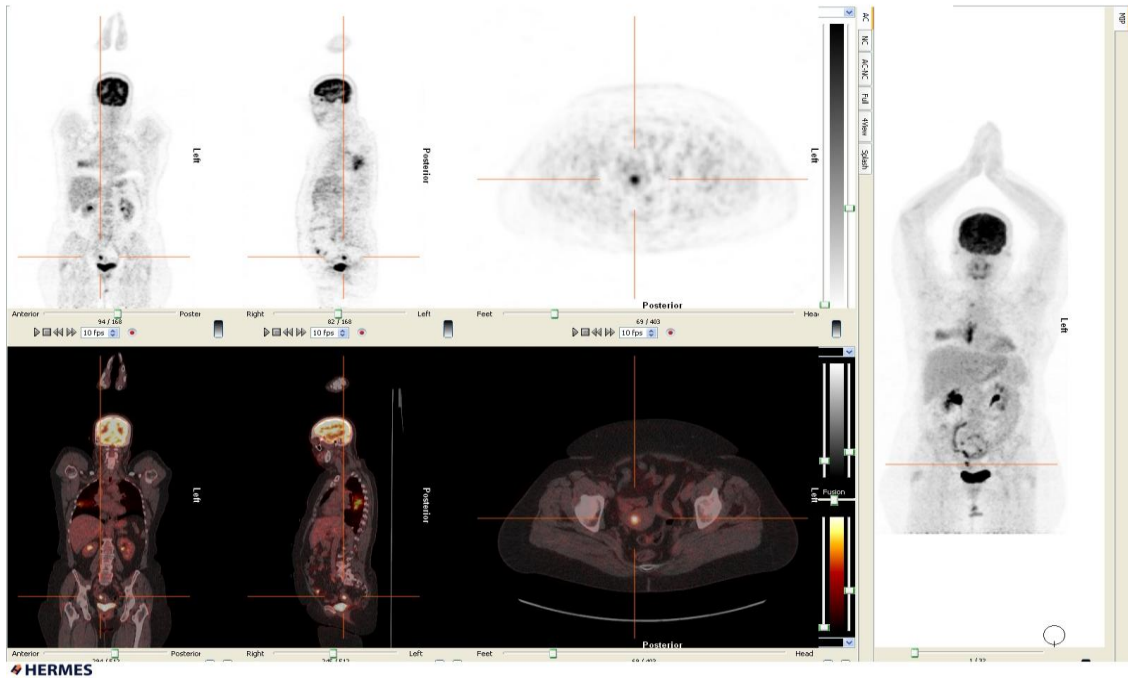
## Caso 3



*Paciente varón de 33 años intervenido de melanoma en talón de pie derecho en 2008 (estadio III) con afectación inguinal derecha (vaciamiento ganglionar derecho). En TAC y ECO se apreció una masa supravesical de 4 cm de diámetro. Se solicitó PET/TAC-FDG para reestadificación de la enfermedad.*

*En el estudio realizado al paciente se apreció un depósito patológico del trazador localizado en cadena linfática ilíaca externa derecha de morfología polilobulada, con un tamaño de 3,5 x 4,4 x 5,1 cm y un SUV máx. de 19. Se observó además un depósito patológico del trazador de pequeño tamaño, en planos posteriores del segmento superior de lóbulo inferior de pulmón derecho, con un tamaño de 0,6 x 1 cm y un SUV máx. de 5,2 (SUV parénquima pulmonar normal 0,7-1), siendo sugestivo de malignidad. Gracias al estudio PET/TAC-FDG, se cambió el estadiaje del paciente, pasando a un estadio IV, y modificando el tipo de tratamiento que se iba a realizar, pasando de la cirugía a la quimioterapia.*

## Caso 4



*Paciente mujer de 57 años intervenida de melanoma en pierna derecha. Solicitaron PET/TAC-FDG para valorar lesiones dudosas mediastínicas.*

*En el estudio PET-TAC con FDG se objetivaron numerosas lesiones a nivel pulmonar, y en cadenas linfáticas mediastínicas, paratraqueales e hiliares. Además, se identificó una lesión a nivel del cuerpo uterino que finalmente fue diagnosticado de un adenocarcinoma de útero.*

*En este caso la PET/TAC modificó tanto el estadiaje como el tratamiento de la paciente, además de diagnosticar un segundo tumor primario.*

## **8. BIBLIOGRAFÍA**





1. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84.836 cases from the past decade. *Cancer*.1998;83:1664-78.
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2007. American Cancer Society, Atlanta. 2007.
3. Miller A, Nihm M. Melanoma. *N Eng J Med*.2006;355:51-65.
4. Arenas R. Atlas de dermatología, diagnóstico y tratamiento. Tercera edición. México: McGraw-Hill.Interamericana.2009.
5. Tsao H, Atkins M, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med*.2004;351:998-1012.
6. American Cancer Society: Melanoma Skin Cancer. 2011.[www.cancer.org](http://www.cancer.org).
7. Armstrong BK, Kricger A. Cutaneous melanoma. *Cancer Surv*. 1994;19-20:219-40.
8. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*.2001;14:280-90.
9. Desmond RA, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am*. 2003;83:1-29.
10. Garbe C. Epidemiology of skin cancer (in German). In: Garbe C,Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W, editors. *Dermatologische Onkologie*. Berlín.
11. Bulliard JL, Cox B, and Elwood JM. Latitude gradients in melanoma incidence and mortality in the non-Maori population of New Zealand. *Cancer Causes Control*.1994;5(3):234-40.
12. Marrett LD, Nguyen HL, Armstrong BK. Trends in the incidence of cutaneous malignant melanoma in New South of Wales, 1983-1996. *Int J Cancer*.2001;92:457-62.
13. Jemal A, Devesa SS, Hartge P, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. *J Natl Cancer Inst*.2001;93:678-83.
14. Dennis LK, White E, Lee JA. Recent cohort trends in malignant melanoma by anatomic site in the United States. *Cancer Causes Control*.1993;4:93-100.

15. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R, et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976-2003. *Cancer*.2006;107:1331-9.
16. Mackie RM, Bray C, Vestey J, et al. Scottish Melanoma Group. Melanoma incidence and mortality in Scotland 1979-2003. *Br J Cancer*.2007;96:1772-7.
17. Goldstein B, Goldstein A. Diagnosis and management of malignant melanoma. *Am Fam Phys*.2001;63:1359-68.
18. Moreno Ramírez D, De la Cruz Merino L, Ferrándiz L, Cambil T, et al. Guía de Diagnóstico y Tratamiento del Melanoma. Subcomisión de Melanoma del Área Hospitalaria Virgen Macarena. Enero 2010.
19. Leiter U, Meier F, Schittek B, et al. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol*.2004;86:172-8.
20. Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, et al, Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on cancer stages I-III malignant melanoma. *Cancer*.1999;86:2252-8.
21. MacCormack MA, Cohen LM, Rogers GS. Local melanoma recurrence: a clarification of terminology. *Dermatologic Surg*.2004;30:1533-8.
22. Greene MH, Clark WH Jr, Tucker MA, et al. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med*.1985;102:458-65.
23. Benvenuto Andrade C, Oseitutu A, Agero AL, et al. Cutaneous melanoma: surveillance of patients for recurrence and new primary melanomas. *Dermatol Ther*.2005;18:423-35.
24. Chalela T. Melanoma cutáneo: de la epidemiología a la quimioterapia. *Universitas Médica*. 2007;48 (2):129-50.
25. Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi. Evaluation and management. *Dermatol Clin*.2002;20:607-16.
26. Wiecker TS, Luther H, Buettner P, et al. Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1812 kindergarten children. *Cancer*.2003;97:628-38.

27. Habif T. Habif: Clinical Dermatology. Fourth edition. Philadelphia: Mosby Elsevier.2004.
28. Koh HK, Kligler BE, Lew RA. Sunlight and cutaneous malignant melanoma: evidence for and against causation. *Photochem Photobiol.* 1990;51:765-79.
29. Holman CD, Armstrong BK, Heenan PJ. Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sunlight-exposure habits. *J Natl Cancer Inst.*1986;76:403-14.
30. Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, et al. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Eng J Med.*1999;340(17):1341-8.
31. Naldi L, Lorenzo Imberti G, Parazzini G, et al. Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population: results of a collaborative case-control study. *Cancer.*2000;88:2703-10.
32. Schaffer JV, Rigel DS, Kopf AW, Bologna J. Cutaneous melanoma. Past, present and future. *J Am Acad Dermatol.*2004;51:S65-S69.
33. Gallagher RP, Lee TK. Adverse effects of ultraviolet radiation: a brief review. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:119-31.
34. Dennis LK, Beane Freeman LE, Van Beek MJ. Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review. *Ann Intern Med.*2003;139:966-78.
35. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res.*2007;17:393-9.
36. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.*1969;29:705-27.
37. Wolf K, Jonson RA, Surmond D. Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. Fifth Edition. USA:McGraw-Hill;2005.
38. Guerry DT 4<sup>th</sup>, Synnestvedt M, Elder DE, et al. Lessons from tumour progression: the invasive radial growth phase of melanoma is common, incapable of metastases, and indolent. *J Invest Dermatol.*1993;100:342S-45S.

39. Jonhson TM, Smith JW 2<sup>nd</sup>, Nelson BR, et al. Current therapy for cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:689-707.
40. Domínguez-Soto L, Saúl-Cano A. Programa de actualización continua para Dermatología (PAC). México: Editorial Intersistemas;1996.
41. Torres-Lozada V, Camacho FM, Milhm MC et al. Dermatología práctica ibero-latinoamericana. Colombia: Imprelibros. 2005.
42. Tomacic J, Wanebo H. Mucosal melanomas. *Surg Clin North Am*.2003;83:237-52.
43. Sagabiel R. Clinical Presentation. En: Miller SJ, Maloney ME, editors. Cutaneous oncology. Pathology, diagnosis and management. Malden: Blackwell Science;1998:253-61.
44. Rapidis AD, Apostolidis C, Georgios V, et al. Primary malignant melanoma of the oral mucosa. *J Oral Maxilofac Surg*.2003;61:1132-9.
45. Liu V, Mihm M. Pathology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am*.2003;83:31-60.
46. Garbe C, Büttner P, Bertz J, et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer*. 1995;75:2484-91.
47. Garbe C, Ellwanger U, Tronnier M, et al. The new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma: a critical analysis based on data of the German Central Malignant Melanoma Registry. *Cancer*.2002;94:2305-7.
48. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*.2001;19:3622-34.
49. Sánchez I, Lloret P, Mihm M. Melanoma Maligno. En: Torres V, Camacho FM, Mihm MC, Sober A, Sánchez I, editores. Dermatología práctica ibero-latinoamericana. Atlas enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica. México DF:Vicente Torres Lozada-Nieto Editores SA de CV;2005:1359-84.

50. Elder DE, Gimotty PA, Guerry DP. Cutaneous melanoma: estimating survival and recurrence risk based on histopathologic features. *Dermatol Ther.*2005;18:369-85.
51. Morton DL, Hoon DSB, Cochran AJ, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular imaging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg.*2003;238:538-50.
52. Zaballos P, Carrera C, Puig S, Malveyh J. Criterios dermatoscópicos para el diagnóstico del melanoma. *Med Cutan Iber Lat Am.*2004;32:3-17.
53. Tran TK, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion, when and how. *J AM Acad Dermatol.*2008;59:852-71.
54. Coit D, Andtbacka R, Bichakjian CK et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma. Network NCC;2009.
55. Mangas C, Paradelo C, Puig S, et al. Valoración inicial, diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con melanoma maligno primario de la piel. Documento de consenso de la “Xarxa de Centres de Melanoma de Catalunya i Balears”. *Actas Dermosifiliogr.*2010;101(2):129-42.
56. Clark PB, Soo V, Kraas J, et al. Futility of fluorodeoxyglucose F18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg.*2006;141:284-8.
57. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, et al. Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early stage cutaneous melanoma. *Cancer.*2005;104:570-9.
58. Maubec E, Lumbroso J, Masson F, et al. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. *Melanoma Res.* 2007;17:147-54.
59. Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, et al. Utility of preoperative 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol.*2006;13:525-32.
60. Prichard RS, Hill AD, Skehan SJ, et al. Positron emission tomography for

- staging and management of malignant melanoma. *Br J Surg*.2002;89:389-96.
61. Ruiz Guijarro JA, Melgarejo Icaza M, Ossola Lentati G, et al. Tomógrafos PET. *Rev Esp Med Nucl*.2001;20:561-74.
  62. Neubauer G, Sonia. Tomografía por emisión de positrones (PET). *Rev Chilena de Cirugía*.2003;55(1):81-5.
  63. Gámez Cenzano C, Cabrera Villegas A, Sopena Monforte R, et al. La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (Parte I). *Rev Esp Med Nucl*. 2002;21:41-60.
  64. Wagner Jr H. A brief history of positron emission tomography (PET). *Sem Nucl Med*.1998;28:213-20.
  65. Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*.2000;41:1369-79.
  66. Martí Climent JM, García Velloso MJ, Serra J. Tomografía por emisión de positrones con un equipo PET/TAC. *Rev Esp Med Nucl*.2005;24(1):60-79.
  67. Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol*.2001;11:1968-74.
  68. Gracia Garzón JR, Rodríguez A, Cabrera A. Tomografía por emisión de positrones de cuerpo completo (PET/TAC) con 18F-fluorodesoxiglucosa. *Rev Esp Med Nucl*. 2009;28(2):85-9.
  69. Núñez M. Tomografía por emisión de positrones (PET): Fundamentos. Escuela Universitaria de Tecnología Médica, Udela R, Montevideo, Uruguay.2008.
  70. Antoch G, Freudenberg LS, Beyer T, et al. To Enhance or Not to Enhance?18F-FDG and CT contrast agents in dual modality 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*.2004;45:56s-65s.
  71. Rodriguez Garrido M, Asensio del Barrio C, Yáñez Cadena D. PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y metaanálisis. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. N° 41. Junio 2004.
  72. Pietrzyk U, Herholz K, Fink G, et al. An Interactive technique for three-dimensional image registration: validation for PET,SPECT,MRI and CT brain Studies. *J Nucl Med*.1994;35:2011-8.

73. Woods RP, Mazziotta JC, Cherry SR. MRI-PET registration with automated algorithm. *J Com Assist Tomogr.*1993;15:536-46.
74. Colmener R, Bastianello M, Quintero FM, et al. Conceptualizando IV: Comportamiento de la glucosa y la 18F-FDG en tumores malignos, con enfoques en el cáncer de pulmón. *Alasbimn Journal*, Year 13, N°52, April 2011.
75. Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA. Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. *J Nucl Med.*2008;49:24S-42S.
76. Plathow C, Weber WA. Tumor cell metabolism imaging. *J Nucl Med.*2008;49:43S-63-S.
77. Warburg O. *The metabolism of tumours*, New York, Richard R Smith, Inc;1931:129-69.
78. Hiraki Y, Rosen OM, Birnbaum MJ. Growth factors rapidly induce expression of the glucose transporter gene. *J Biol Chem.*1988;263:1362-5.
79. Wahl RL. Clinical Oncology update: the emerging role of PET: part I. En: De Vita VT, Hellamn S, Rosenberg SA eds. *Filadelfia: Lippincot-Raven.*1997;11:1-24.
80. Medina RA, Owen GI. Glucose transporters: expression, regulation and cancer. *Biol Res.*2002;35:9-26.
81. Smith TA. Facilitative glucose transporter expression in human cancer tissue. *Br J Biomed Sci.*1999;56:285-92.
82. Weber G, Cantero A. Glucose -6-phosphatase activity in normal, precancerous and neoplastic tissues. *Cancer Res.*1955;15:105-8.
83. Younes M, Lechago LV, Somoano JR, et al. Immunohistochemical detection of glut3 in human tumours and normal tissues. *Anticancer Res.*1997;17:2747-50.
84. Farina FA, Adelman RC, Lo CH, et al. Metabolic regulation and enzyme alterations in the Morris hematomas. *Cancer Res.* 1968;28:1897-900.
85. Kubota K, Yamada S, Kubota R, et al. Intratumoral distribution of 18F-fluoro-deoxy-glucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by micro-autoradiography. *J Nucl Med.*1992;33:1972-80.

86. Avril N, Menzel M, Dose J, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med.*2001;42:9-16.
87. Vander-Borghet T, Pauwels S, Lambotte L, et al. Brain tumour Imaging with PET and 2-(carbon-11) thymidine. *J Nucl Med.*1994;35:974-82.
88. Erasmus JJ, Mc Adams HP, Patz EF, et al. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumours using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol.*1998;170:1369-73.
89. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti, et al. FDG PET evaluation of mucinous neoplasm: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR Am J Roentgenol.*2000;174:1005-8.
90. Clavo AC, Brown RS, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in human cancer cell lines is increased by hypoxia. *J Nucl Med.*1995;36:1625-32.
91. Lee YT. Malignant melanoma: pattern of metastases. *CA Cancer J Clin.*1980;30:137-42.
92. Van den Brekel MW, Pameijer FA, Koops W, et al. Computed tomography for the detection of neck node metastases in melanoma patients. *Eur J Surg Oncol.*1998;24:51-4.
93. Siverman PM, Heaston DK, Korobkin M, et al. Computed tomography in the detection of abdominal metastases from malignant melanoma. *Invest Radiol.*1984;19:309-12.
94. Yang M, Martin DR, Karabulut N, et al. Comparison of MR and PET imaging for the evaluation of liver metastases. *J Magn Reson Imaging.*2003;17:343-9.
95. Holder Jr ED, White Jr RL, Zuger JH, et al. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg.*1998;227:764-9.
96. Fuster D, Chiang S, Jonhson G, Schuchter LM, et al. Is 18F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma?. *J Nucl Med.*2004;45:1323-7.
97. Steinert HC, Huch-Böni RA, Buck A, et al. Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-



- glucose. *Radiology*.1995;195:705-9.
98. Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, et al. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. Clinical utility in patients with stage III disease. *Cancer*.2000;89:1019-25.
  99. Wahl RL, Hutchins GD, Buchsbaum DJ, et al. 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose uptake into human xenografts. *Cancer*.1991;67:1544-50.
  100. Mottaghy FM, Sunderkötter C, Schubert R, et al. Direct comparison of (18F)FDG PET/CT with PET alone and with side-by-side PET and CT in patients with malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.2007;34:1355-64.
  101. Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, et al. Positron emission tomography is not useful in detecting metastases in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. *Melanoma Res*.2004;14(2):141-5.
  102. Havenga K, Cobben DC, Oyen WJ, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and sentinel lymph node biopsy in staging primary cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29(8):662-4.
  103. Acland KM, Healy C, Calonje E, et al. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol*.2001;19:2674-8.
  104. Xing Y, Cromwell KD and Cormier JN. Review of Diagnostic Imaging Modalities for the Surveillance on Melanoma Patients. *Dermatology Research and Practice*.2012. Art ID 941921, 4 pages.
  105. Iagaru A, Quon A, Jonhson D, et al. 2-Deoxy-2-(F18)fluoro-D-glucose positron emission tomography / computed tomography in the management of melanoma. *Mol Imaging Biol*.2007;9:50-7.
  106. Dummer R, Panizzon R, Bloch PH, et al. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Dermatology*.2005;210:39-44.
  107. Friedman KP, Wahl RL. Clinical use of positron emission tomography in the management of cutaneous melanoma. *Semin Nucl Med*. 2004;34:242-53.

108. Hsueh EC, Gupta RK, Glass EC, et al. Positron emission tomography plus serum TA90 immune complex assay for detection of occult metastatic melanoma. *J Am Coll Surg.*1998;187:191-7.
109. Steinert HC, Von Schulthess GK, Reuland P, et al. A meta-analysis of the literature for staging of malignant melanoma with whole-body FDG PET. *J Nucl Med.*2001.41 (suppl):307.
110. Calabro A, Singletary SE, Balch CM. Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases. *Arch Surg.*1989;124:1051-55.
111. Gulec SA, Faries MB, Lee CC, et al. The role of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with metastatic melanoma: impact on surgical decision making. *Clin Nuc Med.* 2003;28(12):961-5.
112. Rinne D, Baum RP, Hör G, et al. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer.* 1998; 82:1664-71.
113. Stas M, Stroobants S, Dupont P, et al. 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. *Melanoma Res.*2002;12:479-90.
114. Veit-Haibach P, Vogt FM, Jablonka R, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-PET/CT in primary staging of cutaneous of malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*2009;36:910-8.
115. Pfluger T, Melzer HI, Schneider V, et al. PET/CT in malignant melanoma: contrast-enhanced CT versus plain low-dose CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*2011;38:822-31.
116. Sober AJ. Cutaneous melanoma: practical usefulness of the American Joint Committee on Cancer Staging System. *Dermatol Ther.*2005;18:407-11.
117. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet.*2005;365:687-701.
118. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, et al. An evidence-based staging system for

- cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin.*2004;54:131-49.
119. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, et al. Evidence based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. *Melanoma Res.*2008;18:152-60.
120. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. V.2.2008. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Disponible en: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf).
121. Australian Cancer Network. Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical Practice Guidelines for the management of Melanoma in Australia and New Zealand. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, Wellington (2008). Disponible en: [www.cancer.org.au](http://www.cancer.org.au).
122. Guía de Prevención y Tratamiento de Melanoma Cutáneo de la Comunidad Valenciana, Valencia (Valencia 2006). Disponible en: [www.biblioteca.sp.san.gva.es](http://www.biblioteca.sp.san.gva.es).
123. Eggermont AM, van Geel AN, de Wilt JH, et al. The role of isolated limb perfusion for melanoma confined to the extremities. *Surg Clin North Am.*2003;83:371-84.
124. Lens M. Cutaneous melanoma: interferon alpha adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent disease. *Dermatol Ther.*2006;19:9-18.
125. Botella-Estrada R. Controversias sobre el interferón en el tratamiento adyuvante del melanoma. *Actas Dermosifiliogr.*2004;95:597-605.
126. Blazer DG 3rd, Sondak VK, Sabel MS. Surgical therapy of cutaneous melanoma. *Semin Oncol.*2007;34:270-80.
127. Tawbi HA, Kirkwood JM. Management of metastatic melanoma. *Semin Oncol.*2007;32:532-45.
128. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Eng J Med.*2010;363:711-23.
129. Petrella T, Quirt I, Verma S, Haynes AE, Charette M, Bak K, the members of

- the Melanoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma. *Curr Oncol*.2007;14:21-6.
130. Vilella R, Benitez D, Milá J, et al. Treatment of patients with progressive unresectable metastatic melanoma with a heterologous polyvalent melanoma whole cell vaccine. *Int J Cancer*.2003;106:626-31.
131. Vilella R, Benitez D, Mila J, et al. Pilot study of treatment of biochemotherapy-refractory stage IV melanoma patients with autologous dendritic cells pulsed with a heterologous melanoma cell line lysate. *Cancer Immunol Immunother*.2004;53:651-8.
132. Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol*.2006;7:575-83.
133. Stevens G, Hong A. Radiation therapy in the Management of cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*.2006;15:353-71.
134. Ballo MT, Ang KK. Radiation therapy for malignant melanoma. *Surg Clin North Am*. 2003;83:323-42.
135. Arrangoiz R, Papavasiliou P, Stransky CA, et al. Preoperative FDG-PET/CT is an important tool in the management of patients with thick (T4) melanoma. *Dermatology Research and Practice*. 2012: ID 614349, 6 pages.
136. Camargo Etchebehere ECS, Romanato JS, Santos AO, et al. Impact of (F-18) FDG-PET/CT in the restaging and Management of patients with malignant melanoma. *Nucl Med Commun*.2010;31;925-30.
137. Kalady MF, White RR, Jonhson JL. Thin melanomas: predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience. *Ann Surg*.2003;238:528-35.
138. Schöder H, Larson SM, Yeung HW. PET/CT in oncology: integration into clinical management of lymphoma, melanoma, and gastrointestinal malignances. *J Nucl Med*.2004;45 (Suppl 1):72s-81s.
139. Bronstein Y, Ng CS, Rohren E, et al. PET/CT in the Management of patients with stage IIIC and IV metastatic melanoma considered candidates for surgery: Evaluation of the additive value alter conventional Imaging.*AJR*.2012;198:902-8.

140. Swetter SM, Carrol LA, Jonhson DL, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in melanoma patients. *Ann Surg Oncol.*2002;9(7): 646-53.
141. Strauss L. Fluorine-18 deoxyglucose and false positive results: a major problem in the diagnostic of oncological patients. *Eur J Nucl Med.*1996;23:1409-15.
142. Böni R, Böni RA, Steinert et al. Staging of metastatic melanoma by whole-body positron emission tomography using 2-fluorine-18-deoxy-d-glucose. *Br J Dermatol.* 1995;132:556-62.
143. Bloom A, Adler L, Schuck JM. Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography. *Surgery.*1993;114:728-35.
144. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, et al. An evaluation of FDG-PET in the detection and differentiation of thyroid tumours. *Nucl Med Commun.*1997;18:957-63.
145. Patel PM, Alibazoglu H, Ali A, et al. Normal thymic uptake of FDG on PET imaging. *Clin Nucl Med.*1996;21:772-5.
146. Engel H, Steinert H, Buck A, et al. Whole-body PET: physiological and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations. *J Nucl Med.*1996;37:441-6.
147. Damian DL, Fulham MJ, Thompson E, et al. Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. *Melanoma Res.*1996;6:325-9.
148. Brady MS, Akhurst T, Spanknebel, et al. Utility of preoperative (18F) F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol.*2006;13:525-32.
149. Harris MT, Berlangieri SU, Cebon JS, et al. Impact of 2-deoxy-2(F18) fluoro-d: glucose positron emission tomography on the management of patients with advanced melanoma. *Mol Imaging Biol.*2005;23:1-5.
150. Ryan L, Kramar A, Borden E. Prognostic factors in metastatic melanoma. *Cancer.*1993;71:2995.
151. Valk PE, Pounds TR, Tesar RD , et al. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol.* 1996;23:737-43.

152. Eton O, Legha S, Moon TE, et al. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol.*1988;16:1103-11.
153. Wong J, Skinner K, Kim K, et al. The role of surgery in the treatment of nonregionally recurrent melanoma. *Surgery.*1993;113:389-94.
154. Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, et al. Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N and M staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. *J Clin Oncol.* 2006;24:1178-87.
155. Akcali C, Zincirkeser S, Erbagcy Z, et al. Detection of metastases in patients with cutaneous melanoma using FDG-PET/CT. *J Int Med Res.*2007;35: 547-53.
156. Wagner JD, Schauweckwer D, Davidson D, et al. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph nodes basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *J Clin Oncol.*1999;17:1508-15.
157. Dietlein M, Krug B, Groth W, et al. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose in advanced stages of malignant melanoma: a comparison of ultrasonographic and radiological methods of diagnosis. *Nucl Med Commun.* 1999;20:255-61.

