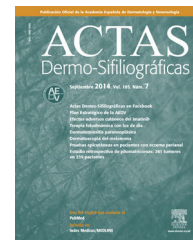


ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CONTROVERSIAS EN DERMATOLOGÍA

Diagnóstico por imagen en dermatología: utilidad de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada en el melanoma cutáneo



R. Sánchez-Sánchez^a, C. Serrano-Falcón^{b,*} y A.C. Rebollo Aguirre^a

^a Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Servicio de Dermatología, HARE Guadix, Granada, España

Recibido el 19 de agosto de 2013; aceptado el 11 de diciembre de 2013

Disponible en Internet el 21 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Tomografía por emisión de positrones;
18-Flúor-fluorodeoxiglucosa;
Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada;
Melanoma cutáneo

Resumen El melanoma cutáneo supone el 5% de todas las neoplasias malignas cutáneas, con una incidencia que va en aumento. En su evolución natural el melanoma tiene un crecimiento local, posibilidad de diseminación por vía linfática y hemática. El diagnóstico precoz (prevención secundaria) determina el pronóstico de la enfermedad, ya que la supervivencia está en relación directa con el estadio al diagnóstico.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de medicina nuclear que utiliza moléculas marcadas con isótopos emisores de positrones para la obtención de imágenes. El más utilizado es la 18 flúor-fluorodeoxiglucosa (¹⁸F-FDG). En la célula tumoral el aumento de la tasa glucolítica principalmente determina una mayor entrada de FDG en la célula y un mayor atrapamiento, permitiendo su detección externa.

Actualmente la mayoría de equipos PET son equipos multimodalidad PET/TAC que dan una información más completa, incorporando información morfológica a los hallazgos funcionales de la PET.

La posible utilidad de la PET/TAC en pacientes con melanoma maligno es un tema controvertido que plantea varios interrogantes; en qué momento hay que realizar esta prueba, si supone una ventaja sobre los métodos de diagnóstico convencional y si proporciona un beneficio real sobre los pacientes. A través de una revisión de la literatura iremos analizando cada uno de estos aspectos.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: serranofalcon@gmail.com (C. Serrano-Falcón).

KEYWORDS

Positron emission tomography;
Fluorodeoxyglucose;
Positron emission tomography-computed tomography;
Cutaneous melanoma

Diagnostic Imaging in Dermatology: Utility of PET-CT in Cutaneous Melanoma

Abstract Malignant melanoma accounts for 5% of all malignant skin tumors and its incidence is increasing. In the natural course of melanoma, tumors grow locally and can spread via the lymph system or the blood. Because survival is directly related to the stage of the disease at diagnosis, early detection (secondary prevention) has an impact on prognosis. Positron emission tomography (PET) is a nuclear medicine technique that generates images using molecules labeled with positron-emitting isotopes. The most widely used molecule is fluorodeoxyglucose (FDG). Because of the elevated glycolytic rate in tumor cells, which results in increased FDG uptake, greater quantities of FDG become trapped in tumor cells, enabling external detection. Today, most PET scanners are multimodal PET-computed tomography (CT) scanners, which provide more detailed information by combining morphological information with functional PET findings. The possible utility of PET-CT in patients with malignant melanoma is a subject of debate. Various questions have been raised: when the scan should be performed, whether PET-CT has advantages over conventional diagnostic methods, and whether PET-CT provides a real benefit to patients. In this review of the literature, we will analyze each of these questions. © 2013 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

El melanoma cutáneo (MC) supone aproximadamente el 5% de todas las neoplasias malignas cutáneas. Constituye una de las neoplasias que ha experimentado un mayor incremento en su incidencia en la población caucásica en los últimos años en todas las partes del mundo¹. A pesar de ser un tumor poco frecuente, es muy agresivo por su gran capacidad de metastatizar en estadios precoces de la enfermedad, siendo el diagnóstico precoz la clave para el manejo adecuado de estos pacientes. La supervivencia dependerá de la extensión de la enfermedad, que es la que determina tanto el pronóstico como el tratamiento. En este sentido, en 2009 el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) propuso un sistema de clasificación en 4 estadios basado en los distintos grupos de riesgo (tabla 1)².

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de medicina nuclear que utiliza moléculas marcadas con isótopos emisores de positrones para la obtención de imágenes. Si bien existe una capacidad potencialmente ilimitada de producir radiofármacos a partir de cualquier sustrato metabólico, el más utilizado por su aplicabilidad en un gran número de tumores y disponibilidad es la 18-flúor-fluorodeoxiglucosa (¹⁸F-FDG). La ¹⁸F-FDG es un análogo de la glucosa que se introduce en la célula de igual forma a su análogo no marcado, sin embargo no es sustrato para la isomerasa no penetrando en el ciclo de Krebs y sufriendo lo que se denomina un «atrapamiento metabólico». En la célula tumoral el aumento de la tasa glucolítica, de receptores específicos, y de determinadas enzimas como la hexoquinasa, unido a un descenso de la glucosa-6-fosfatasa (que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa) determinan una mayor entrada de FDG en la célula y un mayor atrapamiento, permitiendo su detección externa.

La concentración de ¹⁸F-FDG en la célula tumoral es un reflejo del aumento de su metabolismo glucídico para poder mantener una elevada tasa de crecimiento y/o proliferación. No todos los focos que muestran hipercaptación de

¹⁸F-FDG son de origen canceroso, ya que dicha hipercaptación no es específica de los tejidos tumorales. Cualquier proceso inflamatorio o infeccioso puede ser visualizado, probablemente con relación al acúmulo del trazador en los macrófagos y en el tejido de granulación, dando lugar a lo que se conoce como estudios con resultado falso positivo. Por otro lado, podemos encontrar lesiones tumorales que no captan ¹⁸F-FDG responsables de estudios con resultado falso negativo. Dentro de las causas de la no visualización de las lesiones malignas se ha descrito la existencia de niveles elevados de glucosa endógena, que compite con la ¹⁸F-FDG en su incorporación celular, el pequeño tamaño tumoral (inferior a límite de resolución de los sistemas detectores), la composición del tumor (mucinoso, necrótico, quístico), las características celulares del tumor (bien diferenciados, crecimiento lento) y la localización (periférica por el efecto parcial de volumen, cortical de actividad similar a la sustancia gris cerebral normal). La evaluación del metabolismo de la ¹⁸F-FDG en las imágenes de la PET se realiza, habitualmente, de forma visual y semicuantitativa mediante el cálculo del *Standardized Uptake Value* (SUV). El SUV se define por el cociente entre la concentración de ¹⁸F-FDG en el tumor en mCi/g y la dosis inyectada en mCi dividida por el peso corporal en gramos.

Actualmente, la mayoría de equipos de PET son equipos multimodalidad PET/TAC que dan una información más completa, incorporando información morfológica a los hallazgos funcionales de la PET. Además, se acorta el tiempo de estudio, lo que repercute en la comodidad de los pacientes durante la exploración con una menor movilidad durante la misma y, por tanto, una mejor interpretación del estudio.

La posible utilidad de la PET/TAC en pacientes con MC es un tema controvertido que plantea varios interrogantes; en qué momento hay que realizar esta prueba, si supone una ventaja sobre los métodos de diagnóstico convencionales o si finalmente proporciona un beneficio real sobre los pacientes. A través de una revisión de la literatura iremos analizando cada uno de estos aspectos.

Tabla 1 Clasificación de la Sociedad Americana de Cáncer (*American Joint Committee on Cancer [AJCC]*)

Estadio AJCC	Estadio clínico			Estadio patológico		
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b,T2a	N0	M0	T1b,T2a	N0	M0
IIA	T2b,T3a	N0	M0	T2b,T3a	N0	M0
IIB	T3b,T4	N0	M0	T3b,T4	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	N1-3	M0			
IIIA				T1-T4a	N1a o N2a	M0
IIIB				T1-4b T1-4a	N1a o N2aN1b, N2b o N2c	M0
IIIC				T1-4bCualquier T	N1b, N2b o N2c N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier T	Cualquier N	M1

Estadificación de la enfermedad

Estadios I-II del *American Joint Committee on Cancer*

Afectación ganglionar

El estado de los ganglios linfáticos regionales es uno de los factores pronósticos más importantes en pacientes con MC en estadios precoces de la enfermedad³. Aproximadamente un 20% de los pacientes con un índice de Breslow intermedio presentarán afectación ganglionar en el momento del diagnóstico siendo determinante su identificación, en tanto que son los únicos que se beneficiarán de la linfadenectomía. Actualmente se considera que el método de elección en pacientes con MC y ganglios no palpables es la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), que ha mostrado sensibilidades en torno al 86-98%. En este sentido la PET ha sido objeto de estudio por multitud de autores, sin embargo la mayoría de los estudios publicados muestran sensibilidades muy bajas, entre el 14-17%. La principal limitación de la PET en estos casos es el tamaño tumoral, lo cual adquiere mayor importancia si tenemos en cuenta que la mayoría de los pacientes que presentan afectación ganglionar en estadios precoces presentan ganglios en torno a 2 mm. Así pues, existen trabajos que aportan sensibilidades superiores de la PET cuando los ganglios son mayores a 6-10 mm o cuando existen ganglios palpables^{4,5}. Sin embargo, en este último caso habría que pensar en qué utilidad tendría la PET pudiendo recurrir a una biopsia que diera un diagnóstico definitivo.

Solo en determinadas circunstancias se ha aceptado la utilidad de la realización de una PET junto a la BSGC, y es en aquellos pacientes con melanoma de alto riesgo (Breslow > 4 mm, ulcerados y con elevado índice mitótico)⁶.

Afectación a distancia

La efectividad de las distintas modalidades terapéuticas en pacientes con MC (cirugía, inmunoterapia, quimioterapia o terapias combinadas) depende fundamentalmente de la extensión de la enfermedad, por lo que una estadificación no invasiva correcta es vital.

La PET ha mostrado una eficacia superior a los métodos de diagnóstico convencionales (TAC toracoabdominal, ecografía), sin embargo la rentabilidad de todos ellos es discutible en tanto que la probabilidad pretest de enfermedad

a distancia en estos pacientes es muy baja. La realización del estudio con PET no supone en la mayoría de los casos un cambio en el estadio, y por tanto ningún cambio en la actitud terapéutica⁷. Además, debido a esa baja probabilidad de enfermedad a distancia en los estadios precoces, la realización de una PET/TAC se ha asociado a un incremento de estudios falsos positivos en esos pacientes, con el consiguiente aumento de procedimientos diagnósticos secundarios, y por tanto de coste, destinados a confirmar la naturaleza de los mismos^{7,8}.

En un trabajo publicado recientemente por Wagner et al.⁹ se incluyeron 46 pacientes sin signos clínicos de afectación ganglionar o de metástasis a distancia con ganglio centinela positivo a los que se les realizó un estudio con PET a las 6 semanas de la BSGC. En ningún caso la PET fue positiva, en 6 casos el resultado fue no concluyente y en 40 fue negativo. Cinco pacientes de los que tuvieron un resultado negativo en la PET presentaron enfermedad a distancia al año de seguimiento. Concluyen que la PET no es capaz de detectar afectación a distancia en pacientes con BSGC positiva incluso en aquellos pacientes que desarrollarán la enfermedad en el año siguiente, probablemente por la baja prevalencia de enfermedad metastásica macroscópica.

Estadios III-IV del *American Joint Committee on Cancer*

En estadios III-IV de la enfermedad la PET ha demostrado ser de utilidad en la detección de enfermedad a distancia, con una validez diagnóstica superior a los métodos de diagnóstico convencionales con sensibilidades que oscilan entre el 78-100%. Además es capaz de detectar la enfermedad hasta 6 meses antes que los métodos morfológicos. Varios estudios muestran cambios en el estadio de la enfermedad en el 12-34% de los casos, con un impacto clínico del 6-8%. Por tanto, y pese a que los pacientes con estadios III y IV de la enfermedad tienen un pronóstico pobre y una elevada tasa de recidiva, la estadificación debe ser lo más precisa posible para determinar el tratamiento idóneo en cada caso. En casos de afectación metastásica a distancia nos permite conocer el número de lesiones y la localización de las mismas para poder plantear un rescate quirúrgico. Además, aportará información pronóstica a los pacientes (Fig. 1).

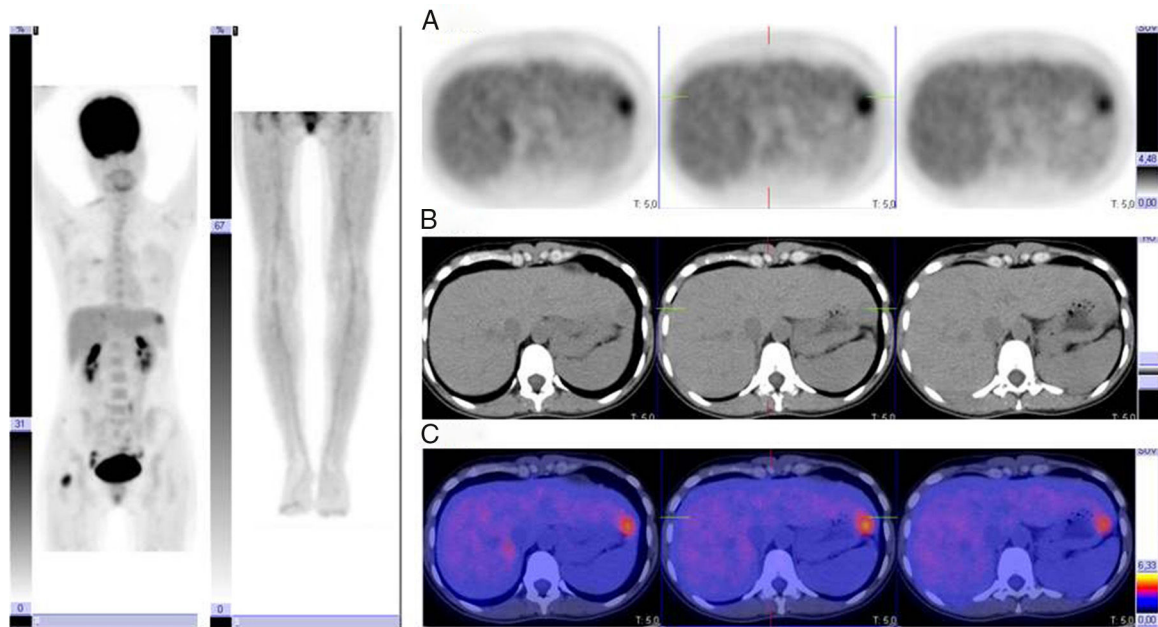


Figura 1 Imagen PET/TAC, en cortes axiales, mostrando imágenes de PET (A), TAC (B) y superposición (C), en la que se muestra un foco hipermetabólico en el lóbulo hepático izquierdo y en el fémur derecho sugestivas de afectación metastásica en dichas localizaciones.

Las principales limitaciones de la PET en la detección de metástasis a distancia es el pequeño tamaño de las lesiones, que escapan a la resolución espacial de la misma, así como determinadas localizaciones como el hígado o el cerebro donde la visualización de las lesiones es más dificultosa por la gran actividad circundante, dando lugar a estudios falsos negativos. Los equipos multimodalidad han supuesto un gran avance en este sentido, ya que minimizan la posibilidad de un estudio falso negativo. En un trabajo publicado en 2007 por Strobel et al.¹⁰ se incluyen pacientes con melanoma de alto riesgo a los que se les realiza un estudio PET/TAC que se analiza de forma separada, por un lado se analizan los aumentos de captación correlacionados con las imágenes de la TAC (disminuyendo así el número de falsos positivos debidos a captación fisiológica/inflamación) y por otro las alteraciones morfológicas en la TAC. Con este método de análisis, es decir, con una interpretación específica de la TAC se vio que aumentaba la sensibilidad de la prueba de un 85 al 98%.

Además la administración de contraste permite una mejor caracterización de las lesiones hepáticas. Sin embargo, ante la sospecha de lesiones cerebrales es mandatorio la realización de una resonancia magnética (RM).

Recurrencia

Entre las posibles indicaciones de una PET en pacientes con melanoma el diagnóstico de la recidiva es una de las más estudiadas y aceptadas. Diferentes estudios y metaanálisis obtienen unos valores de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica en torno al 70-100%. Comparada con métodos de diagnóstico convencional la PET muestra una mayor exactitud tanto en la detección de metástasis locorreionales como a distancia^{11,12}. La mayoría de las lesiones no detectadas por la PET se debieron, como ya se ha

comentado previamente, al pequeño tamaño o a su localización hepática, pulmonar o cerebral. Por tanto, la PET es la herramienta fundamental en la estadificación del melanoma recurrente en combinación con la RM para el diagnóstico de metástasis cerebrales.

Además, la PET puede detectar de manera incidental segundos tumores, ya sean malignos o benignos, modificando el manejo terapéutico de estos pacientes, como es el abandono de procedimientos quirúrgicos, alteración del plan de cirugía y modificación en la terapia sistémica.

El resultado de la PET puede modificar el manejo terapéutico de estos pacientes en un 8-61% de los casos.

Valoración de la respuesta al tratamiento

La PET es una técnica muy eficaz en la valoración de la respuesta de la terapia, ya sea quimioterapia o inmunoterapia. Desde hace tiempo se sabe que los cambios metabólicos de la glucosa tras el primer o varios ciclos de tratamiento preceden incluso a los cambios evidenciados en técnicas morfológicas como la TAC y RM. La baja eficacia de los diferentes tipos de quimioterapia en el tratamiento del MC metastásico hacen que existan pocos trabajos publicados respecto, sin embargo la mayoría coinciden en que la PET podría ser útil con este propósito y claramente superior al marcador S-100B.

Uno de los primeros trabajos que se recogen en la literatura acerca de la utilidad de la PET en la valoración de la respuesta a la terapia en pacientes con MC es el de Mercier et al.¹³, que incluye pacientes con melanoma localmente avanzado susceptibles de tratamiento con infusión hipertérmica de quimioterapia (melfalán/factor de necrosis tumoral) a los que se realizó una PET pre y posttratamiento. La PET antes de comenzar el tratamiento tenía como finalidad establecer la verdadera extensión de la enfermedad y

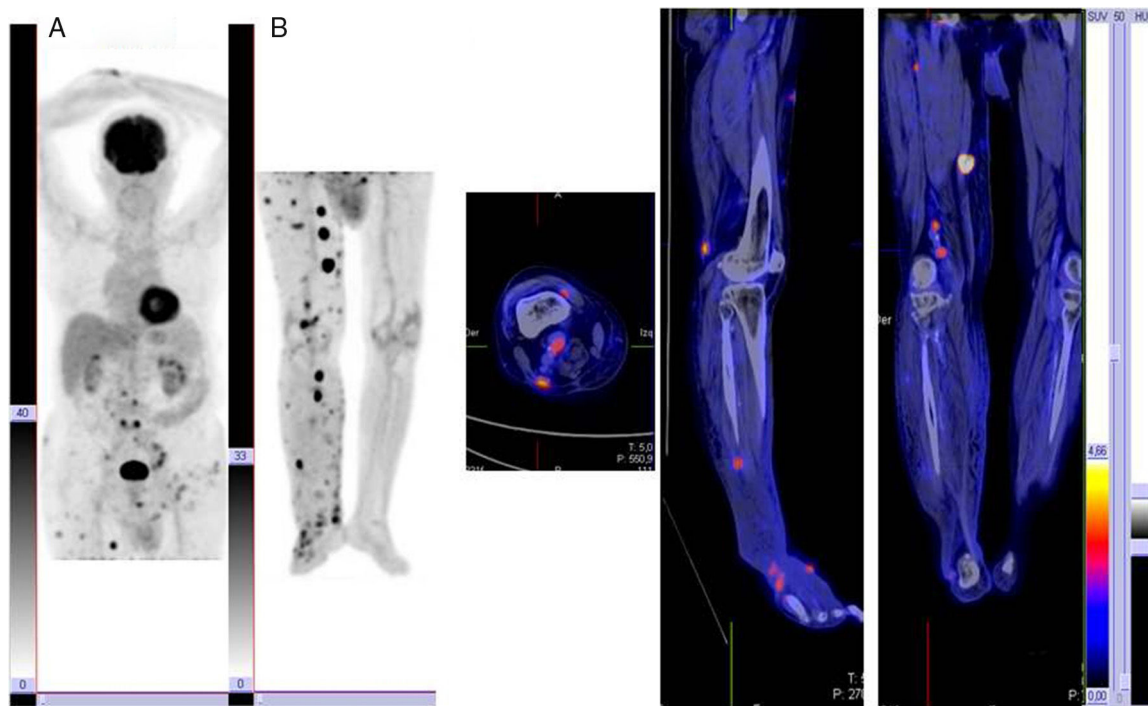


Figura 2 Imagen PET/TAC mostrando imágenes de PET (A) y superposición (B), en la que se muestran múltiples focos hipermetabólicos en relación con la afectación ganglionar y subcutánea múltiple

si los pacientes eran candidatos a dicho tratamiento. La PET mostró una mayor sensibilidad frente a los métodos diagnósticos convencionales (88 y 65% respectivamente). En el estudio de Besley et al.¹⁴ se establece que la PET, a pesar de que realizada después del tratamiento detecta pocas respuestas completas, tiene un importante valor pronóstico en tanto que se relaciona con la duración de la respuesta completa y con la supervivencia. Además, si se realiza de forma reglada es capaz de detectar enfermedad localizada fuera del miembro afecto susceptible de resección quirúrgica (Fig. 2).

En relación con la valoración de la respuesta a la quimioterapia, la imagen metabólica obtenida mediante PET puede identificar pacientes no respondedores, pudiendo evitar en esos casos terapias inefectivas y toxicidades secundarias a las mismas. Así mismo, parece existir una relación entre la supervivencia y la respuesta metabólica¹⁵. Los pacientes respondedores al tratamiento se asocian a una mayor supervivencia global, sobre todo en el primer año, y a una mayor supervivencia libre de enfermedad, algo que no ocurre con el marcador S100B¹⁶.

Conclusiones

- El estado de los ganglios linfáticos constituye el factor pronóstico más importante en pacientes con melanoma cutáneo. La técnica de la BSGC nos permite identificar el estado de los ganglios de forma microscópica y poder estadificar al paciente para la elección del tratamiento. En este sentido la PET con FDG no puede sustituir a la BSGC por su menor sensibilidad en la detección de enfermedad tumoral microscópica.

- La PET-FDG puede ser útil en la estadificación inicial del paciente con melanoma cutáneo en aquellos casos que presenten factores de riesgo de enfermedad a distancia.
- La principal indicación de la PET-FDG en pacientes con melanoma cutáneo es la sospecha de recurrencia o la reestadificación cuando la recurrencia ya está confirmada, sobre todo en aquellos casos en los que los pacientes son candidatos a resección con intención curativa.
- La PET es una técnica muy eficaz en la valoración de la respuesta de la terapia, ya sea quimioterapia o inmunoterapia, ya que los cambios metabólicos preceden a los cambios evidenciados en técnicas morfológicas como la TAC y la RM. Permite, además, identificar a pacientes no respondedores evitando en esos casos terapias inefectivas y toxicidades secundarias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:3635–48.
2. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27:6199–206.
3. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage of melanoma: Accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg.* 2005;242:302–13.

4. Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, Greco M, Pilotti S, et al. Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med*. 2000;41:1491–4.
5. Blessing C, Feine U, Geiger L, Carl M, Rassner G, Fierlbeck G. Positron emission tomography and ultrasonography. A comparative retrospective study assessing the diagnostic validity in lymph node metastases of malignant melanoma. *Arch Dermatol*. 1995;131:1394–8.
6. Belhocine TZ, Scott AM, Even-Sapir E, Urbain JL, Essner R. Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. *J Nucl Med*. 2006;47:957–67.
7. Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, Christos PJ, Mazumdar M, Shapiro RL, et al. Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer*. 2007;110:1107–13.
8. Vereecken P, Laporte M, Petein M, Steels E, Heenen M. Evaluation of extensive initial staging procedure in intermediate/high-risk melanoma patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:66–73.
9. Wagner T, Meyer N, Zerdoud S, Julian A, Chevreau C, Payoux P, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography fails to detect distant metastases at initial staging of melanoma patients with metastatic involvement of sentinel lymph node. *Br J Dermatol*. 2011;164:1235–40.
10. Strobel K, Dummer R, Husarik DB, Pérez Lago M, Hany TF, Steinert HC. High-risk melanoma: Accuracy of FDG PET/CT with added CT morphologic information for detection of metastases. *Radiology*. 2007;244:566–74.
11. Fuster D, Chiang S, Johnson G, Shuchter LM, Zhuang H, Alavi A. Is 18F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma. *J Nucl Med*. 2004;45:1223–7.
12. Harris MT, Berlangieri SU, Cebon JS, Davis ID, Scott AM. Impact of 2-deoxy-2(F-18) fluoro-D-glucose positron emission tomography on the management of patients with advanced melanoma. *Mol Imaging Biol*. 2005;23:1–5.
13. Mercier GA, Alavi A, Fraker DL. FDG positron emission tomography in isolated limb perfusion therapy in patients with locally advanced melanoma: Preliminary results. *Clin Nucl Med*. 2001;26:832–6.
14. Beasley GM, Parsons C, Broadwater G, Selim MA, Marzban S, Abernethy AP, et al. A multicenter prospective evaluation of the clinical utility of F-18 FDG-PET/CT in patients with AJCC stage III B or III C extremity melanoma. *Ann Surg*. 2012;256:350–6.
15. Hofman MS, Constantinidou A, Acland K, Healy C, Harries M, O’Doherty M, et al. Assessing response to chemotherapy in metastatic melanoma with FDG PET: Early experience. *Nucl Med Commun*. 2007;28:902–6.
16. Strobel K, Dummer R, Steinert HC, Conzett KB, Schad K, Lago MP, et al. Chemotherapy response assessment in stage IV melanoma patients-comparison of 18F-FDG-PET/CT, CT, brain MRI, and tumormarker S-100B. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1786–95.