

TRABAJO ORIGINAL

Uso de Tomografía por emisión de positrones en melanoma maligno cutáneo en el Hospital Carlos Andrade Marín

Use of Positron emission tomography for cutaneous malignant melanoma at the Carlos Andrade Marín Hospital

Xavier Sebastián Herdoíza Salinas¹, Pablo Andrés Cuaspuud Guerrero², Carmen Andrea Martínez Núñez³, Alexandra Gabriela Segura Fernández⁴.

^{1,2} Médico Posgradista de Radiología e Imagen, Universidad San Francisco de Quito, Servicio de Imagen, Hospital Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador.

^{3,4} Médico Radiólogo, Unidad de Tomografía por Emisión de Positrones –Tomografía Computarizada, Hospital Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador.



RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La Tomografía por Emisión de Positrones –Tomografía Computarizada, 18 Flúor-Deoxiglucosa, es utilizado para estadiaje, re-estadiaje, seguimiento y respuesta a tratamiento del melanoma cutáneo. **OBJETIVO.** Valorar la utilidad de la Tomografía por Emisión de Positrones –Tomografía Computarizada, en la detección de metástasis en los pacientes con melanoma cutáneo. **MATERIALES Y MÉTODOS.** Estudio observacional, retrospectivo. Información obtenida de la base estadística de la Unidad de Tomografía por Emisión de Positrones–Tomografía Computarizada del Hospital Carlos Andrade Marín, de Quito-Ecuador, desde enero de 2016 hasta junio de 2018. **RESULTADOS.** Se recopiló la información de 100 pacientes, 48 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La media de edad general fue 64 años (SD 12,5 años). El 35,4% de los pacientes tuvieron ganglio centinela positivo con una frecuencia de secundarismo en el 29,4% ($p=0,43$). El 60% de pacientes acudió por re-estadiaje. Pacientes con y sin melanoma ulcerado tuvieron un promedio de edad de 67,8 años y 59,8 años, respectivamente. La presencia de metástasis a distancia presenta una estimación de riesgo calculada de 1,57 (IC 95% 1,005 a 2,45) ($p = 0,001$). **DISCUSIÓN.** A mayor edad de los pacientes, mayor porcentaje de melanomas ulcerados, siendo estadísticamente significativo. Sin embargo, ninguna de las dos variables tuvo relación estadística con la presencia de metástasis a distancia. No se encontró relación con el espesor de Breslow y presencia de metástasis a distancia. **CONCLUSIÓN.** El estudio por Tomografía por Emisión de Positrones –Tomografía Computarizada es el más sensible para la detección de metástasis a distancia, su presencia representa un mayor riesgo de mortalidad.

Palabras clave: Tomografía de Emisión de Positrones; Melanoma; Metástasis de la Neoplasia; Ganglio Linfático Centinela; Neoplasias Cutáneas; Diagnóstico.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Positron-Emission Tomography- Computerized Tomography, is used for staging, re-staging, follow-up and response to treatment in patients with cutaneous melanoma. **OBJECTIVE.** To evaluate the usefulness of Positron-Emission Tomography-Computer Tomography in the detection of metastasis in patients with cutaneous melanoma. **MATERIALS AND METHODS.** Observational retrospective study. Information obtained from the statistical base of Positron-Emission Tomography- Computerized Tomography Unit of the Carlos Andrade Marín, Hospital Specialty in Quito-Ecuador, from January 2016 to June 2018. **RESULTS.** Information was collected from 100 patients, 48 met the inclusion criteria. The general average age was 64,19 years (SD 12,5 years). 35,4% of the patients had a positive sentinel lymph node and 64,6% with a secondary frequency in 29,4% ($p = 0,43$). In 60% of patients, the reason for the request was re-staging. Patients with and without ulcerated melanoma had an average age of 67,8 years and 59,8 years, respectively. The presence of distant metastasis presents a calculated risk estimate of 1,57 (95% CI 1,005 to 2,45) ($p = 0,001$). **DISCUSSION.** The higher percentage of ulcerated melanomas was found in older people, being statistically significant; however, none of the two variables had a statistical relationship with the presence of distant metastases. No relationship was found with the Breslow thickness and the presence of distant metastasis. **CONCLUSION.** The study by Positron-Emission Tomography- Computerized Tomography, is the most sensitive for the detection of distant metastasis; they represent a higher risk of mortality.

Keywords: Positron-Emission Tomography; Melanoma; Neoplasm metastasis; Sentinel Lymph Node; Skin Neoplasms; Diagnosis.

Cómo citar este artículo:

Herdoíza XS, Cuaspuud PA, Martínez CA, Segura AG. Uso de Tomografía por emisión de positrones en melanoma maligno cutáneo en el Hospital Carlos Andrade Marín. Cambios rev méd. 2018; 17(2):28-33

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v17.n2.2018.298>

Correspondencia:

Dr. Xavier Sebastián Herdoíza Salinas
Quito, Pedro Freile N62-105 y Sabanilla. EC170103

Correo: dxherdoiza@gmail.com

Teléfono: (593) 998305058

Recibido: 2018-11-28

Aprobado: 2018-12-20

Publicado: 2018-12-28

Copyright: HECAM



INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno cutáneo es el resultado de una proliferación incontrolada y/o transformación maligna de los melanocitos ubicados en la capa epidérmica basal de la piel humana¹. Otras localizaciones donde pueden encontrarse melanocitos son: ojos, oídos, tracto gastrointestinal, leptomeninges, mucosa oral y genital²

El melanoma cutáneo es el subtipo más frecuente, siendo altamente agresivo y letal³. Su incidencia en las últimas décadas se ha multiplicado exponencialmente, alcanzando 19,7 casos por 100000 habitantes en el año 2011, Estados Unidos⁴. Australia y Nueva Zelanda son los países con mayor incidencia, donde llega a 30 a 60 casos por habitantes/año⁵.

Su diagnóstico inicial es clínico, sin embargo es necesaria su confirmación y microestadificación con el resultado anatomopatológico. Posterior a la clasificación de Breslow (Estadio I ≤ 1 mm, estadio II de 1 a 2mm, estadio III de 2 a 4mm, estadio IV >4 mm), aquellos con más de 1 mm de profundidad deben ser valorados en búsqueda de ganglio centinela, la positividad del mismo es indicación de realizar Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) con 18 Flúor-Deoxiglucosa (18F-FDG) ⁶.

El estudio PET-CT con 18F-FDG en melanoma es el más sensible para búsqueda de metástasis a distancia⁷. Es aplicado en estadios tempranos con invasión a ganglio centinela y en estadios III y IV, estadificados según la clasificación TNM ⁸.

Su aporte al manejo del paciente está en relación con la valoración de la respuesta al tratamiento, re-estadificación y/o seguimiento de la enfermedad. Nuestro objetivo es valorar la utilidad del PET-CT en la detección de metástasis en los pacientes con melanoma cutáneo.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un estudio retrospectivo observacional. Se recopiló la información de 100 pacientes, de los cuales 48 cumplieron los criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, con diag-

nóstico de melanoma cutáneo, con datos completos en la historia clínica, de la base estadística de la Unidad de PET CT del Hospital Carlos Andrade Marín, desde enero de 2016 hasta junio de 2018. Se excluyó a los pacientes con datos incompletos, todo melanoma no cutáneo, todo paciente menor a 18 años. Se analizaron las siguientes variables: datos demográficos, motivo del estudio, antecedente de exéresis tumoral, tratamiento con radioterapia o quimioterapia, ganglio centinela, el espesor de Breslow, ulceración del melanoma, presencia de metástasis, entre otras. Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics v23 institucional y Microsoft Excel 2016 para el análisis estadístico, como medidas de tendencia central y dispersión, frecuencias, cruce de variables.

El protocolo utilizado para los escaneos fue ayuno de al menos 4 horas y niveles de glucosa por debajo de 150 mg/dl. Seguido de una hora de descanso para biodistribución completa de 18F-FDG en el cuerpo, posterior a la cual pasaron al equipo híbrido de PET-CT de General Electric. El escaneo realizado fue de cuerpo completo, en decúbito supino, seguido de una tomografía con baja dosis sin contraste intravenoso, cuyo objetivo fue fusionar las imágenes y tener una localización de las lesiones. Toda captación no fisiológica fue categorizada como lesión cuando su valor de captación estándar máxima (SUV_{máx}) fue $>2,4$ medida semicuantitativa que demuestra la relación entre la actividad promedio del cuerpo y la intensidad de actividad en el área seleccionada.

RESULTADOS

El estudio reportó que el 52,0% fue de sexo masculino, el restante femenino; con una media de edad general de 64,19 años (SD 12,5 años). El motivo de solicitud de PET-CT 18F-FDG en melanoma fue 60,0% por re-estadaje, 27,0% por estadaje inicial, 11,0% por respuesta al tratamiento y 2,0% por tumor de origen desconocido. La ubicación más frecuente fue en el miembro inferior con 45,8%, seguido de cabeza y cuello con el 25,0%, miembro superior con el 16,7% y tronco 12,5%.

Respecto del análisis del ganglio centinela, el 35,4% de los pacientes tuvieron

resultado positivo, 64,6% fue negativo o no fue estudiado (5 casos); presentaron metástasis en el 29,4% y 19,3% respectivamente ($p=0,43$). Además, 19 casos presentaron úlcera del melanoma en el momento del diagnóstico, 18 pacientes sin úlcera y 11 pacientes no tenían este dato en el reporte histopatológico. La frecuencia de metástasis en los pacientes con melanoma ulcerado fue de 35,0%, en melanoma no ulcerado de 16,6% y en los pacientes que se desconoce el dato de úlcera de 10,0%.

Según el histopatológico, el 35,4% fue de subtipo invasor y el 18,8% de subtipo acral; con una media general del espesor de Breslow de 3,3 mm (SD 8,2 mm). El 93,8% de los pacientes fue operado, 22,9% recibió quimioterapia y 14,6% radioterapia. Cuatro pacientes con estadio IV fallecieron hasta junio 2018; uno de ellos presentó metástasis a distancia no diagnosticadas en controles de imagen previos. La distribución según el estadio del melanoma al momento de solicitud del estudio se observó en la figura 1.

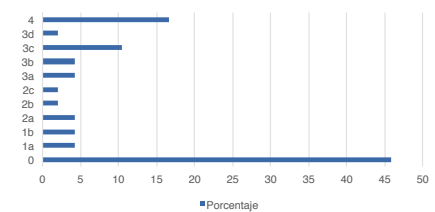


Figura 1. Estadaje de melanoma en PET-CT 18F-FDG

Fuente. Base de datos de la investigación. **Unidad PET-CT** HECAM. **Elaborado por** Autores.

La cantidad inyectada de 18F-FDG fue de 8,86 mCi (SD 1,89 mCi), cuando el nivel sanguíneo de glucosa de los pacientes estuvo en 97,5 mg/dl (SD 12,2 mg/dl).

Catorce pacientes tuvieron estudios basales disponibles, por lo que se aplicó criterios PERCIST solo en ellos, se encontró progresión de enfermedad (presencia de ganglios loco-regionales y metástasis a distancia) en el 64,2%, remisión completa en el 21,5%, enfermedad estable en el 7,2% y remisión parcial en el 7,2%. (en la tabla 1 se observan los resultados de los diferentes cruces de variables analizados y en la tabla 2 la diferencia de medias en cruce de variables).

Tabla 1. Relación estadística entre cruce de variables.

Variabes	Chi2 *	Valor p
Melanoma ulcerado con pacientes fallecidos	1,16	0,55
Melanoma ulcerado con presencia de metástasis	2,99	0,22
Ganglio centinela positivo con paciente fallecido	0,32	0,48
Ganglio centinela positivo con presencia de metástasis.	0,63	0,42
Ubicación en miembro inferior con paciente fallecido	0,49	0,49
Ubicación en miembro inferior con presencia de metástasis.	1,01	0,32

*Se aplicó en los diferentes cruces Chi2 y Chi2 con corrección de Yates, según corresponda.

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

Tabla 2. Diferencia de medias entre variables

Variabes	Media Variable A	Media Variable B	Diferencia de medias	Prueba T
Edad con el sexo	Hombre 66,9 años	Mujer 61.1 años	5,79 años	0,11
Edad con ubicación en miembro inferior	No 65,4 años	Sí 62,7 años	2,69 años	0,46
Edad con melanoma ulcerado	No 59,8 años	Sí 67,8 años	7,96 años	0,04
Edad con presencia de metástasis a distancia	No 62,6 años	Sí 69,3 años	6,70 años	0,12
Espesor Breslow con presencia de metástasis a distancia	No 1,93mm	Sí 8,08mm	6,15mm	0,23
Espesor Breslow con ulceración de melanoma	No 0,95 mm	Sí 6,65mm	5,7mm	0,05

*Para la prueba T se aplicó según el resultado de la prueba de igualdad de varianzas.

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

El espesor de Breslow y la edad en relación con presencia de metástasis a distancia presentaron un área bajo la curva ROC de 0,59 y 0,67, respectivamente. La presencia de metástasis a distancia en relación con pacientes fallecidos, tiene un chi2 con corrección de Yates de 10,3, con valor p de 0,001, con una estimación de riesgo calculada de 1,57 (IC 95% 1,01 a 2,45).

DISCUSIÓN

El melanoma cutáneo es una neoplasia agresiva que puede llegar a afectar cualquier órgano del cuerpo, los mecanismos de su dispersión son por diseminación linfática a nódulos linfáticos loco-regionales, diseminación hematogena y diseminación directa⁹.

Los pacientes con melanoma pT4 (grosor Breslow > 4 mm) tienen mayor riesgo de desarrollar metástasis a distancia en un 30,0 a 70,0%¹⁰⁻¹⁷. El 18F-FDG PET-CT tiene mayor sensibilidad respecto a otros trazadores en la detección de metástasis a distancia del melanoma maligno cutáneo, debido a la viabilidad tumoral y proliferación celular⁶. Alcanzando una sensibilidad reportada mayor al 90% con lesiones de tamaño superior a 8 mm de diá-

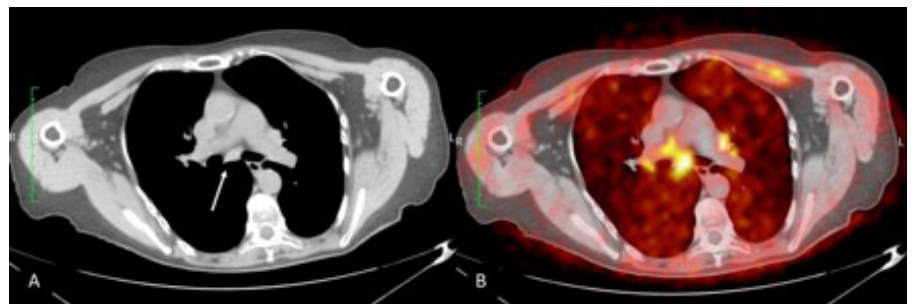


Figura 2. Paciente femenina con diagnóstico de melanoma en pie derecho hace 6 años. A. Ganglio de 9mm de diámetro corto en nivel VII subcarinal (flecha blanca). B. Captación del mismo ganglio con SUV de 4,5, compatible con malignidad.

Fuente. Base de datos de la investigación. Unidad PET-CT HECAM. Elaborado por. Autores.

metro. Una especificidad de 43,0 a 97,0%, esta variación en los diferentes estudios se debe a los falsos positivos ocasionados por inflamación, el metabolismo del miocardio, el metabolismo cerebral, la presencia de tejido adiposo pardo, el sistema excretor urinario, la actividad normal intestinal o por artefactos de atenuación¹⁸.

Según Plouznikoff N y Arsenault F, 2017¹⁹, en su estudio de 461 escaneos de PET-CT, el promedio de edad fue de 60.1 años (SD 15 años), según Koskivuo I, et al²⁰, en 110 pacientes, el promedio de edad fue de 60 años, con leve predilección por sexo masculino, cifras próximas a

nuestro estudio. En cuanto al promedio de espesor de Breslow existe variación entre 3 a 4,3 mm en relación con 3,3 mm en el presente estudio^{19,20}. Se encuentra una diferencia en el estadio del melanoma al momento de la realización de PET-CT, la mayoría estuvo en estadio II (39,6%) y III (48,2%), estadio IV el 1%, según Plouznikoff N y Arsenault F, 2017¹⁹, mientras que en nuestro estudio, omitiendo aquellos pacientes que por sus antecedentes no cumplían parámetros de estadiaje, el 36,9% fue estadio III y 33,3% estadio IV.

Según la ubicación origen del melanoma, los valores de Plouznikoff N y Arsenault

F, 2017, coinciden con el lugar de mayor frecuencia respecto a nuestro estudio, con el 32,4%¹⁹, el lugar donde más ocurren los tumores primarios de melanoma es en el tronco con el 52,7%, seguido por miembros inferiores con el 22,7%.

Respecto al porcentaje de ulceración al momento del diagnóstico del melanoma en los pacientes que se han realizado estudios de PET-CT, hay variación de 41,1% a 50%¹⁵⁻¹⁷, siendo nuestro resultado cercano al valor inferior del rango reportado (39,6%).

Como bien es conocido, una de las indicaciones para la realización de PET-CT es poseer ganglio centinela positivo en estadios tempranos, en la literatura han sido reportadas cifras como 60,9%¹⁹, valor que dobla la frecuencia de pacientes con esta indicación en nuestra institución. Siendo un llamado a la aplicación de protocolos en el manejo de melanoma cutáneo para la solicitud de PET-CT 18F-FDG.

Existe debate acerca de realizar el escaneo corporal total en caso de melanoma cutáneo, según Plouznikoff N y Arsenault F¹⁹, si el melanoma cutáneo no pertenece a miembros inferiores y no se conocen metástasis en los mismos, el escaneo total oferta poca información relevante frente a hacer el estudio hasta muslos proximales en escaneos por estadiaje, re-estadiaje o seguimiento. Dato a ser considerado en instituciones con alto flujo de pacientes por acortamiento de tiempos de exploración y por beneficio del paciente al reducir dosis de radiación en el rastreo tomográfico, sin embargo, son necesarios más estudios que respalden esta recomendación.

El uso de SUV_{máx} de >2,4 muestra una sensibilidad de 91,0% y especificidad de 89,0% en ganglios linfáticos ≥ 8 a 10 mm, valores aplicables a cualquier lesión observada en el escaneo. Los ganglios menores de 10 mm con un SUV_{máx} de <1,4 son considerados benignos¹⁹.

Una de las limitaciones del estudio PET-CT en la valoración de melanoma, es la detección de metástasis a distancia a nivel cerebral, con una sensibilidad cercana al 61,0%; convirtiendo a la resonancia magnética como el estudio ideal en sospecha de este tipo de metástasis por su sensibilidad cercana al 99,0%^{20,21}.

En nuestro estudio se puede concluir que a mayor edad, prevalecen los melanomas ulcerados y como es conocido, a mayor estadiaje, peor pronóstico de vida. La presencia de metástasis a distancia tiene mayor riesgo de mortalidad para los pacientes, siendo estadísticamente significativo.

A diferencia de lo expuesto en diferentes artículos, el espesor de Breslow no tuvo significancia estadística para la presencia de metástasis a distancia como resultado del estudio de PET-CT, siendo su área bajo la curva ROC, junto a la variable edad, carentes de valor diagnóstico.

Dentro de nuestras limitaciones, destacan el pequeño tamaño de muestra, la falta de aplicación de protocolos en la solicitud de PET-CT por parte de los servicios referentes, el desconocimiento acerca de un seguimiento temprano o la presencia factores de riesgo alto podrían interferir en el porcentaje de hallazgos obtenidos.

CONCLUSIONES

El lugar más común para melanoma cutáneo en los pacientes sometidos a PET-CT fue en los miembros inferiores, se debe considerar que a mayor edad más ulceración será encontrada en las lesiones al momento del diagnóstico.

Es necesario protocolizar las indicaciones del estudio PET-CT 18F-FDG para mejorar el seguimiento de los pacientes con melanoma. Está comprobado estadísticamente que la presencia de metástasis a distancia aumenta el riesgo de muerte en los pacientes.

RECOMENDACIONES

Se recomienda la realización de estudios prospectivos en los cuales se apliquen indicaciones del PET-CT en pacientes con melanoma, donde además se valore el impacto en la supervivencia de los mismos.

ABREVIATURAS

PET CT 18F-FDG: Positron Emission Tomography- Computed Tomography with 18 Flúor-Deoxiglucosa/ Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con 18Flúor-deoxiglucosa; HCAM: Hospital Carlos Andrade Marín; SUV_{máx}: valor de captación estándar máxima; SD: Desviación Estándar; PER-

CIST: Criterios de respuesta en tumores sólidos; Curva ROC: Característica operativa del receptor.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

XH: Concepción y diseño del trabajo. Análisis estadístico de datos, informe final. PC: recolección de datos y redacción del manuscrito. CM: Revisión crítica del manuscrito y aprobación final. AS: Revisión crítica del manuscrito y aprobación final.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Xavier Sebastián Herdoíza Salinas. Médico Posgradista R4 de Radiología e Imagen. Universidad San Francisco de Quito. Hospital Carlos Andrade Marín. ORCID ID: 0000-0002-4312-5829.

Pablo Andrés Cuaspuud Guerrero. Médico posgradista R4 de Radiología e Imagen. Universidad San Francisco de Quito. Hospital Carlos Andrade Marín. ORCID ID: 0000-0001-5115-4702.

Carmen Andrea Martínez Núñez. Médica radióloga. Universidad San Francisco de Quito. Hospital Carlos Andrade Marín, Unidad de PET CT. ORCID ID: 0000-0002-6424-2258.

Alexandra Gabriela Segura Fernández. Médica radióloga. Universidad San Francisco de Quito. Hospital Carlos Andrade Marín, Unidad de PET CT. ORCID ID: 0000-0003-4341-8469.

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN

El artículo científico fue aprobado por pares y por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos – CEISH/HECAM.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Consejo Editorial del HECAM

FINANCIAMIENTO

Estudio financiado con fondos propios de los autores.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún potencial conflicto de intereses con respecto a la investigación, autoría o publicación de este artículo.

AGRADECIMIENTO

Un cordial agradecimiento al equipo de licenciados en tecnología médica radiológica de la Unidad PET-CT por su apoyo en la disponibilidad de la base estadística.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dinnes J, Saleh D, Newton-Bishop J, Cheung ST, Nathan P, Matin RN, et al. Tests to assist in the staging of cutaneous melanoma: a generic protocol. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Sep 25;(9). DOI: 10.1002/14651858.CD012806. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012806>.
- Patricio C, Limas C, Cwilich RG, Del Ángel M, Jurado G, Villalobos Prieto A, et al. *Anales Médicos Actualidades para el tratamiento del melanoma metastásico, estado del arte* [Internet]. Vol. 62, Trabajo de revisión. Available from: www.medigraphic.org.mx.
- Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl* [Internet]. 2013 Sep;11(2):81-91. DOI: 10.1016/j.ejcsup.2013.07.012. Epub 2013 Oct 5. PubMed PMID: 26217116; PubMed Central PMCID: PMC4041476. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4041476/>
- Curiel-Lewandrowski C, Atkins M, Tsao H, Corona R. Risk factors for the development of melanoma. *UpToDate*. 2018.
- Kutlubay Z, Engin B, Serdaroglu S, Tuzu Y. Current Management of Malignant Melanoma: State of the Art. In: *Highlights in Skin Cancer*. InTech; 2013. DOI: 10.5772/55304.
- Donohoe K, Atkins M, Vora S. Imaging studies in melanoma. [Internet]. *UpToDate*. 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/imaging-studies-in-melanoma>.
- Powell Perng, Charles Marcus, Rathan M. Subramaniam. 18F-FDG PET/CT and Melanoma: Staging, Immune Modulation and Mutation-Targeted Therapy Assessment, and Prognosis. *AJR* [Internet]. 2015; DOI:10.2214/AJR.14.13575. Disponible en: www.ajronline.org.
- Brierley J, Gospodarowicz MK (Mary K., Wittekind C (Christian). *TNM classification of malignant tumours*. [Internet]. 2009. 7th ed. 253 p. ISBN: 978-1-4443-3241-4. Disponible en: [https://books.google.com.ec/books?hl=es&lr=&id=72sC1Zk6O-gQC&oi=fnd&pg=PT1&dq=Brierley+J,+Gospodarowicz+MK+\(-Mary+K.,+Wittekind+C+\(Christian\).+TNM+classification+of+malignant+tumours.+253+p.&ots=1VWTZ-oecX&sig=zZzka51YxI-DZZD10TYHv8dGpfnk#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.ec/books?hl=es&lr=&id=72sC1Zk6O-gQC&oi=fnd&pg=PT1&dq=Brierley+J,+Gospodarowicz+MK+(-Mary+K.,+Wittekind+C+(Christian).+TNM+classification+of+malignant+tumours.+253+p.&ots=1VWTZ-oecX&sig=zZzka51YxI-DZZD10TYHv8dGpfnk#v=onepage&q&f=false).
- Bronstein Y, Ng CS, Rohren E, Ross MI, Lee JE, Cormier J, 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 After Conventional Imaging. *Am J Roentgenol*. [Internet]. 2012 Apr;198(4):902-8. PMID: 22451559. PMCID: PMC3880209. DOI: 10.2214/AJR.11.7280. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22451559>.
- Holder WD, White RL, Zuger JH, Easton EJ, Greene FL, Easton EJ, et al. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg*. [Internet]. 1998 May [cited 2018 Jul 17];227(5):764-9; discussion 769-71. PMID: 9605668. PMCID: PMC1191363. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1191363/>
- Gritters LS, Francis IR, Zasadny KR, Wahl RL. Initial assessment of positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in the imaging of malignant melanoma. *J Nucl Med* [Internet]. 1993 Sep [cited 2018 Sep 17];34(9):1420-7. PMID: 8355058. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8355058>
- Paquet P, Hustinx R, Rigo P, Piérard GE. Malignant melanoma staging using whole-body positron emission tomography. *Melanoma Res* [Internet]. 1998 Feb [cited 2018 Oct];8(1):59-62. PMID: 9508378. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9508378>.
- Rinne D, Baum RP, Hör G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer* [Internet]. 1998 May [cited 2018 Aug 15];82(9):1664-71. PMID: 9576286. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9576286>.
- Abella-Columna E, Valk PE. Positron emission tomography imaging in melanoma and lymphoma. *Semin Roentgenol*. 2002 Apr;37(2):129-39. PMID: 12134366. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12134366>
- Swetter SM, Carroll LA, Johnson DL, Segall GM. Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2002 Aug;9(7):646-53. PMID: 12167578. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12167578>.
- Singnurkar A, Wang J, Joshua AM, Langer DL, Metser U. 18F-FDG-PET/CT in the Staging and Management of Melanoma: A Prospective Multicenter Ontario PET Registry Study. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2016 Mar [cited 2018 Aug 15];41(3):189-93. PMID: 26447374. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000996. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447374>.

17. Cha J, Kim S, Wang J, Yun M, Cho A. Evaluation of 18F-FDG PET/CT Parameters for Detection of Lymph Node Metastasis in Cutaneous Melanoma. *Nucl Med Mol Imaging*[Internet]. 2018 Feb [cited Sep 18];52(1):39–45. PMID: 29391911. PMCID: PMC5777962. DOI: 10.1007/s13139-017-0495-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29391911>
18. Pfannenberg C, Aschoff P, Schanz S, Eschmann SM, Plathow C, Eigentler TK, et al. Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer*[Internet]. 2007 Feb ;43[cited Sep 18];(3):557–64. Epub 2007 Jan 16. PMID: 17224266. DOI:10.1016/j.ejca.2006.11.014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17224266>.
19. Plouznikoff N, Arsenault F. Clinical relevance of 18F-FDG PET/CT lower-limb imaging in patients with malignant cutaneous melanoma. *Nucl Med Commun*. 2017 Dec;38(12):1103–8. PMID: 28885538. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000747. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28885538>.
20. Koskivuo I, Kemppainen J, Giordano S, Seppänen M, Veräjänkorva E, Vihinen P, et al. Whole body PET/CT in the follow-up of asymptomatic patients with stage IIB–IIIB cutaneous melanoma. *Acta Oncol* [Internet]. 2016 Nov[cited 2018 Sep 18];55(11):1355–9. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1213879. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27553064>
21. Vensby PH, Schmidt G, Kjær A, Fischer BM. The value of FDG PET/CT for follow-up of patients with melanoma: a retrospective analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2017 Dec [cited Oct 20];7(6):255–62. PMCID: PMC5768920. PMID: 29348980. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768920/>