



PET–BT incelenmesi yapılan melanom hastalarının retrospektif analizi

Retrospective analysis of melanoma patients who had undergone PET-CT examination

Özgür Bakar, Erkan Vardareli*, Sedef Şahin, Selcen Yüksel**, Tamer Aksoy*

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, *Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de melanom insidansı hızla artmaktadır. Evre 1b ve üzeri olan melanom hastalarında, metastaz taraması için devlet tarafından geri ödemesi yapılan Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) görüntüleme tekniğinin kullanımı da giderek yaygınlaşmıştır. Bu çalışmada PET-BT incelenmesi yapılmış melanom hastalarının, demografik verileri, klinik bulguları ve tümörlerinin histopatolojik özellikleri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 2004-2011 yılları arasında, Nükleer Tıp bölümünde PET-BT incelenmesi yapılan 57 melanom hastasının kayıtlı verileri alınmıştır. Hastalarda, PET-BT pozitifliği esas alınarak, SUV (Standart tutulum değeri), demografik özellikler, Breslow kalınlığı, birincil tümörün tutulum bölgesi, histopatolojik olarak ülserasyon, perinöral, damar ve lenfatik invazyon varlığı, diğer görüntüleme tekniklerinin pozitifliği ile uygulanmış olan tedavi yöntemleri, retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplanan verilere göre, PET-BT pozitifliği 21 hastada (%37,5) saptanmıştır. Ortalama Breslow kalınlığı 5,12±6,29 mm olarak bulunmuştur. Buna göre Breslow kalınlığı raporlanmış hastalar arasında, ≤1 mm olan n: 1 (%7), 2-4 mm arası olan n: 5 (%36) ve >4 mm olan n: 8 (%57) hastada PET-BT pozitifliği görülmüştür. Breslow kalınlığı ile PET-BT pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Primer tümörlerin vücut tutulum bölgelerine göre dağılımı ise, %35,3'ü gövdenin sol yarısı, %25,5'i gövdenin sağ yarısı ve %39,2'si ise orta hat kökenli olacak şekilde bulunmuştur. Saçlı deri tutulumu olan hastaların hepsinde PET-BT ile uzak metastaz saptanmıştır. Ülserasyon, perinöral, damar ve lenfatik invazyon varlığı ile PET-BT pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Breslow kalınlığı ile SUV değerleri arasında %31'lik pozitif korelasyon bulunmuştur. PET-BT ile metastaz saptanan hastaların %45'inde diğer görüntüleme yöntemleri ile de belirlenmiş metastaz bulguları mevcuttur. Uzak metastazı olan hastaların 2'si hariç hepsine geniş ekzisyon ve adjuvan kemoterapi veya radyoterapi tedavi uygulanmıştır.

Sonuç: Yüksek risk grubundaki olguların bir kısmında, tedavi planının oluşturulmasında, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine ilave olarak, PET- BT uygulamasının, önemli bir yeri olduğunu düşünmekteyiz. (Türkderm 2013; 47: 214-7)

Anahtar Kelimeler: Melanom, PET-BT, metastaz

Summary

Background and Design: Pet positivity was found in 21 (37.5%) the incidence of melanoma is increasing significantly in Turkey and in the whole world. Thus, Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT), which is being reimbursed by the government for the documentation of metastases of clinically suspicious patients with stages 1 b and higher, is becoming widely used. This study aims to analyze, the histopathological features of the tumors and the clinical and demographic data on melanoma patients who had undergone PET-CT examination for the screening of metastases.

Materials and Methods: We collected data on 57 melanoma patients who had undergone PET-CT evaluation in the Nuclear Medicine Department between 2004 and 2011. On the basis of PET-CT positivity, we retrospectively analyzed SUV (Standard uptake value), demographic data, Breslow thickness, primary tumor location, presence of histopathologically documented ulceration, perineural, vascular and lymphatic invasion, and metastases detected by other screening methods as well as the proposed treatment modalities.

Results: PET-CT positivity was found in 22 (39%) patients. The mean Breslow thickness was 5.12±6.29mm., 1 patient (7%) with ≤1mm, 5 (36%) with 2-4mm and 8 patients (57%) with >4mm of Breslow thickness had distant metastases. Statistically significant correlation was

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özgür Bakar, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
GSM: +90 532 317 03 51 E-posta: ozgurturkaynak@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 17.11.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01.03.2013

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



found between Breslow thickness and positive PET-CT findings. The distribution of the primary tumor site was 35.3%left-sided, 25.5%right-sided and 39.2%on the midline. All patients with scalp involvement had distant metastases. There was no statistically significant correlation of PET-CT positivity with histopathologically proven ulceration and perineural, vascular and lymphatic invasion. Thirty-one percent positive correlation was found between Breslow thickness and SUV. Forty-five percent of PET-CT positive patients had metastases documented with other screening methods as well. All but 2 patients with distant metastases had undergone wide tumor resection and adjuvant chemotherapy or radiotherapy.

Conclusion: PET-CT complementing conventional imaging methods gains much importance in the treatment planning for some selected high-risk melanoma patients (Turkdern 2013; 47: 214-7)

Key Words: Melanoma, PET-CT, metastasis

Giriş

Melanom insidansı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızla artmaktadır.¹ BT'nin PET incelemesi tekniğine eklenmiş olması, inceleme yönteminin özgünlüğünü ve özgüllüğünü arttırmıştır.² Ortalama 20-30 dakika içerisinde servikal bölge, göğüs, abdomen, pelvis ve uyluk bölgesi standart incelemesi yapılabilmektedir. Bu nedenle, bu görüntüleme tekniğinin kullanımı, metastaz açısından klinik şüphesi olan Evre 1b ve üzeri melanom hastalarında giderek yaygınlaşmıştır.^{3,4} Kurumumuzun 2004 yılından günümüze PET incelenmesi açısından referans hastanelerden biri olma özelliğini göstermesi nedeniyle, son 7 yıl içindeki sevk edilen melanom hastalarının kayıtlarını retrospektif olarak incelemeyi uygun gördük.

Gereç ve Yöntem

2004-2011 yılları arasında, Nükleer Tıp Bölümü'ne, PET-BT incelenmesi için başvuran hastaların elektronik ve dosya kayıtları incelenmeye alınmıştır. PET-BT pozitifliği esas alınarak, standart tutulum değeri (SUV), demografik özellikleri, Breslow kalınlığı, birincil tümörün tutulum bölgesi, histopatolojik olarak ülserasyon, perinöral, damar ve lenfatik invazyon varlığı, diğer görüntüleme tekniklerinin pozitifliği ile uygulanan tedavi yöntemleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel yöntemler

Bu çalışmada SPSS 20.0 paket programı kullanılarak çalışmanın hipotezleri test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma; normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca(minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzdelerden yararlanılmıştır. İki kategorik değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde Ki-kare test istatistiği kullanılmıştır. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test istatistiği kullanılmıştır. Spearman's Rho korelasyon katsayısı kullanılarak sürekli değişkenler arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen yaş ortalaması ile literatür bilgisi arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığı evren ortalaması önemlilik testi ile değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel analizler için Tip-I hata oranı $\alpha=0,05$ olarak alınmıştır.

Bulgular

Demografik özellikler

Çalışmada 32 erkek (%56) ve 25 kadın (%44) olmak üzere 57 melanom hastası değerlendirilmiştir. 47 hasta (%82) Türk, 10'u (%18) ise yabancı uyrukludur. Hastaların yaşları 19-94 arasında olup ortalama $52,2\pm 16,7$ 'dir.

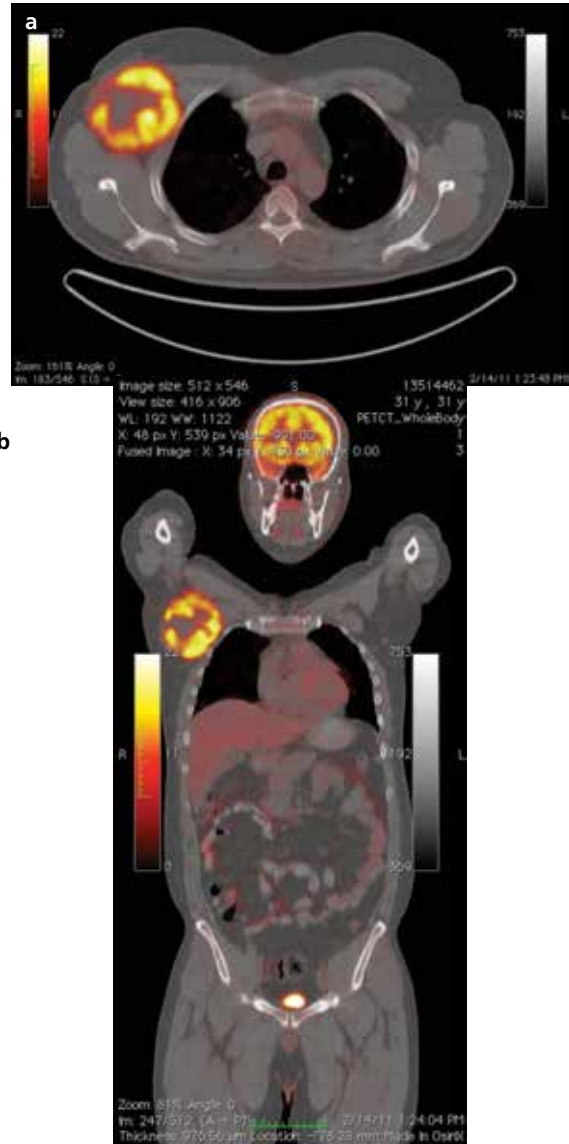
Klinik özellikler

Kayıtları incelenen 57 hastadan 51'inde birincil tümör tutulum alanı bildirilmiştir. Buna göre tutulum alanları 18 hastada gövde (%35,3), 15'inde alt ekstremité (%29,4), 7'sinde üst ekstremité (%13,7), 10'unda ise baş boyun (%19,6), 1'inde ise mukozal (%2) bölgesindedir. Bunların ise 18'i (%35,3) sol, 13'ü (%25,5) sağ, 20'si (%39,2) ise orta hat kökenlidir.

PET-BT pozitifliği 13'ü erkek (%61,9), 8'i kadın (%38,1) olmak üzere toplam 21 hastada (%37,5) saptanmıştır. PET-BT pozitifliği ile cinsiyet

arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Ortanca standart tutulum değeri (SUV) 0'dır (min: 0-mak: 22,39).

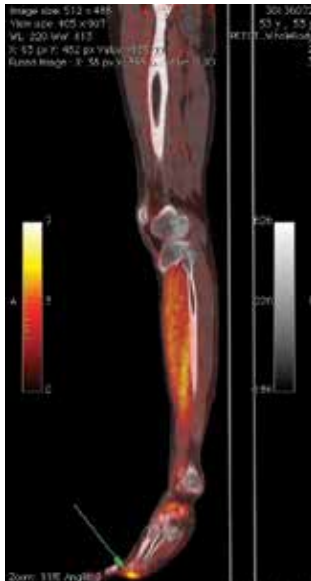
Metastaz saptanan 22 hastanın 19'unun birincil tümörlerinin tutulum bölgesi ve PET-BT ile saptanmış metastaz bölgeleri raporlanmıştır. Buna göre 8'i (%42) gövdenin sol yarısı, 2'si (%11) gövdenin sağ yarısı ve 9'u (%47) ise orta hat kökenlidir (Resim 1 a,b). Metastaz bölgeleri, 10 hastada tek başına lenf nodu, 2 hastada deri ve lenf nodu, 5 hastada çoklu organ, 1 hastada sadece kemik ve 1 hastada yine sadece karaciğer şeklinde tespit edilmiştir (Resim 2 a,b). Sağlı deri tutulumu olan 4 hastanın hepsinde PET-BT ile uzak metastaz saptanmıştır.



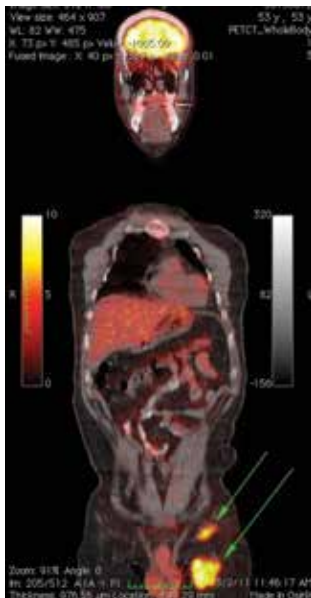
Resim 1-a,b. Aksiller lenf nodları ve pektoral kasın PET-BT tutulumları.

Histopatolojik özellikler

Breslow kalınlık kaydı olan toplam 14 hastanın ortalama tümör kalınlığı $5,12 \pm 6,29$ mm olarak bulunmuştur. Tümör kalınlığı ortalaması \pm standart sapması PET-BT pozitif olan hastalarda $5,42 \pm 3,37$ PET-BT negatif hastalarda $4,68 \pm 7,07$ 'dir. PET-BT pozitif ve negatif hasta gruplarında tümör kalınlığı ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Histopatolojik olarak ülserasyon saptanan 22 hastanın 9'unda (%41), perinöral invazyon saptanan 6 hastanın 3'ünde (%50), damar invazyonu saptanan 6 hastanın 3'ünde (%50), lenfatik invazyon saptanan 8 hastanın 3'ünde (%37,5) PET-BT pozitifliği bulunmaktadır. PET-BT pozitifliği ile ülserasyon, perinöral invazyon, damar invazyonu, lenfatik invazyon saptanma oranları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 1) Histopatolojik değerlendirmeler arasında ülserasyon saptanan grupta olmayan gruba göre Breslow kalınlığı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,002$). Aynı şekilde lenfatik invazyon saptanan grupta olmayan gruba göre Breslow



Resim 2a. Ayak altında primer tümöre ait tutulum



Resim 2b. İnguinal ve femoral lenf nodlarının metastatik tutulumu

kalınlığı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur ($p = 0,028$), (Tablo 2). Breslow kalınlığı ile SUV arasında %31'lik pozitif bir korelasyon bulunmuş ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p = 0,040$) (Tablo 2).

Diğer inceleme yöntemleri

PET-BT ile metastaz saptanan 22 hastanın 10'unda (%45), inceleme öncesi ultrasonografi, manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (CT) gibi diğer görüntüleme yöntemleri ile de belirlenmiş metastaz bulguları mevcuttur.

Tedavi seçimi

Metastaz saptanan 22 hastanın 2'si dışındaki tüm hastalara geniş eksizyon ve adjuvan kemoterapi veya radyoterapi tedavi uygulanmıştır.

Tartışma

PET-BT incelemesi tekniğinin kullanım alanı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek yaygınlaşmıştır.¹ Devlet tarafından Evre 1b melanom hastalarında metastaz taraması için geri ödeme yapılması kullanım sıklığını arttıran faktörlerden biridir.⁵

Tablo 1. Histopatolojik özellikler ile PET-BT tutulumu arasındaki ilişkinin incelenmesi

Ülserasyon	Pet-BT	
	Pozitif	Negatif
var	9	13
yok	4	16
	$\chi^2 = 2,143; p = 0,190$	
Perinöral invazyon	pozitif	negatif
	var	3
yok	9	23
	$\chi^2 = 1,119; p = 0,357$	
Damar invazyonu	pozitif	negatif
	var	3
yok	9	26
	$\chi^2 = 1,459; p = 0,227$	
Lenfatik invazyon	pozitif	negatif
	var	3
yok	9	23
	$\chi^2 = 0,268; p = 0,605$	

Tablo 2. Histopatolojik özelliklerin alt grupları ve PET-BT tutulumu ile Breslow kalınlıklarının karşılaştırılması

Ülserasyon	Breslow kalınlığı				
	Ortanca	Minimum	Maksimum	p	
var	4	1,70	30	0,002	
yok	1,84	0,43	15		
Perinöral invazyon	var	6,875	2	12	0,086
	yok	3,40	0,43	30	
Damar invazyonu	var	7,55	2	12	0,060
	yok	2,86	0,43	30	
Lenfatik invazyon	var	8,5	2	30	0,008
	yok	2,7	0,43	30	
PET-BT	pozitif	4,2	0,75	12	0,028
	negatif	2,5	0,43	30	

Bu çalışmada %18'i yabancı uyruklu olmak üzere toplam 57 melanom hastasının kayıtlı verilerine ulaşılmıştır. Hastaların %56'sı erkek olarak saptanmıştır. Erkek cinsiyette saptanan bu sınırdaki fazlalık, diğer kanserlerde de olduğu gibi erkeklerdeki tümör insidansının daha fazla olması ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Literatürde belirtilen ortalama tanı koyma yaşı 55,7'dir⁶. Bu çalışmada elde edilen 52,15 yaş ortalaması ile literatür bilgisi arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$).

En önemli prognostik belirteç olan Breslow kalınlığı, hastalarda ortalama $5,12\pm 6,29$ mm olarak belirlenmiş olup, bu hastaların %39'unda ise bölgesel ve/veya uzak metastaz saptanmıştır. Breslow kalınlığı 1 mm altında olduğunda, eski kılavuzlara göre nodal tutulum beklenmezken, güncel kılavuzlarda özellikle belli özellikleri taşıyan ($0,75-0,99$ mm ve ülsere, ve/veya mitoz hızı $\geq 1/\text{mm}^2$) ince melanomlarda %20 oranında tutulum olabileceği vurgulanmıştır.⁽⁷⁾ Kendi kayıtlarımızda da ince (Breslow kalınlığı < 1 mm) melanomu olan 1 hastada PET-BT incelenmesi ile bölgesel metastaz saptanmıştır. Ana tümörün tutulum bölgesine bakılacak olduğunda ise; gövde (%35,3), 15'inde alt ekstremitede (%29,4), 7'sinde üst ekstremitede (%13,7), 10'unda ise baş boyun (%19,6), 1'inde ise mukozal (%2) oranlarında tutulmuştur. Yakın zamanda bazı çalışmalarda da değinildiği gibi kendi hastalarımızda da bu bölge çoğunlukla orta hat ve sol taraf olarak bulunmuştur⁸⁻⁹.

Saçlı deri ve boyun melanomlarında diğer vücut tutulum alanlarına göre beklenen 5 yıllık sağ kalım oranı düşüktür¹⁰. Bu bilgiyle uyumlu olarak, saptanan 4 saçlı deri melanom hastasının tamamında uzak metastaz saptanmıştır. Uzak metastazların erken saptanması ile nüksüz sağ kalım süresini uzatabileceği gösterilmiş olan adjuvan tedavilerin de erken başlanabilmesi mümkün olmaktadır¹¹. Kendi hastalarımızda da metastaz saptanan 22 hastanın 2'si dışındakilere bu yolla adjuvan kemoterapi veya radyoterapi başlanmıştır.

Ülserasyon, perinöral invazyon, damar ve lenfatik invazyon gibi özelliklerin patoloji raporlarında belirtilmesinin önemi, bu özellikleri gösteren hastalarda %14-67 arası değişen oranlarda uzak metastaz saptanması ile gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada, PET-BT pozitifliği ile ülserasyon, perinöral invazyon, damar invazyonu, lenfatik invazyon saptanma oranları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bu bulgunun daha geniş hasta serilerinde prospektif olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

PET-BT incelenmesi birçok tümörde metastaz taramasında yaygın olarak kullanılmasına karşılık güncel verilere göre bazı avantajları ve bazı dezavantajlara sahiptir¹². Yüksek riskli melanom hastalarında nodal hastalık saptanmasında pozitif prediktif değeri ve uzak metastaz saptanmasında negatif prediktif değeri yüksek bulunmuş, bazı çalışmalarda ise MR ile karşılaştırıldığında pulmoner ve hepatik metastazların saptanmasında MR inceleme tekniğinin PET-BT'den daha üstün olduğu savunulmuştur¹²⁻¹⁴. Ameliyat öncesi dönemde, erken evre deriye sınırlı melanomlarda, PET-BT incelenmesi ile yalnızca pozitiflikler saptanabileceğinden, hastalarda gereksiz endişelere neden olmamak için bu tekniğin uygulanması önerilmemektedir¹¹. Yine dört görüntüleme yöntemini (PET-BT, ultrasonografi, MR ve BT) karşılaştıran bir başka çalışmada ise ultrasonografinin, lenf nodu metastazı saptamada en yüksek özgüllük ve özgüllüğe ve en yüksek prediktif değere sahip olduğu bulunmuş ise uzak metastazların saptanmasında PET-BT'nin en yüksek özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir.² Bu çalışmada, PET-BT ile metastaz belirlenen olguların yalnızca %45'inde diğer yöntemlerle de saptanmış metastaz bulgusu bulunmuş, %55'inde ise tek başına PET-BT metastatik tutulum bilgisi edinilmiştir.

Sonuç olarak, düşük risk grubundaki melanom hastaları için, evrelendirme ve takiplerde görüntüleme yöntemleri artık fazla yer bulmamaktadır. Yüksek risk grubundakilerde ise, klinik bulgular göz önünde bulundurularak, uygun yöntemin hastaya göre akılcı olarak

seçilmelidir. Yüksek risk grubundaki bu olguların bir kısmında ise, özellikle tedavi planının oluşturulmasında, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine ilave olarak, PET-BT uygulaması önemli bir yer edinmiştir. Bu çalışmada da saptanan, SUV ve Breslow kalınlığı arasındaki %31'lik korelasyon, yüksek risk grubundaki melanom hastalarında PET-BT uygulamasının önemini desteklemektedir.

Ayrıca ciddi bir sağlık sorunu olan melanomun epidemiyolojisi, tanı ve tedavisi ile ilgili yapılması planlanan çalışmalarda ilgili bilim dalları ile işbirliği içinde bulunmak, söz konusu hastalık ile ilgili güncel kılavuzları paylaşarak, hasta kayıtlarının düzenli tutulmasını sağlamak, veri kayıplarını engelleyecek ve hasta için en uygun olan takip ve tedavi şemasının belirlenmesini sağlayacaktır.

Kısaltmalar

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı Tomografi

PET-CT: Positron Emision Tomography- Computed Tomography

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans

SUV: Standart tutulum değeri

Kaynaklar

1. Özçelik S, Akyol M: Melanoma Epidemiyolojisi. *Turkdern* 2007;41(Özel Sayı 2): 1-5.
2. Xing Y, Cromwell KD, Cormier JN: Review of Diagnostic Imaging Modalities for the Surveillance of Melanoma Patients. *Dermatol Res Pract* 2012; 2012: 941-21.
3. Singh B, Ezziddin S, Palmedo H, et al: Preoperative 18F-FDG-PET/CT imaging and sentinel node biopsy in the detection of regional lymph node metastases in malignant melanoma. *Melanoma Res* 2008;18:346-52.
4. 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.
5. Mudun A: Türkiye'de PET Görüntülemenin Durumu. *Turk J Nucl Med* 2008;17:1-9.
6. Bradford PT, Anderson WF, Purdue MP, Goldstein AM, Tucker MA: Rising melanoma incidence rates of the trunk among younger women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2401-6.
7. Wong SL, Balch CM, Hurlley P, et al: Sentinel lymph node biopsy for melanoma: american society of clinical oncology and society of surgical oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012;30:2912-8.
8. Butler ST, Fosko SW: Increased prevalence of left-sided skin cancers. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:1006-10.
9. Bulliard JL, Levi F: Left-sided excess of melanoma occurrence but not of other skin cancers: additional evidence. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:206-7.
10. de Giorgi V, Rossari S, Gori A, Grazzini M, Savarese I, Crocetti E, et al: The prognostic impact of the anatomical sites in the 'head and neck melanoma': scalp versus face and neck. *Melanoma Res* 2012;22:402-5.
11. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al: Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2012. *Eur J Cancer* 2012;48:2375-90.
12. Buck AK, Herrmann K, Stargardt T et al: Economic Evaluation of PET and PET/CT in Oncology: Evidence and Methodologic Approaches. *J Nucl Med Technol* 2010;38:6-17.
13. Dellestable P, Granel-Brocard F, Rat AC, et al: Impact of whole body magnetic resonance imaging (MRI) in the management of melanoma patients, in comparison with positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and CT. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:377-83.
14. Wagner T, Chevreau C, Meyer N, et al: Routine FDG PET-CT in patients with high-risk localized melanoma has a high predictive positive value for nodal disease and high negative predictive value for the presence of distant metastases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1431-5.