



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Optimización de protocolos de estadificación inicial en melanoma

María Constanza Riquelme Mc Loughlin

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Optimización de protocolos de estadificación inicial en melanoma

Memoria de tesis doctoral

presentada por

María Constanza Riquelme Mc Loughlin

Para optar a el grado de doctora por la Universitat de Barcelona

Directoras de la tesis

Prof. Susana Puig Sardà

Departamento de Medicina, Facultad de
Medicina Universidad de Barcelona

Prof. Cristina Carrera Álvarez

Departamento de Medicina, Facultad de
Medicina Universidad de Barcelona

Tutora de la tesis

Prof. Susana Puig Sardà

Departamento de Medicina, Facultad de
Medicina Universidad de Barcelona

Programa de Doctorado en Medicina e Investigación Traslacional

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona

Mayo, 2024



A mi familia

Gracias por el sacrificio y dedicación
para siempre brindarme las mejores oportunidades.
El buen ejemplo y cariño que me han dado ha sido mi mayor
inspiración y motivación para alcanzar mis metas.
Gracias por siempre creer en mí y estar
incondicionalmente en cada paso.

A Cristina y Susana

Gracias por ser un ejemplo de dedicación,
esfuerzo y motivación cada día.
“Si he podido ver más allá, ha sido por
subirme a hombros de gigantes”

Financiación

Proyecto apoyado parcialmente por las subvenciones PI18/0959, PI18/00419 y PI18/01077 del Instituto de Salud Carlos III (ISC III), España, y cofinanciado por la Unión Europea. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) del Instituto de Salud Carlos III, España, Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), "Una manera de hacer Europa." Programa Agencia de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) 2017/SGR1134 y Programa Centros de Investigación de Cataluña (CERCA) de la Generalitat de Catalunya, España.

Los patrocinadores no tuvieron ninguna intervención en el diseño y desarrollo de los estudios; en la recopilación, análisis e interpretación de datos; ni en la preparación, revisión, aprobación de los manuscritos o en la decisión de enviar los manuscritos para su publicación.

Índice

| | |
|--|-----------|
| ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS..... | 15 |
| 1.1. Abreviaturas y acrónimos de genes..... | 17 |
| 2. PUBLICACIONES..... | 19 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 23 |
| 1.1. Melanoma: principales factores de riesgo..... | 23 |
| 1.2. Epidemiología..... | 24 |
| 1.3. Estadificación..... | 27 |
| 1.3.1. Estadificación clínica..... | 27 |
| 1.3.2. Estadificación patológica..... | 28 |
| 1.4. Componentes de la estadificación inicial..... | 32 |
| 1.4.1. Anamnesis general..... | 32 |
| 1.4.2. Examen físico..... | 33 |
| 1.4.3. Biomarcadores tumorales..... | 33 |
| 1.4.4. Pruebas de imagen para la estadificación clínica inicial de pacientes con melanoma..... | 34 |
| 1.5. Limitaciones de las clasificaciones en la estadificación inicial..... | 41 |
| 2. HIPÓTESIS..... | 47 |
| 3. OBJETIVOS..... | 51 |
| 4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS..... | 55 |
| 4.1. Artículo 1..... | 55 |
| 4.1.1. Resumen del artículo 1..... | 55 |
| 4.2. Artículo 2..... | 67 |
| 4.2.1. Resumen de artículo 2..... | 67 |
| DISCUSIÓN..... | 79 |
| 5. DISCUSIÓN..... | 81 |

| | |
|--|-----------|
| 5.1. Protocolo de pruebas de imagen en la estadificación inicial del melanoma primario..... | 82 |
| 5.1.1. Ecografía de ganglios linfáticos loco-regionales | 83 |
| 5.1.2. Detección de metástasis a distancia: TAC y PET-TAC..... | 85 |
| 5.1.3. Resonancia magnética cerebral | 86 |
| 5.2. Microsatélites | 89 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 95 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA..... | 99 |

Abreviaturas y acrónimos

AJCC American Joint Committee on Cancer

BAAF Punción con Aguja Fina

BSGC Biopsia selectiva del ganglio centinela

ESMO European Society for Medical Oncology

¹⁸F-FDG F-18 fluorodesoxiglucosa

GLOBOCAN Global Cancer Observatory: CANCER TODAY

IARC Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer

IC Intervalo de confianza

LDH Lactato deshidrogenasa

MDR Tasa de detección de metástasis

mSv Milisieverts

MTV Volumen Tumoral Metabólicamente Activo

NCCN National Comprehensive Cancer Network

NICE National Institute for Health and Care Excellence

OMS Organización Mundial de la Salud

PET-TAC Tomografía por Emisión de Positrones con Tomografía Computarizada

REDECAN Red Española de Registros de Cáncer

RNM Resonancia Magnética

RUV Radiación ultravioleta

SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

SEOM Sociedad Española de Oncología Médica

SNC Sistema Nervioso Central

S-100B Proteína fijadora de calcio S100B

SUV Valor de Captación Estandarizado

TAC Tomografía Axial Computarizada

TNM Tumor (T), Node (N) Metastasis (M)

1.1. Abreviaturas y acrónimos de genes

BAP1 Proteína asociada al cáncer de mama 1

CDK4 Quinasa dependiente de ciclina 4

CDKN2A Quinasa dependiente de ciclina 2A

MC1R Receptor de melanocortina 1

MITF Factor de transcripción asociado a microftalmia

POT1 Protección de telómeros 1

TERT Telomerasa transcriptasa inversa

2. Publicaciones

La presente tesis doctoral se ha estructurado siguiendo la normativa interna de la Universitat de Barcelona para la presentación de tesis en formato de compendio de publicaciones.

La tesis consta de 6 objetivos y 2 artículos científicos:

Riquelme-Mc Loughlin C, Podlipnik S, Bosch-Amate X, Riera-Monroig J, Barreiro A, Espinosa N, Moreno-Ramírez D, Giavedoni P, Vilana R, Sánchez M, Vidal-Sicart S, Carrera C, Malvey J, Puig S. Diagnostic accuracy of imaging studies for initial staging of T2b to T4b melanoma patients: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Dec;81(6):1330-1338.

Factor de Impacto: 8,277

Primer decil de la especialidad

Riquelme-Mc Loughlin C, Sandoval-Clavijo A, Blanco de Tord M, Boada A, Alos L, García A, Carrera C, Malvey J, Puig S, Toll A, Podlipnik S. Prognostic role of microsatellites in melanoma and implications in the American Joint Committee on Cancer classification system: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Feb;88(2):338-347.

Factor de Impacto: 15,487

Primer decil de la especialidad

Introducción

1. Introducción

1.1. Melanoma: principales factores de riesgo

El melanoma es un tumor maligno derivado de los melanocitos, células procedentes de la cresta neural que migran a la piel y a los folículos pilosos durante el desarrollo embrionario.¹ Estas células producen melanina, una molécula que puede absorber parte de la energía de los rayos ultravioleta (RUV), y que proporciona pigmento a los queratinocitos circundantes.^{2,3}

La mayoría de los melanomas se originan en la piel, pero también pueden ocurrir en mucosas, en el globo ocular (úvea, conjuntiva y cuerpo ciliar), ganglios linfáticos y en las leptomeninges.⁴ El melanoma es una de las formas más agresivas de cáncer de piel, con potencial de desarrollar metástasis sistémicas a través del sistema linfático y el torrente sanguíneo, representando un 4-5% de los casos de cáncer de piel y es responsable de la mayoría de las muertes por esta enfermedad.⁵

La identificación de factores de riesgo para el desarrollo de melanoma es importante desde el punto de vista preventivo. Desde la perspectiva de salud pública, la identificación y caracterización de los factores de riesgo del melanoma permite una adecuada orientación de los recursos y esfuerzos hacia la educación y la promoción de conductas saludables en la población general. La concienciación de la población sobre la importancia de la fotoprotección adecuada, la autoevaluación y la detección temprana de lesiones sospechosas son un pilar fundamental de las campañas de prevención. Desde una perspectiva asistencial, el conocimiento de los factores de riesgo, y por tanto de población de mayor riesgo, podría traducirse en una detección temprana más efectiva y en la instauración de medidas preventivas específicas, adaptadas a las características particulares de cada grupo de población. Los factores de riesgo se pueden dividir principalmente en genéticos, fenotípicos y ambientales.

- **Factores de riesgo genéticos:** en nuestro medio, entre el 5% y el 10% de los casos de melanoma cutáneo se dan en contexto de melanoma familiar.⁶ El melanoma familiar se define por la presencia de melanoma en 2 o más familiares de primer grado, o 3 o más familiares con diagnóstico de melanoma (independientemente del grado de parentesco).⁷ La susceptibilidad se ha asociado con mutaciones germinales en genes de alto riesgo para el desarrollo de melanoma, principalmente el *CDKN2A*^{8,9} (quinasa dependiente de ciclina 2A) y, con menor frecuencia, en *CDK4*¹⁰ (quinasa dependiente de ciclina 4), *BAP1* (proteína asociada al cáncer de mama 1), *TERT* (telomerasa

transcriptasa inversa) y *POT1* (protección de telómeros 1), o con variantes en genes de riesgo intermedio como *MC1R*¹¹ (receptor de melanocortina 1) y *MITF* (factor de transcripción asociado a microftalmia).¹²

- **Factores fenotípicos:** el número total de nevos se correlaciona positivamente con el riesgo de melanoma y varía en función del número, tamaño y el tipo de nevos.¹³ Sin embargo, una minoría de casos de melanoma se desarrollan sobre un nevus preexistente (aproximadamente 22-25%, dependiendo de la edad media en la población estudiada).¹⁴⁻¹⁶ El número total de nevos y la presencia de nevos clínicamente atípicos se consideran el marcador fenotípico independiente y más importante asociado al riesgo de desarrollar melanoma. Además, el color de cabello pelirrojo, la piel clara, numerosas efélides, ojos claros e incapacidad para broncearse, también aumentan el riesgo de desarrollar cualquier cáncer cutáneo inducido por la RUV, incluido el melanoma.¹⁷
- **Factores de riesgo ambientales:** el factor de riesgo ambiental más importante y potencialmente modificable para desarrollar un melanoma es la exposición a la RUV.¹⁸ Aunque parece ser una relación compleja, la historia previa de exposición solar intensa e intermitente, así como las quemaduras solares en la infancia se asocian con un mayor riesgo.¹⁹

1.2. Epidemiología

El melanoma ha experimentado uno de los crecimientos más rápidos en incidencia de neoplasias en países desarrollados.²⁰ Un modelo basado en las estimaciones generadas por GLOBOCAN (Observatorio Global del Cáncer) y por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que aproximadamente 324.635 personas fueron diagnosticadas de melanoma invasivo en todo el mundo en 2020, con unas tasas estandarizadas por edad de 3,4 por 100.000 habitantes (figura 1.1). Se encontró una disparidad entre ambos sexos con una incidencia aproximadamente 30% mayor en hombres (tasa estandarizada por edad = 3,8) comparado con mujeres (tasa estandarizada por edad = 3,0).^{8,21,22}

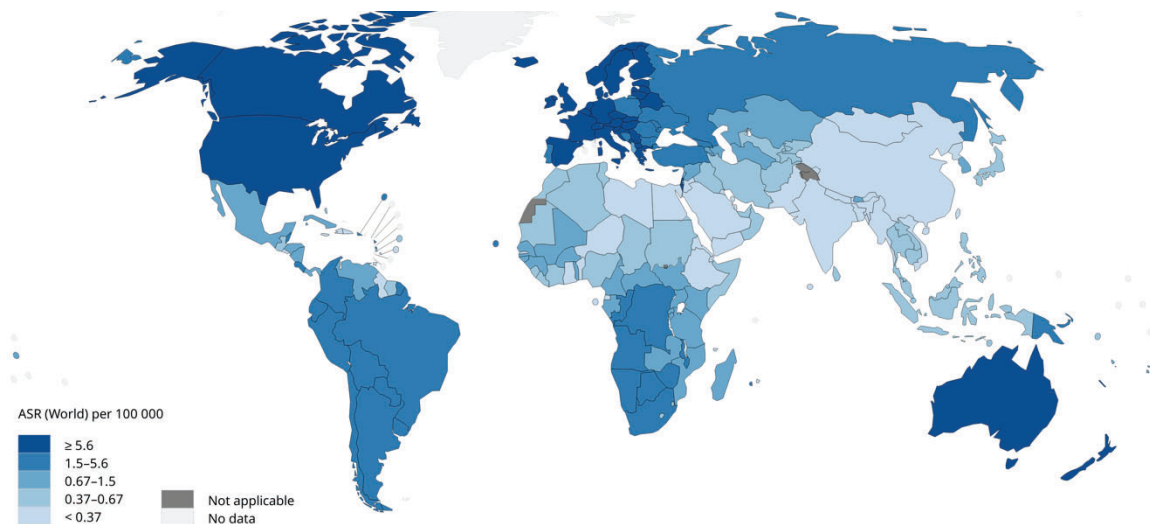


Figura 1.1: Tasas estimadas de incidencia estandarizadas por edad a nivel mundial según la Organización Mundial de la Salud en 2020. La incidencia está expresada en número de casos por cada 100.000 habitantes. *Información está extraída desde GLOBOCAN 2020.*²³

La incidencia varía significativamente entre diferentes regiones, debido en parte a las diferencias raciales, siendo la raza blanca la más afectada.²⁴ Las tasas de incidencia estandarizadas estimadas por edad tanto en mujeres como hombres, a nivel mundial en 2020 mostraron incidencias más altas en Oceanía con 30,1 casos por cada 100.000 habitantes/año, seguido por Norte América con tasas de 16,1 y Europa con tasas de 11,4 por 100.000 habitantes/año. Las tasas de incidencia más bajas ocurrieron en la mayoría de las regiones de África y Asia, con tasas inferiores a 1 por cada 100.000 habitantes/año (figura 1.2).⁸

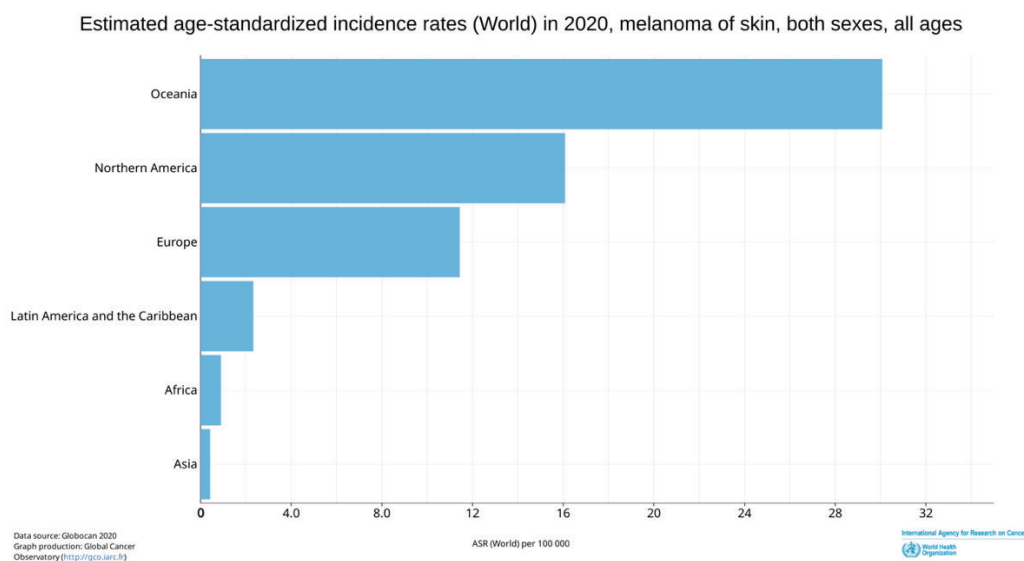


Figura 1.2: Número estimado de nuevos casos de melanoma por cada 100.000 habitantes en 2020. *Información extraída desde GLOBOCAN 2020.*²³

Por otro lado, cabe destacar que la incidencia de melanoma en Australia ha ido disminuyendo desde 2005 (0,7% menos al año), atribuible a múltiples causas, incluyendo los cambios seculares en la actividad al aire libre y las intervenciones específicas de prevención (campañas en los medios de comunicación, políticas de protección solar, entornos de apoyo como la sombra y la disponibilidad de productos de protección solar).^{22,25} Aunque en otros países desarrollados también se está ralentizando el crecimiento del melanoma, se prevé que la incidencia en Estados Unidos alcance su punto máximo en torno a 2022-2026, y es poco probable que la incidencia en Suecia y el norte de Europa se estabilice antes del 2030.²⁶

Según datos aportados por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en España, entre 2002 y 2022, la tasa de incidencia anual ajustada por edad por cada 100.000 personas se ha incrementado tanto en hombres como en mujeres. En concreto, ha pasado de 10,5 a 16,3 casos en mujeres y de 10,8 a 14,6 en hombres, lo que supone un incremento anual del 2,5% y del 1,6% respectivamente.²⁷ En la población de Cataluña durante el periodo de 2008 a 2017, ha habido un incremento significativo en la tasa de incidencia estandarizada por edad del melanoma por cada 100.000 habitantes/año, con un aumento de 11,56 (IC95%, 11,38–11,75) en 2008 a 13,78 (IC95%, 13,57–13,98) en 2017. Esto representa un incremento global del 19%, con un cambio porcentual anual promedio del 3,5% (IC95%, 2,1%-5,0%) y un cambio porcentual anual del 4,9% (IC95%, 2,7%-7,0%).²⁸ Estos datos concuerdan con información epidemiológica reportada en la literatura, con un aumento en la incidencia del melanoma de un 3% anual, y se espera que en el año 2030 el número de casos de melanoma se duplique en comparación con el 2016.²⁹ Si estas predicciones son correctas, el aumento esperado en la prevalencia del melanoma se asociará con mayores costes, recursos y sobrecarga asistencial, para el abordaje, seguimiento y tratamiento de estos pacientes.

En 2020, aproximadamente 57.000 personas (32.000 hombres y 25.000 mujeres) fallecieron a causa de melanoma a nivel mundial. De todos los casos diagnosticados en 2020, 259.000 (79,7%) eran personas mayores de 50 años, y de todas las muertes en 2020, 50.000 personas (87,7%) eran mayores de 50 años.⁸ A pesar del aumento en la incidencia de melanoma para ambos sexos en la mayoría de los países durante la última década, hay una tendencia a la estabilidad o disminución en las tasas de mortalidad.²¹ En la figura 1.3 se pueden apreciar datos recientes del registro Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) de Estados Unidos, que muestran la tendencia al descenso en la mortalidad por melanoma. Estos datos pueden ser el reflejo de diferentes factores implicados, pero posiblemente puedan

atribuirse, en parte, a las nuevas terapias disponibles para el tratamiento del melanoma localmente avanzado y metastásico que se han introducido en la última década.

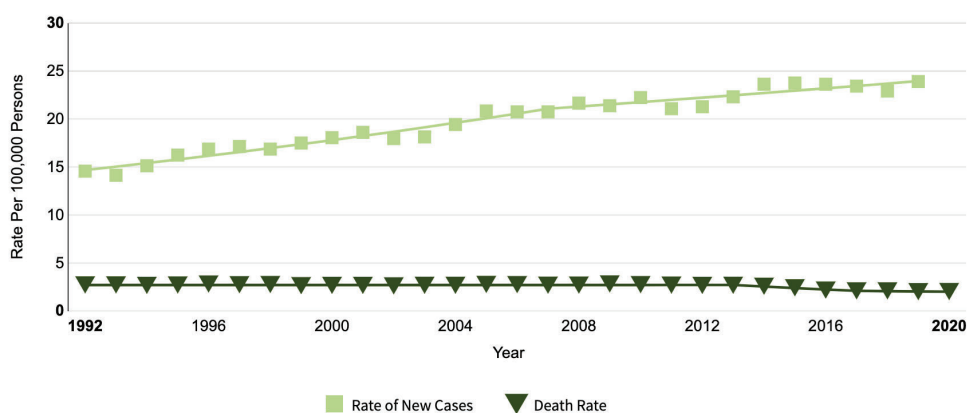


Figura 1.3: Tasas de incidencia y mortalidad ajustados por edad. Se puede observar la disminución en mortalidad durante los últimos años, peses a un aumento de la incidencia. Datos obtenidos desde SEER.³⁰

1.3. Estadificación

El sistema de estadificación internacional para el melanoma de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) se encuentra actualmente en su octava edición, elaborada en 2017.³¹ La clasificación de la AJCC se basa en la evaluación de tres factores que se denominan TNM según su significado en inglés: tumor (T), node (N) y metástasis (M).

El melanoma se divide en grupos de estadificación clínico y/o patológico.³¹

1.3.1. Estadificación clínica

La estadificación clínica incluye la evaluación histopatológica del melanoma primario después de su biopsia, y la evaluación clínica/radiológica de la presencia o ausencia de metástasis regionales y a distancia, así como las biopsias realizadas para evaluar metástasis regionales y a distancia, según corresponda.

Los estadios clínicos se definen como:

Estadio 0: corresponde al melanoma in-situ (intraepitelial).

Estadios I y II: pacientes sin evidencia de metástasis, regionales ni a distancia, tras la evaluación clínica, radiológica y/o de laboratorio.

Estadio III: pacientes con evidencia clínica o radiológica de metástasis locorregionales, ya sea en los ganglios linfáticos o como satelitis o metástasis en tránsito en el territorio anatómico del tumor primario.

Estadio IV: son aquellos pacientes que han desarrollado metástasis a distancia del tumor primario, incluyendo ganglios linfáticos distantes.

No hay una subclasificación para el melanoma en los estadios clínicos III ni IV.

1.3.2. Estadificación patológica

La estadificación patológica abarca toda la información de la estadificación clínica, así como cualquier información adicional derivada de la muestra de la ampliación de márgenes e información histológica sobre los ganglios linfáticos regionales clínicamente negativos después de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), con o sin la disección completa de los ganglios linfáticos terapéutica, en el caso de enfermedad ganglionar regional clínicamente evidente.³¹

1.3.2.1 Características del tumor (T)

La T hace referencia a las características anatomo-patológicas del tumor primario, que según la AJCC 8ª edición son:

Índice de Breslow

El índice de Breslow indica la invasión del melanoma cutáneo en profundidad medida en milímetros, con una precisión de 0,1mm. El grosor del melanoma se mide de manera vertical desde la parte superior de la capa granulosa de la epidermis (o si la superficie que recubre todo el componente dérmico está ulcerada, desde la base de la úlcera) hasta la célula invasiva más profunda de la base del tumor. El índice de Breslow se considera el factor pronóstico más importante.³²

Los tumores son clasificados según el índice de Breslow en: T1 ($\leq 1,0$ mm), T2 (1,1-2,0 mm), T3 (2,1-4,0 mm) y T4 ($> 4,0$ mm).

Ulceración

La ulceración del melanoma se caracteriza por la combinación de las siguientes características: la ausencia de espesor total de la epidermis (incluida la ausencia desde estrato córneo hasta la membrana basal de la unión dermoepidérmica), evidencia de cambios reactivos (depósitos de fibrina y neutrófilos) y adelgazamiento, borramiento o hiperplasia reactiva de la epidermis circundante en ausencia de trauma o de un procedimiento quirúrgico reciente.^{31,33}

La ulceración subclasifica la T en “a” o “b”, dependiendo de su ausencia o presencia, respectivamente. La presencia de ulceración (“b”) confiere un peor pronóstico^{34,35} con una tasa de supervivencia específica similar a la de un paciente con un tumor primario no ulcerado en la siguiente categoría de grosor tumoral.³⁶

De forma diferencial, dentro de los melanomas T1, se clasifican T1a; no ulcerados y < 0,8 mm de grosor, y T1b todos los melanomas de 0,8 a 1,0 mm de grosor, independientemente del estado de ulceración, y los melanomas ulcerados de < 0,8 mm de grosor.

Los pacientes con estadificación clínica T1b N0 son incluidos en el estadio clínico IB. Por otro lado, los pacientes con melanoma patológico T1b N0 son incluidos en el estadio patológico IA. Esta agrupación de estadios refleja la mejor supervivencia de los pacientes que tienen melanoma T1b con ganglio centinela patológicamente negativo, en comparación con un grupo de pacientes con melanoma T1b que solo se estadificaron clínica y radiológicamente.³⁶

1.3.2.2 Enfermedad locorregional ganglionar y no ganglionar (N)

La N hace referencia a la afectación ganglionar locorregional y a la afectación regional no ganglionar. La enfermedad regional no ganglionar incluye las microsátelites, las satelitosis y las metástasis cutáneas y/o subcutáneas en tránsito. Se cree que todas representan metástasis que son consecuencia de la diseminación tumoral linfática o posiblemente angiotrópica.³⁷

Según el tipo de afectación la N se puede subclasificar en “a”, “b” o “c”.

- a) La BSGC permite la detección de metástasis ganglionares denominadas clínicamente ocultas, que se subclasifican como N “a”.

- b) Si las adenopatías se detectan mediante la exploración física o pruebas de imagen se consideran metástasis ganglionares clínicamente aparentes, subclasificadas como N “b”.
- c) Si hay microsátélites, satélites o metástasis en tránsito presentes, se asigna una subcategoría N "c" según el número de ganglios regionales afectos por el tumor, independientemente de si son clínicamente ocultos o detectados clínicamente: N1c, N2c o N3c si ninguno, uno, o dos o más ganglios regionales son patológicos, respectivamente.

El grupo “c” es el más heterogéneo en su definición y existen múltiples particularidades que dificultan su interpretación. En 1981, Day y colaboradores introdujeron por primera vez el término "microsátélites o satélites microscópicas" para representar un grupo de células de melanoma separadas del tumor primario por un estroma de colágeno o grasa subcutánea.³⁸ En ese entonces, se consideró que estas células eran una representación microscópica del potencial metastásico del tumor y, como tal, un posible marcador de la agresividad del tumor.³⁹ Sin embargo, no fue hasta la sexta edición de la AJCC en 2002, que se reclasificó a las microsátélites en el apartado N del sistema TNM ya que en la quinta edición de 1997 las satelitosis ≤ 2 cm del tumor primario, se consideraban pT4b.⁴⁰ Específicamente en la 6ª edición, a los pacientes con microsátélites se les asignó la categoría de estadificación patológica N2c y clínica IIIB, situándolos desde el punto de vista pronóstico junto a los pacientes con metástasis en tránsito y satelitosis detectadas clínicamente (macrosátélites).⁴¹ En la séptima edición de la AJCC, las microsátélites se definieron como cualquier nido discontinuo de células tumorales con un diámetro superior a 0.05 mm, claramente separadas del componente tumoral principal por una distancia de al menos 0.3 mm de dermis normal, manteniéndolas en la categoría N2c.⁴² En la vigente 8ª edición de la AJCC, las microsátélites, presentan una definición más específica como células tumorales adyacentes o en profundidad al melanoma primario, completamente discontinuas del tumor primario con un estroma no afecto, detectadas en el examen histológico y no clínicamente. Así mismo, no se determina un tamaño o distancia mínima desde el melanoma primario para definir las microsátélites.³¹ Las microsátélites se pueden observar en la biopsia diagnóstica del melanoma primario o en la muestra de la ampliación de márgenes.

Las satelitosis se definen como metástasis cutáneas y/o subcutáneas clínicamente evidentes que ocurren dentro de los 2 cm del melanoma primario.^{43,44}

Las metástasis en tránsito se definen como metástasis cutáneas y/o subcutáneas clínicamente evidentes que ocurren a 2 cm o más del melanoma primario en la región entre el tumor primario y el primer escalón de los ganglios linfáticos regionales.^{43,44}

La presencia de microsátélites según la 8ª edición de la AJCC, se considera de un pronóstico comparable al de los pacientes con satelitosis o metástasis en tránsito detectadas clínicamente.⁴⁵ Razón por la cual los pacientes son asignados a una subcategoría N “c” independientemente de si son clínicamente ocultas (microsátélites) o detectadas clínicamente (satelitosis o metástasis en tránsito). La decisión de incluir las microsátélites en esta misma categoría se ha basado principalmente en el entendimiento de que el desarrollo de microsátélites, satelitosis y metástasis en tránsito, así como metástasis ganglionares regionales son eventos biológicos continuos y pueden ser considerados como una misma entidad.^{31,36,46}

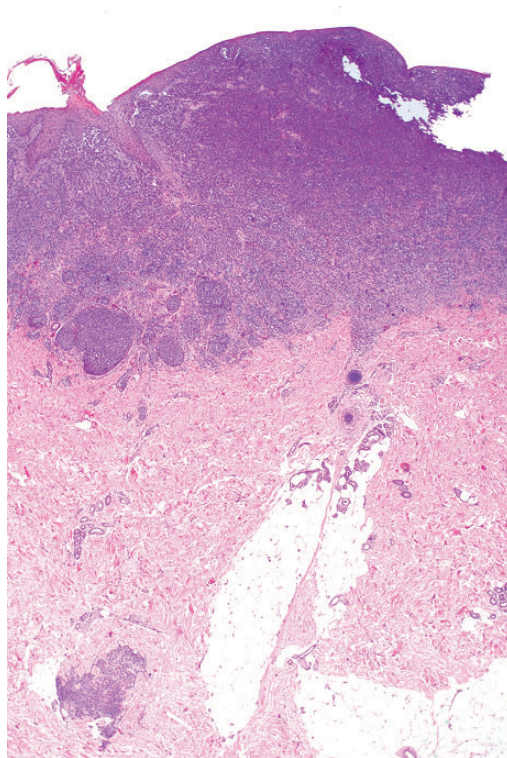


Figura 1.4: Imagen histológica de un paciente con diagnóstico de melanoma. Se puede observar una microsátélite de melanoma en dermis.

1.3.2.2 Metástasis (M)

La M se refiere a las metástasis en otros órganos y alteraciones analíticas en la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) como marcador indirecto del volumen tumoral.

Estadios pronósticos de la AJCC

Teniendo en cuenta las características del TNM mencionadas, la AJCC estratifica al melanoma en cinco estadios patológicos pronósticos: 0, I, II, III y IV.

Estadio 0: melanoma in-situ, limitado a la epidermis.

Estadio I: las células neoplásicas invaden las capas más superficiales de las dermis. Se divide en 2 subgrupos, IA o IB, en función del grosor del melanoma y de la presencia o ausencia de ulceración. No presenta diseminación locorregional o a distancia.

Estadio II: las células neoplásicas han invadido más profundamente las capas de la piel. Se divide en 3 subgrupos, A, B o C en función del grosor del melanoma y de la presencia o ausencia de ulceración. No presenta diseminación locorregional o a distancia.

Estadio III: pacientes con evidencia clínica o radiográfica de metástasis locorregionales, ya sea en los ganglios linfáticos regionales o satellitosis, metástasis en tránsito o microsátélites. El estadio III se divide en 4 subgrupos, A, B, C o D, según el grosor y ulceración del melanoma primario, el número de ganglios linfáticos afectados, y la presencia de microsátélites, satellitosis, metástasis en tránsito.

Estadio IV: existe compromiso a distancia en la piel, ganglios linfáticos o a otros órganos sólidos. Se divide en 4 subgrupos en función de la ubicación de las metástasis a distancia. M1a, diseminación piel, tejido celular subcutáneo, músculo, ganglios linfáticos a distancia; M1b, diseminación a pulmón con o sin metástasis de localización M1a; M1c diseminación a cualquier otro órgano excepto sistema nervioso central (SNC) y M1d metástasis al SNC. Así mismo, con la determinación de la LDH, se designa un cero (0) si la LDH no está elevada y un uno (1) si se encuentra elevada, para cada subcategoría de metástasis.

1.4. Componentes de la estadificación inicial

1.4.1. Anamnesis general

La anamnesis general adquiere una relevancia importante en el estudio y diagnóstico del melanoma, especialmente en la identificación de signos y/o síntomas compatibles con metástasis a distancia. Es importante poder integrar tanto la historia clínica del paciente como sus antecedentes familiares y la exposición a factores de riesgo. Así mismo, es primordial el

interrogatorio y exploración dirigida en cuanto a signos y síntomas como la presencia de adenopatías, dolor óseo y alteraciones neurológicas o respiratorias de reciente aparición. La identificación temprana de tales indicativos puede tener una importancia fundamental en la detección precoz de posibles metástasis a distancia, y, por consiguiente, orientar la selección de exámenes diagnósticos y la actitud terapéutica.

1.4.2. Examen físico

El examen físico completo al diagnóstico es importante para detectar posibles melanomas primarios sincrónicos,⁴⁷ satelitosis o metástasis en tránsito. Asimismo, es importante palpar cuidadosamente todas las áreas de los ganglios linfáticos, prestando especial atención a los ganglios linfáticos regionales.⁴⁸

1.4.3. Biomarcadores tumorales

Se han investigado varios biomarcadores tumorales para la estadificación de los pacientes con melanoma.

Lactato deshidrogenasa sérica

La glicólisis aeróbica, también conocida como el efecto Warburg es una de las vías propuestas para proporcionar la energía metabólica que requieren las células neoplásicas y así permitir una rápida proliferación y desarrollo de metástasis. La enzima LDH es esencial durante el efecto Warburg, catalizando la conversión reversible del piruvato en lactato.⁴⁹

En los pacientes con melanoma, la actividad de la enzima LDH adquiere una relevancia clínica significativa. Los niveles séricos elevados de LDH son un marcador importante de pronóstico y respuesta terapéutica en pacientes con melanoma. La presencia de niveles elevados de LDH se ha asociado con una mayor carga tumoral y una peor supervivencia.^{50,51} Esta relación entre los niveles de LDH y la evolución clínica del melanoma destaca su papel como indicador de carga tumoral y la respuesta del sistema inmunológico, lo que a su vez podría tener implicaciones en la toma de decisiones terapéuticas y en la evaluación de la eficacia de los tratamientos.⁴⁹ Por ejemplo, la elevación de LDH sérica es un factor pronóstico y predictivo relevante que se correlaciona con una menor supervivencia en pacientes con melanoma, tanto en el contexto de tratamiento con terapias dirigidas como con inmunoterapia.⁵²⁻⁵⁴

Proteína fijadora de calcio S100B

El grupo de proteínas S100 son proteínas multifuncionales con un papel regulador en una variedad de procesos celulares. Los niveles de la proteína S100B en concreto, se han estudiado en diversas enfermedades neurológicas, melanoma y otras neoplasias, así como enfermedades inflamatorias.⁵⁵

La determinación de la proteína S100B basal y en el seguimiento de los pacientes con melanoma es recomendado por algunas guías internacionales.^{56,57} Se han publicado estudios que sugieren que una elevación de la proteína S100B basal o un aumento durante el seguimiento se asocia con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y un peor pronóstico.⁵⁸⁻⁶⁰ Así mismo, se ha propuesto valorar los cambios mensuales de la proteína S100B, en lugar de determinar un valor positivo o negativo, lo que podría mejorar la sensibilidad de esta prueba.⁶¹

1.4.4. Pruebas de imagen para la estadificación clínica inicial de pacientes con melanoma

A lo largo de los años, se ha producido una continua evolución y perfeccionamiento en las pruebas de diagnóstico por imagen. Este avance tecnológico ha contribuido a la mejora de la capacidad para detectar metástasis a distancia, así como enfermedad locorregional, idealmente cuando presentan un bajo volumen tumoral y, en el mejor de los casos, cuando se manifiestan de manera asintomática.

De acuerdo con la clasificación de la AJCC 8ª edición, la estadificación del melanoma se basa predominantemente en la confirmación histológica de la presencia de enfermedad, con algunas excepciones. Por ejemplo, se recomienda que la mayoría de los pacientes con sospecha de melanoma en estadio IV deben someterse a una biopsia de al menos una localización de enfermedad metastásica para confirmarlo. Sin embargo, en la diseminación al SNC, las pruebas de imagen como la resonancia magnética (RNM) o tomografía axial computarizada (TAC) craneales, sugestivas de metástasis en el SNC, sin confirmación histológica, son aceptables para clasificar al paciente como M1d clínico, incluso si el paciente no tiene ninguna otra localización metastásica confirmada por biopsia.⁴⁶

La decisión de solicitar pruebas de imagen en cada paciente debe considerar un equilibrio entre los siguientes factores: la probabilidad de presentar metástasis clínicamente ocultas, la posibilidad de detectar las metástasis considerando las limitaciones de cada prueba de imagen,

el potencial de hallazgos falsos positivos, el costo y la posible morbilidad asociada a la realización de cada estudio.⁶² Así mismo, es importante determinar si identificar metástasis clínicamente ocultas mediante estudios de imagen cambiaría la actitud terapéutica. Con el desarrollo de la inmunoterapia y terapias dirigidas, la evidencia de los ensayos clínicos ha demostrado que los tratamientos sistémicos en el melanoma son más efectivos en pacientes con metástasis detectadas precozmente, asintomáticas y de bajo volumen.⁶³⁻⁶⁸ Por lo que en la era del tratamiento sistémico actual, la estadificación con técnicas de imagen que tengan la capacidad de detectar metástasis clínicamente ocultas, podría cambiar el abordaje del paciente y además podría tener implicaciones en el desarrollo de futuras guías clínicas.

Distintas pruebas de imagen se encuentran disponibles que permiten detectar enfermedad metastásica tras un diagnóstico de melanoma. Una estadificación basal precisa es crucial para garantizar que los pacientes reciban el tratamiento más adecuado y eficaz. Establecer la precisión diagnóstica de la ecografía locorregional, la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (PET-TAC) para la detección de metástasis ganglionares, a distancia, o ambas, es fundamental para comprender si estas pruebas deben solicitarse, en qué momento y en qué estadio de la AJCC.

1.4.3.1 Ecografía ganglionar locorregional

La ecografía es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva que utiliza ondas sonoras de alta frecuencia para producir imágenes de órganos, tejidos y estructuras corporales. Las sondas de ultrasonidos, denominadas transductores, producen ondas sonoras que tienen frecuencias superiores al umbral de audición humano (por encima de 20.000 Hz), aunque la mayoría de los transductores que se utilizan actualmente funcionan a frecuencias entre 2 y 10 millones de Hz (MHz). Cada uno de los distintos tejidos del cuerpo proporciona unas determinadas propiedades acústicas en virtud de lo cual la ecografía genera unas imágenes que representan a un órgano.⁶⁹

La ecografía se utiliza ampliamente en el campo de la medicina para diversos fines, entre ellos la estadificación y el seguimiento de pacientes con melanoma. Sin embargo, la utilización de la ecografía ganglionar locorregional en la estadificación basal del melanoma es heterogénea. En ocasiones se solicita de manera sistemática previo a la realización de la biopsia selectiva de

ganglio centinela, mientras que en otras lo indican en aquellos pacientes cuya exploración física es dudosa.⁷⁰

La ecografía ofrece varias ventajas que incluyen: la ausencia de radiación ionizante, no requiere utilización de contraste, es una técnica no invasiva e indolora, tiene una alta disponibilidad en la mayoría de los centros, la rapidez de interpretación, utilidad para la valoración de tejidos blandos, su bajo coste y portabilidad. Además esta técnica permite de forma mínimamente invasiva, la obtención de material para análisis de adenopatías sospechosas mediante la punción con aguja fina (BAAF) o gruesa, para poder determinar si hay afectación ganglionar.⁷¹

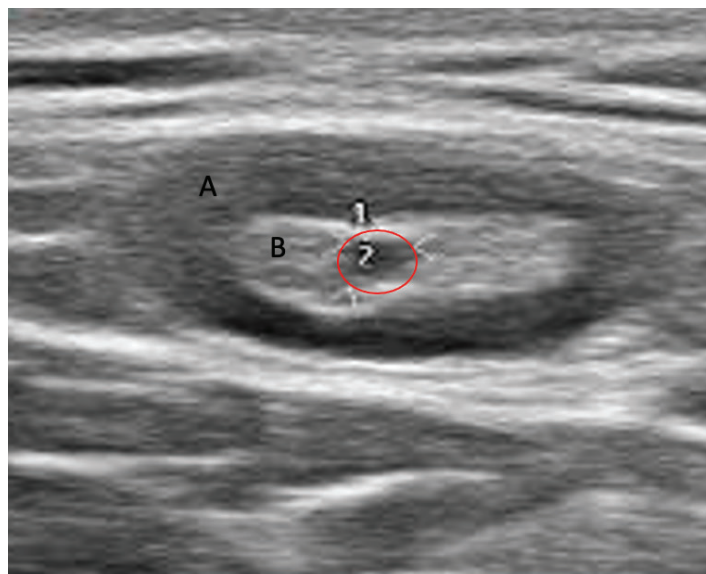


Figura 1.5: Imagen ecográfica de metástasis ganglionar de melanoma en un paciente asintomático. *Zona A:* área hipocogénica periférica correspondiente a la corteza ganglionar. *Zona B:* área hiperecogénica central correspondiente a médula ganglionar. *Círculo rojo:* imagen hipocogénica con dimensiones de 1.6 x 1.8 mm compatible con metástasis ganglionar de melanoma confirmada histológicamente.

Varios trabajos⁷²⁻⁷⁵ indican un mejor rendimiento de la ecografía sobre la exploración física en la detección de ganglios linfáticos patológicos con una mayor precisión cuando se combina con la BAAF.^{76,77} Por lo tanto, sería recomendable que los hallazgos anormales o sospechosos en la ecografía locorregional ganglionar puedan confirmarse histológicamente, siempre que sea posible. Sin embargo, a pesar de que existe la posibilidad de confirmar la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos clínica o radiológicamente sospechosos mediante la biopsia con aspiración con aguja fina o biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía,⁷⁸⁻⁸⁰ es importante señalar que la ecografía no debe ser considerada como una alternativa a la BSGC.

Este concepto se señala en guías como la de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).⁸¹

La principal ventaja de la ecografía con biopsia eco-dirigida previa a la BSGC es que hace innecesaria la realización de la BSGC en aquellos casos en los que se detectan metástasis mediante la biopsia eco-dirigida y permite que los pacientes puedan participar en ensayos de terapia neoadyuvante, o se realice una linfadenectomía terapéutica.^{82,83} Una de las potenciales limitaciones de la ecografía es la dependencia del operador, ya que su habilidad y experiencia desempeña un papel crucial en la precisión y sensibilidad de la ecografía para identificar adenopatías en pacientes con melanoma. Esto implica que las tasas de detección de adenopatías patológicas pueden variar significativamente entre distintos centros, especialmente en centros de referencia que cuentan con radiólogos expertos en el manejo de pacientes con melanoma. Por lo tanto, es esencial considerar este factor al evaluar los resultados de los estudios y al tomar decisiones clínicas basadas en los hallazgos de la ecografía.⁷⁰

1.4.3.2 Tomografía axial computarizada

La TAC es una técnica de diagnóstico por imagen que emplea rayos X que se emiten hacia el paciente desde una variedad de ángulos, y los detectores del escáner miden la diferencia entre los rayos X que absorbe el cuerpo y los que se transmiten a través del cuerpo. Mediante la adquisición de proyecciones desde diferentes ángulos y mediante un proceso de reconstrucción, los datos tridimensionales se pueden ver en un monitor bidimensional.⁸⁴

La tomografía puede ser especialmente útil en la estadificación y seguimiento del paciente afecto de melanoma, siendo su mayor relevancia en identificar metástasis a distancia y enfermedad ganglionar. Sin embargo, el uso del TAC en la estadificación de melanoma también ha sido objeto de controversia, debido al cuestionamiento de su precisión, coste y exposición a la radiación.⁸⁵ A pesar de que los niveles de radiación se consideran generalmente seguros, continúa existiendo un riesgo de exposición a la radiación ionizante. Esto puede ser especialmente preocupante para los pacientes que se someten a múltiples TAC a lo largo de su seguimiento, ya que los efectos acumulativos de la exposición a la radiación pueden aumentar el riesgo de cáncer u otros problemas de salud.⁸⁶ El riesgo estimado de cáncer a lo largo de la vida atribuible a un TAC de cuerpo completo anual durante 10 años se ha estimado en 0,9 % hombres y 1,3% para mujeres.⁸⁷ La tomografía computarizada de baja dosis reduce la radiación

en comparación con la tomografía computarizada convencional. La Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos definió las dosis bajas de radiación como aquellas de hasta ~100 milisieverts (mSv).⁸⁶ Una única tomografía computarizada convencional varía de 2 a 20 mSv, con una dosis promedio de 10 mSv por cada TAC abdomino-pélvico, y 2 mSv por cada TAC de cabeza.⁸⁸ Así mismo, se han introducido nuevas técnicas de TAC con dosis ultra bajas de radiación, emitiendo dosis en sub-milisieverts en los cuales un TAC de tórax equivaldría a la dosis de radiación de dos radiografías de tórax.⁸⁹

Al realizar pruebas de imagen, también debe considerarse el hallazgo de anomalías incidentales que pueden identificarse en el diagnóstico por imagen y que no afectan a la salud pero requieren una evaluación adicional (por ejemplo otros procedimientos de diagnóstico por imagen o intervencionistas) que pueden dar lugar a costes asociados adicionales, complicaciones y ansiedad del paciente.⁹⁰



Figura 1.6: Imagen axial de tomografía computarizada con contraste endovenoso en un paciente con diagnóstico de melanoma donde se observan metástasis en ambos lóbulos hepáticos.

1.4.3.3 Tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada

La tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (PET-TAC) son dos técnicas de diagnóstico por imagen muy utilizadas. Una de las principales ventajas del PET-TAC en el melanoma es su capacidad para detectar células neoplásicas en una fase temprana.

En el PET se utilizan trazadores débilmente radiactivos que se inyectan en el cuerpo y son atraídos por las células neoplásicas. El radiotrazador más frecuentemente utilizado es la F-18 fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG), una molécula similar a la glucosa. Estos trazadores emiten energía que puede ser detectada por el PET, produciendo imágenes detalladas de las células metabólicamente activas. Por su parte, el TAC ayuda a mejorar la calidad de la imagen y a localizar con mayor precisión las zonas que utilizan más FDG. Cuando se combinan, las exploraciones el PET-TAC pueden proporcionar una visión detallada tanto de las células neoplásicas como del tejido circundante, lo que facilita la identificación y el diagnóstico del melanoma en sus fases iniciales.⁹¹

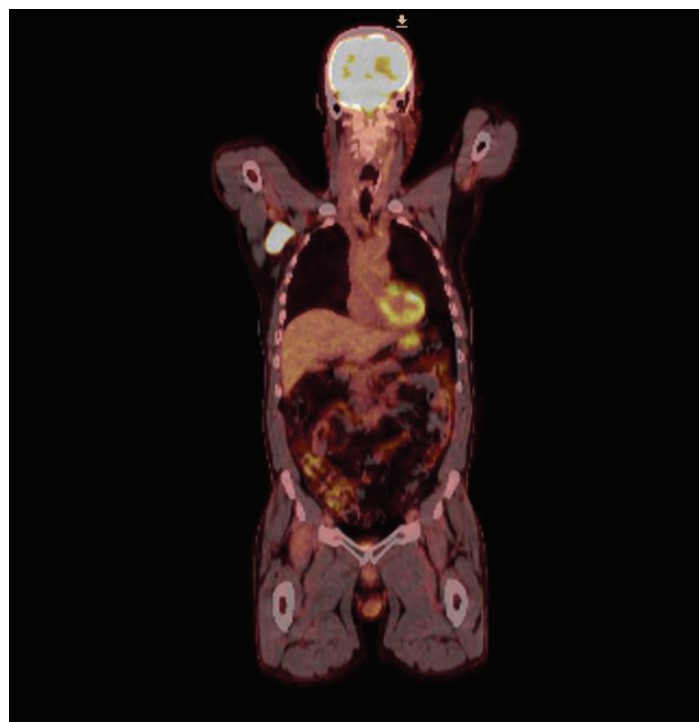


Figura 1.7: Imágenes fusionadas de PET-TAC en cortes coronales en un paciente con diagnóstico de melanoma, donde se observa una captación en región axilar derecha con valor de captación estandarizado (SUV) de 15,7 compatible con metástasis de melanoma.

De forma similar al TAC, en la realización del PET-TAC también preocupa la exposición a radiación ionizante. El riesgo estimado de cáncer a lo largo de la vida atribuible a un PET-TAC anual durante 10 años se ha estimado en 1,6 % para hombres y 1,9% para mujeres, respectivamente.⁸⁷

Una de las limitaciones más relevantes del PET-TAC en la valoración de melanoma, es la detección de metástasis a distancia a nivel cerebral.⁹² La alta captación fisiológica del cerebro

dificulta la detección, y el uso del TAC sin contraste para la corrección de la atenuación aporta poco. El PET-TAC puede detectar metástasis cerebrales normalmente mayores de 2 centímetros,⁹³ convirtiendo a la resonancia magnética en el estudio ideal en la sospecha de metástasis cerebrales tempranas.⁹⁴

1.4.3.4 Resonancia magnética nuclear cerebral

La resonancia magnética es una modalidad de imagen que no utiliza radiación ionizante y es útil para visualizar la estructura y función del cerebro. En la RNM se crea un campo magnético que alinea los protones de los átomos de hidrógeno en los tejidos del cuerpo. Al aplicar pulsos de radiofrecuencia al paciente, los protones absorben energía y entran en un estado excitado. Cuando los pulsos se detienen, los protones liberan esta energía en forma de ondas de radio, que son detectadas por receptores que permiten reconstruir imágenes detalladas del cerebro. Diferentes tipos de secuencias de RNM pueden ser utilizadas para resaltar aspectos específicos de la anatomía o función cerebral. Por ejemplo, las imágenes ponderadas en T1 ofrecen un mayor detalle anatómico, mientras que las imágenes ponderadas en T2 son sensibles a cambios en el contenido de agua de los tejidos y pueden ayudar a identificar anomalías como edema o inflamación. Sin embargo, también existen algunas limitaciones relacionadas con la RNM. Las exploraciones pueden ser prolongadas, los pacientes deben permanecer inmóviles durante la exploración para evitar artefactos por movimiento, lo que puede afectar la calidad de la imagen y los pacientes con claustrofobia pueden no ser candidatos adecuados para la RNM.

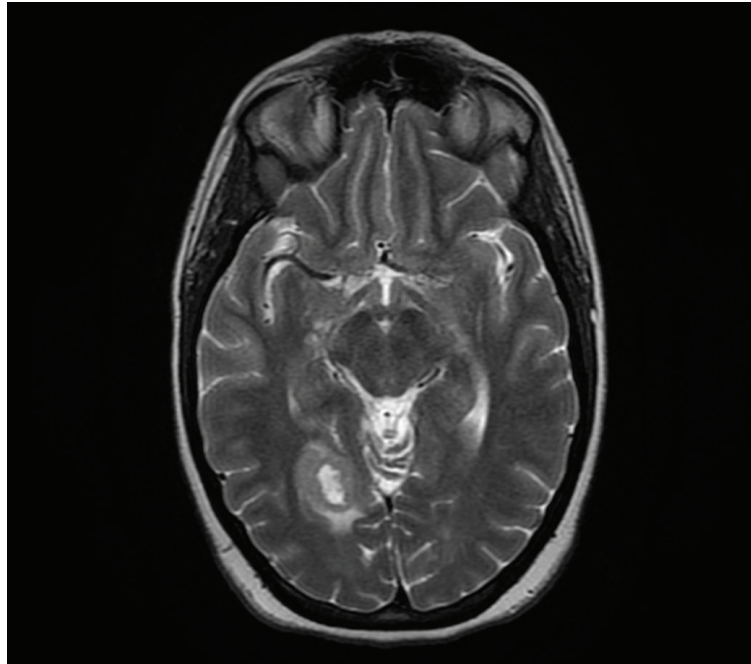


Figura 1.8: Resonancia magnética cerebral en paciente con diagnóstico de melanoma. Lesión en región occipital derecha con edema perilesional y centro necrótico compatible con metástasis cerebral de melanoma.

La presentación de metástasis cerebrales como primer lugar de diseminación de melanoma es infrecuente (0% a 1,1%).^{95,96} La mayoría de las guías internacionales recomiendan el cribado de metástasis cerebrales en pacientes en estadio IV, sin embargo no hay un consenso de cribado de metástasis cerebrales en estadios menores.^{57,81,97} La NCCN⁸¹ y la European Society for Medical Oncology (ESMO)⁵⁷ afirman que el cribado con resonancia magnética cerebral en pacientes con melanoma en estadio IIB y superior es opcional, mientras que la reciente guía basada en el consenso interdisciplinar europea de 2022 recomienda el cribado en todos los pacientes con melanoma en estadio III y IV.⁴⁸ El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda el cribado en el estadio IV, pero no se especifica en los estadios inferiores.⁹⁷

1.5. Limitaciones de las clasificaciones en la estadificación inicial

Existen ciertas limitaciones en las clasificaciones de la estadificación inicial derivadas de la propia biología tumoral, la heterogeneidad en la práctica o guías clínicas divergentes, así como por la búsqueda constante de una mayor precisión pronóstica y estrategias terapéuticas optimizadas.

A pesar del papel demostrado de la biopsia selectiva del ganglio centinela como predictor fiable de la afectación ganglionar y del pronóstico global de la enfermedad, su indicación cada vez comporta mayores interrogantes. La aprobación de terapias adyuvantes en pacientes sin afectación ganglionar, desde estadios IIB y IIC, así como el prometedor papel de la neoadyuvancia en melanomas de alto riesgo gruesos abre un debate sobre la indicación de BSGC en melanomas de alto riesgo (a partir de IIB). Por otro lado, su realización en pacientes con melanomas T1b de Breslow menor a 1 mm, con baja probabilidad de metástasis ganglionares, también plantea dudas y se han de tener en cuenta otros factores de riesgo. Más allá de la discusión de su valor pronóstico, los detractores argumentan que el uso de la BSGC es un procedimiento invasivo que no implicaría diferencia en el abordaje y seguimiento de estos pacientes, sin embargo los defensores subrayan su potencial curativo al identificar y extirpar metástasis clínicamente ocultas que pudieran influir en la evolución y pronóstico de un porcentaje de pacientes que no recaerán.

Por otro lado, actualmente no existe un consenso unánime sobre la estrategia óptima de estadificación, cuáles serían las pruebas de imagen que deben solicitarse o incluso si es realmente necesario realizarlas.⁹⁸ Los protocolos de estadificación actual, están sujetos a una amplia variación ya sea geográfica por la variedad de guías internacionales publicadas,^{56,81,99–103} o incluso entre distintas especialidades. Esta variación es más evidente, en lo que respecta a la recomendación de pruebas de imagen a realizar y en qué estadios clínicos deben realizarse.

Otro aspecto es la delimitación de las clasificaciones en subestadios en el marco del sistema de estadificación de la AJCC. La determinación de pacientes con alto riesgo de recidiva es importante para determinar el seguimiento y el acceso a tratamientos como la inmunoterapia que han demostrado aumentar la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, a medida que avanza el conocimiento de factores pronósticos y acceso a nuevos tratamientos, la discriminación entre distintas subcategorías se torna progresivamente intrincada. Esta complejidad suscita interrogantes respecto a la utilidad clínica de estas divisiones más minuciosas, dado que podrían no correlacionarse de manera uniforme con diferencias significativas en el pronóstico ni orientar las decisiones terapéuticas. Por ejemplo, en principio a mayor estadio tumoral, el pronóstico de la enfermedad se asumiría que es peor, sin embargo, grupos considerados de alto riesgo como el IIIA o IIIB tienen curvas de supervivencia superponibles a los estadios IIA, IIB y IIC, que en algunas guías no son considerados de alto riesgo (figura 1.9)³⁶

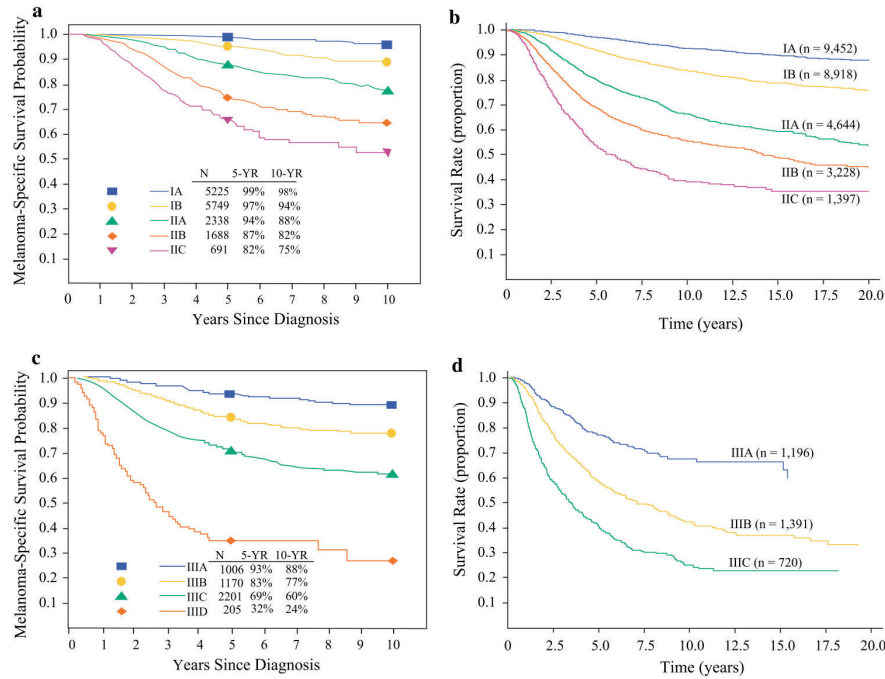


Figura 1.9: Curvas de supervivencia de la 8ª y 7ª edición de los estadios I, II y III de la AJCC. a. Estadios I y II 8ª edición. b Estadios I y II 7ª edición c Estadio III 8ª edición d Estadio III 7ª edición.⁴²

En los últimos años, la introducción de la inmunoterapia y las terapias dirigidas han originado nuevas complejidades en la estadificación y el tratamiento de los pacientes con melanoma. A medida que las nuevas terapias cuestionan las nociones tradicionales en cuanto a progresión de la enfermedad, emergen debates en torno a su integración en la estadificación actual y el consiguiente impacto en el manejo clínico de los pacientes. Para ser útil, cualquier sistema de estadificación debe ser clínicamente relevante, reflejar la práctica contemporánea e irse perfeccionando a medida que nuestra comprensión de la enfermedad se desarrolla.

La optimización de protocolos de estadificación basal en pacientes diagnosticados de melanoma es esencial para seleccionar correctamente aquellos que podrían beneficiarse de tratamiento adyuvante con un impacto en las tasas de recaída y/o de muerte por melanoma, facilitar la estandarización de protocolos de seguimiento acorde al pronóstico de la enfermedad, reportar información pronóstica en registros de cáncer cutáneo y finalmente mejorar el diseño, realización y análisis de ensayos clínicos.³⁶

Hipótesis

2. Hipótesis

1. Definir la prevalencia de metástasis a distancia en el momento de la estadificación inicial de pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo de riesgo intermedio-alto es fundamental para determinar el enfoque más adecuado en el proceso de estadificación de estos pacientes.
2. Optimizar los protocolos de pruebas de imagen en la estadificación inicial de los pacientes con melanoma cutáneo, permitiría detectar metástasis subclínicas en el momento del diagnóstico modificando decisiones terapéuticas que mejoren la supervivencia de los pacientes, y optimizando recursos hospitalarios.
3. La existencia de microsatélites en el tumor primario podría representar un factor pronóstico independiente en los pacientes con melanoma, que influya en el periodo libre de enfermedad así como en la supervivencia global y específica por melanoma.
4. El melanoma con afectación locorregional de debut (estadio III) podría tener un comportamiento diferente dependiendo de si existe afectación únicamente ganglionar, ganglionar y cutánea microscópica, o únicamente cutánea.

Objetivos

3. Objetivos

1. Evaluar la precisión diagnóstica de las pruebas de imagen utilizadas en el protocolo de estadificación inicial de pacientes con melanoma cutáneo de riesgo intermedio a alto.
2. Definir los estudios de imagen óptimos a realizar en el momento de la estadificación inicial en los pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo según su estadio tumoral.
3. Identificar los casos que debutan con microsatélites en el melanoma primario y comparar las características basales de los pacientes según la presencia o ausencia de microsatélites.
4. Analizar la supervivencia global, la supervivencia específica por melanoma y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con melanoma, mediante la comparación de pacientes con y sin microsatélites.
5. Evaluar el impacto específico de las microsatélites en las diferentes subcategorías del estadio III de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y comparando la octava y séptima edición de dicha clasificación.
6. Analizar el valor de la biopsia selectiva de ganglio centinela en pacientes con microsatélites en el tumor primario.

Material

Métodos y

Resultados

4. Material, Métodos y Resultados

4.1. Artículo 1

Diagnostic accuracy of imaging studies for initial staging of T2b to T4b melanoma patients: A crosssectional study

Constanza Riquelme-Mc Loughlin, Sebastian Podlipnik, Xavier Bosch-Amate, José Riera-Monroig, Alicia Barreiro, Natalia Espinosa, David Moreno-Ramirez, Priscila Giavedoni, Ramon Vilana, Marcelo Sanchez, MD, Sergi Vidal-Sicart, Cristina Carrera, Josep Malvehy, Susana Puig

Journal of the American Academy of Dermatology. 2019 Dec;81(6):1330-1338

Factor de Impacto: 8,277

4.1.1. Resumen del artículo 1

Se han estudiado varias pruebas complementarias para la estadificación inicial de los pacientes con melanoma. Sin embargo, tanto las guías internacionales como los estudios reportados en la literatura difieren en cuáles son los estudios de imagen óptimos a realizar al diagnóstico. Actualmente con el desarrollo de la inmunoterapia y las terapias dirigidas, los tratamientos sistémicos son más eficaces en pacientes con metástasis detectadas de forma temprana, cuando son asintomáticas y de bajo volumen. Por lo que la detección temprana de metástasis asintomáticas podría eventualmente mejorar el pronóstico de los pacientes.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la precisión diagnóstica de los estudios de imagen siguiendo un protocolo de estadificación inicial en pacientes con melanoma de riesgo intermedio-alto según su estadio tumoral, que incluyó la realización de ecografía ganglionar locorregional, TAC toracoabdominal, PET-TAC y RNM craneal.

Durante el periodo de enero 2011 a abril 2017 se incluyeron 308 pacientes en estadio clínico T2b a T4b de la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2009, sin evidencia de metástasis. Se detectaron 16,6% de metástasis a distancia y 5,8% resultados falsos

positivo, de manera global. La ecografía de ganglios linfáticos locorregional tuvo una tasa de detección de metástasis (MDR) de 12,8%, tasa de falsos positivos de 0,8% y una precisión de 96,0%. La tomografía computarizada y el PET-TAC tuvieron tasas de detección más altas en pacientes en estadio T4b: MDR 13,3%; tasa de falsos positivos de 8,9% y precisión de 91,1% y MDR 6,9%, tasa de falsos positivos 0% y precisión de 93,1% respectivamente. La resonancia magnética cerebral tuvo una MDR de 2,0% en pacientes T4b.

En conclusión, esta publicación propone que la realización de pruebas de imagen en la estadificación inicial de pacientes con melanoma de riesgo intermedio-alto permite detectar metástasis de forma asintomática y se recomienda la realización de distintas pruebas de imagen dependiendo de la estadificación tumoral.

Diagnostic accuracy of imaging studies for initial staging of T2b to T4b melanoma patients: A cross-sectional study



Constanza Riquelme-Mc Loughlin, MD,^a Sebastian Podlipnik, MD,^{a,b} Xavier Bosch-Amate, MD,^a José Riera-Monroig, MD,^a Alicia Barreiro, MD,^{a,b} Natalia Espinosa, MD,^{a,b} David Moreno-Ramírez, MD, PhD,^a Priscila Giavedoni, MD,^a Ramon Vilana, MD,^{b,c} Marcelo Sánchez, MD,^c Sergi Vidal-Sicart, MD, PhD,^{b,d} Cristina Carrera, MD, PhD,^{a,b,e} Josep Malvehy, MD, PhD,^{a,b,e} and Susana Puig, MD, PhD^{a,b,e}
Barcelona, Spain

Background: There is no consensus on the imaging tests that should be performed at the initial staging of melanoma patients.

Objective: To evaluate the diagnostic accuracy of 4 imaging studies for the initial staging of melanoma patients.

Methods: Cross-sectional study with prospectively collected data, from January 2011 to April 2017, including patients with clinical stage T2b to T4b according to 2009 American Joint Committee on Cancer, without evidence of metastasis.

Results: Initial staging of 308 patients detected 16.6% of metastases and 5.8% false-positive results, overall. Regional lymph node ultrasonography showed a metastasis detection rate (MDR) of 12.8%, false-positive rate of 0.8%, and accuracy of 96.0%. Computed tomography (CT) and positron emission tomography-CT had the highest detection rates at stage T4b: MDR, 13.3%; false-positive rate, 8.9%; accuracy, 91.1%; and MDR, 6.9%; false-positive rate, 0%; and accuracy, 93.1%, respectively. Brain magnetic resonance imaging showed a MDR of 2.0% in T4b.

Limitations: Single-center study.

Conclusion: Performing ultrasound scans for assessing lymph node metastasis in patients with American Joint Committee on Cancer T2b stage and above is advisable. In patients with stage T4b, CT or positron

From the Dermatology Department, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona^a; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS)^b; the Radiology,^c and Nuclear Medicine^d Departments, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona; and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III.^e
Drs Riquelme-Mc Loughlin and Podlipnik contributed equally to this article.

Funding sources: The study in the Melanoma Unit, Hospital Clínic, Barcelona, was partly supported by grants from Fondo de Investigaciones Sanitarias PI 12/00840, PI 15/00956, and PI 15/00716 Spain; by the Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras of the Instituto de Salud Carlos III, Spain, cofunded by "Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Unión Europea, Una manera de hacer Europa"; by the Agency for Management of University and Research Grants (AGAUR) 2014_SGR_603 and 2017_SGR_1134 of the Catalan Government, Spain; by a grant from "Fundació La Marató de TV3, 201331-30," Catalonia, Spain; by the European Commission under the 6th Framework Programme, Contract No. LSHC-CT-2006-018702 (GenoMEL); by Centres de Recerca de Catalunya (CERCA) Programme/Generalitat de Catalunya; by a

research grant from "Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer" GCB15152978SOEN, Spain; and by a grant from the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) (PPRC-2017/19). The sponsors had no role in the design and conduct of the study; in the collection, analysis, and interpretation of data; or in the preparation, review, approval of the manuscript, or in the decision to submit the manuscript for publication.

Conflicts of interest: None disclosed.

Accepted for publication May 30, 2019.

Reprints not available from the authors.

Correspondence to: Susana Puig, MD, PhD, Melanoma Unit, Dermatology Department, Hospital Clínic Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: susipuig@gmail.com, spuig@clinic.cat.

Published online June 1, 2019.

0190-9622/\$36.00

© 2019 Published by Elsevier on behalf of the American Academy of Dermatology, Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.076>

emission tomography-CT are suitable for the detection of metastasis. Brain magnetic resonance imaging at T4b deserves further discussion, considering the ultimate clinical benefit in management and therapeutic options for asymptomatic patients. (J Am Acad Dermatol 2019;81:1330-8.)

Key words: clinical decision making; computed tomography; diagnostic tests; magnetic resonance imaging; melanoma; metastasis; positron emission tomography; prognosis; staging; ultrasonography.

Malignant melanoma denotes an important public health problem, particularly in terms of potential years of life lost, because it represents one of the most frequent forms of cancer in young adults.¹ Several complementary tests have been studied for both the initial staging and the follow-up of patients with high-risk melanoma. The staging assessment can include or combine imaging studies such as computed tomography (CT), regional lymph node ultrasound imaging, positron emission tomography-computed tomography (PET-CT), brain magnetic resonance imaging (MRI), scintigraphy, and total-body MRI, among others.^{2,3} However, there is no current consensus on the optimal initial staging strategy, which staging procedures should be routinely performed, or whether they should be performed at all.⁴ Different international guidelines for the surveillance and management of melanoma patients have been proposed, and most of them differ in the basal imaging studies that should be performed in these patients.⁵⁻¹¹

The decision to perform imaging tests should consider the probability of clinically occult metastases being present, the likelihood of detecting the metastases given the limitations of each imaging test, the potential for false-positive findings, and the cost and morbidity of the study.¹² It is important to determine whether identifying clinically occult metastases by performing imaging studies would change the management plan. Presymptomatic detection of distant metastasis has not yet demonstrated improvement of patient prognosis. However, with the development of immunotherapy and targeted therapies, evidence from clinical trials shows that systemic treatments in melanoma are more effective in patients with earlier, asymptomatic, low-volume metastasis.¹³⁻¹⁸ Therefore, staging and follow-up with imaging techniques could have implications in the development of future clinical guidelines.

This study evaluated the diagnostic accuracy of regional lymph node ultrasound imaging, CT, PET-

CAPSULE SUMMARY

- There is no consensus on the optimal initial staging protocol in patients diagnosed with high-risk melanoma.
- Initial staging detected metastases in 16.6% patients with stage T2b to T4b. This information may assist in the development of optimal staging protocols.

CT, and brain MRI used in the initial staging of patients with intermediate- to high-risk melanoma according to Breslow depth.

METHODS

Study design

This was a cross-sectional study of patients treated at the Hospital Clinic of Barcelona, Spain, from January 2011 to April 2017. The basal demographic characteristics, clinical and histopathologic features, recurrence time, and site were prospectively recorded. This registry mainly includes patients of Mediterranean origin living in the Catalonia region. The Hospital Clinic of Barcelona Clinical Research Ethics Committee approved the study and research protocol. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. This study was performed following the 2015 Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies (STARD) guidelines.¹⁹

Patients

All patients who were diagnosed with an invasive primary melanoma were staged according to the 2009 American Joint Committee of Cancer classification. Patients eligible for inclusion were those with a diagnosis of melanoma with >pT2a (Breslow depth >2 mm, regardless of ulceration, or >1 mm with an ulcerated primary tumor) without clinical evidence of metastasis after a complete physical examination. In sentinel lymph node biopsy candidate patients, basal imaging studies were performed mainly before the procedure. Only imaging studies performed within the first 4 months after the primary melanoma diagnosis were included in the statistical analysis. Exclusion criteria included patients who presented with palpable lymph nodes or clinically evident metastasis before the imaging studies were performed. T1 and T2a subgroups were excluded because imaging studies for initial staging in these patients were not routinely requested.

Abbreviations used:

| | |
|---------|--|
| CT: | computed tomography |
| FPR: | false-positive rate |
| MRI: | magnetic resonance imaging |
| MDR: | metastasis detection rate |
| PET-CT: | positron emission tomography-computed tomography |
| PPV: | positive predictive value |

Staging protocol

Imaging studies (regional lymph node ultrasound imaging, CT, PET-CT, and brain MRI) were requested according to the standardized protocol of our center (Table I). Ultrasound imaging was performed in patients with T2b and T3a tumors, whereas the rest of the imaging tests were indicated beyond T3b. The patient's clinical history and results of other imaging tests were available to the radiologists and nuclear medicine physicians.

Ultrasound imaging was performed before lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy. The regional lymph node areas that were explored according to protocol were the ipsilateral axillary group for upper limb melanoma, ipsilateral inguinal group for lower limb melanoma, bilateral neck and supraclavicular groups for head and neck melanoma, and bilateral axillary and inguinal groups for trunk melanoma. Total-body CT scans were performed of the chest, abdomen, and pelvis. Whole body PET-CT scans were performed using a hybrid PET-CT system (Biograph; Siemen, Erlangen, Germany) equipped with an ECAT EXACT HR+ BGO PET scanner and point spread function algorithms with low-resolution CT without contrast.

Analysis

Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value, likelihood ratio, true-positive rate or metastasis detection rate (MDR), false-positive rate (FPR), and accuracy were calculated for each of the 4 imaging index tests. The MDR and diagnostic accuracy measures for CT and PET-CT were calculated excluding lymph node metastases and only considering distant metastases. The study excluded patients with missing data for the reference standard tests. To handle the missing tests in stage T3b patients and above, we evaluated the patterns of missingness of the independent variables of these patients. If the studies were missing completely at random or missing at random (MAR), a pairwise deletion analysis was performed.

For each index test, the definitions of false-negative, false-positive, true-positive, and true-negative results are included in Table II. Imaging

Table I. Standardized staging protocol from our center

| Protocol | T1a-T2a | T2b-T3a | T3b-T4a | T4b |
|------------------|---------|---------|---------|-----|
| Serum biomarkers | + | + | + | + |
| Ultrasonography | | + | + | + |
| CT* | | | + | + |
| PET-CT* | | | + | + |
| Brain MRI | | | + | + |

CT, Computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; PET-CT, positron emission tomography computed tomography.

*CT or PET-CT was performed, depending on availability.

studies that were "indeterminate" by the radiologist or nuclear medicine physician were not contemplated as positive studies. By contrast, imaging reports informed as "suspicious for" or "consistent with" metastatic melanoma were considered positive imaging studies.

RESULTS

The study included 308 patients. Figure 1 shows a flowchart of patients throughout the study. Baseline characteristics of the patients are reported in Table III. Participants were a median age of 63 years (interquartile range, 49-74 years), with a male predominance (55.5%). Mean Breslow index was 4.8 mm (standard deviation, 3.4 mm), and ulceration was present in 202 tumors (65.6%). The primary melanoma was most frequently located on the trunk (39.3%), and the most frequent histologic subtype was superficial spreading (37.3%). Globally, initial staging detected metastases in 16.6% of the patients, and an FPR of 5.8% was observed. Table IV reports MDR, FPR, sensitivity, specificity, PPV, negative predictive value, likelihood ratio, and accuracy of the tests performed at each clinical staging.

Lymph node ultrasound imaging was performed in 250 patients. Metastases were detected in 6.3% of T2b to T3a, in 5.8% of T3b to T4a, and in 30.4% of T4b. An overall global MDR of 12.8%, FPR of 0.8%, and accuracy of 96.0% was identified. For ultrasound imaging at stages T3b to T4b for the detection of regional lymph nodes, 58 ultrasound studies were missing. We observed that values were missing completely at random from our data set; therefore, those patients were excluded from the analysis.

CT was performed in 95 patients. Distant metastases were detected in 4.0% of T3b to T4a and in 13.3% of T4b. An overall global MDR of 8.4%, FPR of 11.6%, and accuracy of 88.4% was identified. PET-CT was performed in 61 patients. Distant metastases were detected in 3.1% of T3b to T4a and in 6.9% of T4b. An overall MDR of 4.9%, FPR of 3.3%, and accuracy of 93.4% was identified. In addition, for

Table II. Definition of true positive, false positive, true negative, and false negative for each index test

| Index test | True positive | False positive | True negative | False negative |
|------------|--|---|--|--|
| US | US suggesting abnormal lymph nodes or in transit or satellitosis, confirmed by pathology (fine-needle aspiration biopsy, Tru-Cut,* open biopsy, SLNB) or clinical follow-up. | US suggesting abnormal lymph nodes or in transit or satellitosis but disproved by pathology (fine-needle aspiration biopsy, Tru-Cut, open biopsy, SLNB) or follow-up within 4 months. | US with no signs of abnormal lymph nodes or in transit or satellitosis, who remained without recurrence detected by any method within the first 4 months of follow-up. | US with no signs of abnormal lymph nodes or in transit or satellitosis, with later detection by other imaging study or clinical follow-up with histopathologic confirmation within 4 months. |
| CT | CT suggesting distant metastases, confirmed by another imaging study, pathology, or clinical follow-up. | CT suggesting distant metastases, but disproved by pathology, another imaging study, or clinical/same imaging follow-up within 4 months. | CT with no signs of distant metastases, which remained without recurrence detected by any method within the first 4 months of follow-up. | CT with no signs of distant metastases, with later detection by imaging study or clinical follow-up with histopathologic confirmation, within 4 months of follow-up. |
| PET-CT | PET-CT scan suggesting distant metastases, confirmed by another imaging study, pathology, or clinical follow-up. | PET-CT scan suggesting distant metastases, but disproved by pathology or another imaging study or clinical follow-up within 4 months. | PET-CT scan with no signs of distant metastases, which remained without recurrence detected by any method within the first 4 months of follow-up. | PET-CT scan with no signs suggesting distant metastases, with later detection by imaging study or clinical follow-up with histopathologic confirmation within 4 months. |
| Brain MRI | MRI suggesting brain metastases confirmed during follow-up. | MRI suggesting brain metastases but disproved by follow-up within 4 months. | MRI with no signs of brain metastases, which remained without recurrence detected by any method within the first 4 months of follow-up. | MRI with no signs suggesting brain metastases, with later detection by imaging study or at clinical follow-up within 4 months. |

CT, Computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; PET-CT, positron emission tomography computed tomography; SLNB, sentinel lymph node biopsy; US, ultrasound.

*Merit Medical, South Jordan, Utah.

PET-CT and CT in stages T3b to T4b for the detection of distant metastasis, 66 tests were missing. We performed the same analysis for missingness, and the data were missing completely at random. We executed the same criteria as for ultrasound imaging.

Brain MRI was performed in 95 patients. Distant metastases were detected in only 1 patient (2.0%) at stage T4b. An overall MDR of 1.1%, FPR of 2.1%, and accuracy of 97.9% was identified.

No significant adverse events occurred as a result of the imaging tests performed.

DISCUSSION

Some authors have suggested that preoperative imaging studies are associated with substantial costs and slight benefit in most patients with melanoma,

arguing that the detection rate of metastatic disease with preoperative imaging has been reported to be lower than the rate of false positivity.^{12,20} In our study, the MDR was higher than the FPR for all stages when performing an ultrasound scan for locoregional lymph node metastases. When analyzing the other imaging tests, the global MDR was lower than the FPR for CT (MDR, 8.4%; FPR, 11.6%), and similar for PET-CT (MDR, 4.9%; FPR, 3.3%) and brain MRI (MDR, 1.1%; FPR, 2.1%). However, when we further analyzed this by stages, the MDR was higher than the FPR for CT, brain MRI, and PET-CT in stage T4b, suggesting that although globally the MDR and FPR are similar to those reported in the literature, the performance of CT, PET-CT, and MRI on the subgroup of T4b patients is adequate.

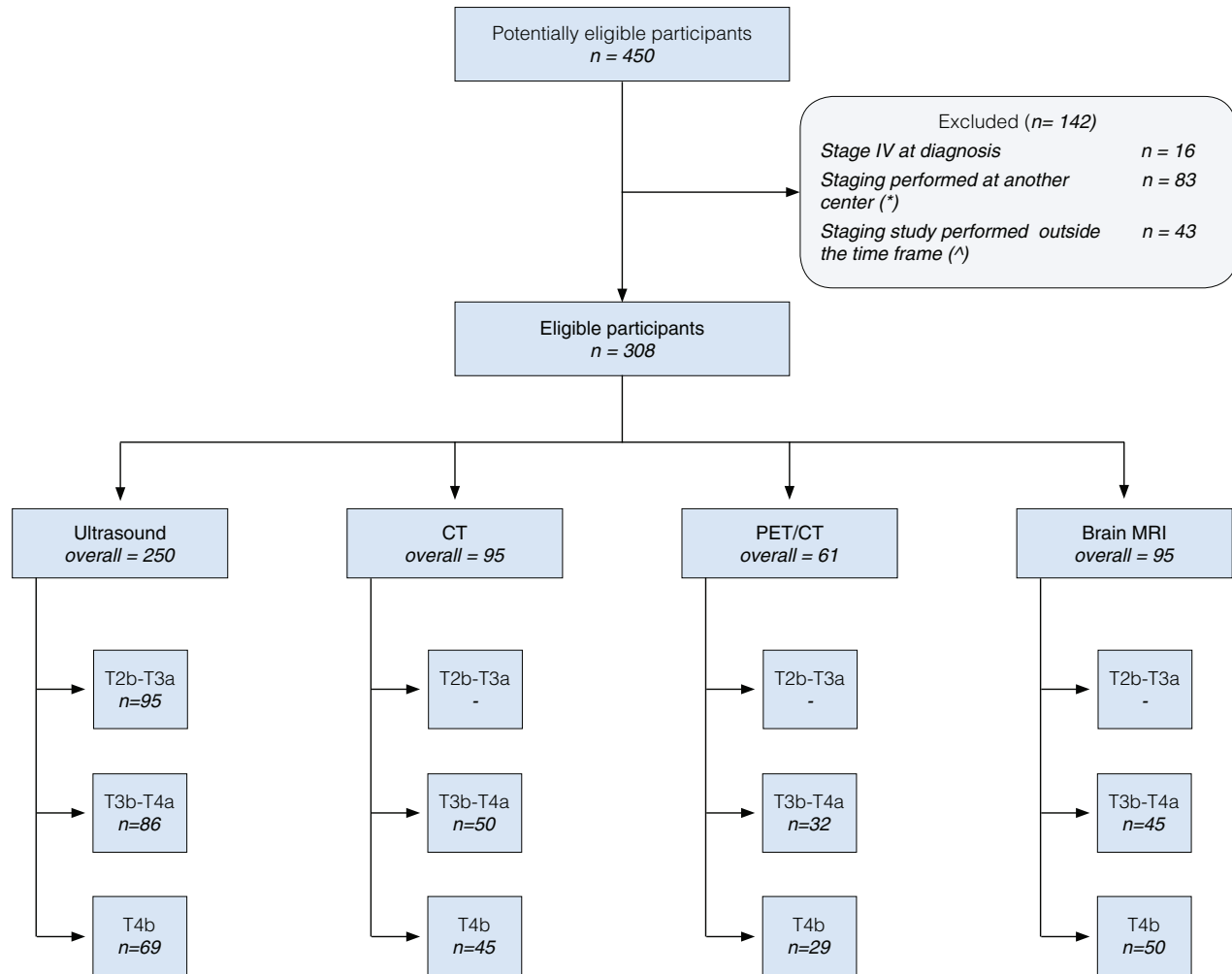


Fig 1. Flowchart of eligible patients. *Where images were not available. ^Time frame of 4 months since the diagnosis of the primary melanoma. *CT*, Computed tomography; *MRI*, magnetic resonance imaging; *PET-CT*, positron emission tomography-computed tomography.

Ultrasound imaging

The value of preoperative ultrasound imaging in different series has been contradictory. Several reports²¹⁻²⁴ have shown the better performance of ultrasound imaging over physical examination in the detection of pathologic lymph nodes, with a higher accuracy when combined with fine-needle aspiration biopsy.^{25,26} In addition, a meta-analysis found ultrasound imaging was superior to CT, PET, and PET-CT in the assessment of lymph node metastasis.²⁷

In our study, the MDR was higher than the FPR, and specificity and accuracy were above 95% in all stages. Bearing in mind that all of our ultrasound studies were performed before lymphoscintigraphy, our results are similar to or higher than other series. Voit et al²⁸ included 127 patients and Testori et al²⁹ 88 patients, reporting a sensitivity of 79% and 94.1%, a specificity of 72% and 89.9%, a PPV of 100% and 64%

(after sentinel lymph node biopsy), and a negative predictive value of 85% and 98.7%, respectively.

Based on these results, we currently favor preoperative ultrasound imaging with fine-needle biopsy (when indicated) in all melanoma patients with stages T2b and above.

CT and PET-CT

Some studies advocate the futility of CT and PET-CT for asymptomatic patients.^{20,30} Yancovitz et al³¹ reported a 0% positive rate for CT and only 1 patient with a true-positive value for PET-CT. However, they only included patients with T1b to T3b melanomas, and only 21 patients belonged to the T3b group. Hafner et al³² reported for PET-CT only 2 FPR of 100 patients. However, they only included 19 patients with T4b melanomas. In our study, the T4b group is where we found MDR to be higher than the FPR. The

Table III. Baseline characteristics of patients

| Variable | Patients (N = 309) |
|---|--------------------|
| Sex, No. (%) | |
| Male | 171 (55.5) |
| Female | 137 (44.5) |
| Age, median (IQR), y | 63 (49-74) |
| Tumor location, No. (%) | |
| Trunk | 121 (39.3) |
| Head and neck | 59 (19.2) |
| Lower extremities | 50 (16.2) |
| Upper extremities | 34 (11) |
| Acral | 32 (10.4) |
| Mucosa | 12 (3.9) |
| Breslow, mean (SD), mm | 4.8 (3.4) |
| Ulceration, No. (%) | |
| Present | 202 (65.6) |
| Absent | 104 (33.8) |
| Missing values | 2 (0.6) |
| Mitosis, median (IQR), No. | 5 (2-9) |
| Histologic subtype, No. (%) | |
| Superficial spreading | 115 (37.3) |
| Nodular | 102 (33.1) |
| Acral lentiginous | 23 (7.5) |
| Lentiginous malignant | 16 (5.2) |
| Desmoplastic | 8 (2.6) |
| Mucosal | 7 (2.3) |
| Spitzoid | 3 (1) |
| Nevoid | 1 (0.3) |
| Other | 24 (7.7) |
| Missing values | 9 (2.9) |
| AJCC staging group, No. (%) | |
| T2b-T3a | 95 (30.8) |
| T3b-T4a | 117 (38) |
| T4b | 96 (31.2) |
| Metastasis at initial staging, No. (%)* | |
| No metastasis | 257 (83.4) |
| Metastasis | 51 (16.6) |

AJCC, American Joint Committee on Cancer; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

*Including lymph node metastasis detected by imaging methods.

MDR was 13.3% for CT and 6.9% for PET-CT, with a lower FPR of 8.9% and 0%, respectively.

When we compared CT with PET-CT in our T4b patients, CT showed a higher MDR (13.3% for CT vs 6.9% for PET-CT), a lower PPV (60% vs 100%), and lower accuracy (91.1% vs 93.1%). CT also had a higher FPR (8.9% vs 0%). Brady et al³³ found that PET scanning was more sensitive than CT in detecting occult disease (68% vs 48%), but both tests were highly specific (92% vs 95%). We found CT was more sensitive than PET-CT (100% vs 50%), with less specificity (89.7% vs 100%). However, contrary to our study, Brady et al³³ included regional nodal disease, and this was the second most frequent location of distant metastatic disease.

PET and CT have both been found to be cost-effective for evaluating high-risk melanoma patients. Bastiaannet et al³⁴ performed a study of 253 patients with stage III melanoma, where PET exhibited a greater sensitivity and higher predictive value, although CT had a higher specificity for the detection of distant metastasis. Available evidence in a meta-analysis has suggested that a modern PET-CT scan can provide the greatest diagnostic value for detecting distant metastasis for intermediate- to high-risk patients.²⁷

Another factor to consider when performing CT and PET-CT is the lifetime risk of cancer attributable to radiation. An estimated lifetime risk of cancer attributable to an annual total-body CT and PET-CT for 10 years has been estimated as 0.9% and 1.6% for male patients and 1.3% and 1.9% for female patients, respectively.³⁵

According to our results, we support total-body CT or PET-CT for T4b patients and individualizing the indications in T3b-T4a. The tests could be performed depending on the center's availability of imaging tests.

Brain MRI

Studies have suggested that the occurrence of brain metastases as the first site of dissemination is infrequent (0% to 1.1%).^{30,36} These results are similar to our series, where we found only 1 patient in stage T4b with brain metastasis during initial staging (2% of this subgroup). However, these findings need to be taken with precaution. Determining the threshold of advisable MDR is complicated. The only alternative detection of brain metastasis would be the onset of symptomatic disease, associated with a high morbidity and mortality, especially in the current era where offering immunotherapy or target therapy at an early stage would benefit the patient's outcomes.¹⁵⁻¹⁸

Podlipnik et al^{2,37} recently analyzed the performance of the same tests during the follow-up of stage IIB, IIC, and III in patients with melanoma, showing the cost-effectiveness during the first year of follow-up. In this context, the possibility to have basal explorations should be considered, reinforcing its use not only for the initial staging but also as the starting point for further follow-up. Future studies are needed to validate our findings in larger populations and across different geographic institutions. In addition, a cost-effectiveness analysis should be considered.

Limitations

Ultrasound imaging was performed on regional lymph node areas, according to our protocol, before

Table IV. Diagnostic accuracy by T stage

| Imaging study | Overall | T2b-T3a | T3b-T4a | T4b |
|------------------------------|-----------|----------|----------|----------|
| Ultrasound | (N = 250) | (n = 95) | (n = 86) | (n = 69) |
| Metastasis detection rate, % | 12.8 | 6.3 | 5.8 | 30.4 |
| False-positive rate, % | 0.8 | 1.1 | 0 | 1.4 |
| Sensitivity, % | 80.0 | 66.7 | 62.5 | 91.3 |
| Specificity, % | 99.0 | 98.8 | 100 | 97.8 |
| Positive-predictive value, % | 94.1 | 85.7 | 100 | 95.5 |
| Negative-predictive value, % | 96.3 | 96.6 | 96.3 | 95.7 |
| Likelihood ratio | 84.0 | 57.3 | ... | 42.0 |
| Accuracy, % | 96.0 | 95.8 | 96.5 | 95.7 |
| CT* | (N = 95) | | (n = 50) | (n = 45) |
| Metastasis detection rate, % | 8.4 | | 4.0 | 13.3 |
| False-positive rate, % | 11.6 | | 14.0 | 8.9 |
| Sensitivity, % | 100 | | 100 | 100 |
| Specificity, % | 87.4 | | 85.4 | 89.7 |
| Positive predictive value, % | 42.1 | | 22.2 | 60.0 |
| Negative predictive value, % | 100 | | 100 | 100 |
| Likelihood ratio | 7.9 | | 6.9 | 9.8 |
| Accuracy, % | 88.4 | | 86.0 | 91.1 |
| PET-CT* | (N = 61) | | (n = 32) | (n = 29) |
| Metastasis detection rate, % | 4.9 | | 3.1 | 6.9 |
| False-positive rate, % | 3.3 | | 6.3 | 0.0 |
| Sensitivity, % | 60.0 | | 100 | 50.0 |
| Specificity, % | 96.4 | | 93.5 | 100 |
| Positive predictive value, % | 60.0 | | 33.3 | 100 |
| Negative predictive value, % | 96.4 | | 100 | 92.6 |
| Likelihood ratio | 16.8 | | 15.5 | ... |
| Accuracy, % | 93.4 | | 93.8 | 93.1 |
| Brain MRI | (N = 95) | | (n = 45) | (n = 50) |
| Metastasis detection rate, % | 1.1 | | 0 | 2.0 |
| False-positive rate, % | 2.1 | | 4.4 | 0 |
| Sensitivity, % | 100 | | ... | 100 |
| Specificity, % | 97.9 | | 95.6 | 100 |
| Positive predictive value, % | 33.3 | | 0 | 100 |
| Negative predictive value, % | 100 | | 100 | 100 |
| Likelihood ratio | 47.0 | | ... | ... |
| Accuracy, % | 97.9 | | 95.6 | 100 |

CT, Computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; PET-CT, positron emission tomography-computed tomography.

*CT and PET-CT excluding lymph node metastasis.

lymphoscintigraphy. However, lymph node basin metastasis is not predictable on the sole basis of anatomic proximity of a lymphatic area.

The quality and expertise in radiologic imaging could be center and physician dependent, respectively. Extrapolating our data to other settings should consider the high-level of expertise in melanoma imaging of our hospital radiologists and nuclear medicine physicians.

The time frame of 4 months assigned to determine whether a test result was true or false positive does not warrant the result. Low-burden metastatic disease and slow progressive disease could occur, and long-term follow-up is needed to confirm the outcomes of melanoma patients.

This was a protocolized staging system; nevertheless, following the guidelines in all of the patients is not always possible in real clinical practice. However, the missing imaging tests in patients from stages T3b and above were further analyzed and considered to be missing completely at random.

Conclusion

There are currently no consistent or collectively agreed guidelines concerning the stage-specific use of imaging studies for patients with melanoma. Based on our results, the review of the literature, and extrapolating the results to be compatible with the new American Joint Committee of Cancer

classification, we support the following protocol for staging in melanoma patients.

In all patients from T2b onward, ultrasound imaging is favored for the assessment of lymph node metastasis.

In patients with a T3b to T4a tumor, an individualized decision is advised. It can be discussed that CT or PET-CT can be performed only in symptomatic patients. In addition, it can be argued that an initial staging examination involving CT scans is reasonable to provide a baseline. This may be particularly useful during follow-up in case suspicious findings occur; thus, false-positive scans will be discarded by being unchanged at follow-up. In patients with stage T4b, CT or PET-CT are suitable for the detection of distant metastases or when distant metastases are clinically detected.

An MRI should be performed depending on the MDR threshold that one wishes to detect and on the expected clinical benefit for asymptomatic patients.

We thank members of the Hospital Clínic of Barcelona Melanoma Unit, especially Oriol Yélamos for his contribution. We thank our patients and their families who are the main reason for our studies; the nurses from the Hospital Clínic of Barcelona Melanoma Unit: Maria E. Moliner, Pablo Iglesias, and Daniel Gabriel, and all melanoma scholarship fellows who play a fundamental role in our unit.

REFERENCES

1. Siegel R, Miller KD, Ahmedin J. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30.
2. Podlipnik S, Carrera C, Sánchez M, et al. Performance of diagnostic tests in an intensive follow-up protocol for patients with American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage IIB, IIC, and III localized primary melanoma: a prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):516-524.
3. Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol*. 2005;6(August):608-621.
4. Forschner A, Eigentler TK, Pflugfelder A, et al. Melanoma staging: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(3):275-280.
5. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018;80(1):208-250.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma (version 1.2018). <http://www.acmonlus.it/wp-content/uploads/2018/01/melanoma1.18.pdf>; 2017. Accessed January 3, 2019.
7. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(9):1401-1419.
8. Australian Cancer Network and New Zealand Guidelines Group. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. <http://www.cancer.org.au/content/pdf/HealthProfessionals/ClinicalGuidelines/ClinicalPractic>. Accessed January 3, 2019.
9. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, et al. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". [in German] *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(SUPPL. 6):1-126.
10. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G. Group on behalf of the EGW. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(suppl_7):viii86-viii91.
11. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline—update 2016. *Eur J Cancer*. 2016;63:201-217.
12. Sabel MS, Wong SL. Review of evidence-based support for pretreatment imaging in melanoma. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2009;7(3):281-289.
13. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-1356.
14. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med*. 2018;379(8):722-730.
15. Warner AB, Postow MA. Bigger is not always better: tumor size and prognosis in advanced melanoma. *Clin Cancer Res*. 2018;24(20):4915-4917.
16. Huang AC, Postow MA, Orlowski RJ, et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature*. 2017;545(7652):60-65.
17. Joseph RW, Elassaiss-Schaap J, Kefford R, et al. Baseline tumor size is an independent prognostic factor for overall survival in patients with melanoma treated with pembrolizumab. *Clin Cancer Res*. 2018;24(20):4960-4967.
18. Poklepovic AS, Carvajal RD. Prognostic value of low tumor burden in patients with melanoma. *Oncology (Williston Park)*. 2018;32(9):e90-e96.
19. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016;6(11):1-18.
20. Haddad D, Garvey EM, Mihalik L, Pockaj BA, Gray RJ, Wasif N. Preoperative imaging for early-stage cutaneous melanoma: predictors, usage, and utility at a single institution. *Am J Surg*. 2013;206(6):979-986.
21. Binder M, Kittler H, Steiner A, Dorffner R, Wolf K, Pehamberger H. Lymph node sonography versus palpation for detecting recurrent disease in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 1997;33(11):1805-1808.
22. Blum A, Schlagenhauß B, Stroebel W, Breuninger H, Rassner G, Garbe C. Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma: results of a prospective study of 1288 patients. *Cancer*. 2000;88(11):2534-2539.
23. Rossi CR, Seno A, Vecchiato A, et al. The impact of ultrasound scanning in the staging and follow-up of patients with clinical stage I cutaneous melanoma. *Eur J Cancer*. 1997;33(2):200-203.
24. Mchet L, Nemeth-Normand F, Giraudeau B, et al. Is ultrasound lymph node examination superior to clinical examination in melanoma follow-up? A monocentre cohort study of 373 patients. *Br J Dermatol*. 2005;152(1):66-70.
25. Voit C, Mayer T, Proebstle TM, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the early detection of melanoma metastases. *Cancer*. 2000;90(3):186-193.
26. Rossi CR, Mocellin S, Scagnet B, et al. The role of preoperative ultrasound scan in detecting lymph node metastasis before sentinel node biopsy in melanoma patients. *J Surg Oncol*. 2003;83(2):80-84.
27. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2010;103:129-142.

28. Voit C, Kron M, Schäfer G, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology prior to sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(12):1682-1689.
29. Testori A, Lazzaro G, Baldini F, et al. The role of ultrasound of sentinel nodes in the pre-and post-operative evaluation of stage I melanoma patients. *Melanoma Res*. 2005;15(3):191-198.
30. Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH, et al. Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2858-2865.
31. Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, et al. Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer*. 2007;110(5):1107-1114.
32. Hafner J, Hess M, Schmid W, et al. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 2004;5(150):677-686.
33. 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(4):525-532.
34. Bastiaannet E, Groot CAU, Brouwers AH. Cost-effectiveness of adding FDG-PET or CT to the diagnostic work-up of patients with stage III melanoma. *Ann Surg*. 2012;255(4):771-776.
35. Wen JC, Sai V, Straatsma BR, McCannel TA. Radiation-related cancer risk associated with surveillance imaging for metastasis from choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2013;131(1):56-61.
36. Miranda EP. Routine imaging of asymptomatic melanoma patients with metastasis to sentinel lymph nodes rarely identifies systemic disease. *Arch Surg*. 2004;139(8):831.
37. Podlipnik S, Moreno-Ramírez D, Carrera C, et al. Cost-effectiveness analysis of imaging strategy for an intensive follow-up of patients with AJCC stage IIB, IIC and III malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 2019;180(5):1190-1197.