



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA NUCLEAR

**Evaluación con ^{18}F -FDG PET/CT pre-terapia de lesiones
en tránsito de melanoma en estadios III según la AJCC
tratadas con perfusión aislada de extremidad en el
Instituto Nacional de Cancerología 2006-2015**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR E
IMAGINOLOGÍA MOLECULAR**

PRESENTA:

DRA. AMANDA NUDELMAN SPECKMAN

**DR. EDGAR VALENTÍN GÓMEZ ARGUMOSA
DIRECTOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

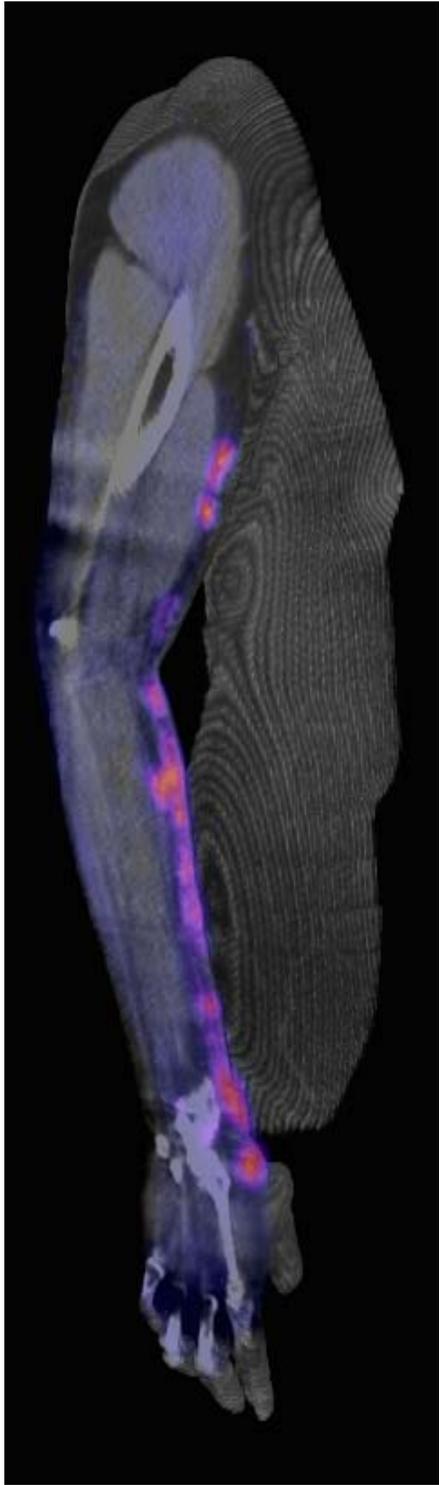


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ÍNDICE

| | |
|--|----|
| Introducción | 4 |
| Antecedentes | |
| Melanoma | 5 |
| Lesiones satélite | 8 |
| Perfusión aislada de extremidad | 10 |
| Cálculo de dosis | 12 |
| Determinación de la fuga | 12 |
| Medicamentos | 14 |
| Efectos adversos | 15 |
| Respuesta a la terapia | 17 |
| Estudio híbrido PET/CT en el abordaje de melanoma | |
| Generalidades del 18 F-FDG PET/CT | 19 |
| Utilidad en el diagnóstico | 21 |
| Utilidad en el seguimiento | 23 |
| Perspectivas | 24 |
| Pregunta de Investigación | 25 |
| Justificación | 25 |
| Hipótesis | 25 |
| Objetivos general y específicos | 26 |
| Material y Método | |
| Selección de la muestra | 26 |
| Descripción del procedimiento de PAE | 27 |
| Evaluación con 18 F-FDG PET/CT | 28 |
| Resultados | 29 |
| Discusión | 32 |
| Conclusiones | 34 |
| Bibliografía | 35 |

INTRODUCCIÓN:

Los lesiones satélite o en tránsito de melanoma, confinadas a una extremidad, representan un importante reto clínico. Los tratamientos sistémicos han tenido resultados limitados; y la amputación de la extremidad parecía inevitable.

La perfusión aislada de extremidad continúa siendo, más de 50 años después de su diseño, una técnica prometedora en desarrollo. Este método tiene la ventaja de permitir alcanzar concentraciones de quimioterapia en la extremidad afectada 15 a 25 veces mayores que la tolerada en administración sistémica con pocos efectos adversos. Su aplicación en el tratamiento de lesiones en tránsito de melanoma, con la administración regional de melfalán y TNF (factor de necrosis tumoral), ha demostrado exitosas tasas de respuesta parcial y completa; así como de salvamento de la extremidad afectada.

En México, la perfusión aislada de extremidad se realiza desde 2006 en nuestro Instituto; en una labor coordinada por el Dr. Héctor Martínez Said con los demás Departamentos del hospital. La optimización de este procedimiento ocupa un importante lugar en la medicina enfocada en la calidad de vida de los pacientes.

El estudio híbrido de tomografía por emisión de positrones asociado a tomografía computada (PET/CT) es una modalidad de imagen que ofrece la posibilidad de visualizar y cuantificar diferentes vías fisiopatológicas de las lesiones de una forma no invasiva. La flúor-desoxiglucosa (^{18}F -FDG) es el trazador más utilizado en oncología; y se basa en el incremento del metabolismo por las células tumorales. Su aplicación en el melanoma avanzado es reconocido ampliamente en la literatura internacional. Sin embargo, su utilidad directa en la evaluación previa y posterior a una perfusión aislada en pacientes con lesiones en tránsito es un tema que amerita revisión, y ese es el propósito de este trabajo de investigación. El análisis de resultados, nos permitirá definir si el ^{18}F FDG PET/CT debe formar parte de los algoritmos clínicos para el manejo y seguimiento de los pacientes con lesiones en tránsito de melanoma que se tratan con perfusión aislada de extremidad.

ANTECEDENTES:

MELANOMA:

El melanoma maligno es una neoplasia de piel derivada de los melanocitos presentes en la primera capa de la epidermis, con una alta tasa de mortalidad. Puede presentarse en cualquier localización, siendo más frecuente en cara, cuello, manos y brazos. Con una incidencia estimada de 73,870 nuevos casos y una tasa de mortalidad del 4.5%; se considera que será el responsable del 1.7% de las muertes por cáncer en 2015. De acuerdo a los datos compilados en 2011-2012, el 2.1% de la población mundial presentará melanoma en algún momento de la vida. Se diagnostica más frecuentemente entre los 55-64 años con una mediana de diagnóstico 63 años (22.1%)¹. Es un tumor más frecuente en hombres, con piel tipo I-II de Fitzpatrick (grupo racial caucásico), con prolongada exposición a radiación solar natural o artificial; solventes, vinilo y PBC, presencia de múltiples nevos y la historia familiar. El algoritmo diagnóstico clásico responde a Asimetría, Bordes irregulares, variación en el Color, profundidad (D) y Evolución² (figura 1).

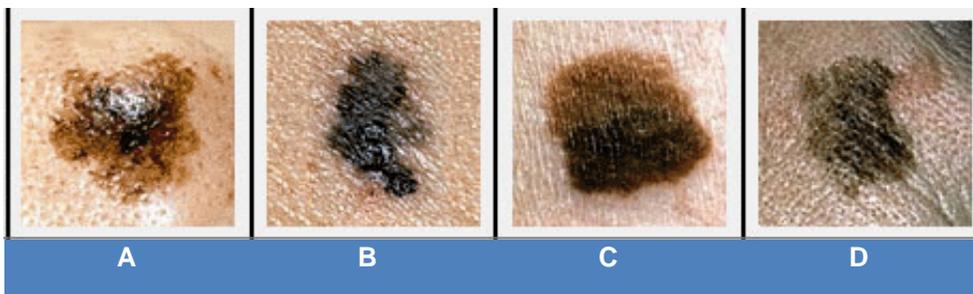


Figura 1. Imagen correspondiente a la evolución de los nevos malignos; que refleja (A) Asimetría; (B) Bordes irregulares; (C) Variación de color; (D) Profundidad.

Procedentes de melanocitos, los principales subtipos histológicos son: diseminación superficial (70%), nodular, acral lentiginoso y lentigo maligno; y en raras ocasiones melanoma amelanico y desmoplásico³. Estos esquemas de clasificación se basan en las fases de crecimiento radial en parche o placa; y vertical (nidos, pagetoide y lentiginoso).

La evaluación histológica debe incluir el nivel y profundidad de los nidos de melanocitos atípicos, que se reflejan en las escalas de Breslow y Clark; así como la presencia de ulceración.

La escala de Breslow considera el grosor máximo del tumor desde la capa granulosa de la piel; en 4 niveles; y se ha constituido en una variable precisa para el pronóstico de invasión y metástasis.

Escala de Breslow:

- (I) 1mm
- (II) 1-2mm
- (III) 2,01-4mm
- (IV) 4,1mm

La escala de Clark describe la invasión de la tumoración en los diferentes niveles cutáneos.

Escala de Clark:

- Nivel I: Tumores puramente epidérmicos.
- Nivel II: Tumor que atraviesa la unión dermoepidérmica con invasión de dermis papilar.
- Nivel III: Tumor que ocupa toda la dermis papilar.
- Nivel IV: Tumor infiltra dermis reticular.
- Nivel V: Invasión a tejido graso².

El tipo principal de melanoma en México es el acral lentiginoso, que ocurre en piel glabra de palmas y plantas; y en las uñas (melanoma subungueal). Según las estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología, la incidencia de melanoma maligno ha aumentado en un 500% en los últimos años⁴, y de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas la incidencia es de 1.01/100,000 habitantes⁵.

La clasificación de TNM de la American Joint Committee on Cancer (tabla 1) reconoce que las características del tumor, como son el grosor (Breslow), la escala de Clark, ulceración, localización e índice mitótico; así como el estadio ganglionar; son determinantes del riesgo de metástasis a distancia, y determinan la tasa de mortalidad asociada a melanoma⁶. En este sentido, la

supervivencia a 5 años para el melanoma localizado es del 84%, regional 9%, enfermedad a distancia de 4% y para los pacientes sin estadificación del 3%.

Tabla 1:
Clasificación Tumor-LinfoNodos-Metástasis (TNM)

| Clasificación T | Grosor (mm) | Estratificación adicional |
|---------------------|---|--|
| Tis | NA | NA |
| T1 | ≤ 1.00 | A: sin ulceración; número de mitosis <1/mm ² B: ulceración; mitosis ≥1/mm ² |
| T2 | 1.01-2.00 | A: sin ulceración B: con ulceración. |
| T3 | 2.01-4.00 | A: con ulceración B: con ulceración |
| T4 | >4.00 | A: sin ulceración B: con ulceración |
| Clasificación nodal | Número de ganglios metastásicos | Alcance de la metástasis |
| N0 | 0 | NA |
| N1 | 1 | A: micrometástasis (identificada por ganglio centinela) B: macrometástasis (por identificación clínica) |
| N2 | 2-3 | A: micrometástasis (identificado por ganglio centinela) B: macrometástasis (identificación clínica) |
| N3 | 4+ ganglios metastásicos, o lesiones en tránsito/satélite con involucro nodal | - |
| Clasificación M | Sitio | Niveles séricos DHL |
| M0 | Sin metástasis a distancia | NA |
| M1a | Piel, tejido celular subcutáneo o ganglionar | Normal |
| M1b | Metástasis pulmonares | Normal |
| M1c | Metástasis viscerales Metástasis a distancia | Normal Incrementada |

Etapificación Clínica

| Etapa clínica | Tumor | LinfoNodos | Metástasis |
|---------------|-------------|-------------|------------|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA | T1a | N0 | M0 |
| IB | T1b | N0 | M0 |
| | T2a | N0 | M0 |
| IIA | T2b | N0 | M0 |
| | T3a | N0 | M0 |
| IIB | T3b | N0 | M0 |
| | T3a | N0 | M0 |
| IIC | T4b | N0 | M0 |
| III | Cualquier T | N>N0 | M0 |
| IV | Cualquier T | Cualquier N | M1 |

Fuente: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, editores. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition. New York (NY): Springer 2010.

Se reconocen como otros factores de mal pronóstico la localización en cabeza y cuello⁷; el subtipo histológico; las mutaciones genéticas (BRAF, ERBB3, AKT, MITF, PTEN, BCL2 y NCOA3)(figura 2)⁸.

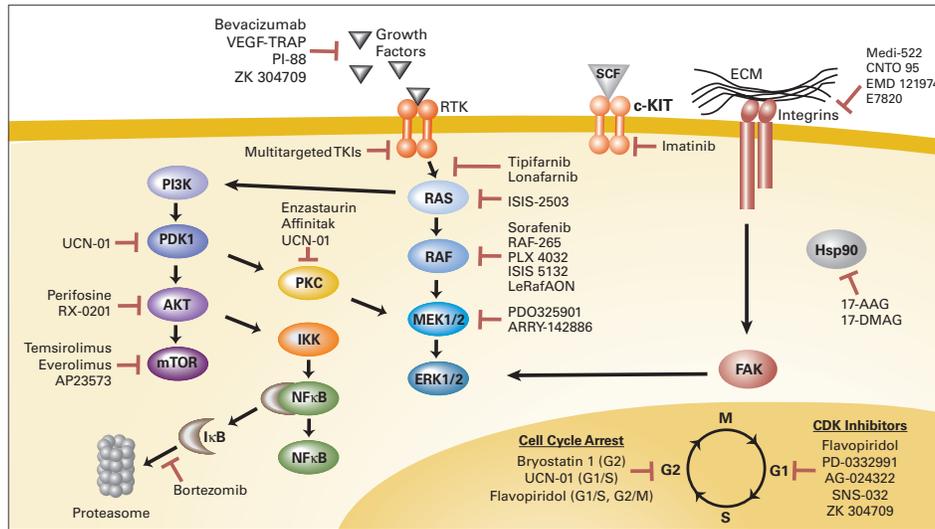


Figura 2. Imagen que incluye las vías moleculares y los blancos a los que se dirigen las terapias en experimentación. Entre ellos VEGF-TRAP, trampa de factor de crecimiento vascular endotelial; RTK, receptor de tirocin-cinasa; SCF, factor de crecimiento de células madre; ECM, matriz extracelular; TKI, inhibidor de la tirosin-cinasa; UCN-01, 7-hidroxi-sistaurina; PDK1, cinasa dependiente de fosfonósidos 1; AKT, protein-cinasa B; mTOR, blanco mamífero de rapamicina; PKC, proteína cinasa C; IKK, I-κBcinasa; I-κB, factor de inhibición nuclear κB; NF-κB, factor nuclear κB; 17-AAG, 17-allamino-17-demetoxigeldanamicina; 17-DMAG, 17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxi-geldanamicina; FAK, cinasa de adhesión focal; HSP90, proteína de choque de calor-90; CDK, cinasa ciclina-dependiente. (Fuente: Fecher LA; Cummings SD, Keefe MJ, Alani RM. "Toward a molecular classification of melanoma", *J Clin Oncol* 2007; 25 (12): 1606-1620).

Por décadas, el tratamiento de elección para los pacientes con lesiones metastásicas ha sido la quimioterapia sistémica utilizando dacarbazina o interleucina 2; con tasas de supervivencia a 5 años menores al 5%.

Lesiones satélite:

Se describen tres mecanismos principales de diseminación del melanoma desde la lesión primaria: (1) extensión local por lesiones satélite o en tránsito, (2) extensión regional a ganglios linfáticos, (3) extensión a órganos a distancia (piel, pulmón, hígado, SNC, hueso)⁹. El mayor porcentaje de estas metástasis incluyen piel, tejidos blandos y ganglios linfáticos (Imagen 1).



Imagen 1: Lesiones en tránsito en melanoma de extremidad.

Fuente: Martínez-Said H, Herrera Gómez A, Aguilar Ponce L, De la Garza Salazar JG, "Perfusión aislada de extremidad. Una alternativa a la amputación en tumores avanzados por melanoma, sarcomas y tumores irresecables de las extremidades", *Médica Sur* 2002; 9(4): 149-155.¹⁰

En este grupo de pacientes se puede realizar el tratamiento con perfusión aislada de extremidad. El propósito de este trabajo de investigación es la evaluación de estas lesiones con un estudio con ¹⁸F- FDG PET/CT.

Aproximadamente el 5-8% de los pacientes con melanoma de alto grado (Breslow >1.5 mm) desarrollarán metástasis en tránsito¹¹, que se definen como lesiones cutáneas o subcutáneas a una distancia mayor a 2 cm del primario; excluyendo ganglios linfáticos. Estas lesiones pueden incrementar considerablemente en tamaño y número; ocasionando hemorragia, compresión vascular y dolor.

El tratamiento de la recurrencia regional del melanoma es importante debido al pronóstico favorable que se ha visto en estos pacientes, con el fin de aumentar el tiempo libre de recurrencia sistémica y la supervivencia global hasta 24 meses contra 10-18 meses sin tratamiento¹². Según las guías de la National Comprehensive Cancer Network versión 3.2015¹³, la presencia corroborada por biopsia de lesiones en tránsito amerita la inclusión del paciente a ensayo clínico; un tratamiento locoregional como cirugía, perfusión aislada de extremidad o terapia sistémica; sin que exista un consenso sobre el mejor abordaje¹⁴.

La resección de las lesiones por cirugía es posible cuando las lesiones en tránsito se limitan a una región y son escasas. Sin embargo, no es útil cuando la progresión de las mismas ocurre en un intervalo corto de tiempo, las metástasis son grandes o múltiples, y cuando se han intentado otros tratamientos como radioterapia. Como categoría 2B, se sugieren inyección intralesional de BCG, IFN e IL2; imiquimod y radioterapia.

La perfusión aislada de extremidad se puede utilizar en estas lesiones con el objeto de disminuir la recurrencia regional y mejorar la supervivencia¹⁵. No es útil en tumores grandes por la baja y heterogénea concentración de los fármacos¹⁶.

Estadificación de metástasis en tránsito del MD Anderson:

- III A: Lesiones en tránsito sin involucro ganglionar o metástasis a distancia.
- III AB: Lesiones en tránsito y ganglionares; no asociado a metástasis a distancia.
- IV: Lesiones en tránsito y metástasis a distancia.

Los patrones de recurrencia después de una perfusión aislada de extremidad indican que el primer sitio afectado es locorregional, presentándose a los 21 meses del tratamiento. La enfermedad sistémica se detecta alrededor de 42 meses posteriores al procedimiento¹⁷.

La sobrevida de los pacientes posterior a la detección de metástasis es de aproximadamente 6 meses¹⁸.

PERFUSIÓN AISLADA DE EXTREMIDAD:

El uso de perfusión aislada de extremidad en combinación con citostáticos fue sugerida por Klopp en 1950. En 1953; Creech trató por primera vez un paciente con afección a miembro utilizando una máquina de circulación extracorpórea, oxigenador y altas dosis de melfalán¹⁹. En 1960, el grupo de Lebrun fue el primero en realizarlo en Europa²⁰. En 1967, el grupo de Cavaliere estableció las bases técnicas de la perfusión aislada de extremidad con hipertermia²¹; y desde ese momento este procedimiento ha ido tomando cada vez más importancia. Durante el mismo, se interrumpe temporalmente la circulación de

la extremidad afectada, que se conecta a una máquina de circulación extracorpórea, para la administración en dosis altas de melfalán y factor de necrosis tumoral; evitando de esta manera sus efectos tóxicos sistémicos irreversibles (figura 3).

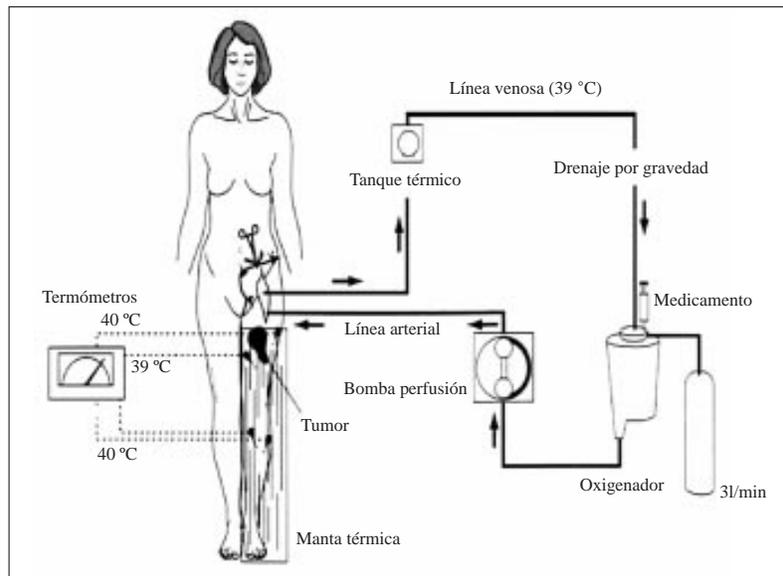


Figura 3: Circuito extracorpóreo con bomba de perfusión y oxigenador
Fuente: Calvo E, Arcas E, Crespo A, et.al. "Perfusión de extremidad aislada en Oncología",
Rev Oncol 2003;5(3):128-38²².

Las indicaciones aceptadas para este procedimiento son:

- Tratamiento de lesiones en tránsito de melanoma.
- Tratamiento paliativo de melanoma para el mantenimiento de la calidad de vida.
- Tratamiento curativo de sarcomas de tejidos blandos.
- Salvamento de la extremidad para evitar amputación (imagen 2).



Imagen 2: Estado de la pierna previo y posterior a la perfusión aislada (Martínez-Said, 2002).

El procedimiento consiste en tres fases: (1) la fase quirúrgica de preparación de los vasos y disección ganglionar, (2) perfusión y (3) reconstrucción; con una duración de 2 a 6 horas.

El enfoque particular de la terapia de perfusión aislada de extremidad tiene por principio fundamental el mantenimiento de la calidad de vida de los pacientes; y debe hacerse un esfuerzo para evitar los efectos adversos asociados en el tratamiento. La vigilancia estrecha del flujo se logra a través del marcaje de eritrocitos con ^{99m}Tc - pirofosfatos y la vigilancia de las cuentas en el precordio con la gammacámara portátil.

Cálculo de la dosis:

Existen diferentes técnicas para calcular el volumen de la extremidad. La técnica de desplazamiento de líquido consiste en introducir el miembro en un contenedor de agua; y se calcula el volumen de desplazamiento de agua. La otra manera es medir la circunferencia de la extremidad en 3 puntos y aproximar geométricamente el volumen como el de 3 cilindros conectados.

Determinación de la fuga:

Desde la concepción del método de perfusión aislada de extremidad; se entendió la necesidad de controlar la fuga desde la extremidad hacia la circulación sistémica a través de un marcador en el circuito de perfusión y su aparición en la circulación. La introducción del TNF; ha vuelto indispensable la monitorización de la fuga; debido a que se ha demostrado que, en el caso de una fuga sistémica mayor al 2%, la exposición del paciente a TNF alfa es 18.1 veces mayor que en porcentajes menores ($P < 0.0001$); en correlación con los niveles de plaquetopenia, hipoproteinemia e hipocolesterolemia; así como un aumento en urea, creatinina, IL-6, bilirrubina y enzimas de daño hepático²³.

En este sentido, se incorporó el uso de sustancias radioactivas por la facilidad de monitorizarlas desde el exterior; basados en publicaciones de 1961-1962 por autores como Stehlin y Field EO²⁴, que utilizaban contadores de centelleo colocados en el precordio del paciente para la detección de 40 uCi de ^{131}I -albúmina ó 100uCi de ^{51}Cr eritrocitos marcados.

La disposición de solutos en órganos aislados debe concebirse según modelos de tiempo de dispersión del tránsito intravascular de una sustancia; considerando factores fisiológicos tales como la permeabilidad endotelial, el flujo sanguíneo, la unión a proteínas y el proceso de difusión²⁵. En un estudio realizado por el grupo de Michael Roberts; en el que se caracterizó el tiempo de tránsito en la extremidad en el procedimiento de perfusión aislada de diferentes radiotrazadores (⁵¹Cr-eritrocitos marcados; ¹⁴C-sucrosa; ³H-agua); se demostró que la difusión de los eritrocitos marcados no se ve afectada por la administración de melfalán; convirtiéndolos en un adecuado marcador de cortocircuito²⁶. Estos valores responden a la siguiente ecuación (van Ginkel, 2002):

$$VF = \frac{(cpm_{sistémicas} - cpm_{basal})}{cpm_{basal}} \leftrightarrow \frac{D_{sistémica}}{D_{perfusión}} \leftrightarrow \frac{V_{total}}{V_{sistémico}} \leftrightarrow 100\%$$

- VF: volumen de fuga
- $cpm_{sistémicas}$: cuentas por minuto durante la perfusión.
- cpm_{basal} : cuentas por minuto al inicio de la perfusión.
- $D_{sistémica}$: Dosis inyectada en la circulación sistémica.
- $D_{perfusión}$: Dosis inyectada en el circuito de circulación extracorpórea.
- V_{total} : Volumen sanguíneo total
(circuito de perfusión + circulación sistémica)
- $V_{sistémico}$: Volumen sanguíneo de la circulación sistémica.

Posterior a la determinación de un flujo estable en el reservorio venoso, el radioisótopo se inyecta en la circulación. La gammacámara se posiciona en el área precordial. Cualquier incremento en el número de cuentas sobre el fondo significa una fuga del sistema²⁷. La sensibilidad de la medición es del 1%, permitiendo un ajuste rápido del mecanismo para limitar los efectos adversos²⁸.

Aunado a la vigilancia por medicina nuclear; se debe mantener un control del volumen del reservorio venoso, de tal manera que una disminución en el mismo indica una fuga hacia circulación sistémica; y un aumento una comunicación desde la circulación sistémica hacia la extremidad. Asimismo, el anestesiólogo puede regular la presión arterial sistémica para evitar un aumento del flujo a la extremidad.

Con la conjugación de ambos mecanismos, se puede realizar de manera oportuna la ligadura de vasos colaterales, el reposicionamiento de la cánula, el ajuste del torniquete o la disminución del flujo de perfusión; y obtenerse tasas de fuga sistémica menores al 2% en el 95% de los pacientes²⁹. El procedimiento debe terminarse si existen tasas de fuga mayores al 2% en el caso del TNF y 10% en el melfalán^{30,31}.

Marcaje de los eritrocitos: Para obtener imágenes de pool sanguíneo, se requiere la inyección intravenosa 20 minutos previos a la administración del pertecnetato de una dosis de 15ug/kg de peso corporal de pirofosfatos de sodio decahidratado. Esto produce un marcaje in vivo de los eritrocitos; que consiste en que el ion estañoso contenido en el complejo de fosfato produce una reacción de reducción del ^{99m}Tc lo que le permite fijarse en la cadena beta de la molécula de hemoglobina. Posterior a este tiempo, se inyectan 2 mCi de ^{99m}TcO₄ a la circulación sistémica y cuando se alcanza estabilización de las cuentas precordiales se administran 20 mCi en la extremidad. Este procedimiento tiene una eficiencia de marcado de 75-80%^{32,33}. Se puede asumir que en una perfusión aislada de extremidad, esta eficiencia sea aún menor por el grado de heparinización de la sangre en la máquina de circulación extracorpórea.

Medicamentos:

El tratamiento de lesiones en tránsito de melanoma debe incluir la combinación de melfalán y factor de necrosis tumoral, dado que el sinergismo entre ambos produce una mayor tasa de respuesta completa (90 vs 52%)^{34, 35}. A continuación se describen las características de cada uno:

Melfalán: Este agente alquilante, una mostaza de L-fenilalanina, tiene su principio activo en que la fenilalanina es un aminoácido indispensable para la síntesis de melanina por el melanocito. Es un fármaco ideal para perfusión aislada debido a su corto tiempo de vida media, baja toxicidad endotelial, y una relación lineal dosis- respuesta. Las dosis óptimas son 10mg/L de volumen en la extremidad inferior y 13mg/L en la superior. En estas dosis, el melfalán

alcanza una concentración 50-100 veces mayor en la extremidad en relación con la circulación sistémica^{36,37}.

Factor de necrosis tumoral: Esta citocina es un antagonista del receptor de integrinas $\alpha V\beta 3$ y de otras moléculas de adhesión en las células endoteliales del tumor, lo que ocasiona apoptosis celular y alteración en la angiogénesis; induciendo de manera muy potente la necrosis del tumor cuando se administra en dosis 10-20 veces mayores que su dosis tóxica sistémica; es decir, 2-4mg. Asimismo, se ha descrito una reacción tumoricida tardía en relación con la infiltración en la zona de eosinófilos y macrófagos (“melanófagos”)³⁸. Es importante destacar que su efecto es rápidamente contrarrestado por la regeneración del tumor; por lo que debe utilizarse en combinación con otros citostáticos³⁹. Los efectos adversos de este medicamento son taquicardia, hipotensión, aumento del gasto cardiaco, vasodilatación periférica, coagulopatía, trombocitopenia y alteraciones metabólicas como aumento de la bilirrubina y enzimas hepáticas.

Hipertermia: El aumento de la temperatura de la extremidad, entre los 38 y 41°C, acelera el ciclo celular favoreciendo las fases S y M; aumenta la permeabilidad membranal a los agentes citotóxicos y disminuye los mecanismos de reparación del DNA; de tal manera que aumenta los efectos antitumorales del TNF y el melfalán⁴⁰.

Efectos adversos:

Los datos de fuga sistémica de la terapia es mínima; pero pueden estar asociados a altos niveles de toxicidad. Los efectos adversos reportados en la literatura son^{41,42}:

- Eritema y edema leve.
- Síndrome compartimental
- Debilidad articular en el tobillo.
- Disfunción de la extremidad.
- Atrofia muscular.
- Amputación de la extremidad.

El sistema de gradificación de Wieberdink se utiliza de manera rutinaria para la evaluación de toxicidad regional (tabla 2)⁴³. Edema y eritema moderados, dolor e hiperemia (grado I) se presentan en los primeros 3 días posteriores al procedimiento. La toxicidad moderada a severa (grados III – IV) ocurre en el 15-30% de los pacientes. Dolor intenso ocurre en 25-40% de los pacientes en relación con inflamación severa, síndrome compartimental y neurotoxicidad. Las lesiones que ponen en riesgo la viabilidad de la extremidad ocurren en menos del 10% de los casos; y terminan en amputación en 0.5-1.5%. La mayoría de las complicaciones desaparecen en el curso de las 2-3 semanas del postoperatorio. Otros efectos adversos que se han descrito son neuropatía permanente (1-4%) y trombosis en el sitio de arteriotomía (2.5%).

Tabla 2:

| Clasificación de Wieberdink | |
|------------------------------------|--|
| I. | Sin reacción. |
| II. | Eritema/edema leve. |
| III. | Eritema/ edema considerable; con ampollas; disminución de la motilidad. |
| IV. | Epidermiolisis extensa y/o daño evidente a tejidos profundos; causando deterioro funcional irreversible. |
| V. | Necesidad de amputación. |

Fuente: Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, et.al. "Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assesment of perfused tissue volumen and grading of toxic tissue reactions", *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18 (10): 905-910.

En caso de que se presente una extravasación del 10% de la dosis de melfalán en etapas tempranas del procedimiento, el paciente puede experimentar náusea, vómito y neutropenia a los 14 días del post-operatorio⁴⁴. El TNF alfa puede tener efectos a nivel cardiovascular (taquicardia, hipotensión, aumento del gasto cardiaco, disminución de las resistencias periféricas), efectos metabólicos (hiperbilirrubinemia, aumento de las enzimas hepáticas, hipocolesterolemia) y hematológicos (leucopenia, trombocitopenia, coagulopatía)⁴⁵.

Se han relacionado los efectos adversos en relación con⁴⁶:

- Temperatura menor a 37.9°C y mayor a 40°C para toxicidad grado III (10 y 36% respectivamente).

- Género femenino; en relación con el porcentaje de masa magra del paciente.
- Perfusión proximal de la iliaca.
- Pico de concentración del melfalán.
- Concentración de CPK entre el 2º y 5º día post-quirúrgicos mayor a 1,000 U/L
- Segundo procedimiento (riesgo de toxicidad grado V incrementa de 21-58%); en relación con tejido de cicatrización .

Datos de respuesta a la terapia:

- I. Criterios de respuesta según la OMS⁴⁷ :
 - Respuesta completa: Regresión total de todas las lesiones.
 - Respuesta parcial: Disminución del 50% del volumen de las lesiones.
 - Sin respuesta: Disminución menor al 50% del volumen de la lesión o progresión de la enfermedad.

Las tasas de respuesta en melanoma para la perfusión aislada de extremidad han sido muy alentadoras; con tasas de respuesta completa de 7-91% (media 46%); respuesta parcial 0-44% (media 34%); con tiempo libre de recurrencia de 14 meses, con un promedio 23 meses después de la respuesta completa. La amputación se ha podido prevenir en más del 90% de los pacientes^{48,49}.

Se consideran como principales factores determinantes de la supervivencia la edad del paciente, el estadio de la enfermedad, y la respuesta completa después de una perfusión aislada⁵⁰.

El grupo de Schraffordt Koops realizó el primer estudio randomizado para valorar la respuesta a la terapia de lesiones en tránsito en melanoma tratadas con perfusión aislada de extremidad; incluyendo 832 pacientes de 16 centros oncológicos; 420 con perfusión aislada y 412 con extirpación quirúrgica. Con una mediana de seguimiento de 6.4 años, se demostró que la perfusión aislada disminuye la presentación de lesiones satélite de 6.6 a 3.3%; y de las metástasis ganglionares de 16.7 a 12.6%⁵¹.

Asimismo, Pasin et. al describió los resultados de pacientes con metástasis en tránsito de melanoma con tasas de respuesta completa a tratamiento 43.2%; parcial 36.4% y sin respuesta 20.4%⁵².

El grupo de Paulsen et.al. en 84 pacientes con melanoma metastásico en etapas clínicas IIIA-C; describió a las 4 semanas tasas de respuesta completa en 85% de los pacientes, 12% sin cambios y 3% con progresión. Un paciente falleció por un hematoma retroperitoneal. Se reportaron tasas de toxicidad según la clasificación de Wieberdink de I 44%, II 43%, III 11% y IV 3%; presentación de seromas 1%, infección 18%, TVP 1%. La mediana de seguimiento 65 meses (21-218 meses); con una supervivencia a 3 y 5 años con perfusión de 57% y 31%, respectivamente⁵³.

En Dinamarca, Grünhagen y colaboradores describieron, en 100 procedimientos en 87 pacientes con melanoma con metástasis en tránsito, una tasa de respuesta evaluada clínicamente en 95% de los pacientes, siendo 69% respuesta completa, 26% parcial y 5% no respondieron. Los mejores índices de respuesta se correlacionaron de manera significativa con el estadio de la enfermedad. El salvamento de la extremidad pudo obtenerse en 84 de los 87 pacientes. Las tasas de progresión correlacionaron estadísticamente con el tipo de respuesta, alcanzándose hasta 6 meses en pacientes no respondedores contra 22 meses en quienes quedaron libres de enfermedad. El número de lesiones también influyó, siendo más rápida la recurrencia en pacientes con más de 10 lesiones. La tasa media de supervivencia fue de 25 meses. Se considera que el tipo de respuesta es un predictor de supervivencia (RC 42% vs PR/NC 5%, $P < 0.001$)⁵⁰.

En estadios avanzados de la enfermedad, la disminución en la respuesta al tratamiento con TNF alfa refleja el fenotipo tumoral. Esto se explica por la aparición de mutaciones en el receptor de esta interleucina y en el ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF alfa (TRAIL), mismas que reducen la muerte celular programada de las células tumorales⁵⁴.

Aunado a esto, se ha visto que los pacientes con estirpes tumorales agresivas presentan una menor tasa de respuesta a la perfusión aislada e intervalos de tiempo más cortos en la presentación de metástasis sistémicas.

ESTUDIO HÍBRIDO TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES/TOMOGRAFÍA COMPUTADA (PET/CT) EN EL ABORDAJE DE MELANOMA:

Generalidades del ¹⁸F-FDG PET/CT:

La 2-[¹⁸F] Fluoro-2-deoxi-D-glucosa ([¹⁸F]FDG) tomografía por emisión de positrones (PET) asociada a tomografía computada (CT) es un procedimiento diagnóstico no invasivo que permite obtener imágenes para localizar la actividad metabólica a nivel corporal. El ¹⁸F es un radioisótopo producido en ciclotrón, con una vida media física de 109.7min, que decae por emisión de positrones. La ¹⁸F-FDG es un análogo de la glucosa que fue sintetizado por primera vez en el laboratorio de Brookhaven; su uso fue aprobado en el 2000 por la Food and Drug Administration para la evaluación de patología maligna en pacientes oncológicos⁵⁵. La concentración de este radiotrazador se explica por el efecto Warburg, en relación con una tasa incrementada de glucólisis en las células tumorales, con aumento de la expresión de simportadores GLUT (GLUT 1, GLUT 3, GLUT 12) y hexoquinasa⁵⁶. La FDG fosforilada no se incorpora a otras vías metabólicas y se mantiene atrapada dentro de la célula; permitiendo la cuantificación de sus emisiones de energía.

Para la adquisición e interpretación de las imágenes existen diferentes guías de procedimiento⁵⁷. En términos generales se recomienda un ayuno de 4-6hrs, una adecuada hidratación; y una glucemia menor a 150-200 mg/dl⁵⁸.

La tomografía computada tiene dos objetivos: la corrección de atenuación y la localización de la lesión; para lo que se adquiere de manera inicial un topograma y una tomografía helicoidal con baja dosis; y el diagnóstico por imagen con contraste yodado; que se adquiere al finalizar el PET. Estos se reconstruyen por retroproyección filtrada; con diferentes filtros según la

resolución espacial, las unidades de atenuación y el ruido que se requiera. Las unidades de atenuación se normalizan según la densidad del agua en Unidades Hounsfield. La dosimetría relacionada con la CT diagnóstica es de 1-20 mSv La administración de contraste yodado es opcional.

Para la toma de la tomografía por emisión de positrones, la actividad administrada de ^{18}F -FDG debe encontrarse en el orden de 370-740 MBq (10-20mCi) para adultos; inyectado de manera intravenosa contralateral a la lesión primaria. La dosis efectiva es de 0.019mSv/MBq (0.070 rem/mCi) y el órgano blanco es la vejiga, con una dosimetría absorbida de 0.13 mGy/MBq (0.48 rad/mCi)⁵⁹. La adquisición de imágenes, en modalidad de cuerpo completo, se divide en fragmentos de 1.5-3 minutos de adquisición por cada posición de la cama. En el caso del protocolo de melanoma, el campo de adquisición (field of view) debe incluir la cabeza hasta los pies. Las imágenes obtenidas se deben corregir por la respuesta geométrica y la eficiencia de detección (normalización), tiempo muerto, tiempo de coincidencia, scatter y atenuación

Para la interpretación de imágenes, se debe considerar la biodistribución habitual de la ^{18}F -FDG; que consiste en el cerebro (7% de la dosis inyectada), anillo de Waldeyer, timo, corazón, grasa parda, médula ósea, riñones, vejiga y tracto gastrointestinal⁶⁰. La evaluación de las imágenes incluye un análisis cualitativo de la captación considerando el patrón (focal, difuso, lineal) y su intensidad. Los sistemas de procesamiento permiten un análisis semi-cuantitativo, el más conocido el SUV, standarized-uptake value, que correlaciona la concentración de la glucosa radioactiva en el tumor en relación con la región de interés (uCi/cm^3). Para su cálculo, se traza un a región de interés en 2D (ROI) o en 3D (VOI) en el centro del tumor. La radioactividad obtenida se normaliza con la dosis inyectada y la superficie corporal (SUV_{bw}), la masa magra (SUL) o el área corporal (SUV_{bsa}).

$$\text{SUV}_{\text{bw}} = \frac{\text{concentración de actividad en el tejido (uCi / ml)}}{\text{uCi inyectados/ g de tejido masa corporal}} = \text{g/ml.}$$

Una de las maneras más comunes de reportar este índice de captación es el SUV_{max} ; que refleja el punto con mayor actividad metabólica dentro del tumor, es el más recomendado por ser el más reproducible con menor variación inter-observador⁶¹.

Utilidad en el diagnóstico:

En diferentes patologías oncológicas, entre ellas el melanoma maligno, la caracterización de la agresividad del tumor y la identificación temprana de metástasis son fundamentales para optimizar la selección de tratamiento en cada paciente. De ahí que resulte de primordial importancia establecer la utilidad de los diferentes métodos de diagnóstico por imagen.

Existen múltiples estudios que corroboran que las células tumorales de melanoma son altamente ávidas para la ^{18}F -fluordesoxiglucosa ⁶², principalmente en relación con la tasa de proliferación celular y la expresión de hexoquinasa ⁶³. Las ventajas del PET/CT incluyen un campo de exploración amplio, alta sensibilidad para lesiones intramusculares y óseas, y una mejor especificidad en regiones con cambios postquirúrgicos.

Las recomendaciones de la guía NCCN 3.2015 para el PET/CT en melanoma en estadios clínicos tempranos se debe limitar al estudio de síntomas o signos específicos que hagan sospechar de enfermedad a distancia; debido a que no ha demostrado utilidad en la detección de micrometástasis (Sn 11% en ganglios menores a 80mm3)⁶⁴, donde no ha sustituido a la técnica de ganglio centinela (imagen 3), ni en la estadificación global (Sn 0-67%; Sp 77-100%)^{65, 66, 67}. Recientemente se publicó en la revista europea de dermatología un estudio realizado por Gellen et.al con 97 pacientes, en el que se definió una precisión diagnóstica para etapas I/II y III de 92.6%⁶⁸, poniendo nuevamente en entredicho la indicación. Aunado a esto, existe evidencia de que el uso de PET/CT en estadios tempranos se está extendiendo⁶⁹; lo que pone de realce la importancia de la selección individualizada de los procedimientos.



Imagen 3: Imágenes representativas de ganglio centinela en melanoma en estadios tempranos, con inyección perilesional de 1mCi de ^{99m}Tc -nanocoloide de renio; e identificación del primer relevo ganglionar con imágenes planares (no mostradas) y estudio fusionado SPECT/CT. Fuente: Medicina Nuclear, INCan

La indicación del PET/CT en pacientes con melanoma a partir de estadios clínicos avanzados es más clara, dado que permite una evaluación de cuerpo completo para definir la extensión de la enfermedad, la presencia de lesiones sincrónicas y una mejor caracterización de lesiones indeterminadas⁷⁰ (imagen 4).

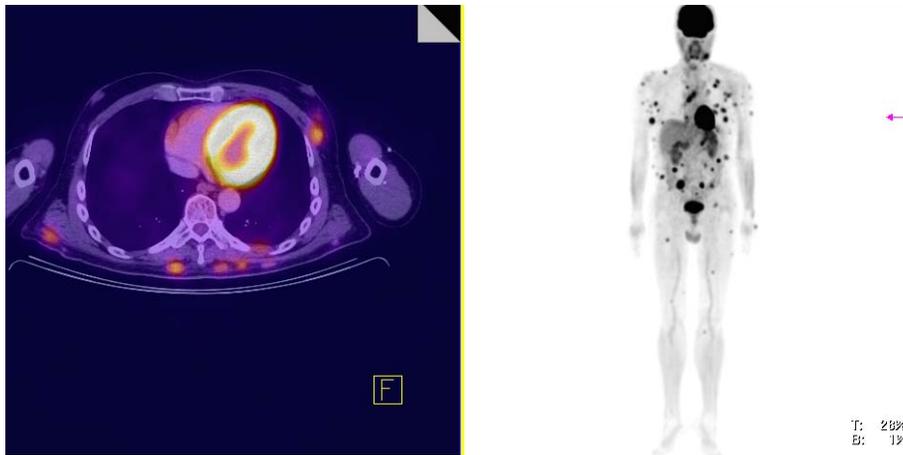


Imagen 4: Estudio ^{18}F -FDG PET/CT de paciente de 56 años con cutánides diseminadas en tronco y extremidades. Se observa corte axial a nivel de tórax; e imagen de máxima intensidad corporal. Fuente: Medicina Nuclear INCan

En estadios III y IV, una revisión de los estudios publicados, incluyendo estudios PET/CT, se le otorga a este método una sensibilidad de 91% (89.3-96.6%), especificidad de 94% (77.2 a 97.8%), VPP 96% (89.3 a 97.4%), VPB de 87% (77.2 a 97.8%) y precisión de 92% (77.2 a 97%)⁷¹. Se puede observar

cambio en el manejo del 10-36%^{72,73}, en relación con el descubrimiento de lesiones que contraindican la cirugía (tabla 3).

Tabla 3: Influencia del PET en el cambio del manejo de pacientes con melanoma reportado en la literatura desde 2000.

| Estudio | Año | Tipo de estudio | No. PET/ No. pacientes | Estadio AJCC | Tipo estudio | Cambio en el manejo (%) | Cambio en el manejo quirúrgico | Tasa de falsos positivos (FP) % | Método de cálculo de FP |
|-----------------|------|-----------------|------------------------|--------------|--------------|-------------------------|--|---------------------------------|-------------------------|
| Tyler et.al | 2000 | Prospectivo | 106/95 | IIIC | PET | 15 | No reportado | 56.5 | 39/69 lesiones |
| Mijnhout et.al | 2002 | Prospectivo | 68/68 | I-IV | PET | 40 | Cancelación del procedimiento en 10%. | 3 | 2/68 |
| Gulec et.al | 2003 | Prospectivo | 49/49 | II-IV | PET | 49 | Cambio del plan quirúrgico 36%, cancelación de cirugía 24%; cirugía adicional en 12% | 8 | 4/49 |
| Harris et.al | 2005 | Retrospectivo | 126/92 | I-IV | PET | 32 | Cancelación de cirugía en 15% | 1.6 | 2/126 |
| Brady et.al | 2005 | Prospectivo | 103/103 | IIC-IV | PET | 33 | Cancelación de cirugía en 19% | 8 | 5/59 |
| Reinhardt et.al | 2006 | Retrospectivo | 250/64 | I-IV | PET/CT | 48.4 | Cambio en manejo de 40% | 0.4 | 1/250 |
| Pfannenbergl | 2007 | Prospectivo | 64/64 | III-IV | PET/CT | 57.6 | Cancelación de cirugía en 19%; cambio quirúrgico 15%. | 9.4 | 28/297 |

Nota: AJCC: American Joint Committee on Cancer

No se realizó estudio de imagen basal previo al PET.

Fuente: Bronstein Y, Chaan S, 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 after conventional imaging", *AJR* 2012; 198: 902-908.

Bastiaannet y colaboradores⁷⁴ determinaron que existe una la relación entre el índice de captación (SUV_{max}) y el tiempo libre de progresión.

Las limitaciones del ¹⁸F-FDG PET/CT para melanoma son las mismas que se reconocen para otros tumores, e incluyen las metástasis en sistema nervioso central, lesiones menores a 7 mm, infiltración hepática, entre otras⁷⁵.

Los falsos positivos están en relación con inflamación de la herida, adenopatías reactivas, contusión, tuberculosis e inyecciones intramusculares⁷⁶.

Seguimiento de los pacientes:

El objetivo principal del seguimiento es la detección de recaída en el menor tiempo posible. En los pacientes con melanoma, las estrategias que se utilicen debe estar en relación a los factores de riesgo de presentar un segundo melanoma primario, recurrencia ganglionar y de metástasis a distancia (principalmente sistema nervioso central).

El conocimiento de la recurrencia en melanoma en estadios avanzados tiene su fundamento en el estudio retrospectivo de 349 pacientes en estadio clínico

III realizado por Romano y colaboradores⁷⁷ en el Memorial Sloan Kettering Center. Independientemente de las modalidades de tratamiento, en pacientes con estadios IIIA, el riesgo de recurrencia es de 5% en 3 años, y en primera instancia es locorregional. Para los pacientes IIIB y IIIC, el tiempo de presentación es más corto (2 años y 7 meses respectivamente) y es sistémico (pulmón e hígado). La supervivencia a 5 años después de la primera recaída es de 20% para estadios IIIA y B, y de 11% para estadios IIIC.

Según la guía de la NCCN 3.2015; el seguimiento de los pacientes con melanoma estadios clínicos IIB-IV debe incluir, además de las recomendaciones generales y la vigilancia clínica, un estudio de imagen ¹⁸F-FDG PET/CT cada 3-12 meses. Esto permite tener una noción estrecha de la historia de la enfermedad y sospechar de manera temprana la recurrencia; la selección de la terapia más adecuada para cada caso particular y la monitorización de la respuesta^{78,79}.

En relación con la respuesta después de una perfusión aislada de extremidad, existe un estudio realizado por grupo de Lukas Been⁸⁰, en el que evaluaron la respuesta a tratamiento en 10 pacientes con sarcoma de tejidos blandos utilizando ¹⁸F-fluor-timidina (¹⁸F-FLT). Las respuestas obtenidas demostraron que este radiotrazador, que identifica la síntesis de ADN de las células tumorales, correlaciona de manera significativa con el índice de mitosis del tumor y es una herramienta útil para la monitorización posterior a la perfusión, con una reducción significativa del SUV_{max}.

PERSPECTIVAS

A pesar de sus excelentes tasas de respuesta, la perfusión aislada de extremidad no tiene un uso extendido. El equipo quirúrgico debe tener experiencia en el procedimiento; se necesita una máquina de circulación extracorpórea y monitorización radio-isotópica. Aunado a esto, es fundamental contar con una herramienta de evaluación pre y post tratamiento que nos facilite la toma de decisiones en relación con el contexto clínico de cada paciente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Qué utilidad tiene el ¹⁸F-FDG PET/CT en la evaluación metabólica de las lesiones satélite de melanoma estadios IIIA-C previo al procedimiento de perfusión aislada de extremidad?

JUSTIFICACIÓN:

Las lesiones satélite o en tránsito de melanoma, confinadas a una extremidad, representan un importante reto clínico. Los tratamientos sistémicos han tenido resultados limitados; y la amputación de la extremidad solía ser inevitable. La perfusión aislada de extremidad es un tratamiento que ofrece resultados comparables a la amputación en términos de control local de las lesiones satélite; ofreciendo una importante tasa de salvamento del miembro afectado y por lo tanto mejor calidad de vida para los pacientes con melanoma en estadios IIIA-C.

En la práctica médica, enfocada en los tratamientos personalizados con el objetivo de mantener la calidad de vida de los pacientes, la evaluación pre y post-tratamiento ocupa un lugar central en la optimización de los procedimientos que se practican en cada centro oncológico. De ahí que resulte importante determinar la utilidad de la ¹⁸F-FDG PET/CT en la evaluación metabólica pre-tratamiento de las lesiones satélite de melanoma estadios IIIA-C a los que se les realizó un procedimiento de perfusión aislada de extremidad con melfalán y TNF alfa realizados en el Instituto Nacional de Cancerología. Los resultados que de este trabajo surjan permitirán la toma de mejores decisiones clínicas para garantizar el éxito de la terapéutica elegida en cada caso particular.

HIPÓTESIS:

Los estudios con ¹⁸F-FDG PET CT permiten evaluar el estadio metabólico de las lesiones satélite de melanoma estadios IIIA-C pre-tratamiento con perfusión aislada de extremidad.

OBJETIVO:

- Identificación por ^{18}F -FDG PET CT de las características metabólicas de las lesiones satélite de melanoma antes de su tratamiento con perfusión aislada de extremidad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- I. Utilidad del ^{18}F -FDG PET/CT para la detección de enfermedad sistémica.
- II. Beneficio del ^{18}F -FDG PET/CT para la detección de enfermedad ganglionar.
- III. Evaluación del SUV_{max} en lesiones satélite de melanoma antes del procedimiento de perfusión aislada de extremidad.
- IV. Respuesta clínica a la perfusión aislada de extremidad en estos pacientes:
 - a. Respuesta a tratamiento.
 - b. Porcentaje de salvamento de la extremidad
 - c. Tiempo a la recurrencia.
 - d. Localización de la recurrencia

MATERIAL Y MÉTODO:**SELECCIÓN DE LA MUESTRA:***Criterios de Inclusión:*

- Pacientes con diagnóstico y tratamiento de melanoma en el INCan en el periodo de enero de 2006 a enero de 2015.
- Pacientes con melanoma metastásico confinado a una extremidad (estadios de la AJCC IIIA-C).
- Pacientes que cuenten con estudio ^{18}F -FDG PET/CT pre perfusión aislada de extremidad.
- Pacientes que cuenten con consentimiento informado.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con enfermedad sistémica comprobada.
- Pacientes con afección axilar, muslo proximal, glúteos.

- Pacientes con tumores ulcerados o infectados.
- Pacientes con trombosis venosa profunda.

PERFUSIÓN AISLADA DE EXTREMIDAD

Descripción del procedimiento (imagen 5):

- I. Anestesia general.
- II. Colocación de termómetros en tejido subcutáneo y músculo para control de la temperatura.
- III. Aislamiento de la circulación sanguínea de la extremidad; a través del pinzamiento y conexión a una máquina de circulación extracorpórea de las arteria y vena femorales; iliacos externos o poplíteos (en pierna) y la arteria y vena braquial, axilar o subclavia (en brazo).
 - a. La máquina de circulación extracorpórea incluye 700-1000ml de solución con electrolitos; un paquete globular y 1500UI de heparina.
 - b. La solución debe mantenerse en hipertermia moderada en 39-40°C.
 - c. Mantenimiento de una tasa de perfusión de 400-500mL/min para extremidad inferior y 150-300mL/min para superior.
- IV. Compresión con torniquete de vasos superficiales menores.
- V. Marcaje in vivo de eritrocitos con $^{99m}\text{Tc O}_4$; dosis de pirofosfatos de 15ug/kg; dosis de pertecnetato de 2 mCi en circulación sistémica y 20 mCi en máquina de circulación extracorpórea y corroboración de ausencia de fuga a través del control con gammacámara portátil SENTINELLA v 2.0 en el precordio. Terminación del procedimiento en caso de fuga >10%.
- VI. Control de la temperatura mayor a 38° y menor a 40°C.
- VII. Infusión del melfalán en dosis de 10-13 mg/L durante 30 a 60 minutos y 3-4 mg de Factor de necrosis tumoral durante 15 a 30 min
- VIII. Lavado de la extremidad con dos litros de Ringer lactato.
- IX. Remoción de cánulas y reparación de los vasos.



Imagen 5: Se observan los pasos de la perfusión aislada de extremidad (1) Disección vascular (2) Canulación de arterias principales (3) Máquina de circulación extracorpórea (4) Posicionamiento del detector en el precordio (5) Verificación de las cuentas en el monitor de la gammacámara. Fuente: Medicina Nuclear, INCAN.

EVALUACIÓN CON ^{18}F FDG PET/CT

La ^{18}F -FDG fue sintetizada por bombardeo de protones de ^{18}O en el ciclotrón de la Universidad Nacional Autónoma de México. La pureza radioquímica de los viales es mayor al 95%.

Los estudios de PET/CT se programaron en intervalos variables antes de la perfusión aislada de extremidad. Se solicitó a los pacientes 6 horas de ayuno y una medición de glucosa capilar que no excediera los 200mg/dL; acompañada de la toma de 1 L de agua. Se administró una mediana de 370 MBq que se inyectaron de forma intravenosa. La adquisición de imágenes se realizó 60 minutos después, en un equipo SIEMENS BIOGRAPH; tomografía computada diagnóstica con modalidad helicoidal – multidetector (16) cortes en el plano axial desde el cráneo hasta los pies; rastreo PET de alta resolución (LSO) en el mismo rango. Se utilizaron un promedio de 16 camas con un tiempo de 2 minutos por cama. Para el procesamiento se utilizó la modalidad de reconstrucción iterativa.

Análisis de datos: Los estudios fueron analizados de manera visual en las áreas con incremento anormal del metabolismo; en el PET/CT con y sin corrección de atenuación, donde se trazaron regiones de interés para la obtención del máximo valor de captación estandarizado (SUV_{máx}); el cuál fue determinado automáticamente en una estación de trabajo Syngo Leonardo; Siemens AG.

RESULTADOS:

Se realizaron un total de 80 perfusiones aisladas de extremidad en el INCan en el periodo comprendido entre febrero de 2006 y febrero de 2015. De éstas, se realizaron 29 procedimientos en 28 pacientes con diagnóstico de lesiones en tránsito de melanoma. De ellos, se excluyeron 14 procedimientos por no contar con estudio ¹⁸F-FDG PET/CT pre-tratamiento.

Características de la muestra:

De los 15 procedimientos analizados:

- I. Pacientes (hombres/mujeres): 7 hombres; 8 mujeres
- II. Edad: 65 años (rango 39 – 86 años).
- III. Histología:
 - 67 % Acral lentiginoso
 - 13 % Diseminación superficial
 - 13 % Crecimiento vertical
 - 7 % Amelánico
- IV. Localización del tumor primario:
 - 60 % Pie derecho
 - 6.7 % Pierna derecha
 - 6.7 % Pie izquierdo
 - 20 % Pierna izquierda
 - 6.7 % Extremidad superior derecha
 - 0 % Extremidad superior izquierda
- V. Breslow promedio: 4.75 mm (rango 0.75 – 12 mm)
- VI. Estadio de la AJCC
 - IIIA: 2 (13.3%)
 - IIIB: 8 (53.4%)
 - IIIC: 5 (33.3%)
- VII. PAE: axilar/ iliaca/ femoral
- VIII. Fármacos:
 - 93% Melfalán
 - 7% Melfalán + TNF

Las características de la muestra corresponden con la edad promedio descrita a nivel internacional para la presentación del melanoma (65 años). La histología más frecuente, acral lentiginoso, coincide con la histología tumoral más frecuente en nuestro país, así como su localización preferente en extremidades inferiores.

La principal utilidad del ^{18}F -FDG PET/CT fue para descartar enfermedad a distancia. En segundo término, permitió la identificación de enfermedad ganglionar, para dirigir la disección selectiva, en 7/15 pacientes, con SUV_{max} promedio de 3.16 (rango 1.1-6.8)(imagen 6).

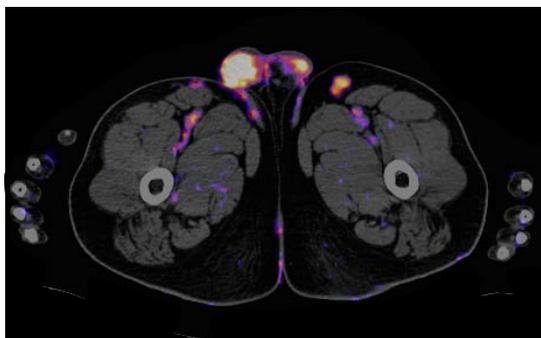


Imagen 6: Paciente con melanoma acral lentiginoso localizado en talón izquierdo y múltiples lesiones satélite, en la que el estudio ^{18}F -FDG PET/CT permitió la identificación de involucro nodal en cadena ganglionar inguinal superficial izquierda, e incluir en el plan quirúrgico la disección selectiva.
Fuente: Medicina Nuclear, INCan.

En relación con la evaluación de pre-tratamiento de las lesiones satélite; sólo el 60% de las cutánides identificadas clínicamente fueron localizadas por el ^{18}F -FDG PET/CT, con SUV_{max} promedio de 3.16 (rango 1.1-6.8) (imágenes 7 y 8).



Imagen 7: Reconstrucciones en 3D de estudio híbrido con ^{18}F -FDG PET/CT (A) Paciente con melanoma acral lentiginoso ulcerado con múltiples cutánides localizado en talón derecho, en la que el estudio no identificó las lesiones. (B) Paciente con melanoma acral lentiginoso de talón izquierdo con lesiones satélite en la que pueden observarse la lesión primaria y múltiples cutánides con hipermetabolismo asociado.
Fuente: Medicina Nuclear, INCan.

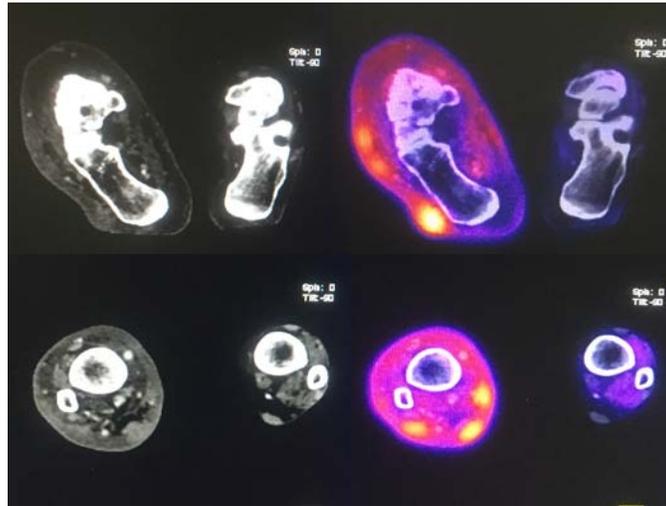


Imagen 8: Cortes axiales de tomografía contrastada y estudio fusionado de ¹⁸F-FDG PET/CT donde se observan múltiples lesiones nodulares ovoideas sólidas localizadas en tejido celular subcutáneo de porción lateral de pie derecho y en caras póstero-lateral, posterior y póstero-medial de pierna derecha con incremento focal del metabolismo en relación con cutánides.
Fuente: Medicina Nuclear, INCan

La respuesta a tratamiento fue muy buena, con tasas de respuesta global de 77.8%; 5 pacientes con respuesta completa. La evitación de la amputación ocurrió en 93.3%, la amputación del paciente fue secundaria a complicaciones graves por la perfusión (imagen 9). El tiempo a la recurrencia fue de 54.3 semanas (rango 6-240 sem); y la supervivencia global a 12 meses fue del 100%. En 14/15 procedimientos se utilizó exclusivamente melfalán; lo que puede disminuir el éxito de la cirugía.



Imagen 9: Imagen de máxima intensidad de estudio de seguimiento con ¹⁸F-FDG PET/CT de paciente cuyas complicaciones en la perfusión aislada de extremidad derivaron en amputación. Se observan cambios post-quirúrgicos en muñón de pierna derecha, sin evidencia de actividad hipermetabólica tumoral a distancia.
Fuente: Medicina Nuclear, INCan.

DISCUSIÓN:

En este estudio, se evaluó la utilidad clínica del ^{18}F -FDG PET/CT en la valoración de la respuesta de las lesiones satélite en melanomas moderadamente avanzados que recibieron tratamiento con TNF alfa y melfalán en una perfusión aislada de extremidad.

Aun que se reconoce que esta técnica quirúrgica, que permite el salvamento de la extremidad, es un tratamiento efectivo para las lesiones en tránsito de melanoma en los miembros, la falta de homogeneidad en los grupos de pacientes de los estudios publicados, así como en la determinación de la dosis y en la valoración de la respuesta a tratamiento regional y sistémica; resalta la importancia de la evaluación de métodos de imagen que permitan revisar de manera objetiva y comparable dichas variables. En ese sentido, se planteó la posibilidad de que el ^{18}F -FDG PET/CT pudiera convertirse en el estudio de elección para la valoración pre y post quirúrgica de las lesiones en tránsito de melanoma en las extremidades; debido a que la vigilancia locorregional sigue siendo fundamental dado que se reporta en la literatura que esta se presenta en el 70% de los pacientes en un intervalo de presentación de 9.5- 16 meses.

En términos positivos, este estudio refrenda lo antes visto en la literatura⁸¹. Múltiples estudios reconocen la utilidad del ^{18}F -FDG PET CT en relación con la valoración sistémica del paciente. El meta-análisis realizado por el grupo de Xing et.al publicado en 2011, que incluyó 10,528 pacientes entre 1990 a 2009, demostró que la utilidad del ^{18}F -FDG PET/CT es superior que otros métodos diagnósticos (CT y US) para la estadificación de melanoma metastásico con parámetros de Sn 80% (IC 95% 53-93%), Sp 87% (IC 95% 54 – 97%) ; así como para la vigilancia con Sn 86% (IC 95% 76-93%), Sp 91% IC 95% 79-97%).⁸² Para la re-estadificación en enfermedad avanzada y vigilancia, en estadios clínicos III-IV, el grupo de lagaru y Quon determinaron una Sn 88% (IC 95% 78.5-95) y Sp 88% (IC 95% 76.2-94.4)⁸³.

Para la población estudiada, es decir, pacientes en estadios clínicos III de la AJCC, candidatos para perfusión aislada de extremidad, el ^{18}F -FDG PET/CT permite:

- La selección adecuada de pacientes candidatos a perfusión aislada de extremidad dado que excluye la presencia de enfermedad sistémica.
- La detección de metástasis ganglionares inguinales o axilares permite determinar si los pacientes requieren disección selectiva aunada al proceso de perfusión aislada de extremidad; dictaminando el cambio en el tratamiento en 46% de los pacientes.

En relación con la evaluación pre-tratamiento de las lesiones en tránsito, los resultados obtenidos resultan delusorios; dado que el ^{18}F -FDG PET/CT resultó inferior a la exploración física para la detección de las mismas en condiciones clínicas pre-tratamiento con índices de Sensibilidad del 60%. Estos hallazgos correlacionan con la investigación realizado por la Dra. Amanda Raymond en la Universidad de Duke, en 77 pacientes tratados con perfusión aislada de extremidad y evaluados con ^{18}F -FDG PET/CT, en el que este estudio diagnóstico sólo identificó correctamente a 50% de los pacientes con respuesta completa⁸⁴.

Con respecto a la respuesta a tratamiento, evaluada en términos de regresión clínica de las lesiones completa o parcial (25-50% en las lesiones o el tamaño tumoral); los resultados muestran la misma tendencia que otros estudios publicados. En México, la perfusión aislada de extremidad se realiza desde 2010 en nuestro Instituto. El servicio de Piel y Partes Blandas es el encargado de estudiar y protocolizar, de acuerdo a la estirpe, localización y estadio clínico a los pacientes con melanoma que acuden al INCan⁸⁵. En 2013; se realizaron 47 procedimientos basados en melfalán; con tasas de respuesta global de 77.8%; 5 pacientes con respuesta completa. La evitación de la amputación ocurrió en 89.9%; y la supervivencia global a 12, 24 y 36 meses fue de 78%, 58% y 49%, respectivamente⁸⁶.

La tasa de presentación de efectos adversos está directamente vinculada al porcentaje de fuga. Consideramos que el éxito observado en nuestro grupo de pacientes está en relación con el adecuado control intraoperatorio a través de la monitorización dual con medicina nuclear y la regulación de los volúmenes en la máquina de circulación extracorpórea.

Este estudio tiene múltiples limitaciones; entre las que se pueden enumerar las siguientes:

- El número de pacientes analizados es pequeño.
- Sesgo de selección; todos los pacientes incluidos en el estudio eran conocidos por lesiones en tránsito y con ausencia de lesiones metastásicas fuera de la extremidad.
- No todos los pacientes tienen un estudio de ^{18}F -FDG PET-CT inicial; ni existe un tiempo establecido para los estudios de seguimiento.

CONCLUSIÓN

Los paradigmas de manejo en el melanoma han ido cambiando con el tiempo; y es momento de rescribirlos.

La perfusión aislada de extremidad es un tratamiento que ofrece resultados comparables a la amputación en términos de control local de las lesiones satélite; ofreciendo una importante tasa de salvamento de la extremidad y por lo tanto mejor calidad de vida para los pacientes con melanoma en estadios IIIA-C.

La utilidad de encontrar evidencia para la estructuración de los algoritmos clínicos para el manejo y seguimiento de los pacientes es un tema que ha adquirido gran relevancia en los últimos tiempos.

Las ventajas del abordaje diagnóstico y de respuesta a tratamiento con estudios híbridos de medicina nuclear, estriba en que permiten tanto una valoración funcional y anatómica del tumor y las lesiones satélite. En este sentido, según los resultados encontrados en este trabajo, podemos sugerir la evaluación de los pacientes con melanoma en estadios clínicos IIIA-C, a los que se tratará con perfusión aislada de extremidad, tenga su estudio inicial y de seguimiento con ^{18}F -FDG PET/CT; con el objetivo de asegurar la ausencia de enfermedad a distancia y la detección de recurrencia; no así para basar la decisión clínica de realizar el procedimiento a nivel locorregional.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ SEER Stat Fact Sheets: Melanoma of the Skin. National Cancer Institute. Bethesda, MD. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
- ² Elder DE, "Pathology of melanoma", *Surg Oncol Clin N Am* 2005; 24: 229-237
- ³ LeBoit P, Burg G, Weedon D, et.al. "Melanocytic tumors", *Pathology and genetics of skin tumors* 2006; IARC, Francia, 2006. P.50
- ⁴ Martínez-Said H, Cuéllar-Hubbe M, Barrón-Velásquez E, et.al. "Epidemiology of cutaneous melanoma in Mexico (1982-2002)", *Eur J Surg Oncol* 2004;30:163.
- ⁵ Jacobo R, Pineda B, León G. "Melanoma maligno cutáneo. Perfil epidemiológico en México", *Gaceta Mex Oncol* 3002; 3:17-22.
- ⁶ Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. "Cutaneous melanoma", *Lancet* 2005; 365: 687-701
- ⁷ Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et.al. "Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases", *J Clin Oncol* 2010; 28: 2452-2459.
- ⁸ Fecher LA; Cummings SD, Keefe MJ, Alani RM. "Toward a molecular classification of melanoma", *J Clin Oncol* 2007; 25 (12): 1606-1620.
- ⁹ Meier F, Will S, Ellwanger U, et.al. "Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma", *Br J Dermatol* 2002; 147: 62-70.
- ¹⁰ Martínez-Said H, Herrera Gómez A, Aguilar Ponce L, De la Garza Salazar JG, "Perfusión aislada de extremidad. Una alternativa a la amputación en tumores avanzados por melanoma, sarcomas y tumores irresecables de las extremidades", *Médica Sur* 2002; 9(4): 149-155.
- ¹¹ Testori A, Verhoef C, Kroon HM, et.al. "Treatment of melanoma metastases in a limb by isolated perfusion and limb infusión", *J Surg Oncol* 2011; 104: 397-404.
- ¹² Ollila DW, Caudle AS. "Surgical management of distant metastases", *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 385-398.
- ¹³ http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf
- ¹⁴ Barlett EK, Karakousis GC. "Current staging and prognostic factors in Melanoma", *Surg Oncol Clin N Am* 2015 (24): 215-227.
- ¹⁵ Kremenz ET, Carter RD, Sutherland CM, et.al. "Regional chemotherapy for melanoma. A 35-year experience", *Ann Surg* 1994; 220: 520-534.
- ¹⁶ Klaase JM, Kroon BB, Benckhuijsen C, et. al. "Results of regional isolation perfusion with cytostatics in patients with soft tissue tumours of the extremities", *Cancer* 1989; 64 (3): 616-621.
- ¹⁷ Knorr C, Meyer T, Janssen T, et. al. "Hyperthermic isolated limb perfusion (HILP) in malignant melanoma. Experience with 101 patients", *EJSO* 2006; 32: 224-227.
- ¹⁸ Kim SH, Garcia C, Rodriguez J, et.al. "Prognosis of thick cutaneous melanoma", *J Am Coll Surg* 1999; 188: 241-247.
- ¹⁹ Creech O, Ryan RF, Kremenz ET. "Treatment of melanoma by isolated perfusion technique", *J Am Med Assoc*, 1959; 169(4): 339-243.
- ²⁰ Lebrun J, Smets W. "Regional perfusion of chemotherapeutic agents by extracorporeal circulation in cancerology. Evaluation of the results", *Acta Chir Belg* 1965; 64: 961-966.
- ²¹ Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovanella BC, et.al. "Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies", *Cancer*, 1967; 20 (9): 1351-1381
- ²² Calvo E, Arcas E, Crespo A, et.al. "Perfusión de extremidad aislada en Oncología", *Rev Oncol* 2003; 5(3): 128-38.
- ²³ van Ginkel RJ, Limburg PC, Piers A, et.al. "Value of continuous leakage monitoring with radioactive iodine-131 labeled human serum albumin during hyperthermic isolated limb perfusion with TNF and melphalan", *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 355-363.
- ²⁴ Field EO, "Leakage determination during regional perfusion", *BMJ* 1962; mayo 5: 1236-1238.

-
- ²⁵ Weiss M, Roberts MS. "Tissue distribution kinetics as determinant of transit time dispersion of drugs in organs: Application of stochastic model to the rat hindlimb", *J Pharmacokin Biopharm* 1996; 24: 173-196.
- ²⁶ Roberts MS, Wu ZY, Rivory LP, et. al. "Relative dispersion of intravascular transit times during isolated human limb perfusions for recurrent melanoma", *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 347-351.
- ²⁷ Daeyanani D, Komdeur R, ter Veen J, et.al. "Continuous leakage measurement during hyperthermic isolated limb perfusion", *Annals of Surgical Oncol* 2001; 8 (7): 566-572.
- ²⁸ Thom AK, Alexander HR, Andrich MP, et.al. "Cytokine levels and systemic toxicity in patients undergoing isolated limb perfusion (ILP) with high dose TNF, interferon-gamma and melphalan", *J Clin Oncol* 1995; 13: 264-273.
- ²⁹ Eggermont AMM, Schraffordt-Koops H, Klausner JM, et.al. "Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas: the cumulative multicenter European experience", *Ann Surg* 1996; 224: 756-765.
- ³⁰ Sanki A, Kroon HM, Kam PC, et.al. "Isolated limb perfusion and isolated limb infusión for malignant lesions of the extremities", *Curr Probl Surg* 2011; 48: 371-430.
- ³¹ Liénard D, Eggermont AMM, Kroon BB, et.al. "Limb perfusion in primary and recurrent melanoma: Indications and results", *Sem Surg Oncol* 1998; 14: 202-209.
- ³² Ziessman H, O Malley J, Thrall J. *Nuclear Medicine. The Requisites*. 4ta ed. Elsevier Saunders, EEUU; 2014.
- ³³ Ficha Técnica de Pirofosfato 40mg/vial. Liofilizado inyectable EV. *Instituto Peruano de Energía Nuclear*.
- ³⁴ Lejeune F, Lienard D, Eggermont A, et.al. "Rationale for using TNF alfa and chemotherapy in regional therapy of melanoma", *J Cell Bioch*, 1994; 56 (1); 52-61
- ³⁵ de Wilt JH, ten Haden TL, de Boeck G, et.al. "Tumour necrosis factor alpha increases melphalan concentration in tumour tissue after isolated limb perfusion", *Br J Cancer* 2000; 82 (5): 1000-1003.
- ³⁶ Briele HA, Dyuric M, Jung DT, et.al. "Pharmacokinetics of melphalan in clinical isolation perfusion of the extremities", *Cancer Res*, 1985; 45: 1885-1889.
- ³⁷ Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004;351:998-1012.
- ³⁸ Nooijen PT, Eggermont AM, Schalkwijk L, et. al. "Complete response of melanoma-in-transit metástasis after isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan without massive tumor necrosis: a clinical and histopathological study of the delayed-type reaction pattern", *Cancer Res* 1998; 58 (21): 4880-4887.
- ³⁹ Regeness A, Muller M, Curschellas E, et.al. "Antitumor effects of tumor necrosis factor in combination with chemotherapeutic agents", *Int J Cancer*, 1987; 39: 266-273.
- ⁴⁰ Watanabe N, Niitso Y, Umeno N, et.al. "Synergistic cytotoxic and antitumor effects of recombinant human tumor necrosis factor and hyperthermia", *Cancer Res* 1988; 48: 650-3.
- ⁴¹ Vrounraets BC, in't Veld GJ, Nieweg OE, et. al. "Long-term functional morbidity after mild hyperthermic isolated limb perfusion with melfalan", *Eur J Surg Oncol*. 1999; 25 (5): 503- 508.
- ⁴² Ashton KS, "Nursing car of patients undergoing isolated limb procedures for recurrent melanoma of the extremity", *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2012; 27b(2): 94-109.
- ⁴³ Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, et.al. "Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assesment of perfused tissue volumen and grading of toxic tissue reactions", *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18 (10): 905-910.
- ⁴⁴ Hoekstra HJ, Naujocks T, Schraffordt-Koops H, et.al. "Continuous leakage monitoring during hyperthermic isolated regional perfusion of the lower limb: techniques and results", *Reg Cancer Treat*; 1992; 4: 301-304

-
- ⁴⁵ Sorkin P, Abu-Abid S, Lev D. "Systemic leakage and side effects of tumor necrosis factor administered via isolated limb perfusion can be manipulated by flow rate adjustment", *Arch Surg* 1995; 130: 1079-1084.
- ⁴⁶ Duprat JP, Oliveira F, Bertolli E, et.al. "Isolated limb perfusion with hyperthermia and chemotherapy: predictive factors for regional toxicity", *Clinics* 2012; 67 (3): 237-241.
- ⁴⁷ Organization WH. Handbook for reporting result in cancer treatment. WHO offset Publication No. 48, 1979: 46.
- ⁴⁸ Kroon HM, "Review Article: Treatment of Locally Advanced Melanoma by Isolated Limb Infusion with Cytotoxic Drugs", *Hindawi Publishing Corporation, Journal of Skin Cancer*, 2011; 7p.
- ⁴⁹ Lejeune FJ, Kroon BBR, Filippo FD, et.al. "Isolated Limb Perfusion", *Surg Oncol Clin North America*, 2001;10(4): 821-832.
- ⁵⁰ Grünhagen DJ, Brunstein F, Graveland WJ, et.al. "100 consecutive isolated limb perfusions with TNF- α and melphalan in melanoma patients with multiple in transit metastases", *Ann Surg* 2004; 240 (6): 937-947.
- ⁵¹ Schraffordt Koops H, Vaglini M, Suci S, et.al. "Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: Results of multicenter randomized phase III trial", European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832; the World Health Organization Melanoma program trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593; *J Clin Oncol* 1998; 16: 2906-2912.
- ⁵² Pasin VP, Oliveira AF, Oliveira IDA, Ferreira LM. "Perfusao isolada de membro con hipertermia na tratamento das transito do melanoma cutaneo", *Revista Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, 2008; 35(3).
- ⁵³ Paulsen IF, Chakera AH; Drejoe JB, et.al. "Tumour response after hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced melanoma", *Dan Med J* 2014; 61 (1); A4741.
- ⁵⁴ Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, et.al. "Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor- α and melphalan for bulky.in.transit melanoma metastases", *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (2): 173-177.
- ⁵⁵ Dozel MM. "Federal register. In", *United States Department of Health and Human Services*, 2000; 12999-13010.
- ⁵⁶ Zeglis BM, Holland JP, Lebedev AY, et.al. "Radiopharmaceuticals for imaging in oncology with special emphasis on positron-emitting agents", en: Strauss et.al *Nuclear Oncology: Pathophysiology and Clinical Applications*; Springer, EEUU, 2013: 35-49.
- ⁵⁷ Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et.al. "FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET image: version 1.0", *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009.
- ⁵⁸ Surasi DS, Bhambhani P, Bladwin JA, Almodovar SE, O'Malley JPO. "¹⁸F-FDG PET and PET/CT patient preparation: a review of literature", *J Nucl Med Technol* 2014; 42: 5-13.
- ⁵⁹ ICRP. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: addendum 3 to ICRP Publication 53- ICRP Publication 106; *Ann ICRP* 2008; 38: 1-197.
- ⁶⁰ Cook GJ, Fogelman I, Maisey MN. "Normal physiology and benign pathological variants of 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography scanning: potential for error in interpretation", *EANM* 1996; 26: 308-314.
- ⁶¹ Gamez-Cenzano C, Pino-Sorroche F. "Standardization and quantification in FDG-PET/CT imaging for staging and restaging of malignant disease", *PET Clin* 2014; 9: 117-127.
- ⁶² Wahl RL, Hutchins GD, Buchsbaum DJ, Liebert M, et.al. "¹⁸F 2 deoxy 2 fluoro D glucose uptake into human tumor xenografts. Feasibility studies for cancer imaging with positron-emission tomography", *Cancer* 1991; 67: 1544-1550.

-
- ⁶³ Yamada K, Brink I, Bisse E, et. al. "Factors influencing the role of proliferation rate, viability, glucose transporter expression and hexokinase activity", *J Dermatol* 2005; 32: 316-334.
- ⁶⁴ Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, et.al. "Inefficacy of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early stage cutaneous melanoma", *Cancer* 2005; 104: 570-579.
- ⁶⁵ Clark PB, Soo V, Kraas J, et al. Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg* 2006;141:284-288
- ⁶⁶ Schroer-Gunther MA, Wolff RF, Westwood ME, et al. F-18-fluoro-2- deoxyglucose positron emission tomography (PET) and PET/computed tomography imaging in primary staging of patients with malignant melanoma: a systematic review. *Syst Rev* 2012;1:62
- ⁶⁷ Sabel MS, Wong SL. "Review of evidence-based support for pretreatment imaging in melanoma", *JNCCN* 2009; 7 (3): 1-11.
- ⁶⁸ Gellén E, Sántha O, Janka E, et.al. "Diagnostic accuracy of 18 F FDG PET CT in early and late stages of high risk cutaneous malignant melanoma", *JEADV* 2015; p.1-7
- ⁶⁹ Wasif N, Etzioni D, Haddad D, et.al. "Staging studies for cutaneous melanoma in the United States: A population-based analysis", *Annals of surgical Oncology* 2015; 22(4): 1366-1370.
- ⁷⁰ Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, et al. Utility of preoperative [(18)]f fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006;13:525-532.
- ⁷¹ Ho Shon IA, Chung DKV, Saw RPM, Yhompson JF. "Review article: Imaging in cutaneous melanoma", *Nuclear Medicine Communications* 2008; 9 (10): 847-876
- ⁷² Eigtved A, Andersson AP, Dahlstrom K, et.al. "Use of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metástasis from malignant melanoma", *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 70-75.
- ⁷³ Bronstein Y, Chaan S, 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 after conventional imaging", *AJR* 2012; 198: 902-908.
- ⁷⁴ Bastiaannet E, Hoekstra OS, Oyen WJ, et.al. "Level of fluorodeoxyglucose uptake predicts risk for recurrence in melanoma patients with lymph node metastases", *Annals of Surgical Oncology* 2006; 13: 919-926.
- ⁷⁵ *Oncology and PET imaging guidelines*, MedSolutions Inc, 2011
- ⁷⁶ 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: 662-664
- ⁷⁷ Romano E, Scordo M, Dusza SW, et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2010;28:3042-3047.
- ⁷⁸ Essner R, Belhocine T, Scott AM, et.al. "Novel Imaging Techniques in Melanoma", *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 253-283.
- ⁷⁹ Choi EA, Gershenwald JE. "Imaging studies in patients with melanoma", *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16: 403-430.
- ⁸⁰ Been LB, Suurmeijer AJH, Elsinga PH, et.al. "18 F flurodeoxythymidine PET for evaluating the response to hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced soft tissue sarcomas", *J Nucl Med* 2007; 48:367-372.
- ⁸¹ Belhocine TZ, Scott AM, Even-Sapir E, et.al. "Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma", *JNM* 2006; 47: 957-967.
- ⁸² Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et.al. "Contemporary diasgnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis", *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 129-142.

⁸³ Iagaru A, Quon A. "Advances in metabolic imaging for surgical oncology", *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16: 273-292.

⁸⁴ Raymond AK, Beasley GM, Broadwater G, et.al. "Current trends in regional therapy for melanoma lessons learned from 225 regional chemotherapy treatments between 1995 and 2010 at a single Institution", *J Am Coll Surg* 2011; 213: 306-318.

⁸⁵ Cabrera-Rojas, Martínez-Said H. "Anestesia para quimioterapia en perfusión aislada de miembros en el paciente oncológico", *Revista Mexicana de Anestesiología* 2012

⁸⁶ Martínez Said H, Tavares A, Miranda P, et.al. "A prospective multicenter trial for limb sparing with hyperthermic isolated limb perfusión with low-dose TNF alfa and melfalan in the treatment of locally advanced soft tissue sarcoma of the extremities", *Ann Surg Oncol* 2014.