

Kutanöz Malign Melanomda Hastalığın Yaygınlığını Belirlemede ve Tedavi Seçiminde 18-F FDG PET/BT'nin Katkısı

The Contribution of 18-F FDG PET /CT in Assessment of the Extent of Disease and Management Strategy in Cutaneous Malignant Melanoma

Nilüfer Yıldırım Poyraz¹, Elif Özdemir¹, Zuhal Kandemir¹, Mutlay Keskin¹, Didem Şener Dede², Şeyda Türkölmez¹

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kutanöz malign melanom (KMM) beklenmedik yerlere metastaz yapabilen, mortalite oranı yüksek bir deri kanseridir. Hastalığın yaygınlığının doğru şekilde belirlenmesi tedavi seçimini etkiler. Bu retrospektif çalışmada orta-yüksek riskli KMM'li hastalarda hastalığın yaygınlığını belirlemede ve tedavi seçiminde 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (18-F FDG PET/BT)'nin geleneksel tanısal yöntemlere katkısını araştırdık.

Yöntemler: Bu amaçla orta-yüksek riskli olan (evre II, III), klinik/radyolojik olarak metastaz şüphesi bulunan 41 KMM'li hastanın (23 E, 18K, ortalama yaş: 52) gerçek tüm vücut (vertekten topuğa kadar) PET/BT taraması sonuçları diğer tanısal yöntemler ile karşılaştırıldı ve tedavi seçimi takip edildi. Tüm hastalara eksizyonel biyopsi yapılmış, histopatolojik olarak KMM tanısı konulmuş ve hastaların primer lezyonu çıkarılmıştı.

Bulgular: Yedi hastada PET/BT taraması ile uzak metastaz ekarte edildi. Yirmi beş hastada diğer görüntüleme yöntemlerinde saptanmayan ek lezyonlar PET/BT ile saptandı, 9 hastada ise diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanan lezyonlar dışında ek bulgu gözlenmedi. Böylece toplam 32 hastada (%78) hastalığın yaygınlığını belirlemede, 24 hastada (%59) tedavi seçiminde -7 hastanın ek tedaviye ihtiyaç duymadan takip edilmesi, 4 hastaya ek cerrahi operasyon planlanması, 2 hastada ek cerrahi sonrasında kemoterapi (KT) planlanması ve 11 hastada cerrahi iptal edilerek KT/radyoterapi (RT) uygulanması- PET/BT'nin diğer tanısal yöntemlere katkısı olduğu saptandı.

Sonuç: FDG PET-BT KMM hastalarında evreleme ve tedavi seçiminde değerli bir metoddur.

(*Gazi Med J* 2012; 23: 62-5)

Anahtar Sözcükler: PET/BT, malign melanom, evreleme, tedavi seçimi

Geliş Tarihi: 16.08.2012

Kabul Tarihi: 29.08.2012

ABSTRACT

Objective: Cutaneous malignant melanoma (CMM) is a skin cancer with high mortality and can metastasize to unexpected sites. Accurate assessment of the extent of metastatic disease affects the management strategy. In this retrospective study, we investigated the contribution of PET /CT to conventional diagnostic studies in assessment of the extent of disease and management strategy in intermediate-high risk CMM patients.

Methods: We compared true whole body (from vertex to feet) PET/CT scanning results of 41 CMM patients (23 M, 18 F, mean age: 52 years) with the results of other diagnostic studies. All of the patients had intermediate-high risk (stage II,III) CMM with clinical-radiological suspicion of metastasis. In all patients, the histopathological CMM diagnosis was confirmed by excisional biopsy, and the primary lesions were removed.

Results: In 7 of the patients, distant metastases were ruled out by PET/CT scanning. In 25 patients, additional lesions which could not be detected by other imaging techniques were reported by PET/CT. In 9 patients, PET/

Bu çalışma 24. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi'nde (4-8 Nisan 2012, Antalya) sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nilüfer Yıldırım Poyraz, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye Tel: +90 312 291 25 25 E-posta: nypoyraz@yahoo.com

©Telif Hakkı 2012 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine www.gazimedicaljournal.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2012 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at www.gazimedicaljournal.org

doi:10.5152/gmj.2012.22

CT results correlated with the findings in previous imaging studies in respect to the metastatic sites. In a total of 32 patients (78%) PET/CT contributed to staging and led to treatment changes in 24 patients (59%); in 11 patients the planned operative procedure was cancelled and chemotherapy/radiation therapy was planned, in 4 patients an additional operation was performed, chemotherapy after surgery was planned in 2 patients and followed-up without any therapy in 7 patients.

Conclusion: It was concluded that FDG PET/CT is a valuable tool in staging and therapeutic management of CMM patients.

(Gazi Med J 2012; 23: 62-5)

Key Words: PET/CT, malignant melanoma, staging, management strategy

Received: 16.08.2012

Accepted: 29.08.2012

GİRİŞ

Kutanöz malign melanom (KMM); insidansı son yıllarda artan, mortalite oranı yüksek bir deri kanseridir. Sağkalım süresini arttırmanın yolu erken tanı, hastalığın yaygınlığını doğru belirlemek ve uygun tedavi ile mümkündür (1, 2). Primer tümörün direne olduğu ilk lenf nodunun (sentinel lenf nodu) onkogenik ve histolojik durumu erken evre malign melanomda en güçlü prognoz belirleyici faktördür (3, 4). Bunun yanında lenfojen ve hematojen yayılım bir arada olabilir ve lokal lenf nodu metastazı olmadan da uzak metastazlar saptanabilir (5). Evrelemede kullanılan geleneksel görüntüleme yöntemleri arasında akciğer grafisi, ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yer alır. Ancak özellikle torakoabdominal görüntü alanının dışında yer alan metastazların saptanmasında ve diğer anatomik değişikliklerden ayırt edilmesinde bu yöntemler kısıtlı kalmaktadır. Bu nedenle metastaz açısından yüksek riskli KMM'li hastalarda evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirmede daha duyarlı tüm vücut tarama yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

18F-FDG PET/BT birçok kanser tipinde tanı-tedavi planlama ve tedavi yanıtının belirlenmesinde güvenilirliği kanıtlanmış metabolik-anatomik bir görüntüleme yöntemidir.

Bu retrospektif çalışmada orta-yüksek riskli KMM'li hastalarda hastalığın yaygınlığını belirlemede ve tedavi seçiminde PET/BT'nin diğer tanısal yöntemlere katkısını araştırdık.

YÖNTEMLER

Mayıs 2009-Şubat 2012 tarihleri arasında uzak metastaz açısından orta/yüksek riskli olan-American Joint Committee on Cancer (6) evre II, III-klinik/radyolojik olarak metastaz şüphesi bulunan 41 KMM'li hastaya (23E, 18K, ort yaş: 52) kliniğimizde toplam 48 gerçek tüm vücut PET/BT taraması yapıldı. (5 hastaya 2 kez, 1 hastaya 3 kez) Tüm hastalara eksizyonel biyopsi yapılmış, histopatolojik olarak KMM tanısı konulmuş ve hastaların primer lezyonu çıkarılmıştı. PET/BT taraması öncesinde tüm hastalar tetkik hakkında bilgilendirilerek imzalı onam formu alındı.

PET/BT taraması için en az 6 saat açlık sonrası hastanın kan glukoz değeri uygun düzeyde (<150 mg/dL) iken 0.15 mCi/kg dozunda 18F FDG intravenöz yoldan enjekte edildi. Hasta sakin bir ortamda 60 dakika dinlendikten sonra PET/BT cihazında (Biograph 6; Siemens Medical Systems, Germany) gerçek tüm vücut PET/BT taraması yapıldı. BT görüntüleri 130 KV ve 90 mA enerjisi ile 5 mm kalınlığında kesitler halinde alındı. PET emisyon tarama ise yaklaşık 12-13 yatak pozisyonu kullanılarak her yatak pozisyonu 4 dakika olacak şekilde verteksten ayak ucuna kadar alındı. BT tabanlı atenüasyon düzeltme ve iterativ rekonstrüksiyon yapıldıktan sonra füzyon görüntüleri oluşturuldu. Tomografik kesitler incelenerek patolojik metabolik aktivite odakları görsel ve kantitatif olarak değerlendirildi.

PET/BT tarama sonuçları hastaya daha önce yapılmış olan tanısal incelemelerin sonuçları ile karşılaştırıldı. PET/BT sonuçlarının tedavi seçimine etkisini değerlendirmek amacıyla hastaların tedavi süreci takip edildi.

BULGULAR

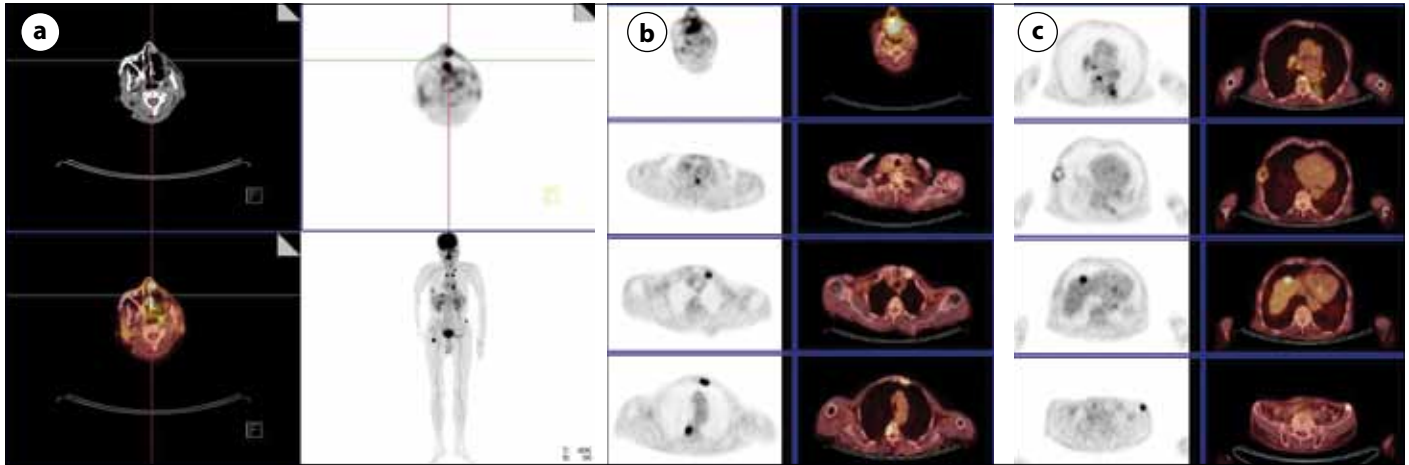
Hastaların tümünde PET/BT'de primer lezyon alanında girişime sekonder inflamatuvar değişiklikler nedeniyle genel olarak nonhomogen ılımlı metabolik aktivite artışı izlendi. Maksimum standart tutulum değeri (SUV maks): 1, 2-3, 0 olarak hesaplandı.

Klinik/radyolojik olarak uzak metastaz şüphesi olan hastaların 7'sinde (%17) PET/BT taramasında primer lezyon alanı dışında patolojik metabolik aktivite saptanmadı ve metastaz ekarte edilerek hastalığın evresi düşürüldü. Yirmibeş hastada (%61) PET/BT ile diğer görüntüleme yöntemlerinde saptanmayan ek lezyonlar (uzak lenf nodu/uzak organ metastazı) saptandı ve hastalığın bilinen yaygınlığında artış oldu. Bu hastaların 13'ünde ek metastatik lezyonlar torakoabdominal görüntü alanının dışında (kafa, ekstremiteler) yer alıyordu. Onbeş hastada bir veya birden çok uzak lenf nodu metastazı saptandı (%37). Uzak organ metastazları sıklık sırasıyla; 11 hastada ciltte bir veya birden çok odakta (%27), 10 hastada ciltaltı dokudakista bir veya birden çok odakta (%24), 6 hastada akciğerde (%15), 3 hastada gastrointestinal sistemde (%7) ve 2 hastada kemikte bir veya birden çok odakta (%5) patolojik metabolik aktivite artışı gösteren lezyonlar şeklindeydi (SUV maks: 2.8-12). Böylece toplam 32 hastada (%78) hastalığın yaygınlığını belirlemede PET/BT'nin diğer tanısal yöntemlere katkısı olduğu saptandı. Kalan 9 hastada ise diğer görüntüleme yöntemleri ile belirlenmiş lezyonlar PET/BT ile doğrulandı ancak ek lezyon saptanmadı.

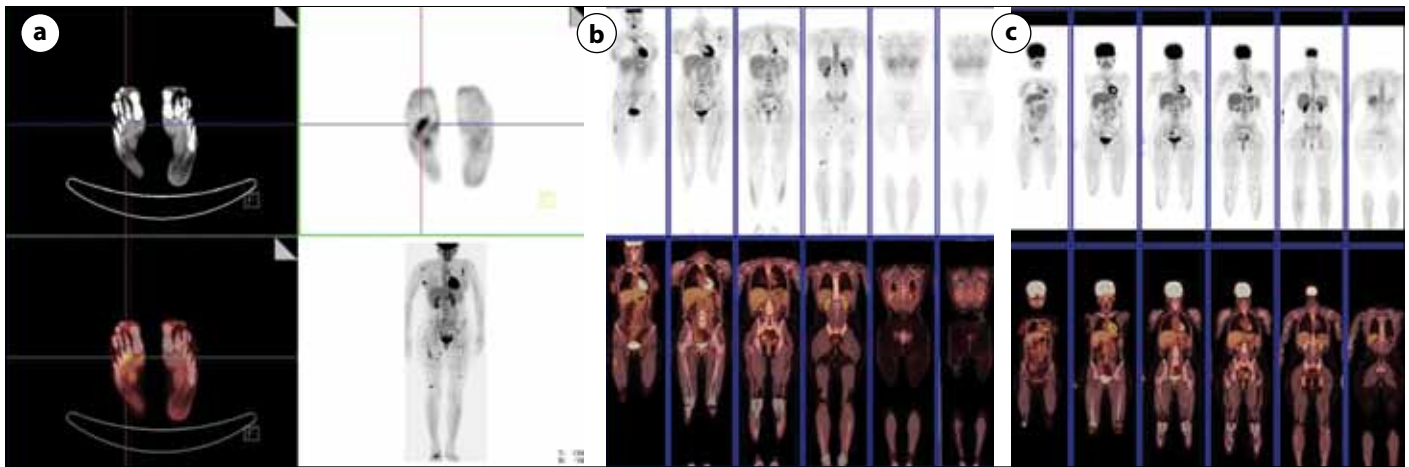
PET/BT taraması sonrasında hastaların tedavi seçimi takip edildi. Yaygın metastatik hastalık saptanan ve lezyonları rezektabl olmayan 13 hastaya kemoterapi-radyoterapi (KT-RT) (Şekil 1), 6 hastada rezektabl lezyonlar için ek cerrahi ve sonrasında kemoterapi, rezektabl lezyonlar dışında metastazı olmayan 15 hastaya ek cerrahi planlandı. PET/BT ile metastaz ekarte edilen 7 hasta ise ek tedavi yapılmadan takip edilmişti.

PET/BT taraması öncesinde torakoabdominal anatomik görüntüleme yöntemleri ile belirlenen tedavi seçimleri ile karşılaştırıldığında hastaların 24'ünde (%59) tedavi seçiminde değişiklik oldu. Bunlar 7 hastanın ek tedaviye ihtiyaç duymadan takip edilmesi, 4 hastaya ek cerrahi planlanması, 2 hastada ek cerrahi sonrasında kemoterapi planlanması ve 11 hastada cerrahi iptal edilerek KT-RT uygulanması şeklindeydi.

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla 6 hastaya tekrar PET/BT taraması yapıldı. Bu hastaların 4'ünde PET/BT taraması normal



Şekil 1. Sol orbitomaksiller bölgeden KMM lezyonu eksizyonu yapılan 71 yaşındaki erkek hastanın evreleme amaçlı yapılan PET/BT taramasında operasyon bölgesinde rezidünün yanısıra birden çok odakta metastaz ile uyumlu patolojik artmış metabolik aktivite saptandı (a). Hastanın gerçek tüm vücut tarama görüntüleri kesitsel olarak incelendiğinde akciğerde, karaciğerde, göğüs yan duvarında ciltaltı dokuda, mediastinel-bilateral hiler-abdominal LAP'larda ve iskelet sisteminde birden çok odakta metastaz ile uyumlu bulgular izlendi (b, c)



Şekil 2. Sağ ayak dorsumundan KMM lezyonu eksizyonu yapılan 20 yaşındaki bayan hastanın ilk gerçek tüm vücut PET/BT taramasında rezidüel dokunun yanısıra sol kolda, karın ön duvarında, her iki memede ciltte, sol derin aksiller-mediastinal LAP'da, sağ uylukta ve sol bacakta metastaz ile uyumlu patolojik artmış metabolik aktivite saptandı (a, b). KT-RT sonrası PET/BT taraması ise normal olarak değerlendirildi (c)

olarak değerlendirildi (Şekil 2). Uzak lenf nodu metastazı olan iki hastada ise progresyon saptandı. Tedavi sonrası takipte PET/BT taraması normal olarak değerlendirilen bir hastada 12 ay sonra klinik olarak rekürrens şüphesi nedeniyle üçüncü PET/BT taraması yapıldı. Bu hastada rekürrens ve uzak metastaz saptandı.

TARTIŞMA

Kutanöz malign melanom uzak metastaz taramasında kullanılan geleneksel anatomik görüntüleme yöntemlerinin kısıtlılıkları ve PET/BT'nin metabolik görüntülemenin yanında gerçek tüm vücut tarama avantajı nedeniyle FDG PET/BT'nin KMM tanı algoritmasındaki önemi artmıştır (7, 8). Bu çalışmada KMM'li hastalarda hastalığın yaygınlığını gerçek tüm vücut PET/BT taraması ile tekrar değerlendirerek; klinik ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile belirlenen bulgular ile karşılaştırdık. Hasta grubumuzun %61'inde PET/BT ile diğer görüntüleme yöntemlerinde saptanmayan ek lezyonlar saptandı ve hastalığın bilinen yaygınlığında artış oldu. Bulguların yarısından fazlası BT/MRG gibi radyolojik yöntemlerin sınırlılık gösterdiği torakoabdominal görüntü alanının dışında (kafa, ekstremiteler) yer alıyordu.

Radyolojik görüntüleme yöntemleri (BT, MRG) ile benign/malign ayırıcı tanısı yapılamayan lezyonlar özellikle primer malignite varlığında sorun olmaktadır. Oysa 18-F FDG PET/BT ile lezyonların metabolik aktivitesi vizüel ve kantitatif olarak belirlenebildiğinden ayırıcı tanı yapılabilir. Hasta grubumuzda klinik/radyolojik olarak uzak metastaz şüphesi olan hastaların %17'sinde ise PET/BT ile metastaz ekarte edilerek hastalığın evresi düştü ve böylece hastaların %78'inde hastalığın yaygınlığını belirlemede klinik/radyolojik bulgulara katkısı oldu.

PET/BT; KMM'li hastalarda metastazların yaygınlığını belirlemede diğer tanısal yöntemlere katkı sağlayarak uygun tedavi seçiminde de yol göstermektedir. Bizim çalışmamızda gerçek tüm vücut PET/BT taraması ile hastaların %59'unda tedavi seçiminde değişiklik oldu. Bunlar 7 hastanın ek tedaviye ihtiyaç duymadan takip edilmesi, 4 hastaya ek cerrahi operasyon planlanması, 2 hastada ek cerrahi operasyon sonrasında kemoterapi planlanması ve 11 hastada cerrahi operasyon iptal edilerek KT-RT uygulanması şeklindeydi.

Bizim sonuçlarımız ile benzer şekilde literatürde pek çok çalışmada 18-F FDG PET/BT'nin KMM metastazlarını göstermede diğer yöntemlere göre üstün olduğu belirtilmiştir (9-13). Xing ve ark'nın (14)

KMM'li hastaların evrelemesinde farklı tanı yöntemlerinin karşılaştırıldığı 74 çalışmayı içeren metaanalizinde 18-F FDG PET/BT'nin uzak metastazları belirlemede ortalama duyarlılığı %80, özgüllüğü %87 olarak belirtilmiştir. Krug ve ark.'nın (15) derlediği 23 çalışmayı kapsayan metaanalizde KMM'li hastalarda metastazların belirlenmesinde FDG-PET'in duyarlılığı %83, özgüllüğü ise %85 olarak hesaplanmıştır. Bu metaanalize göre FDG PET taraması KMM'li hastaların yaklaşık %33'ünde (%15-64) tedavi seçiminde değişikliğe neden olmaktadır.

Brady ve ark. (9) 103 KMM'li hastada yaptıkları araştırmada hastaların %36'sında PET/BT'nin klinik takip-tedavi seçiminde değişikliğe neden olduğunu bildirmişler ve orta-yüksek riskli KMM hastalarında PET/BT'nin lokal rekürrens ve uzak metastazları saptamada duyarlılığını %70, özgüllüğünü %92 olarak hesaplamışlar. Strobel ve ark. (10) uzak metastazları saptamada PET/BT'nin duyarlılığını %85, özgüllüğünü %96 ve doğruluğunu %91 olarak hesaplamış. Güleç ve ark. (11) metastatik KMM'li hastalarda PET'in cerrahi tedavi kararına ve yöntemine etkilerini araştırdıkları 49 hastalık bir seride bizim bulgularımız ile benzer şekilde hastaların yarısında PET tarama ile tedavi seçiminde değişiklik gözlemlenmiştir. Bu hastaların 18'inde cerrahi yöntem değiştirilmiş, 6'sında ise yaygın metastazlar nedeniyle KT-RT yapılmıştır.

18-F FDG PET/BT metabolik değişiklikleri vizüel ve kantitatif olarak tespit edebildiğinden tedavi yanıtının takibinde ve rekürrenslerin saptamasında önemli bir role sahiptir. Koskivuo ve ark. (12) orta-yüksek riskli KMM'li asemptomatik 30 hastalık grupta hastaların %20'sinde 18-F FDG PET ile sessiz rekürrens tespit ederek tedavi seçiminde değişikliğe neden olduğunu bildirmişler. Bizim çalışmamızda 6 hastaya takip PET/BT görüntülemesi yapıldı. Dört hastada KT-RT sonrası regresyon gözlenirken bu hastaların birinde bir sene sonra klinik olarak rekürrens şüphesi oluştu ve 3. PET/BT taramada rekürrens yanında uzak metastaz da saptandı. İki hastada ise tedavi sonrası takip PET/BT taramasında progresyon izlendi ve tedavi protokolü yenilendi.

Son yıllarda yayınlanan öneri raporları ve güncellenen uygulama kılavuzlarında yüksek riskli ve rezektabl malign melanomlu hastaların yanı sıra klinik endikasyonu olan erken evreli KMM hastalarının evrelemesinde de 18-F FDG PET/BT önerilmektedir (6, 16, 17).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Retrospektif nitelikteki bu çalışmada hasta grubumuz metastaz açısından şüpheli ileri evre KMM hastalarından oluşmaktadır ve PET/BT taraması sonrasında pozitif bulgularımızın tümünü histopatolojik olarak korele edilemediğinden PET/BT'nin tanısallı doğruluğunu hesaplamak mümkün olmamıştır.

SONUÇ

Gerçek tüm vücut 18-F FDG PET/BT taraması tek seansta tüm vücut görüntüleme ve fonksiyonel-anatomik değerlendirmenin birlikte yapılabilmesi avantajları ile birçok malignitede olduğu gibi KMM hastalarında da evreleme ve tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 131-49. [CrossRef]
2. Jost LM. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 1012-3. [CrossRef]
3. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999; 230: 453-63. [CrossRef]
4. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999; 17: 976-83.
5. Leiter U, Meier F, Schitteck B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol* 2004; 86: 172-8. [CrossRef]
6. American Joint Committee on cancer. Melanoma of the skin. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer Staging Manual*: Springer 2009; 325-44.
7. Mudun A. Melanomun tanı, evreleme ve takibinde FDG-PET'in yeri. *Türk Onkoloji Dergisi* 2007; 22: 88-94.
8. Belhocine TZ, Scott AM, Even-Sapir E, Urbain JL, Essner R. Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. *J Nucl Med* 2006; 47: 957-67.
9. Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, Hilton S, Gonen M, Patel A, et al. Utility of preoperative [(18)F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 525-32. [CrossRef]
10. Strobel K, Dummer R, Husarik DB, Pérez Lago M, Hany TF, Steinert HC. High-risk melanoma: accuracy of FDG PET/CT with added CT morphologic information for detection of metastases. *Radiology* 2007; 244: 566-74. [CrossRef]
11. Gulec SA, Faries MB, Lee CC, Kirgan D, Glass C, Morton DL, et al. The role of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with metastatic melanoma: impact on surgical decision making. *Clin Nucl Med* 2003; 28: 961-5. [CrossRef]
12. Koskivuo IO, Seppänen MP, Suominen EA, Minn HR. Whole body positron emission tomography in follow-up of high risk melanoma. *Acta Oncol* 2007; 46: 685-90. [CrossRef]
13. Friedman KP, Wahl RL. Clinical use of positron emission tomography in the management of cutaneous melanoma. *Semin Nucl Med* 2004; 34: 242-53. [CrossRef]
14. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 129-42. [CrossRef]
15. Krug B, Crott R, Lonnew M, Baurain JF, Pirson AS, Vander Borgh T. Role of PET in the initial staging of cutaneous malignant melanoma: systematic review. *Radiology* 2008; 249: 836-44. [CrossRef]
16. National Comprehensive Cancer Network: Clinical practice guidelines in Oncology. <http://www.nccn.org>
17. Dummer R, Hauschild A, Jost L. Cutaneous malignant melanoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19: 186-8. [CrossRef]