

T.C.

**EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**METASTATİK MALİGN MELANOM TANILI OLGULARDA F-18 FDG PET/BT
VOLÜMETRİK PARAMETRELERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİNİN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. HATİCE SARIYILDIZ GÜMÜŞGÖZ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. AZİZ MURAT ARGON**

**İZMİR
2022**

T.C.

**EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**METASTATİK MALİGN MELANOM TANILI OLGULARDA F-18 FDG PET/BT
VOLÜMETRİK PARAMETRELERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİNİN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. HATİCE SARIYILDIZ GÜMÜŞGÖZ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. AZİZ MURAT ARGON**

**İZMİR
2022**

ÖNSÖZ

Tez çalışmam sırasında bilgi ve birikimleriyle yol gösteren tez danışmanım değerli Prof. Dr. Aziz Murat Argon'a,

Asistanlık dönemim boyunca eğitimime katkı sağlayan, aynı zamanda manevi desteklerini her zaman hissettiğim çok değerli hocalarım Prof. Dr. Zeynep Burak'a, Prof. Dr. Zehra Özcan'a, Prof. Dr. Ayşegül Akgün'e, Prof. Dr. Özgür Ömür'e, Prof. Dr. Ülkem Yararbaş'a, Doç. Dr. Bülent Yazıcı'ya, Doç. Dr. Aylin Oral'a,

Her soruma sabırla cevap veren ve bana çok şey katan sevgili meslektaşlarım Dr. Fatih Tamer'e ve Dr. Sevil Tatlıdil'e, dört senelik bu süreçte iş arkadaşından öte dostum çok kıymetli Dr. Burçin Kardeşah Erkek'e ve arkadaşlıklarıyla, destekleriyle bu dönemin güzel geçmesini sağlayan tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Huzurlu bir çalışma ortamı paylaştığım Ege Üniversitesi Nükleer Tıp ABD personeline,

Tezimle ilgili istatistik sürecinde değerli katkıları ile destek olan sayın Doç. Dr. Timur Köse'ye,

Beni yetiştiren, bugünlere getiren, maddi ve manevi her konuda her zaman yanımda olan sevgili aileme,

Hayatıma girdiği ilk günden beri güzelleştiren, sadece tez süreci değil her zaman desteği ve sevgisiyle hayatıma anlam katan biricik eşim Dr. Mehmet Melih Gümüşgöz'e

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice Sarıyıldız Gümüşgöz

İzmir

2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET	III
ABSTRACT	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VI
RESİMLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım ve Patogenez	2
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Risk Faktörleri	4
2.4. Malign Melanom Sınıflandırması	5
2.5. Tanı	7
2.6. Evreleme ve Prognostik Faktörler	7
2.6.1. Histopatolojik Evreleme İçin Gerekli Prognostik Belirteçler	11
2.7. Malign Melanomda Görüntüleme Modaliteleri	12
2.7.1. Ultrasonografi (USG)	12
2.7.2. Lenfosintigrafi,SPECT/BT Görüntüleme ve Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	13
2.7.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	18
2.7.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)	18
2.7.5. PET/BT	18
2.7.5.1. Malign Melanomda FDG PET/BT'nin yeri	26
2.7.5.1.1 Evreleme	26
2.7.5.1.2 Nüks ve Yeniden Evreleme	28
2.7.5.1.3 Tedaviye Yanıt Değerlendirilmesi	30

2.8. Malign Melanomda Tedavi	33
2.8.1. Cerrahi Yaklaşım	33
2.8.2. Sistemik Tedavi	34
2.8.3. Radyoterapi	36
3.GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Hasta Grubu	37
3.2. Hasta Hazırlığı, FDG PET/BT Çekim Protokol ve Görüntü Değerlendirilmesi	37
3.3. İstatistiksel Analiz	38
4.BULGULAR	40
5.TARTIŞMA	53
6.SONUÇ	59
7.KAYNAKLAR	60
8.EKLER	72

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda metastatik malign melanom olgularının FDG PET/BT görüntülerinden elde edilecek volümetrik parametreler ve SUVmax yanı sıra LDH değeri ile prognoz arasındaki ilişkiyi inceleyerek hastalığın yönetimine ve tedavi seçimine katkı sağlamak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif çalışmamıza Ege Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na Ocak 2012 ile Ocak 2020 yılları arasında başvuran evreleme ve ilk tedaviye yanıt FDG PET/BT görüntülemesi bulunan 28 metastatik malign melanom hastası dahil edildi. Hastalara ait klinik bilgiler, laboratuvar değerleri, görüntüleme raporları ve sağkalım süreleri hasta arşivinden elde edildi. FDG PET/BT volümetrik parametreleri, SUVmax ve LDH değerlerinin prognoza katkısı incelendi.

Bulgular: SUVmax'ın çalışmamızda prognoza katkısı saptanmadı. 'MTV bazal total' için de sonuçlar benzer şekildeydi bununla birlikte yüksek 'TLG bazal' değerinde daha kısa PSS süresi istatistiksel açıdan anlamlıydı (p:0.04). 'TLG bazal' için GS süresi açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. MTV bazal lenf nodunun sağkalım süresi üzerine etkisi olduğu gözlemlendi (p:0.023). LDH1 değeri ile 'MTV bazal' ve 'TLG bazal' arasında pozitif korelasyon saptandı ancak eşik değere (225 IU/L) göre popülasyon iki gruba ayrıldığında gruplar arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi. SUVmax içinse iki durumda da LDH1 ile arasında ilişki gözlenmedi. LDHr, MTVr, TLGr değerlerinin yüksekliğinde popülasyonda ölüm riski de arttı. Medyana göre iki gruba ayrıldığında ise iki grup arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Bunun aksine LDHr'a göre değerlendirildiğinde iki grup arasında GS açısından belirgin farklılık mevcuttu (p:0.01). Tedaviye yanıt ile FDG PET/BT parametreleri arasında ilişki gözlenmemekle birlikte iki tetkik volümetrik parametre oranlarının (MTVr, TLGr) yanıt değerlendirmeye olumlu katkısı olduğunu izledik (p: < 0.01). Kötü prognostik faktör olarak bilinen beyin metastaz varlığının sağkalım üzerine etkisini incelediğimizde çalışmamızda literatürün aksine iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Sonuç: Bölgesel hastalık yaygınlığının prognostik değerini gösteren literatürde bildiğimiz kadarıyla birkaç çalışmadan biri olan ve literatürle benzer şekilde çalışmamızda

MTV bazal lenf nodunun sağkalım süresi üzerine etkisi olduğunu gözlemledik. Ayrıca günlük pratikte hasta takibinde sıkça kullanılan LDH değeri ile volümetrik parametreler arasında saptadığımız pozitif korelasyonun klinisyene laboratuvar değerlerine bakarak en uygun görüntüleme zamanı için yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. FDG PET/BT görüntülemenin optimal zamanının belirsizliği, immünoterapötikler arasındaki olası farklılıklar, tedaviye yanıt değerlendirmede kullanılan modifiye kriterler üzerine henüz bir konsensus oluşmaması ve farklı çalışmalarda farklı kriterlerin kullanılması, çalışmalara malign melanom alt tiplerinin ayırım yapılmadan dahil edilmesi, MTV gibi volümetrik parametrelerin lezyonlar için klinikler arasında henüz oluşturulmamış olan standart bir segmentasyon yöntemi kullanılarak ölçülmemesi çalışmamızda ve literatürde bildirilen diğer çalışmalardaki sonuçların farklılık sebebi olarak düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler; Malign Melanom; PET; Pozitron Emisyon Tomografi; MTV; TLG

ABSTRACT

Aim: In our study, it was aimed to contribute to the management of the disease and the choice of treatment by examining the relationship between LDH value and prognosis, as well as the volumetric parameters and SUVmax obtained from FDG PET/CT images of metastatic malignant melanoma cases.

Materials and Methods: Our retrospective study included 28 metastatic malignant melanoma patients who applied to Ege University Nuclear Medicine Department between January 2012 and January 2020 with staging and response to first treatment FDG PET/CT imaging. Clinical information, laboratory values, imaging reports and survival times of the patients were obtained from the patient archive. The contribution of FDG PET/CT volumetric parameters, SUVmax and LDH values to the prognosis were examined.

Findings: SUVmax did not contribute to the prognosis in our study. Results were similar for 'MTV basal total', however, shorter PSS duration was statistically significant at higher 'TLG basal' value (p:0.04). No significant difference was found in terms of GS duration for 'TLG basal'. It was observed that MTV basal lymph node had an effect on survival time (p:0.023). A positive correlation was found between LDH1 value and 'MTV basal', 'TLG basal', but when the population was divided into two groups according to the

threshold value (225 IU/L), no statistical difference was detected between the groups. For SUVmax, no association was observed with LDH1 in either condition. The higher the LDHr, MTVr, TLGr values, the higher the risk of death in the population. When divided into two groups according to median, no statistical significance was found between the two groups in terms of survival. On the contrary, when evaluated according to LDHr, there was a significant difference between the two groups in terms of GS (p:0.01). Although no correlation was observed between response to treatment and FDG PET/CT parameters, we observed that the volumetric parameter ratios of the two examinations (MTVr, TLGr) contributed positively to response evaluation (p: < 0.01). When we examined the effect of brain metastasis, which is known as a bad prognostic factor, on survival, no significant difference was found between the two groups in our study, contrary to the literature.

Conclusion: As far as we know, one of the few studies showing the prognostic value of regional disease prevalence and similar to the literature, we observed that MTV basal lymph node had an effect on survival time. In addition, we think that the positive correlation we found between the volumetric parameters and the LDH value, which is frequently used in patient follow-up in daily practice, will guide the clinician for the most appropriate imaging time by looking at the laboratory values. Uncertainty of optimal timing of FDG PET/CT imaging, possible differences between immunotherapeutics, The lack of consensus on the modified criteria used in evaluating response to treatment and the use of different criteria in different studies, the inclusion of malignant melanoma subtypes in studies without discrimination, the failure to measure volumetric parameters such as MTV for lesions using a standard segmentation method that has not yet been established among clinics in our study and other studies reported in the literature. was considered as the reason for the difference in the results of the studies.

Keywords; Malignant Melanoma; PET; Positron Emission Tomography; MTV; TLG

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hücre içi sinyal iletim mekanizmaları	3
Şekil 2. MTV bazal lenf nodu medyana göre genel sağkalım süresi ile ilişkisi	47
Şekil 3. LDHr (LDH2/LDH1) medyana göre genel sağkalım süresi ile ilişkisi	50

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. DSÖ Malign Melanom Sınıflaması	6
Tablo 2. Malign Melanom Primer Tümör Evrelemesi	8
Tablo 3. Lenf Nodu Evrelemesi	8
Tablo 4. Metastaz Evrelemesi	9
Tablo 5. Patolojik Evreleme	10
Tablo 6. Klinik Evreleme	10
Tablo 7. Sentinel lenf nodu saptamada kullanılan başlıca farmasötiklerin karşılaştırmalı özellikleri	14
Tablo 8. Primer tümörün lokalizasyonuna göre statik ve/veya SPECT/BT görüntülemelerde olası sentinel lenf nodu saptanması için kapsanması önerilen vücut bölgeleri	15
Tablo 9. PET Radyofarmasötikleri ve Fiziksel Özellikleri	22
Tablo 10. PET Radyofarmasötikleri	23
Tablo 11. SUV'u Etkileyen Biyolojik Faktörler	25
Tablo 12. SUV'u Etkileyen Teknik Faktörler	25
Tablo 13. Hasta Popülasyon Karakteristiği	41
Tablo 14. Primer Melanom Karakteristik Özellikleri	42
Tablo 15. LDH ve FDG PET/BT parametrelerinin çalışma grubundaki medyan değerleri	43
Tablo 16. İki PET/BT interval döneminde uygulanan tedavi Şekilleri ile Yanıt İlişkisi	44
Tablo 17. Beyin Metastazı - Sağkalım Süreleri İlişkisi	44
Tablo 18. LDH 1'in FDG PET/BT parametreleri ve sağkalım süreleri ilişkisi	45
Tablo 19. FDG PET/BT Parametreleri ile Tedaviye Yanıt ve Sağkalım Süreleri İlişkisi	48
Tablo 20. LDHr' nin sağkalım süreleri ile ilişkisi	50
Tablo 21. MTVr, TLGr ve LDHr değerlerinin Ölüm Riski ile İlişkisi	52

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Lenfosintigrafi Planar görüntüleri	17
Resim 2. Lenfosintigrafi SPECT/BT görüntüleri	17
Resim 3. Normal PET/BT görüntüsü	21
Resim 4. Volümetrik FDG PET/BT parametrelerinin yarı otomatik kantifikasyonu	26
Resim 5. Evreleme amacıyla bir olguya çekilen FDG PET/BT görüntüleme	28
Resim 6. Yeniden Evreleme amacıyla bir olguya çekilen FDG PET/BT görüntüleme	29
Resim 7. Tedaviye yanıt amacıyla çekilen bir olguya ait progresif hastalıkla uyumlu FDG PET/BT görüntüleri	31
Resim 8. Tedaviye yanıt amacıyla çekilen bir olguya ait stabil hastalıkla uyumlu FDG PET/BT görüntüleri	32
Resim 9. Tedaviye yanıt ile uyumlu bir olguya ait FDG PET/BT görüntüleri	33

KISALTMALAR DİZİNİ

FDG	2-floro-2-deoksiglukoz
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
RAF	Ras Associated Factor
ERK	Extracellular Signal Regulated Kinase
PI3k	Phosphoinositide 3- kinase
Mtor	Mammalian Target of Rapamycin
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
CDKN2A	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A
CDK4	Cyclin Dependent Kinase 4
Rb	Retinoblastoma
MITF	Melanocyte inducing transcription factor
BAP-1	BRCA1 Associated Protein 1
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
GLOBOCAN	Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence
IARC	The International Agency for Research on Cancer
PUVA	Psoralen UV A Radyasyon
MC1R	Melanokortin 1 reseptör
BRCA1-2	Breast Cancer 1-2
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
AJCC	American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)
TNM	Tümör, nod, metastaz
USG	Ultrasonografi
SPECT	Single Photon Emmission Computerized Tomography
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

MSLT	Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial
keV	Kiloelektronvolt
MIP	Maximum intensity projection
FDOPA	Fluorodopa
FET	Fluoroethyl)-L-tyrosine
FACBC	Fluciclovine
NAF	Sodium Fluoride
FMISO	Fluoromisonidazole
DOTATATE	Dodecanetraacetic acid Tyr3-octreotate
DOTATOC	Dodecanetraacetic acid Tyr3- ocreotid
PSMA	Prostat specific membrane antigen
FLT	Fluorothymidine
KT	Kemoterapi
RT	Radyoterapi
SUV	Standart uptake value (Standart uptake değeri)
SUVlean/SUL	Standardized Uptake Value normalized to lean body mass
SUVbsa	Standardized Uptake Value normalized to bodysurface area
ROI	Region of interest
PERCIST	PET response criteria in solid tumors
MTV	Metabolic tumor volume (Metabolik tümör volümü)
TLG	Total lesion glycolysis (Total lezyon glikolizi)
VOI	Volume of Interest
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors,
EORTC	European Organization for Research on Treatment of Cancer
iPERCIST	ImmunePERCIST
PERCIMT	PET Response Evaluation Criteria for Immunotherapy

DECOG-SLT German Dermatologic Cooperative Oncology Group –
SelectiveLymphadenectomy Trial

TLND Tamamlayıcı lenf nodu disseksiyonu

NCCN National Comprehensive Cancer Network

CTLA-4 Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4

FDA Food and Drug Administration

PD-1 Programmed death-ligand 1

TCR T cell receptor

MAPK Mitogen Activated Protein Kinase

MBq Megabequerel

NOS Not otherwise specified

Kg Kilogram

mA Miliamper

mm Milimetre

Sn Saniye

g Gram

ml Mililitre

GA Güven Aralığı

GS Genel Sağkalım

PSS Progresyonsuz Sağkalım

LDH Laktat Dehidrogenaz

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Malign melanom melanositlerin kontrolsüz çoğalması ile gelişen kötü huylu deri neoplazmıdır. Tüm deri kanserleri arasında %5'lik orana sahip malign melanom en yüksek mortalite riski olan deri kanseri tipidir (1).

Malign melanomda erken tanı ve tedavinin sağlanması mortalite ve morbiditeyi azaltması açısından büyük önem taşımaktadır. Doğru evreleme ve prognoza katkı sağlayan parametrelerin belirlenmesiyle buna göre hastaya uygulanacak cerrahi prosedürleri ile diğer tedavi modaliteleri seçilmektedir. 18F-FDG ile yapılan PET/BT görüntüleme birçok kanser türünde kullanılan tanı, tedavi yanıtını değerlendirme, nüks kuşkusu durumunda tüm vücut tarama ve hastaların prognozunu öngörmek amacıyla kullanılan vazgeçilmez bir yöntemdir. Görüntüleme aracılığı ile dokulardaki artmış metabolik aktivite semikantitatif olarak maksimum, pik ya da ortalama standardize uptake değerleri (SUVmax, SUVmean, SUVpeak) veya metabolik tümör volümü (MTV) ile total lezyon glikolizisi (TLG) gibi parametreler kullanılarak değerlendirilir. Sistemik tedaviler yanı sıra kanser hücrelerinin oluşum sürecinde rol oynayan faktörler anlaşıldıkça geliştirilen immünmodülatörler ve hedefe yönelik tedavilerin uygulanması yaygınlaştıkça FDG PET/BT'nin tedavi yönetiminde etkisi giderek artmaktadır. Olgularda FDG PET/BT görüntülerinden elde edilecek semikantitatif parametreler ile risk stratifikasyonu yapılarak standart tedaviden ziyade kişiselleştirilmiş tedavi uygulanarak genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım süresini arttırmak önem arz etmektedir.

Çalışmamızın amacı metastatik malign melanom olgularında kliniğimizde yapılmış FDG PET/BT görüntülerinden elde edilecek parametreler ile prognoz arasındaki ilişkiyi inceleyerek hastalığın yönetimine ve tedavi seçimine katkı sağlamaktır.

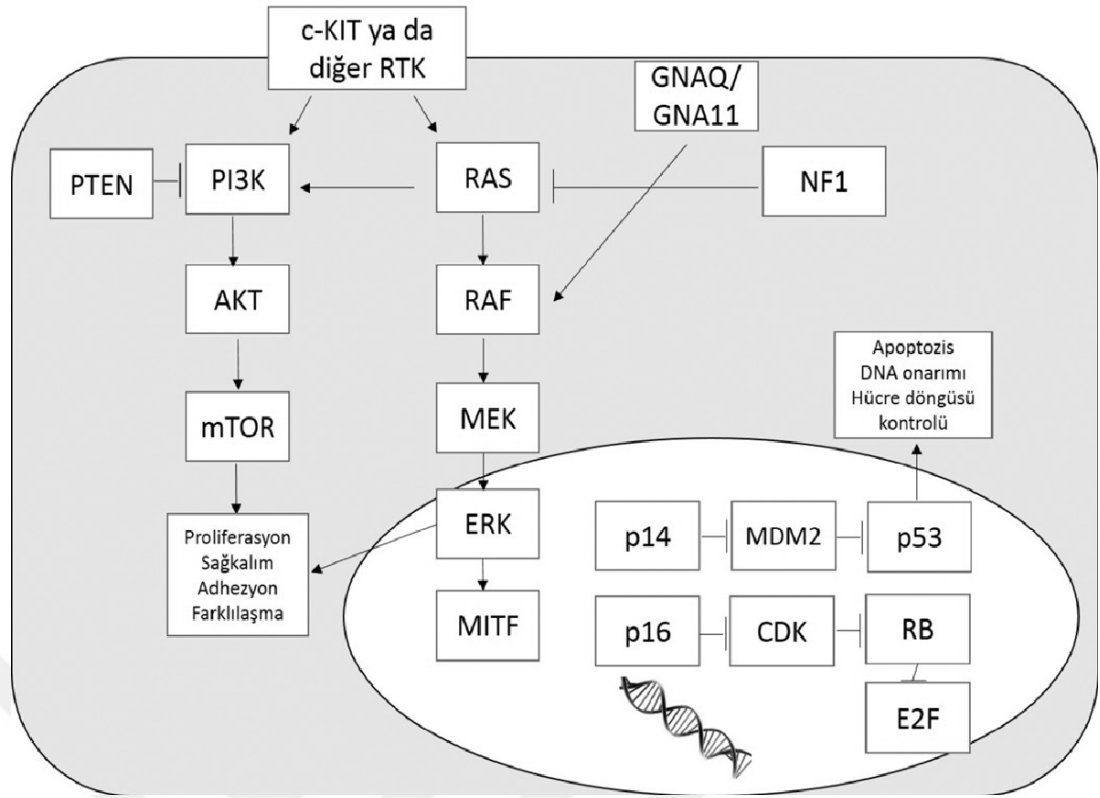
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Patogenez

Malign melanom melanositlerin kontrolsüz proliferasyonu sonucu ortaya çıkan kötü huylu deri neoplazmıdır. Tüm deri kanserlerinin %5'ini oluşturan malign melanom mortalite riskinin en yüksek olduğu deri kanseri tipidir (1).

%91.2 sini kutanöz malign melanomlar oluşturmakla birlikte nöral krest kökenli melanositlerin embriyogenez dönemindeki göçü esnasında bulunduğu mukozalar, uveal bölge veya leptomeninkslerde de görülebilir (2).

Malign melanom yüksek mutasyon oranına sahip kanserlerden biridir. Pek çok tümörde olduğu gibi malign melanom patogenezi temelinde de protoonkogen aktivasyonu ve tümör süpressör genlerdeki inaktivasyonun sonucunda gelişen DNA hasarı ve apoptoz sürecinde bozulma etken rol oynamaktadır. Başlıca moleküler yollar (Şekil 1); MAP kinaz yolağı (RAS-RAF-MEK-ERK yolağı), PI3/Akt/mTOR/PTEN yolağı ve CDKN2A/CDK4/Rb yolları olarak bahsedilebilir. Malign melanomda izlenen genetik değişikliklerin yaklaşık %90'ı somatik mutasyonlar olup bunlar arasında en sık görülen ise tüm melanomların yaklaşık %34-40 kadarında bulunan BRAFV600E mutasyonudur (3,4). Germline mutasyonlarda ise CDKN2A/CDK4/Rb sinyal yolağında etkili olan MITF ve BAP-1 geni rol oynar (5-7).



Şekil 1: Hücre içi sinyal iletim mekanizmaları

2.2. Epidemiyoloji

Malign melanom son 50 yılda insidansı en hızlı yükselen malignitelerden biridir. Agresif seyirli ve yüksek metastaz potansiyeli nedeniyle epidemiyolojisinin ve risk faktörlerinin belirlenmesi bu hastalığın yarattığı mortalite ve morbiditenin elimine edilmesinde büyük önem arz etmektedir.

Melanom insidansında global olarak görülen artışlar popülasyonlar arasında etnik köken, coğrafik lokasyon, yaş ve cinsiyete göre farklılıklar gösterebilmektedir.

Daha az melanin pigmenti içermesi ve bunun sonucunda ultraviyole ışıklardan daha az korunmaya sekonder olarak beyaz ırkta kutanöz melanomun görülme sıklığı diğer etnik gruplara göre daha yüksektir. UV maruziyet üzerinde mevsim, enlem, rakım gibi faktörlerle direkt etkisi olmasından dolayı coğrafik lokasyon da hastalık insidansında önemli rol oynamaktadır. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika başta olmak üzere bazı batı ülkeleri ile Avustralya, Yeni Zelanda gibi ülkelerde yıllık insidans oranında %6'ya ulaşan artışlar bildirilmiştir (8). Dünya çapında melanom insidansı 7-8. dekatlarda pik yapmaktadır. 40 yaşın

altında melanom insidansı daha az olmakla birlikte genç yetişkin ve adolesan döneminde tanı konulan maligniteler arasında ilk sıralarda yer almaktadır (9).

ABD Ulusal Kanser Enstitüsü SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) verilerine göre 2021 yılında malign melanom yeni tanı sayısı 106.110 olup ve tüm yeni tanı kanserlerin %5.6'sını oluşturarak Amerika kanser olgularında 5. sırada yer almaktadır. Malign melanomdan kaynaklı ölümlerin sayısı ise 7.180 olup tüm kanser ölümlerinin %1.2'sini oluşturmaktadır.

185 ülkede 36 kanser tipini kapsayan GLOBOCAN 2020 (Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence) verilerine göre erkeklerde malign melanom insidansı ve mortalitesi kadınlara göre yüksek bulunmuştur (10). IARC verilerine (The International Agency for Research on Cancer) göre 2020 yılında ülkemizde 1756 yeni tanı, 888'de melanoma bağlı ölüm bildirilmiştir.

2.3. Risk Faktörleri

Literatürde pek çok epidemiyolojik çalışmada kutanöz melanom gelişiminde önemli olduğu düşünülen risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar fenotipik, çevresel ve genetik faktörler olmak üzere üç ana başlık halinde toplanabilir, ancak bunların birbirleriyle arasında belirgin bir etkileşim vardır.

Melanom etyopatogenezinde en önemli risk faktörlerinden biri ultraviyole ışın (UV) maruziyetidir. Çocuklukta güneş yanığı öyküsü ve aralıklı maruziyet melanom insidansını artırır (11).

Solaryum ile UV'ye maruz kalma oranı açık hava etkinlikleri veya güneşlenmeye göre çok daha yüksektir. Solaryum deneyimli bireylerde melanom riski normal popülasyona göre %16 ila %20 oranında artmaktadır (12).

Sedef hastalığı, egzama ve vitiligo tedavisinde kullanılan PUVA (Psoralen UV A Radyasyon)'nın Patel ve meslektaşları tarafından 250 tedaviden sonra malign melanom geliştirme riskinin belirgin arttırdığı belirtilmiştir.

Melanom dağılım kalıpları güneşe maruz kalma şekli, güneş yanığı geçmişi ve cinsiyete bağlı ortaya çıkabilmektedir. Erkeklerin sırtta lezyon geliştirmesi, kadınların ise kol ve bacaklarda melanom geliştirmesi daha olasıdır. Gövdede melanom gelişimi intermittan

güneş maruziyeti, çok sayıda nevüs ve aile öyküsü ile ilişkilendirilmiştir. Bunun dışında 100'den fazla melanositik, 5'ten fazla atipik, dev konjenital nevüslere ve çok sayıda solar lentigoya sahip olmak da malign melanom riskini artırır (13).

Melanositlerde pigment üretimini indükleyen Melanokortin 1 reseptör (MC1R) geninde görülen varyasyonlar kızıl saç ve açık ten gibi UV'ye duyarlı ve melanom riski yüksek fenotipik özellikleri belirlemektedir. Avustralya'da yapılan bir çalışmada 20'den fazla nevüsü bulunan ve MC1R R/R genotipe sahip hastalarda mutlak melanom riski erkeklerde %23.3 ve kadınlarda %19.3 olarak bulunmuş (14).

Ailesel melanom formlarında tanımlanan en yaygın germline mutasyonu CDKN2A'dır. Ailesel atipik multipl mol-melanom (FAMMM) sendromu veya displastik nevus sendromu çok sayıda nevüs ve melanomlarla seyreden CDKN2A gen mutasyonu ile karakterize otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Bunun dışında primer tümör tipi melanom olmasa da BRCA1-2, p53 ve RB1 gibi bazı gen mutasyonları da melanom riskini artırır (15-18). Xeroderma pigmentosum, otozomal resesif kalıtılan DNA tamir bozukluğudur. 40 yıl takip edilmiş 106 hastayı içeren bir çalışmada genel popülasyona göre melanom riski 2000 kat daha yüksek bulunmuştur (19).

Spanogle ve meslektaşları eski melanom öyküsünün olmasının ikinci primer melanom yanı sıra diğer ikinci primer malignite gelişim riskini arttırdığını saptamışlardır. Ayrıca melanom dışı cilt kanserlerinde de melanom riskinde artış gözlenmiştir (20).

Melanom gelişim riski yüksek transplant alıcıları, HIV taşıyıcıları gibi immünsüpresif hastalarda kötü prognoz nedeniyle erken teşhis önem taşımaktadır (21,22).

2.4. Malign Melanom Sınıflandırması

Epidemiyolojik ve genetik çalışmalara göre malign melanom patogenezinde UV maruziyet duyarlılığına göre iki ana yolak etkili rol oynamaktadır (23). 2018 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan Malign melanom sınıflaması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 1)

Tablo 1: DSÖ Malign Melanom Sınıflaması

MELANOM SINIFLAMASI (2018 WHO SINIFLAMASI MODİFİYESİ)
A: KÜMÜLATİF GÜNEŞ MARUZİYETİNE BAĞLI OLAN MELANOMLAR
1- Yüzeysel Yayılımlı Melanom / Düşük Kümülatif Güneş Maruziyetine Bağlı
2- Lentigo Malign Melanom / Yüksek Kümülatif Güneş Maruziyetine Bağlı
3- Desmoplastik Melanom
B: KÜMÜLATİF GÜNEŞ MARUZİYETİNE BAĞLI OLMAYAN MELANOMLAR
4- Spitz Melanomlar
5- Akral Melanomlar
6- Mukozal Melanomlar
7- Konjenital Nevüslerden Kaynaklanan Melanomlar
8- Mavi Nevüslerden Kaynaklanan Melanomlar
9- Uveal Melanom
C: NODÜLER MELANOM

Yüzeysel yayılan melanom; alt tipler içerisinde yaklaşık %70 oranla en sık görülen gruptur. Her yerde görülebilmekle birlikte kadınlarda en sık dizde, erkeklerde ise sırt ve omuzda gelişmektedir. Etiyolojide çocukluk çağında tekrarlayan güneş yanıkları, yaşam boyu aralıklı güneş maruziyeti, solaryum gibi UV radyasyon faktörleri suçlanabilir (24). %50'den fazlasında BRAF V600E mutasyonu saptanmaktadır (25). Nevüs zemininde en sık gelişen tiptir.

Lentigo melanom; alt tipler arasında yaklaşık %5-15'lik görülme oranına sahiptir. İleri yaştaki ve kronik güneş maruziyetine uğrayan kişilerde sıklıkla baş ve boyun kısmında gözlenmektedir. Yavaş seyirlidir (26).

Desmoplastik melanom; tüm melanomların %1-4'ünü oluşturur. Diğer melanom tipleri zemininde gelişebilir (27).

Akral melanom; koyu ten renkli kişilerde en sık görülen alt tiptir. Lezyonlar sıklıkla avuç içi, taban, subungual ve nadiren mukozal yüzeylerde ortaya çıkar. Travma bu alt tip için bir risk faktörüdür (28).

Mukozal melanom; tüm melanomların %1.5'inden daha azını oluşturmaktadır. En sık baş ve boyun bölgesinde, kadın genital sisteminde ve anorektal bölgede görülür. Net bir risk faktörü bilinmemektedir. Vakaların %65'inden fazlası 60 yaşın üzerindeki hastalarda teşhis edilir. Kadınlardaki insidans erkeklerdekinin neredeyse iki katıdır. Beyaz popülasyonlarda mukozal melanomun mutlak insidansı beyaz olmayanlara göre daha yüksektir.

Spitz MM, Nevoid MM, Dev Konjenital ve Mavi nevüs zemininde gelişen MM çok nadir görülen alt tiplerdendir.

Uveal melanom; yaklaşık %5 oranında görülmektedir. Yetişkinlerde en sık görülen primer intraoküler malignitedir. En sık koroidden kaynaklanır (%90), bunu siliyer cisim (%7) ve iris (%2) takip eder. Risk faktörleri arasında açık ten, açık göz rengi, oküler veya okülodermal melanositoz, BRCA1 ile ilişkili protein 1 mutasyonu, kutanöz, iris veya koroidal nevüs sayılabilir (29).

Nodüler melanom; yüzeysel yayılan melanomdan sonra en sık izlenen ve en agresif alt tiptir (30).

2.5. Tanı

Malign melanomda erken tanı ve tedavinin sağlanması mortalite ve morbiditeyi azaltması açısından büyük önem taşımaktadır. Genellikle hastalar tarafından yeni gelişen veya anormal görünüm kazanmış leke veya nevüs olarak farkedilir. Çok sayıda nevüsü olan veya displastik nevüse sahip malign melanom riski taşıyan hastaların klinisyen tarafından dermoskopik takibi yapılması gerekmektedir.

Bir nevüsü şüpheli olarak tanımlamak için ABCDE kriterleri geliştirilmiştir. A; asimetriyi, B; düzensiz sınırları, C; heterojen renklenmeyi, D; çapın 6 mm'den büyük olmasını, E; lezyon boyut, şekil ve renk özelliklerinde değişikliği ifade etmektedir.

Malign melanom kesin tanısı biyopsi sonrası histopatolojik incelemelerle konmaktadır.

2.6. Evreleme ve Prognostik Faktörler

Doğru evreleme ve prognoza katkı sağlayan parametrelerin belirlenmesiyle buna göre hastaya uygulanacak cerrahi prosedürleri ile diğer tedavi modaliteleri seçilmektedir.

Evrelemede geçerli olan güncel TNM sistemi Amerika Kanser Komitesinin (AJCC) 8. baskısıdır. Aşağıdaki tablolarda TNM evrelemesi ayrıntılı gösterilmiştir (Tablo 2-6).

Tablo 2: Malign Melanom Primer Tümör Evrelemesi

T Sınıflaması	Kalınlık	Ülserasyon
Tx	Primer tümör kalınlığı Değerlendirilemiyor	Değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok Değerlendirilemiyor	Değerlendirilemiyor
Tis	Melanoma İn Situ Değerlendirilemiyor	Değerlendirilemiyor
T1 T1a T1b	≤ 1mm <0,8mm <0,8mm 0,8mm-1mm	Bilinmiyor veya Değerlendirilemiyor Yok Var Var veya Yok
T2 T2a T2b	> 1-2 mm > 1-2 mm > 1-2 mm	Bilinmiyor veya Değerlendirilemiyor Yok Var
T3 T3a T3b	>2-4 mm >2-4 mm >2-4 mm	Bilinmiyor veya Değerlendirilemiyor Yok Var
T4 T4a T4b	>4 mm >4 mm >4 mm	Bilinmiyor veya Değerlendirilemiyor Yok Var

Tablo 3: Lenf Nodu Evrelemesi

N Sınıflaması	Metastatik lenf nodülü sayısı	İn-transit/ satellit ve/veya mikrosatellit metastaz
NX	Lenf nodülleri değerlendirilemiyor (Örneğin, Sentinel LN biyopsisi yapılmadı/ bölgesel LN başka bir nedenle daha önce eksize edildi)	Yok

N0	Lenf Nodu metastazı yok	Yok
N1	1 metastatik Lenf Nodu ya da LN metastazı olmaksızın İn-transit/satellit ve/veya mikrosatellit metastaz	
N1a	Klinik okkült, Sentinel LN biyopsi ile tespit edilmiş 1 adet metastatik Lenf Nodu	Yok
N1b	Klinik pozitif olan 1 metastatik Lenf Nodu	Yok
N1c	Bölgesel Lenf Nodu metastazı olmadan in-transit veya satellit metastaz	Var
N2	2-3 metastatik Lenf Nodu ya da LN metastazı olmaksızın satellit/in-transit ve/veya mikrosatellit metastaz	
N2a	Klinik okkült, Sentinel LN biyopsi ile tespit edilmiş 2-3 adet metastatik Lenf Nodu	Yok
N2b	En az biri klinik pozitif olan 2-3 metastatik Lenf Nodu	Yok
N2c	Klinik okkült ya da klinik pozitif 1 metastatik Lenf Nodu	Var
N3	≥ 4 metastatik Lenf Nodu ya da ≥ 2 metastatik Lenf Nodu ve satellit/in-transit ve/veya mikrosatellit metastaz ya da pake oluşturmuş LN ve/veya satellit/in-transit ve/veya mikrosatellit metastaz	
N3a	Klinik okkült, Sentinel LN biyopsisi ile tespit edilmiş ≥ 4 metastatik Lenf Nodu	Yok
N3b	En az biri klinik pozitif olan, ≥ 4 metastatik Lenf Nodu ya da pake oluşturmuş Lenf Nodları	Yok
N3c	≥ 2 klinik okkült/klinik pozitif metastatik Lenf Nodu ve/veya pake oluşturmuş Lenf Nodları	Var

Tablo 4: Metastaz Evrelemesi

M Sınıflaması	Tutulmuş Yeri	Serum LDH Düzeyi
M0	Uzak metastaz (-)	Değerlendirilemiyor
M1	Uzak metastaz (+)	
M1a M1a(0) M1a(1)	Deri, yumuşak doku, çizgili kas ve / veya bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz	Normal Yüksek

M1b M1b(0) M1b(1)	Akciğer +/- 'M1a' bölge metastazları	Normal Yüksek
M1c M1c(0) M1c(1)	SSS dışı visseral metastazlar +/- 'M1a' ya da 'M1b' metastazları	Normal Yüksek
M1d M1d(0) M1d(1)	SSS Metastazları	Normal Yüksek

Tablo 5: Patolojik Evreleme

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A Evre 1B	T1a,T1b T2a	N0 N0	M0 M0
Evre 2A Evre 2B Evre 2C	T2b,T3a T3b,T4a T4b	N0 N0 N0	M0 M0 M0
Evre 3	Herhangi bir T	N1,N2,N3	M0
Evre 3A	T1a,T1b,T2a	N1a,N2a	M0
Evre 3B	T0 T1a,T1b,T2a T2b,T3a	N1b,N1c N1b,N1c,N2b N1,N2a,N2b	M0
Evre 3C	T0 T1a,T1b,T2a,T2b,T3a T3b,T4a T4b	N2b,N2c,N3b,N3c N2c,N3 N1,N2,N3 N1,N2	M0
Evre 3D	T4b	N3	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tablo 6: Klinik Evreleme

Evre 0	Tis	N0	M0
--------	-----	----	----

Evre 1A Evre 1B	T1a T1b,T2a	N0 N0	M0 M0
Evre 2A Evre 2B Evre 2C	T2b,T3a T3b,T4a T4b	N0 N0 N0	M0 M0 M0
Evre 3	T1-4	\geq N1	M0
Evre 4	T1-4	\geq N1	M1

2.6.1 Histopatolojik Evreleme İçin Gerekli Prognostik Belirteçler

Breslow kalınlığı; vertikal kalınlığı ifade etmektedir, en önemli prognostik parametredir.

Ülserasyon varlığı; evrelemede ikinci önemli belirleyici kriterdir (31).

Bölgesel lenf nodu metastazı; klinik veya radyolojik olarak saptanabilen metastatik lenf nodları ‘klinik pozitif’, ancak mikroskopik olarak saptanabilen metastatik lenf nodları ise ‘klinik okült’ olarak adlandırılmaktadır. Evreleme için lenf bezinde metastaz tanımlamasında hücre sayısı açısından alt eşik değeri bulunmamaktadır. Bunun dışında ektranodal yayılım prognozu değerlendirirken göz önünde bulundurulmuş bir başka parametredir.

Mikrosatellit, satellit ve in-transit metastazlar; intralenfatik veya anjiotropik yayılım yoluyla geliştikleri düşünülmektedir. Mikrosatellitler, patolojik incelemede primer melanomun bitişiğinde ya da tabanındaki mikroskopik metastazlardır. Satellit metastazlar, primer melanomun çevresindeki 2 cm’lik saha içinde makroskopik olarak görülen kutanöz ve/veya subkutan metastazlardır. İn-transit metastazlar ise primer melanomun çevresindeki 2 cm’lik alanın dışında, primer lezyon ile bölgesel lenf bezleri arasında yerleşmiş klinik olarak tespit edilebilen kutanöz ve/veya subkutan metastazlardır.

Uzak metastaz varlığı ve sayısı; en kötü prognoza sahip santral sinir sistemi (SSS) metastazı AJCC evreleme sisteminin 8. baskısına ‘M1d’ olarak yeni dahil edilmiştir. Uzak metastaz sayısı ise önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmesine rağmen standardizasyonun sağlanamaması nedeniyle evreleme kriterleri arasında yer almamaktadır.

LDH serum düzeyi; güncel evreleme sisteminde 'M1c' grubu tanımlamasından çıkarılmıştır. Bunun yerine Her bir M alt grubunda LDH düzeyine göre düşükse 0; yüksekse 1 ekleri belirtilir.

Mitotik aktivite; milimetrekaredeki mitoz sayısını ifade eder. T1 tümörlerde alt grupta 0,8 mm eşik değerinin mitoz sayısına göre sağkalım açısından daha anlamlı olduğu anlaşıldığından, mitotik aktivite yeni versiyonda evreleme kriterlerinden çıkarılmıştır. Öte yandan prognostik faktör açısından önemini koruduğundan raporlamada belirtilmelidir.

İnvazyon derinliği (Clark sınıflaması); derinin histolojik katmanlarına göre değerlendirilir.

Level I: tümör epidermiste sınırlıdır (in situ melanom)

Level II: papiller dermise invazidir

Level III: papiller-retiküler dermis sınırına kadar yayılım gösterir

Level IV: retiküler dermisi infiltre eder.

Level V: subkutan yağ dokusuna invazidir.

Güncel evreleme kriterleri arasında yer almasa da patoloğların raporlarında belirtilmeye devam etmektedir.

Lenfosit infiltrasyonu; azlığı kutanöz melanomda kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognozla ilişkilidir. Nörotropizm özellikle desmoplastik melanomda sıktır, varlığı lokal nüks riskini artırır. Metastatik sentinel lenf bezinde tümör yeri ve yükünün sağkalımla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Regrese tümör için literatürde prognoza katkısında net bir sonuca varılamamıştır (32).

2.7. Malign Melanomda Görüntüleme Modaliteleri

2.7.1. Ultrasonografi (USG)

USG basit, noninvaziv ve yaygın olarak bulunan görüntüleme yönteminden biri olup malign melanom hastalarının izleminin pek çok noktasında klinisyene yol göstermektedir. Tanıda rutin olarak önerilmemektedir.

Lenf nodu lokalizasyonunda veya vücudun başka yerinde klinik olarak palpe edilen subkutan lezyonların natürünü belirlemede, takipte nodal ve transit metastazları saptamada, lenf nodu diseksiyonu sonrası oluşabilecek postop skar, hematoma veya seromayı malign süreçlerden ayırmada ve bazı durumlarda biyopsiye yol gösterici olması açısından büyük önem taşımaktadır (33).

2.7.2. Lenfosintigrafi, SPECT/BT Görüntüleme ve Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)

1977 yılında Cabanas tarafından penis kanserli bir olguda sentinel lenf nodu terimi kullanılmış olup tümörün ilk drene olduğu lenf bezi veya lenf bezi kümesini tanımlamaktadır. 1992 yılında Morton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma erken evre kutanöz malign melanom hastalarında lenfatik yayılımı saptamada SLNB'nin başarılı bir yöntem olduğu bulunmuştur (34). Bu işlem hastaya uygulanacak morbiditesi yüksek cerrahi yaklaşımı belirlemede, ayrıca prognoz açısından önem arz etmektedir.

Tanı konulduktan sonra geniş eksizyon yapılırken uluslararası kılavuzlarda belirtilen öneriler doğrultusunda SLNB uygulanmaktadır. Breslow kalınlığı 1-4 mm arası olan klinik olarak lenf nodu negatif hastalarda SLNB rutin prosedürdür. 1 mm altı ve 4 mm üzeri Breslow kalınlığı olan hastalarda ise SLNB tartışmalıdır. Breslow kalınlığı 1 mm'den küçük hastalarda, ülserasyon varlığı, mitoz oranı yüksekliği veya regrese melanom lezyonu (%50-%75) gözlenen olguları içeren seçilmiş hasta gruplarında önerilmektedir (35). Breslow'un 4 mm'den büyük olduğu durumlarda ise hastalık yönetiminde, uzak metastaz oranının, lenf nodundan bağımsız olarak yüksek oluşu nedeniyle sentinel lenf nodu örnekleme yerini belirlemez. MSLT1 (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial 1) çalışmasında 4 mm'den büyük breslow kalınlığı olan hastalarda anlamlı sağkalım avantajı sağlamamasına rağmen, nodal tutulumun yüksek olması ve nodal nöksleri azaltma olanağı vermesi nedeniyle SLNB yapılabilir (36).

Lenfosintigrafinin yorumlanması ve raporlanması, intraoperatif gama prob yardımıyla SLN çıkarılması ve histopatolojik değerlendirilmesiyle SLNB tamamlanır.

Lenfosintigrafi, radyoaktif işaretli bir kolloidin bir bölgeye enjeksiyonu sonrasında lenfatik drenajı ve makrofaj aracılığıyla fagositozunun gama kameralar altında görüntülenmesi prensibine dayanır ve bu işlem SLNB'nin ilk basamağını oluşturur.

SLNB’de Tc-99m ile işaretli, çoğunlukla kolloid formunda radyofarmasötikler yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 7). Radyokolloid seçimi uygulama avantajı yanı sıra ulaşılabilirlik açısından da merkezler arasında farklılık gösterebilmektedir. Yapılan bir çalışmada kullanılan radyofarmasötiklerin SLN saptama başarısı birbirine benzer saptanmıştır (35).

Tablo 7 : Sentinel lenf nodu saptamada kullanılan başlıca farmasötiklerin karşılaştırmalı özellikleri		
Radyofarmasötik	Maksimum partikül boyutu(nm)	Ortalama partikül boyut aralığı(nm)
Albümin nanocolloid(Nanocoli®)	100	5-80
Sulfur kolloid (sülfür kolloid®)	5000 (filtre edilmemiş)	100-500(filtre edilmiş)
Sulfur nanokolloid(lymphoscint®)	100	10-50
Renyum sülfid(nanocis®)	500	50-200
Antimon trisülfid(lymp-flo®)	80	5-30
Tilmanocept(lymhoseek®)	7	7

Enjeksiyon intradermal olarak, lezyona 0.5-1 cm uzaklıkta olacak şekilde 4 kadrana yapılır. Uç bölgelerde en azından 3 kadrana enjeksiyon, kıkırdak dokuya komşu lezyonlarda ise kıkırdak yapılara enjeksiyon yapılmaması dikkat edilmesi gereken hususlardan biridir.

Görüntülemenin olası drenaj bölgelerini kapsayacak şekilde yapılması önemlidir (Tablo 8). Yüksek çözünürlüklü kolimatörlerle, çift dedektörlü kamera sistemleriyle, kamera enerjisi 140 keV fotopikinde ve %15-20 enerji aralığında ayarlanarak görüntüleme yapılır.

Rutin olarak uygulanmayan ve enjeksiyonla eş zamanlı yapılan dinamik görüntüleme SLN ile ikinci basamak lenf nodlarının ayırımına ek olarak in-transit lenf nodları tespitini

sağlayabilmektedir. Bunun dışında rutin olarak uygulanan yaklaşık 5 dakikalık statik görüntülemelerle SLN gösterilir. SLN'nin gösterilemediği veya emin olunamadığı bazı durumlarda geç statik görüntüleme yapılabilir.

Tablo 8.: Primer tümörün lokalizasyonuna göre erken ve geç statik ve/veya SPECT/BT görüntülemelerde olası sentinel lenf nodu saptanması için kapsanması önerilen vücut bölgeleri	
Primer lokalizasyonu	tümör Görüntülemeye alınması önerilen bölgeler
Gövde	Bilateral aksilla + Bilateral inguinal bölge ya da Baş-boyundan kasığa tüm vücut formatında görüntüleme
El/Ön Kol	Unilateral dirsek + aksilla + boyun
Kol	Unilateral aksilla + boyun
Ayak/Bacak	Unilateral diz + inguinal bölge
Uyluk	Unilateral inguinal bölge
Baş-Boyun	Ant/post ve lateral projeksiyonlardan baş-boyun

SPECT (Single Photon Emmission Computerized Tomography) vücuda verilen radyofarmasötiklerden yayılan tek foton emisyonlarının bilgisayar destekli gama kamera sistemleri tarafından tomografik görüntülenmesini sağlayan bir kesitsel sintigrafi yöntemidir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ise eksternal bir X-ışını kaynağında üretilen ışınların transmisyon yöntemiyle vücut içerisinden geçirilip tomografik görüntülemenin yapıldığı bir görüntüleme yöntemidir. SPECT/BT hibrid görüntüleme cihazları aynı sistem içinde aynı hasta yatağını kullanarak hem SPECT hem de BT görüntüleme yapılmasına olanak tanıyan görüntüleme sistemleridir. Bu sayede nükleer onkolojik amaçlı görüntülemelerde hem SPECT görüntülemeden patofizyolojik bilgi hem de BT görüntülemeden morfolojik bilgi aynı anda elde edilebilmektedir. Lezyonların anatomik lokalizasyonları daha doğru ve kolay tespit edilmekte, ayrıca BT görüntüleme sayesinde atenüasyon düzeltilmesi de yapılabilmektedir. Günümüzde SPECT/BT hibrid görüntüleme sistemi SPECT'e göre daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde de SPECT/BT görüntülemenin tek başına yapılan SPECT ve BT görüntülemelerden çok daha başarılı olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (37,38).

Radyokolloid enjeksiyonu sonrası yapılan dinamik ve planar spot görüntülemelere (Resim 1) ek olarak meme kanseri ve malign melanom başta olmak üzere pek çok malignitede sentinel lenf nodlarının anatomik lokalizasyonlarının yapılmasında, gama prob kılavuzluğunda operasyon öncesi lenf nodlarının vücut üzerinden işaretlenmesinde ve planar çalışmada şüpheli olarak yorumlanan tutulumların ayırıcı tanısına katkılarıyla SPECT/BT (Resim 2) yapılır. Malign melanomda özellikle karmaşık anatomik yapısından dolayı baş ve boyun yerleşimli primer lezyonların sentinel lenf nodlarının saptanmasına katkısı büyüktür (39).

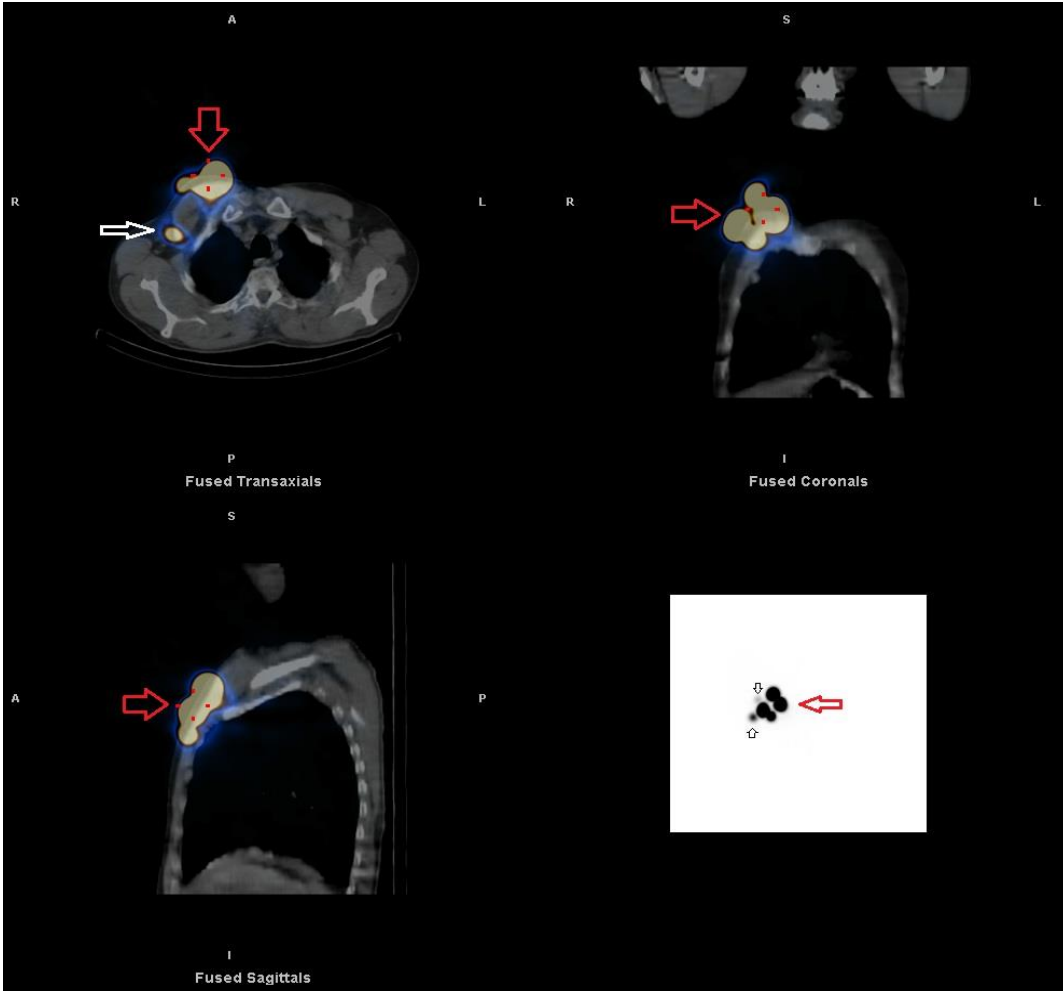
SPECT/BT deri üzerindeki kontaminasyon noktalarını, lenfatik konjesyon sahalarının ayırt edilmesini sağlayarak yanlış pozitif sonuçların ortaya çıkmasını engeller (40). Ayrıca enjeksiyon yerinin lenfatik drenaj bölgesine yakın olduğu durumlarda bu bölgedeki yüksek radyoaktivite nedeni ile maskelenen lenf bezlerinin saptanmasına yardımcı olarak yanlış negatif sonuçların önüne geçer (41).

Malign melanomda SLNB yapılacak hastalara rutin olarak yapılan lenfosintigrafi ve SPECT/BT görüntüleri eşliğinde intraoperatif gama proba alınan sayımlarla sentinel lenf nodları tespit edilerek eksize edilir. Cerrahın tercihinine göre işlem sırasında mavi boyada kullanılabilir. Literatürde mavi boya ve intraoperatif gama probun birlikte kullanımının tanısal duyarlılığı belirgin arttırdığı bildirilmiştir (42). Bunun dışında intraoperatif hibrid görüntüleme sistemleri ve navigasyon sistemleri ile sanal gerçeklik uygulamalarının gelecek yıllarda yaygınlaşması, radyofarmasi ve görüntüleme teknolojisindeki yeni gelişmelerle malign melanomda SLN tespitinin daha da kolaylaşması beklenmektedir (43,44).

Radyasyon maruziyeti açısından değerlendirildiğinde lenfosintigrafi tanısal nükleer tıp yöntemleri arasında güvenilir tetkiklerden biridir. Görüntülemeye SPECT/CT eklenmesiyle düşük doz BT'den kaynaklanan radyasyon maruziyeti oluşmakla birlikte bu değer kabul edilebilir sınırlardadır.

A:Anterior planar

B: Posterior Planar



Resim 1: Lenfosintigrafi Planar görüntüleri- Siyah oklar: enjeksiyon yerleri, Kırmızı oklar: sentinel lenf nodları

Resim 2: Lenfosintigrafi SPECT/BT görüntüleri- Kırmızı oklar: enjeksiyon yerleri, Siyah ve beyaz oklar: sentinel lenf nodları

2.7.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Toraks, batin ve pelvisi ayrıca MR'ın olmadığı ya da kontrendike olduğu durumlarda beyni metastaz açısından görece kısa sürede görüntülemesiyle diğer pek çok malignitede olduğu gibi malign melanomda özellikle ileri evre hastalarda kullanılmaktadır (45). Malign melanom metastazları hipervasküler özelliktedir, kontrastlı BT görüntülemesinde erken fazda çevre normal dokuya göre hiperdens görülür. Dezavantajları arasında hastanın aldığı yüksek radyasyon dozu ile eğer kontrast madde verildiyse alerjik reaksiyonlar ve renal toksisite sayılabilir.

2.7.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

MR'ın metastaz tarama amaçlı tüm vücut görüntülemesinde kullanımı klinik pratikte uygun değildir (46). Beyin ve karaciğer metastazlarının saptanmasında ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde FDG PET/BT'yi tamamlayıcı rol oynamaktadır.

2.7.5. PET/BT Görüntüleme

Pozitron emisyon tomografisi vücuttaki biyolojik bir fonksiyon hakkında moleküler düzeyde invivo kantitatif bilgi sağlayan, morfolojik değişiklikler oluşmadan önce hücre düzeyinde metabolik süreçleri saptayabilmesi nedeniyle hastalık tanısında, tedavisinde ve yönetiminde klinisyenler için vazgeçilmez bir noninvaziv görüntüleme modalitesidir.

Pozitron emisyon tomografisinin gelişim süreci 1950'li yıllarda beyin tümörlerinin görüntülenmesi için yeni görüntüleme modalitesine ihtiyaç duyulmasıyla başlamış oldu. Siklotron ve PET cihazlarındaki ilerleme radyofarmasi alanında da yeni gelişmeleri beraberinde getirdi. 1976 yılında Alfred P. Wolf ve arkadaşları tarafından şekerin radyoaktif işaretli formu olan Flor-18-Florodeoksiglukoz (F18-FDG) sentezlendi. Yine aynı yıl Michael E. Phelps tarafından F18-FDG ile ilk gerçek PET görüntüleme gerçekleştirilmiştir. PET'in BT ile kombine edilme fikri ise 1990'ların başlarında ortaya atılmış ve 1998 yılında ilk prototip PET/BT cihazı işler hale getirilmiştir. Böylelikle BT'nin sağladığı atenüasyon düzeltilmesi ve doğru anatomik lokalizasyon ile daha kaliteli görüntüler elde edilmiş oldu. 80'li yıllarda F18-FDG başta olmak üzere radyofarmasötiklerin tümör uptake'i ile ilişkisini inceleyen pek çok çalışma yapılmış vücuttaki bütün organları kapsayacak şekilde primer veya metastatik

hastalığı saptamak, benign ve malign lezyonları birbirinden ayırt etmek ayrıca tedaviye yanıtı gözlemek için PET görüntüleme yaygınlaşmaya başlamıştır.

Atomik yapı santralde pozitif yüklü protonlar ile yüksüz nötronlardan oluşan çekirdek ile çevresindeki enerji düzeylerinde dolanan negatif yüklü elektronlardan meydana gelmektedir. Proton sayısı fazla olan uyarılmış haldeki çekirdek pozitron bozunması veya elektron yakalaması yaparak kararlı hale geçmeye çalışır. Karbon-11(C-11), Azot-13 (N-13), Oksijen-15 (O-15) ve Flor-18(F-18) gibi düşük atom ağırlıklı çekirdeklerde daha yaygın olarak gerçekleşen pozitron bozunmasında çekirdek içindeki proton, nötrona (n) dönüşürken pozitron (β^+) ve nötrino (ν) salınımı olur. Yüksüz ve kütsüz bir parçacık olan ve detekte edilemeyen nötrino (ν) diğer parçacıklarla etkileşmezken, elektronun (β^-) antipartikülü olan ve belirli bir enerjiye sahip pozitron (β^+) ise enerjisini kaybedene kadar katettiği kısa mesafe boyunca çevredeki elektronlarla etkileşir. Anihilasyon reaksiyonu adı verilen olayda birbiriyle çarpışan pozitron (β^+) ve elektronun (β^-) kütlelerini kaybetmesi sonucunda birbirine tam zıt doğrultuda (180°), 511 kEv enerjiye sahip iki adet anihilasyon foton salınımı gerçekleşir. Anihilasyon fotonlarının birbirine zıt doğrultuda yayıldığı sanal hat 'Line of Response' (LOR), bu fotonları eş zamanlı olarak detekte eden ve PET görüntülemenin temelini oluşturan sistemler 'anihilasyon koinsidans deteksiyon sistemi' olarak adlandırılmaktadır (47).

Koinsidans devrelerine LOR hatları boyunca belirli zaman aralığında (6-20 nanosaniye) ulaşan fotonlar gerçek data olarak kaydedilir. Bunun dışında farklı anihilasyon olayıyla meydana gelen iki farklı anihilasyon fotonunun detektörler tarafından saptanması tesadüfi (random) koinsidans, aynı anihilasyon reaksiyonuyla oluşan ancak birinin saçılma uğrayarak farklı koinsidans devresinde saptanması saçılma koinsidansı olarak tanımlanır. Tesadüfi ve saçılma koinsidansı olayında, yanlış LOR hattında detekte edilen fotonlar sebebiyle sayımlar doğru lokalizasyonlardan alınamaz, geri plan aktivitesinde artış oluşur (47,48). Son yıllarda PET cihazlarında yaygınlaşan TOF (Time-of-Flight) teknolojisiyle anihilasyon fotonlarının detekte edilme süreleri arasındaki farktan yararlanılarak anihilasyon olayının LOR hattında gerçekleştiği en olası lokalizasyonun tespiti sağlanır. Böylelikle sinyal-gürültü oranı artırılarak daha kaliteli görüntüler elde edilmiş olur (49).

Detektör bloklarındaki sintilasyon kristallerini birbirinden ayıran kurşun plakaların kullanıldığı ve basit rekonstrüksiyon işlemleri yapılan PET görüntüleme 2D, septa barındırmayan ancak kompleks rekonstrüksiyon sistemlerine sahip PET görüntüleme ise 3D olarak adlandırılır. 2D görüntülemelerde, görüntüleme alanına (FOV) giren rastgele ve saçılan

fotonlar önlenerek gürültü azaltılır. Ancak 3D görüntüleme daha yüksek sayım verimi nedeniyle iyi rezolüsyona sahip görüntüler elde edilir (49).

Anhilasyon fotonları PET detektörlerinde bulunan sintilasyon kristalleri [Talyum-katkılı sodyum iyodür [NaI(Tl)], Bizmut Germanat Oksit (BGO), Lutesyum Silikat Oksit (LSO), Lutesyum-Yitrium Silikat Oksit (LYSO)] tarafından sintilasyon adı verilen olayla görünür fotonlara dönüştürülür. İdeal sintilasyon kristalinin, fotonları etkin şekilde detekte edebilmesi için ağır atom numarası ve yoğunlukta, iyi bir uzaysal ve enerji rezolüsyonu elde edebilmek için yüksek ışık veriminde (light output), tesadüfi sayımları azaltmak için kısa bozunma zamanında (decay time), kendi sintilasyon fotonlarına karşı geçirgen özellikte ve giriş penceresine benzer kırılma indisinde olması (1.5) ayrıca istenilen boyut ve miktarda üretilebilecek fiziksel özelliklere ve maliyete sahip olması gerekmektedir (50).

Sintilasyon kristallerinden geçen fotonlar, Foton Çoğaltıcı Tüplerde (PMTs) amplifiye edilerek elektrik sinyaline, bu elektrik sinyalleri de diğer elektronik devrelerde işlenir. Hastadaki tek bir noktadan geçen tüm LOR'ların saklandığı ham verileri içeren sinogramların oluşumu PET görüntüleme önemli bir adımdır (49).

Emisyon fazında gama fotonlarının dokulardan geçerken saçılma uğramasına veya absorbe olmasına atenüasyon adı verilir. İyi bir görüntü elde edebilmek için her bir dokuda farklı olan atenüasyon katsayılarının hesaplanarak düzeltilmenin yapıldığı transmisyon fazında PET cihazında Germanyum-68 veya Sezyum-137 kaynakları, PET/BT hibrid cihazlarda ise BT'nin X ışınları ile kullanılarak yapılan görüntüleme ile birim piksel başına düşen radyoaktivite konsantrasyonunun doğru ve mutlak ölçümü sağlanır (49,51).

Sinogramlarda elde edilen ham verilerin kontrolü, bunların saçılım, rastgele koincidans ve atenüasyon düzeltme işlemleri yapıldıktan sonra görüntünün üç boyutlu yapısının elde edildiği rekonstrüksiyon işlemleri uygulanır (49,51)

PET/BT çekim protokolünde ilk olarak BT ile vücut topogramı çıkartılır, ardından sarmal bir BT taraması ve son olarak PET taraması yapılır (Resim 3). PET/BT yazılımı ile her iki görüntü üst üste çakıştırılır (füzyon).



Resim 3: Normal PET/BT görüntüsü- A: BT imajı, B: PET imajı, C: PET/BT füzyon görüntüsü, D: MIP imajı

PET radyonüklidleri ile vücutta bulunan temel elementlerin benzer biyokimyasal özellikler taşımaları sayesinde hastalıkların altında yatan biyolojik süreçlerin ortaya konması mümkün olmaktadır (Tablo 9). Siklotron üretimi Karbon-11(C-11), Azot-13 (N-13), Oksijen-15 (O-15) ve Flor-18(F-18) ile Germanyum-68 (Ge-68) jeneratöründen elde edilen Galyum-68 (Ga-68) en bilindik PET radyonüklidleridir. Yarılanma ömrü 110 dakika ile en uzun olan ve en yaygın olarak kullanılan siklotron ürünü F-18 üretim yerinden nükleer tıp birimlerine kolaylıkla gönderilebilmektedir. Diğer siklotron ürünü radyonüklidlerin ise kısa yarı ömrü nedeniyle kullanımı için görüntüleme merkezlerinde siklotron bulunma zorunluluğu doğmaktadır. Ge-68/Ga-68 jeneratörü 271 günlük yarı ömrü sayesinde kliniklerde etkin kullanımı bulunmaktadır (51).

Tablo 9: PET Radyofarmasötikleri ve Fiziksel Özellikleri		
Radyonüklid	Yarılanma Süresi(dak.)	Üretim Şekli
C-11	20,4	Siklotron
N-13	9,96	Siklotron
O-15	2,07	Siklotron
F-18	110	Siklotron
Ga-68	69	Jeneratör
Rb-82	1,25	Jeneratör
(Ga: Galyum, Rb: Rubidyum)		

Tümör hücrelerinin normal dokulara göre daha fazla glukoz tüketmesi nedeniyle glukoz analogu olan FDG, PET görüntüleme yaygın olarak kullanılmaktadır. FDG, glukoz molekülünün 2. karbonundaki hidroksil grubunun bir florür atomu ile değiştirildiği bir glukoz analogudur. Kimyasal farklılıklara rağmen, FDG glukoz gibi kolaylaştırılmış transport yoluyla GLUT adı verilen taşıyıcılar ile hücre içine alınır ve fosforillenir. Ancak fosforile FDG fosforile glukozdan farklı olarak 2. karbonundaki florür nedeniyle glukoz-6 fosfataz enzimi tarafından defosforile edilemez ve invivo görüntülemeyi sağlayacak şekilde hücre

içinde tuzaklanır. FDG'nin kansere spesifik olmayıp enfeksiyon, inflamasyon gibi süreçlerde, ayrıca yüksek glukoz döngüsüne sahip normal dokularda da tuzaklanabileceği raporlama esnasında akılda tutulmalıdır (47).

Tablo 10: PET Radyofarmasötikleri	
Biyolojik Süreç / Hedef	Radyofarmasötik
Asetil-CoA Sentetaz	C-11 Asetat ¹
Aminoasit Transport	C-11 Metiyonin ¹ F-18 FDOPA ¹ F-18 FET ¹ F-18 FACBC ²
Kemik Remodelling	F-18 NAF ^{1 2}
Glukoz Metabolizması	F-18 FDG ^{1 2}
Hipoksi	F-18 FMISO ¹
Fosfolipid Sentezi	C-11 Kolin ² F-18 F-Kolin ¹
Somatostatin Reseptör 2 (SSTR2)	Ga-68 DOTATATE ² Ga-68 DOTATOC ^{1 2}
Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA)	Ga-68 PSMA-11 ^{1 2}
Timidin Kinaz (DNA Replikasyonu)	F-18 FLT ¹
¹ : EMA Tarafından Onaylananlar, ² : FDA Tarafından Onaylananlar	

PET görüntüleme öncesinde ve sırasında hasta bazında dikkat edilmesi gereken önemli hususlar bulunmaktadır. Tetkik günü belirlenirken iyi bir anamnez alınması ideal bir görüntü elde edilmesinde anahtar rol oynar. Hastanın geçirdiği operasyonlar (4-6 hafta), uygulanan RT (2-6 ay), KT (2-4 hafta) ile Granülosit Stimüle Edici Faktör (1 hafta-1 ay), kullanılan ilaçlar ayrıca travma öyküsü sorgulanmalı, yanlış pozitiflik/negatiflik durumunu engellemek için görüntüleme ile bu etmenler arasında belirli interval dönem olmasına dikkat edilmelidir. İnsülinin tümör dışındaki hücrelere (kalp,iskelet kası vs.) glukoz alımından sorumlu olması nedeni ile hiperglisemi ve hiperinsülineminin önlenmesi için en az 4 saat

açlık gerekmektedir. Kan şekeri 200 mg/dL üzerinde ise tetkik uygulanmamalıdır. Diyabetik hastalarda ideal bir görüntü ve değerlendirme için kısa-hızlı etkili insülin enjeksiyonundan sonra 4-6 saat boyunca, orta-uzun etkili insülinlerle ise aynı gün içinde tetkik yapılmaz. Özellikle torakal patolojileri değerlendirirken myokardial uptake'i azaltmak için tetkik öncesi 24 saat düşük karbonhidratlı diyet uygulanmalıdır. Tetkik öncesi oral hidrasyon ve yeterli miksiyonun sağlanması mesanenin aldığı radyasyon maruziyeti ile pelvik bölgeyi değerlendirirken zorlayıcı olabilen üriner artefaktın azalmasında önem taşımaktadır. Hastalar son 24 saat boyunca ağır egzersiz yapmaktan kaçınılmalıdır. Kahverengi yağ dokusu ile larenks kaslarının FDG tutulumunu engellemek için hastalar uygun oda sıcaklığında, sessiz ve loş bir ortamda bekletilmelidir. En önemli faktörler olarak fizyolojik aktivitenin etkilerini en aza indiren glikoz seviyesi ile tedavi şekline göre belirlenen tetkik zamanlaması söylenebilir (49,51,52).

Lezyon aktivitesi, arka plan, kan havuzu veya karaciğer aktivitesi ile karşılaştırılarak tanımlanabilir. Ancak, standardizasyonu sağlamak adına PET görüntülerinde hedef dokuda normalize edilmiş radyoaktivite konsantrasyonunun semikantitatif ölçüsü olan SUV (Standardized Uptake Value) değeri kullanılır.

$SUV = \frac{\text{ilgi alanı içindeki radyoaktivite konsantrasyonu (kBq/mL) / enjekte edilen radyoaktivite konsantrasyonu (kBq/gram cinsinden vücut ağırlığı)}}{\text{vücut ağırlığı}}$ olarak formülize edilir.

FDG dağılımı yağ dokuda çok düşüktür, bu da daha kilolu hastaların tümör ve normal dokularında zayıf hastalara göre daha yüksek SUV değerlerine yol açar. Özellikle bu hastalarda veya iki PET/BT tetkiki arasında vücut ağırlığında belirgin değişiklik olan olgularda yağsız vücut ağırlığı (SUVlean- SUL) veya vücut yüzey alanı (SUVbsa) kullanılarak SUV hesaplamaları yapılabilir.

Pratikte sıklıkla kullanılan SUVmax çizilen ilgi alanı (ROI) içerisindeki en yüksek voksel değerini ifade eder. Böylelikle nekrotik sahalar veya yakın komşuluklu normal dokulardan kaynaklanan düşük sayımlar gözardı edilir. SUVmean ise ilgi alanı içerisinde ölçülen tüm voksel değerlerinin ortalamasıdır. Birden fazla vokselden gelen bilgileri birleştirmesi nedeniyle SUVmean gürültüden SUVmax'a göre daha az etkilenir ancak hangi voksellerin ölçüme dahil edileceğine bağlı olarak gözlemcilerin ROI tanımına duyarlıdır ve değişkenlik gösterir. SUVmax, SUVmean'e göre daha az gözlemciye bağımlıdır ve tekrarlanabilirliği daha fazladır ancak gürültüden etkilenmesi nedeniyle alternatif olarak en yüksek vokseli çevreleyen 1 cm³ 'lük hacimlik alan içerisindeki sayımların ortalamasının

hesaplandığı SUV_{peak} tanımlanmıştır. PERCIST (PET response criteria in solid tumors) için kantitatif parametre olarak kullanılan SUV_{peak} günlük pratikte beklenen yaygınlığı kazanmamıştır (53,54).

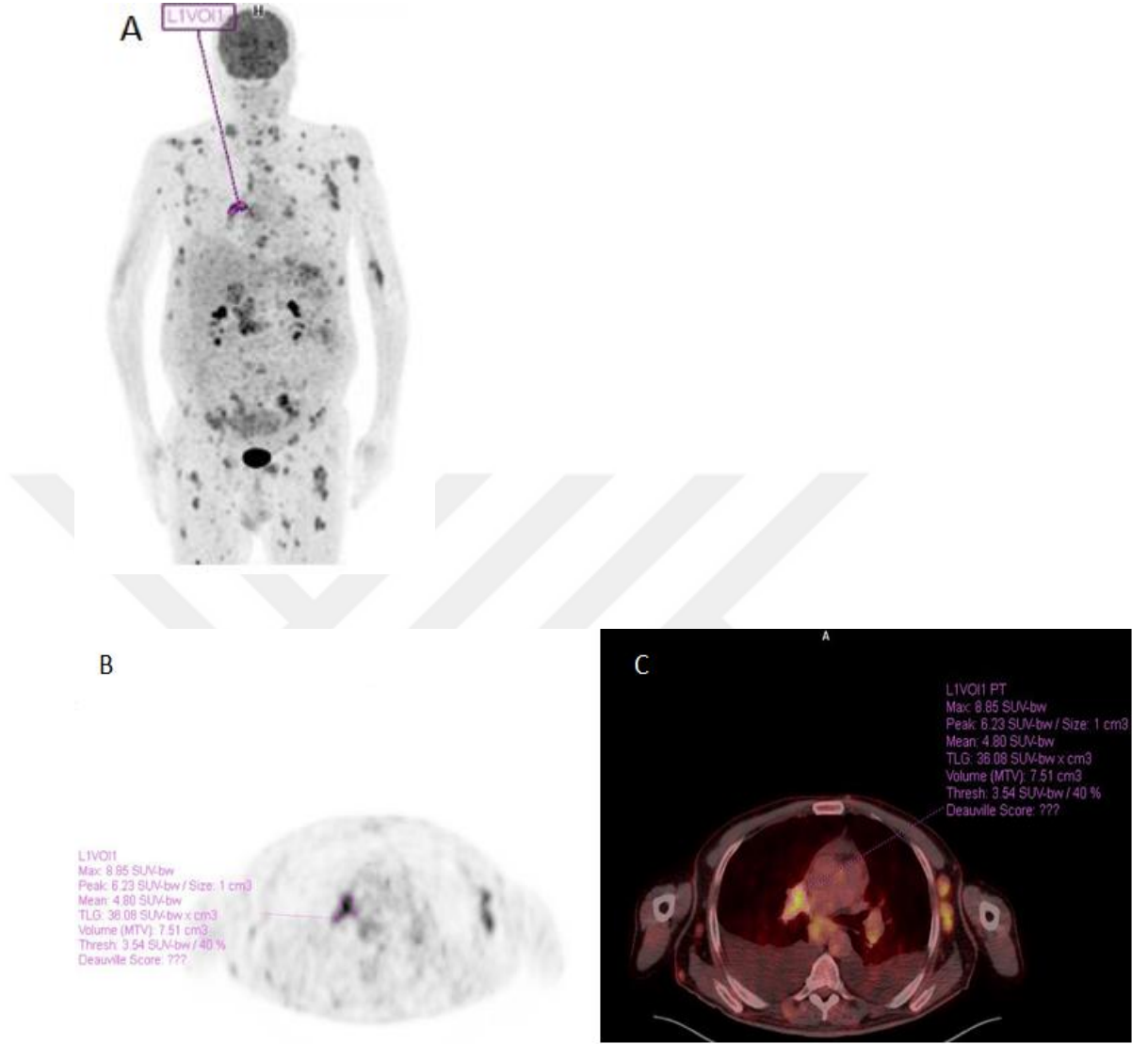
SUV ölçümleri şu anda metabolik aktivitedeki değişiklikleri kantitatif olarak değerlendirmek için en uygun yöntemdir. Ancak, bu ölçümlerin sınırlamalarını anlamak ve kontrol edilebilen değişkenlerden (Tablo11,12) gelen etkileri en aza indirmek gerekmektedir. PET/BT tedaviye yanıtını değerlendirmede ve tedavi sürecini yönetmede büyük bir role sahip olduğundan bu durum giderek daha da önem kazanmıştır.

Tablo 11: SUV’u Etkileyen Biyolojik Faktörler
Vücut Kitle İndeksi
Kan Glukoz Düzeyi
Tutulum Süresi
Hasta Hareketi / Solunumu
Hasta Konforu
İnflamasyon

Tablo 12: SUV’u Etkileyen Teknik Faktörler
Cihaz Değişikliği
Görüntü Elde Etme Parametreleri
Rekonstrüksiyon Ayarları
Kontrast Ajan Kullanımı
Farklı Uzman Yorumu

Son yıllarda yapılan çalışmalarda prognostik değeri savunulan volümetrik tümör parametrelerinden metabolik tümör volümü (MTV) lezyon çevresinden çizilen ROI ile ölçülen volümü göstermektedir ve en yüksek voksel değerinin yüzdesi ile elde edilen eşik değerler kullanılarak hesaplanır. Total lezyon glikolizisi (TLG) ise VOI değerinin içindeki ortalama SUV ya da SUL (SUV_{mean}, SUL_{mean}) değerleri ile MTV çarpılarak bulunur (55,56). MTV için belirlenen eşik değere göre lezyon çevresinden çizilen ROI ile birlikte güncel yazılım programları ile otomatik olarak MTV ve beraberinde TLG değerlerine ulaşılabilmektedir (Resim 4) ve imaj gürültüsünden daha az etkilenmeleri nedeniyle

volümetrik parametrelerin daha iyi prognostik sonuç verebilecekleri düşünülmele birlikte kantifikasyonlarının zaman alması kullanımında dezavantaj oluşturmaktadır.



Resim 4 : Volumetrik FDG PET/BT parametrelerinin yarı otomatik kantifikasyonu-MIP (A) imajı ile aksiyal kesit PET (B) ve PET/BT füzyon (C) görüntüleri. Sağ hiler bölgede mevcut hipermetabolik metastatik lenf nodlarına çizilen ilgi alanı üzerinden (ROI) elde edilen MTV (7.5 cm³), TLG (36.08) değerleri.

2.7.5.1. Malign Melanomda FDG PET/BT'nin yeri

2.7.5.1.1. Evreleme

Erken evre melanomlarda yani Evre 1 ve 2 hastalıkta mikrometastaz veya düşük volümlü makrometastazları saptamadaki düşük başarı oranı ile gereksiz girişimsel işlem ve

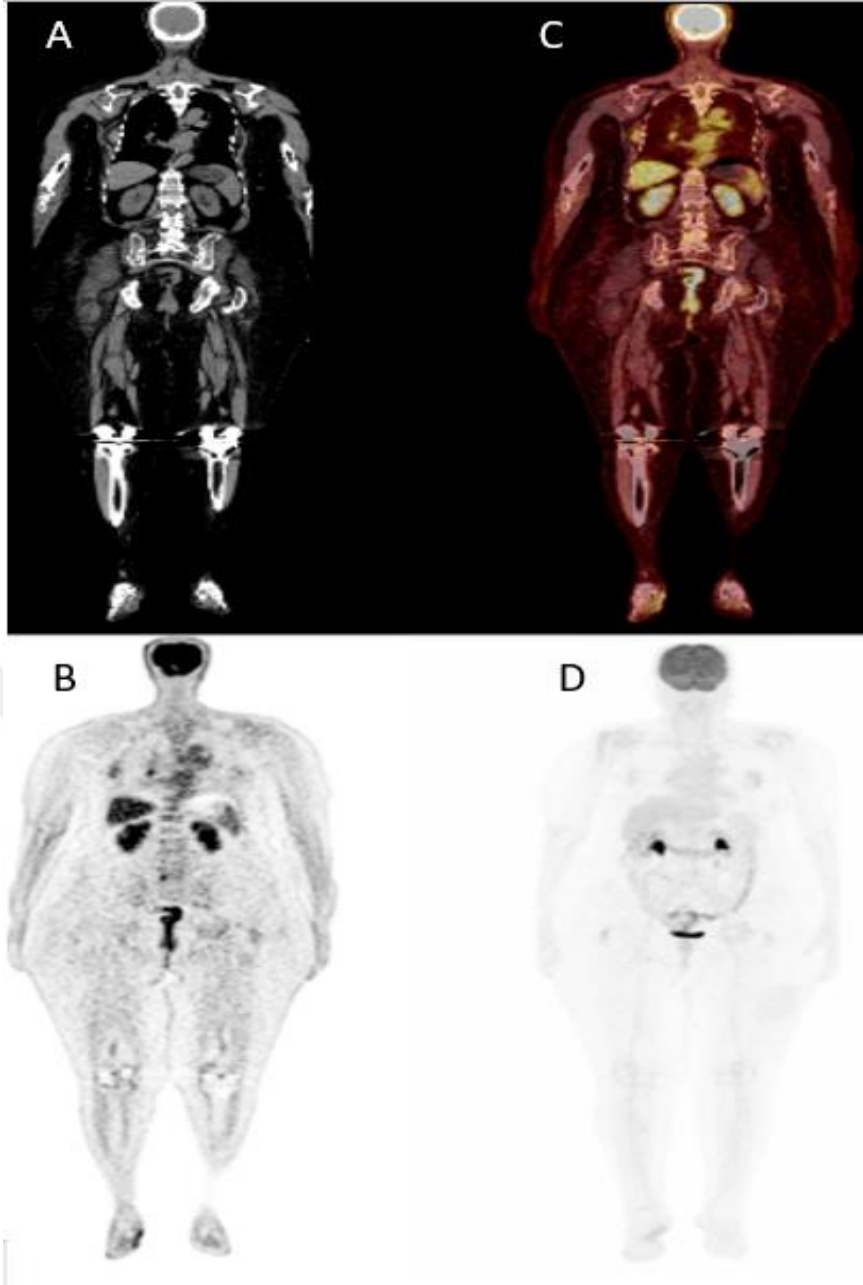
tedavi prosedürlerine neden olabilen yüksek yanlış pozitiflikler bildirildiğinden rutin kullanımda (Resim 5) önerilmemektedir (57).

Rejyonel lenf nodu metastazlarıyla karakterize Evre 3'te ise hastalığın yayılımını belirlemede, bazı vakalarda ise evre değişikliğine neden olan lezyonlar saptaması açısından FDG PET/BT önemli bir yere sahiptir (58).

Operasyon düşünülen soliter veya sınırlı metastaz durumunda cerrahi planlamayı değiştirebilecek ek lezyonların tespitine yardımcı olur. Bir çalışmada FDG PET/BT'nin ileri evre hastaların %32'sinde tedavi değişikliği kararında etkili olduğu saptanmıştır (59).

Orta ve yüksek riskli lezyonlu olgularda uygun bölgesel nodların biyopsisine rehberlik edebilmesi açısından PET/BT kullanılabilir (60).

FDG PET/BT kemik metastazlarının tespitinde diğer konvansiyonel yöntemlere göre yüksek duyarlılığa sahiptir (61). Ancak yüksek fizyolojik uptake nedeniyle beyinde, solunumsal artefakt nedeniyle akciğerde metastatik lezyon saptamada sınırlılıkları mevcuttur.

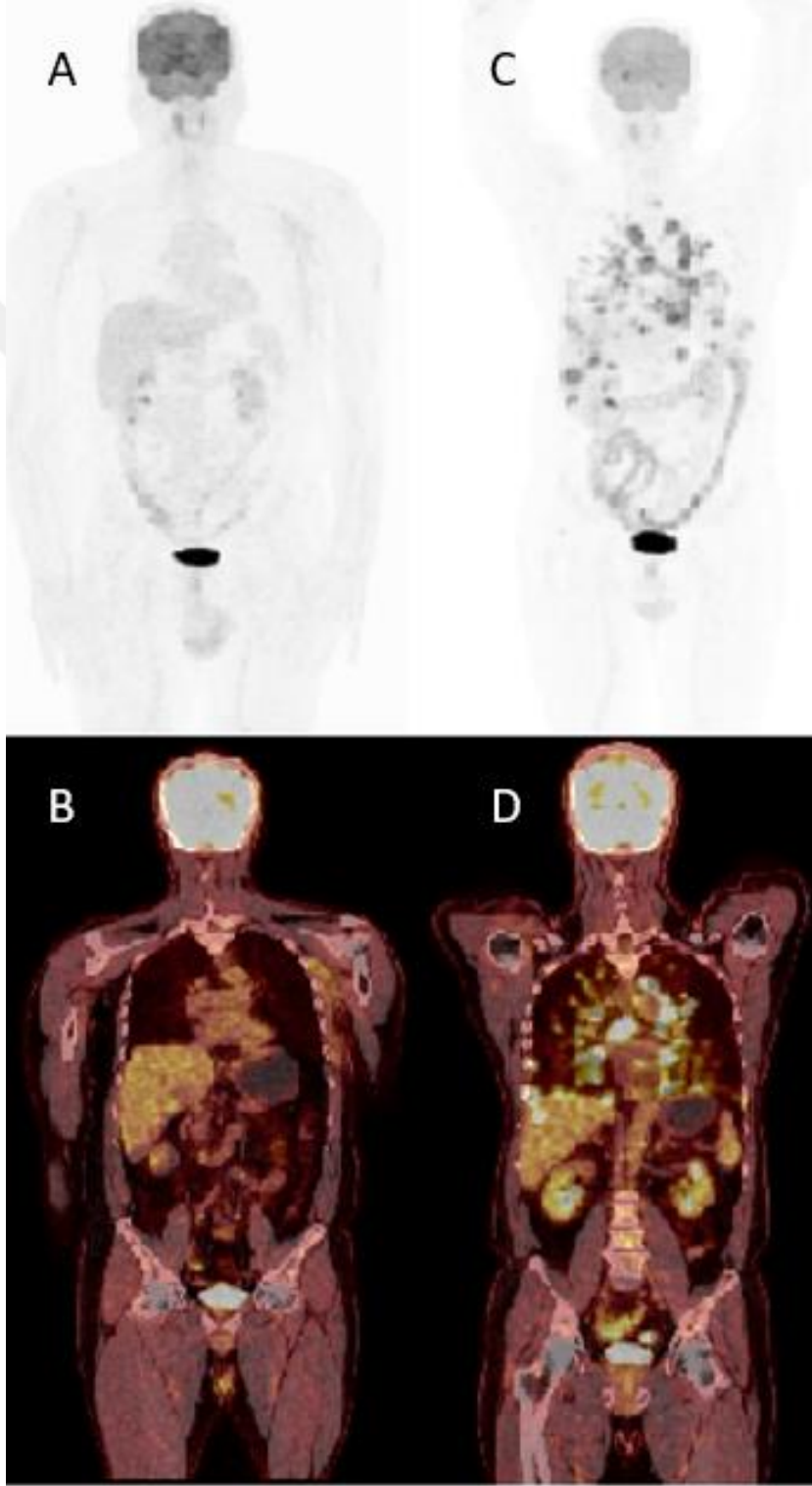


Resim 5: Evreleme amacıyla bir olguya çekilen FDG PET/BT görüntüleme- 83 yaşında kadın hasta, sağ ayak plantar bölgede lokalize primer lezyona yönelik eksizyon uygulanmış olguda koronal kesit FDG PET/BT görüntülemesi (A: BT; B: PET; C: füzyon ; D: MIP imajı). Primer lezyon sahasında inflamatuvar süreçlerle uyumlu FDG akümülyasyonları (SUVmax: 6.5) gözlenmekte ancak metastaz lehine hipermetabolik bulgu mevcut değil.

2.7.5.1.2. Nüks ve Yeniden Evreleme

Nükslerin %70'i genellikle lokorejyonel lenf nodlarında meydana geldikleri için cerrahi tedaviden sonra 2 yıl boyunca MSLT-II (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial 2) çalışmasında da kullanıldığı gibi USG ile nüks takibi önerilmektedir. USG ile

bölgesel lenf nodlarında nüks saptanan olgularda ise hastalık yaygınlığını tespit etmek ve tedavi yöntemini belirlemek için FDG PET/BT vazgeçilmez bir yere sahiptir (Resim 6). Literatürde mevcut çalışmalarla da FDG PET/BT'nin nüks saptamada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu kanıtlanmıştır (62).

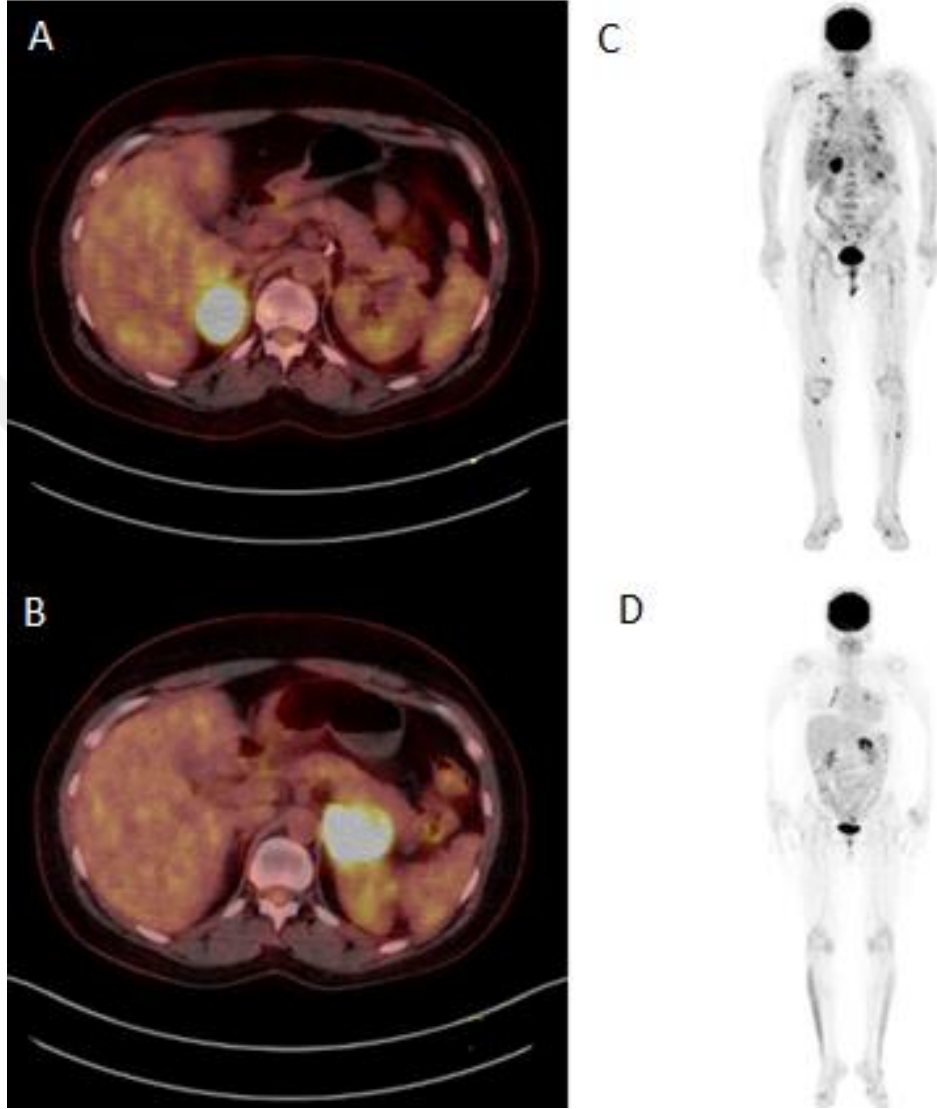


Resim 6: Yeniden evreleme amacıyla bir olguya çekilen FDG PET/BT görüntüleme- Sol ön koldan malign melanom tanılı 51 yaşında erkek hastanın evreleme amacıyla yapılan FDG PET/BT tetkikinde MIP imajında (A) ve koronal eksen füzyon (B) görüntüsünde metastaz bulgusu saptanmadı. 14 ay sonra nüks kuşkusu ile yapılan yeniden evreleme FDG PET/BT'ye ait MIP imajında (C) ve koronal eksen füzyon görüntüsünde (D) ise takipte gelişmiş multipl organ ve lenf nodu metastazları.

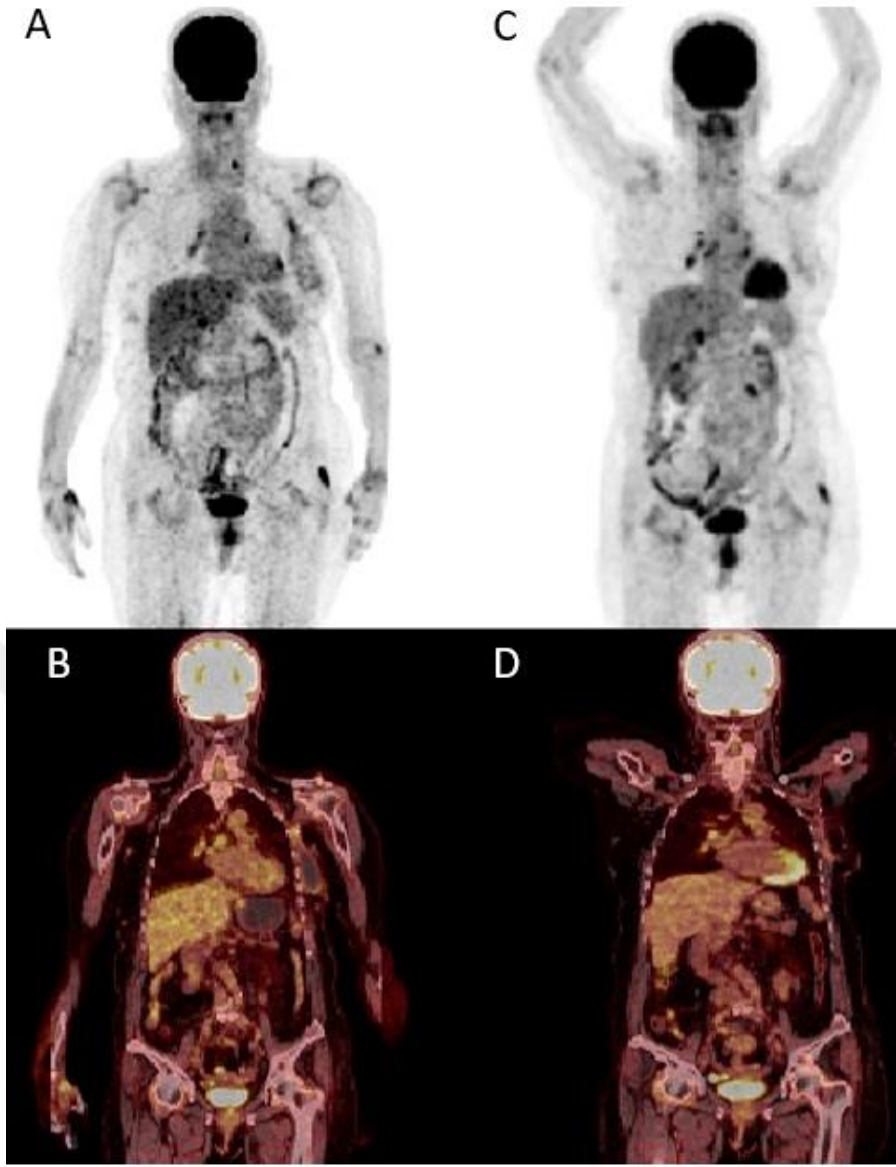
2.7.5.1.3. Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi

FDG PET/BT malign melanomda evreleme ve nüks tespiti yanı sıra tedavi yanıt değerlendirilmesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (Resim 7,8,9). Tedaviye yanıt değerlendirirken BT'yi baz alan boyutsal değerlendirmenin yapıldığı RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), PET/BT'yi baz alan metabolik değişikliklerin değerlendirildiği EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer) ve PERCIST kriterleri belirlenmiştir.

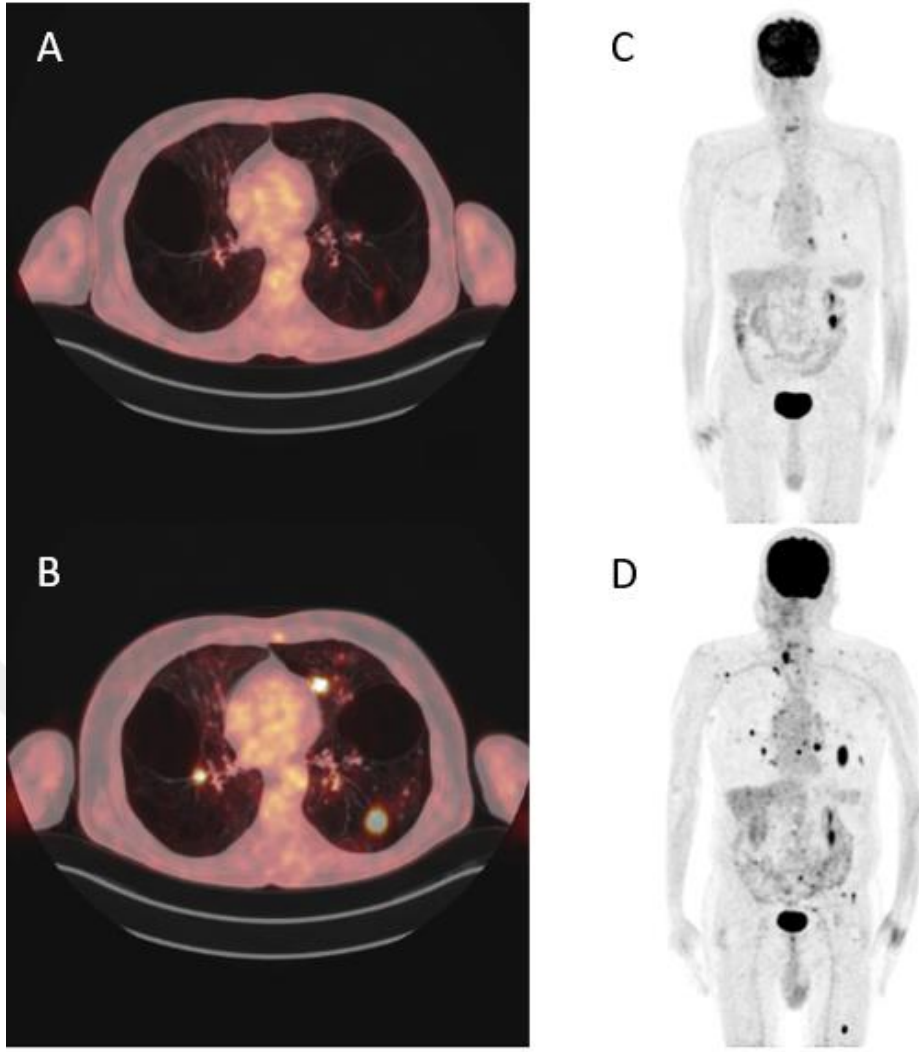
Sistemik tedavilere immünmodülatörler ve hedefe yönelik tedavilerin eklenmesiyle birçok farklı yan etki de görülmeye başlanmıştır. Özellikle immünoterapi alan hastalarda yaklaşık %10 oranında görülen, 'psödoprogresyon' adı verilen, erken dönemde lezyonlarda FDG uptake ve boyut artışı yanı sıra yeni gelişen lezyonlar saptanması sonrası takipte aynı tedavi altında regresyon oluşması nedeniyle immünmodülatör tedaviye yanıt değerlendirmede birtakım PET/BT raporlama kriterleri [(iPERCIST (ImmunePERCIST), PERCIMT(PET Response Evaluation Criteria for Immunotherapy)] belirlenmiştir ancak henüz otörler arasında yaygın olarak kabul görmüş bir modifikasyon bulunmamaktadır. Klinik pratikte en az 4-8 hafta sonra yapılacak ikinci PET/BT'de progresyonun devam etmesi durumunda olgunun "konfirme edilmiş metabolik progresyon" olduğu kabul edilir. Konfirme edilmemiş metabolik progresyon izlenmesi durumunda tedavinin devam edilip edilmemesine tümör belirteçleri ve klinik durumdaki değişikliklerle birlikte karar verilir (63,64). Bu süreçlerin FDG PET/BT görüntülerine nasıl yansıdığına bilinmesi ve progresyondan iyi ayırt edilmesi tedavi yönetiminde büyük önem taşımaktadır.



Resim 7 : Tedaviye yanıt amacıyla çekilen bir olguya ait progresif hastalıkla uyumlu FDG PET/BT görüntüleri- 37 yaşında kadın hasta sırt bölgesi kutanöz dokudan malign melanom tanılı. Sol sürrenalektomi öncesi yapılan FDG PET/BT tetkikine ait MIP imajı (D) ve aksiyal kesit PET/BT füzyon görüntüsünde (B) sol adrenal bezde hipermetabolik metastatik lezyon yanı sıra bilateral hiler ve interlobar bölgede hipermetabolik lenf nodları izlenmekte. Post-op 6. Ayda yapılan FDG PET/BT tetkikine ait MIP imajı (C) ve aksiyal kesit füzyon PET/BT füzyon görüntüsünde (A) başlıca sağ sürrenalde olmak üzere takipte gelişmiş veya progrese görünümde multipl organ ve yumuşak doku metastazları progresif hastalıkla uyumlu olarak değerlendirildi.



Resim 8 : Tedaviye yanıt amacıyla çekilen bir olguya ait stabil hastalıkla uyumlu FDG PET/BT görüntüleri- Sol el hipotenar bölgeden malign melanom tanılı 78 yaşında kadın hasta, koronal kesit FDG PET/BT füzyon görüntüsü (B) ve MIP imajında (A) hipermetabolik metastatik sağ sürrenal lezyonu ile metastaz veya tedaviye sekonder olabilecek bilateral hiler/interlober lenf nodları izlenmekte olup bulgular takip sürecinde yapılan FDG PET/BT tetkikinde de stabil yanıt ile uyumlu olarak varlığını sürdürmekte (C: MIP imajı, D: PET/BT füzyon görüntüsü).



Resim 9: Tedaviye yanıt ile uyumlu bir olguya ait FDG PET/BT görüntüleri-Preauriküler bölgede lokalize lezyona yönelik uygulanan eksizyonel biyopsi sonrası malign melanom tanısı alan 69 yaşında erkek hastanın ağırlıklı olarak akciğer metastazları içeren tedavi öncesi aksiyal kesit FDG PET/BT füzyon görüntüsü (B) ve MIP imajı (D). 6 ay sonra tedaviye yanıt ile uyumlu aksiyal kesit FDG PET/BT füzyon görüntüsü (A) ve MIP imajı (C).

2.8. Malign Melanomda Tedavi

2.8.1. Cerrahi Yaklaşım

İlk aşamada 1-2 mm'lik sağlam derinin dahil edildiği eksizyonel biyopsi sonrası malign melanom tanısı alan klinik N0 olguların cerrahi tedavisi, primer tümörün veya önceki biyopsi skar dokusunun tümör kalınlığına göre karar verilen cerrahi sınır ile eksize edildiği

geniş lokal eksizyonla sağlanır. Yine T evresine göre geniş lokal eksizyonla birlikte sentinel lenf nodu biyopsisi kararı verilir.

SLN pozitif hastalarda lenf nodu yönetimi hakkında yol gösterici olan yapılan MLST1 /MLST2 ve DeCOG (German Dermatologic Cooperative Oncology Group) çalışmalarında, tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonunun (TLND) melanomsuz sağkalıma etkisi olmadığı ancak bölgesel hastalık kontrolüne ve prognozu ön görmeye katkı sağladığı bildirilmiştir (65). NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzunda da SLNB pozitifliği durumunda lenf nodu diseksiyonu önerilmeye devam etmektedir.

2.8.2. Sistemik Tedavi

İleri evre rezeke edilemeyen metastatik cilt melanomlarının tedavisinde en etkin sitotoksik ajanlardan biri olarak kullanılan dakarbazin, temozolamide veya paklitaksel-carboplatin gibi kombine kemoterapi uygulamaları ile yanıt oranlarının %20'nin altında, yanıt sürelerinin 4-6 ay ile sınırlı kaldığı, yapılan çalışmalarda da sağkalıma yararı gösterilememiştir (66).

İmmünojenik bir tümör olan malign melanomda sitotoksik tedavi etkilerinin sınırlı olması nedeniyle uzun yıllar boyu sitokinler ve sitotoksik kemoterapi ilaçlarının kombinasyonları veya tümör aşılari gibi immünoterapi yöntemleri denenmiş ve kullanılmıştır (67,68).

İmmünoterapi tümöre spesifik olmayan her tümörde etkin olabilecek bir tedavi yöntemidir. Konağın immün sisteminin tümörü ortadan kaldırmasını veya kontrol altında tutmasını sağlar. Tümör üzerindeki etki verilen monoklonal antikorların değil bu ilaçların immün sistemin fizyolojik fren mekanizmasını ortadan kaldırarak, tümöre karşı gelişen immün yanıtın göreceli olarak daha fazla olmasından kaynaklanır. İmmünoterapilerin etkisi daha yavaş gelişir, tedavinin ilk döneminde yanıt gelişinceye kadar yeni lezyonlar ortaya çıkıp zamanla kaybolabilir. Bu nedenle tedaviye yanıtı değerlendirirken hastanın genel durumunu hızla bozan durumlar dışında sabırlı olunmalı bir sonraki değerlendirmeler beklenmelidir. Tümöre karşı gelişen immün yanıt çok uzun süreli devam edebilmektedir. Böylelikle hastalık en azından stabil tutularak hastalar yaşam konforu bozulmadan uzun sağkalım sürelerine ulaşabilmektedir (69).

İlk olarak 1980'lerde klonlanan CTLA-4, immüoglobulin (Ig) süper ailesinin bir üyesidir. CTLA-4, aktive edilmiş T hücrelerinin ve düzenleyici T (Treg) hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir. CTLA-4, immüitenin primer fazı sırasında T hücre aktivasyonunu inhibe eder. CTLA-4 aracılı T hücresi baskılamasının etki mekanizması, IL-2 üretiminin inhibe edilmesini ve T hücrelerinde hücre döngüsünün engellenmesini içerir. Bu şekilde, CTLA-4, T hücresi aracılı immün yanıtların inhibisyonunda intrensek bir geri bildirim mekanizması olarak işlev görür. CTLA-4'ün, T-hücre aktivasyonunu hafifleterek T-hücre aracılı antitümör immün cevabı inhibe edebileceği ve CTLA-4 blokajının bu inhibitör sinyali kaldırarak T-hücre aracılı antitümör immüneyi güçlendireceği varsayılmaktadır (70). Ipilimumab, CTLA-4'ü bağlayan ve ligandları ile etkileşime girmesini önleyen, insan monoklonal antikorudur. Yapılan ilk Faz III çalışmada evre III veya IV melanom olgularında ipilimumab tedavisi ile genel sağkalımın arttırıldığı gösterilmiştir ve ipilimumab 2011 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır (71).

PD-1 Ig süper ailesinde yer alan bir diğer immün kontrol noktasıdır. CTLA-4 gibi, PD-1 de T hücre aktivitesini inhibe eder ve aktive T hücreleri tarafından eksprese edilir. PD-1 bu inhibitör etkisini TCR sinyal yolaklarını negatif etkileyerek gerçekleştirir. CTLA-4 immün yanıtların primer fazı sırasında T-hücrelerini inhibe ederken, PD-1'in periferel dokularda, sonraki bir aşamada aktif T-hücrelerini inhibe ettiği düşünülmektedir (72). Nivolumab ve pembrolizumab 2014 yılında FDA tarafından onaylanan PD-1 inhibitörleridir.

Kutanöz melanomlarının yaklaşık üçte birinde BRAF geninin V600 kodonunda valin yerine glutaminin yer almasıyla V600E mutasyonu bulunmaktadır. Klinik seyri biraz daha agresif olabilen BRAF mutant melanomlarda yaygın viseral organ metastazları ile hızlı bir progresyon görülebilmektedir. BRAF mutasyonu cilt melanomlarında "Driver" bir mutasyon olduğu için BRAF inhibitörleri ile bu mutasyonun neden olduğu kontrolsüz çoğalma engellenmekte ve bozulmuş olan apoptoz mekanizması tetiklenmektedir (73). BRAF inhibitörlerinin kullanımında kısa sürede gelişen ilaç direnci nedeniyle bu direnç gelişimini geciktirmek için MAPK (Mitogen-activated protein kinase) yolağının bir alt basamağında yer alan MEK molekülünün inhibitörleri ile kombine kullanımları tercih edilmektedir. Böylelikle BRAF inhibitörlerinin cilt toksisitesinde azalma, yanıt oranında artış ve etki süresinde uzama görülmektedir (74). Dabrafenib-trametininib; vemurafenib-cobimetininib ve encorofenib-binimetininib günümüzde FDA onaylı kombinasyonlardır.

2.8.3. Radyoterapi

Radyoterapi melanomun primer tedavisinde nadiren kullanılırken, lokal ileri evre hastalarda postoperatif lokorejyonel kontrolü sağlamak amacıyla adjuvan olarak uygulanmaktadır. Rezeksiyon yapılamayan hastalarda, lokal kontrolü arttırma amacıyla nadiren kullanılabilir. Metastatik hastalarda ise palyasyon amacı ile uygulanarak, metastazlara bağlı gelişen semptomların kısa süreli olsa da gerilemesini sağlamaktadır. Hedefe yönelik tedavilerin ve immünoterapötik ajanların, stereotaktik radyoterapi ve radyocerrahi ile etkin bir şekilde kombine kullanımıyla da yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilmektedir (75).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.06.2022 tarihli 22-6.1T/30 karar numarası ile onay alınarak çalışmaya başlandı.

3.1. Hasta Grubu

Retrospektif olarak planlanan çalışmamızda Ege Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na Ocak 2012 ile Ocak 2020 yılları arasında FDG PET/BT tetkiki için başvuran 470 hastadan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan (18 yaşından büyük, patolojik tanısı bulunan, evreleme PET/BT tetkikinde metastatik, tedaviye yanıt amacıyla çekilen 2. FDG PET/BT tetkiki de birimizde yapılmış, iki tetkik arasında herhangi bir cerrahi işlem geçirmeyen, izlemlerinde ve arşiv bilgilerinde eksik veri veya veri kaybı olmayan olgular) 8 kadın, 20 erkek olmak üzere 28 malign melanom hastası incelendi. Hastalara ait cinsiyet, tanı yaşı, tanı tarihi, operasyon tipi, patolojik veriler (tümör alt tipi, tanı yeri lokalizasyonu, BRAFV600E mutasyon durumu), SSS lezyon varlığı, evreleme ve tedaviye yanıt amacıyla çekilen FDG PET/BT tarihleri, bu iki görüntüleme tetkiki ile yakın zamanlı bakılan iki LDH değeri, tedavi başlangıç tarihi (sistemik tedavi), son izlem tarihi, iki PET/BT arası uygulanan sistemik tedaviler ve sağkalım süreleri hastanemize ait elektronik hasta dosyası üzerinden elde edildi. Progresyonsuz sağkalım tanı tarihinden hastalığın ilerlemesine veya herhangi bir nedenden ölüme kadar geçen süre olarak genel sağkalım ise tanı anından hastalık veya başka herhangi bir nedenle ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. İkinci primer malignite tanısı olan ve seçim kriterlerini karşılamayan olgular çalışmadan çıkarıldı.

3.2. Hasta Hazırlığı, FDG PET/BT Çekim Protokol ve Görüntü Değerlendirilmesi

Çekim randevusu oluşturulan hastalara çekim öncesi 4-6 saat aç olmaları, son 2 gün boyunca ağır egzersizden kaçınmaları gerektiği sözlü ve yazılı şekilde bildirildi. Çekim günü hastalardan tetkik hakkında yazılı onam alındı. Glikometre ile ölçülen kan glikoz seviyesi 200 mg/dl'nin üstünde olan hastalar çekime alınmadı. Görüntüleme prosedürlerine uygun olan hastalara 3.7 MBq/kg şeklinde intravenöz yoldan radyofarmasötik enjeksiyonu uygulandı. Enjeksiyon sonrası hastalar sessiz bir odaya alınarak çekim zamanına kadar yaklaşık 1 saat boyunca istirahat edildi. Hastaların bekleme süresi esnasında 1 litre oral hidrasyonu ve çekimin hemen öncesinde miksiyonu sağlandı. PET Görüntüleme Siemens Biograph Truepoint 16 cihazında, supin pozisyonunda yatak pozu başına 2 dk olacak şekilde verteks-ayak ucu mesafesi boyunca elde edildi. PET görüntüleme öncesinde atenüasyon düzeltme ve

anatomik korelasyonun sağlanması amacıyla oral veya IV kontrast madde uygulanmadan 120 mA ve 130 keV değerleriyle, 5 mm kesit kalınlığı, 0,6 sn rotasyon süresi, 1 mm/sn yatak hızı ve 512 x 512 matris parametreleri kullanılarak düşük doz BT görüntüleme yapıldı. Elde edilen görüntüler iş istasyonlarında koronal, sagittal ve aksiyal ekseninde PET, BT ve füzyon PET/BT ile tüm vücut projeksiyonu (MIP) olarak değerlendirildi. Tüm ölçülebilir tümör lezyonları analiz için seçilirken, inflamatuvar veya fizyolojik aktivite ile uyumlu hipermetabolik odaklar her iki tetkikte de ölçümden hariç tutuldu. Syngo.via yazılım programı üzerinden her tümör lezyonu için SUVmax (g/ml), metabolik tümör volümü (MTV, ml) ve total lezyon glikolizi (TLG) değerleri ölçüldü. Bir hastanın SUVmax'ı, bir hastada tespit edilen tüm lezyonlar arasında kaydedilen en yüksek SUVmax olarak tanımlandı. MTV, SUVmax'ın %40 eşik değeri baz alınarak TLG ise 'SUVmean X MTV' formülasyonu üzerinden her bir lezyon için analiz yazılımı tarafından otomatik olarak ölçüldü. Ayrıca her tümör bölgesine karşılık gelen MTV değerleri 'MTV akciğer', 'MTV lenf nodu', 'MTV karaciğer', 'MTV yumuşak doku', 'MTV kemik' olarak sınıflandırıldı ve hesaplandı. Her lezyonun MTV ve TLG değerleri toplanarak 'total MTV' ve 'total TLG' elde edildi. Sistemik tedavi öncesi evreleme amacıyla çekilen PET/BT tetkikindeki değerler 'bazal' olarak (MTV bazal total, TLG bazal total, ...), tedaviye yanıt amacıyla ilk çekilen PET/BT tetkikindeki değerler 'post' olarak isimlendirildi (MTV post total, TLG post total,..). Ayrıca iki FDG PET/BT tetkiki volümetrik parametreleri birbirine oranlanarak MTV_r (MTV post/MTV bazal) ile TLG_r (TLG post/TLG bazal) değerleri elde edildi. Ek olarak evreleme FDG PET/BT ile yakın zamanlı bakılan LDH değeri LDH1, tedaviye yanıt amacıyla yapılan ilk FDG PET/BT tetkiki ile yakın zamanlı bakılan LDH değeri LDH 2 olarak isimlendirildi ve LDH_r (LDH2/LDH1) hesaplandı. Tedaviye yanıt değerlendirme için EORTC kriterleri kullanıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veri analizi IBM SPSS Statistics for Windows yazılımı (released 2017, Version 25.0 Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak gerçekleştirildi. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Nümerik değişkenler normal dağılım gösteriyorsa ortalama ve standart sapma değerleri, normal dağılıma uymuyor ise medyan (minimum değer- maksimum değer) şeklinde verildi. Dağılımı normal olan değişkenler için ortalama değerleri bağımsız iki örneklem t testi ile normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca değerleri Mann-Whitney U testi ile kıyaslandı. Kategorik değişkenlere yönelik ki-kare testi kullanıldı. İki sürekli değişken arasındaki ilişki, normal dağılıma sahip değişkenler için Pearson korelasyon katsayısı ile, normal dağılıma uymayan değişkenler için Spearman korelasyon katsayısı ile hesaplandı. Sağkalım analizinde

ve sağkalım eğrilerinin çizilmesinde Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Değişkenlere göre yaşam eğrileri arasındaki farklılıklar Log-rank testi kullanılarak elde edildi. Testler için güven aralığı (GA) %95 kabul edildi. Hipotez kontrolleri 0.05 önem seviyesinde uygulandı.



4.BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 19 ile 76 arasında değişen, tanı yaşı ortalaması 56 olan çalışma kriterlerini karşılayan 8 kadın, 20 erkek olmak üzere toplamda 28 hasta dahil edildi.

Hastaların 20'si (%71.4) eksizyonel biyopsi, 2'si (%7.1) trucut biyopsi, 3'ü ampütasyon (%10.7), 3'ü enükleasyon (%10.7) ile bu hastalar arasında ilave 4'üne lenf nodu diseksiyonu uygulanarak 23'ü (%82.1) primer lezyonundan 5'i (%17.8) ise metastaz odağından tanı almıştı. Tanı lokalizasyonları ise 19 hastada kutanöz dokudan (%67.8), 3'ü mukoza (%10.7), 3'ü uvea (%10.7) ve 3'ü diğer (%10.7) şeklindeydi. Tümör alt tipleri açısından incelendiğinde çoğunluğunu alt tipi belirsiz grup (NOS) oluşturmaktaydı (10, %35.7). Bunun dışında 5 hastada akrall lentijinöz (%17.8), 4'ünde yüzeysel yayılan (%14.2), 3'ünde nodüler (%10.7), 3'ünde mukozal (%10.7) ve 3'ünde uveal melanom (%10.7) tespit edildi.

9 hastada (%32.1) Pyrosekans yöntemi ile çalışılan BRAF geni 600. kodonda V600E mutasyonu saptanırken, 16'sında (%57.1) bu mutasyon saptanmadı. 3 hastanın (%10.7) da mutasyon durumuna bakılmamıştı.

Evreleme FDG PET/BT tetkiki incelendiğinde tanı anında multipl organ ve yumuşak doku metastazı gözlenen hasta grubunda en çok lenf nodu metastazı izlendi (19, %67.8). Bunu sırasıyla yumuşak doku (18, % 64.2), akciğer ve kemik (%42.8), karaciğer (9, % 32.1), diğer solid organlar (5, %17.8) takip etmekteydi. FDG PET/BT tetkik limitasyonlarından olan kranial metastazlarının tespiti izlem sürecinde MR gibi radyodiagnostik tetkiklerle veya histopatolojik yöntemlerle yapılan 11 hastada tespit edilirken (%39.3) 17 hastada (%60.7) beyin metastazı saptanmadı.

İzlem süresi boyunca olgu grubundan palyatif amaçlı 11 (%39.3) hastaya RT uygulanırken 17 (%60.7) hastaya bu tedavi uygulanmasına gerek görülmedi.

İki FDG PET/BT tetkiki arasında 13 (% 46.4) hastaya sadece sistemik KT uygulanırken, 15 (%53.6) hastaya ek olarak immünoterapi tedavisi de verildi

Hastaların evreleme ile sonrasında yapılan ilk tedaviye yanıt FDG PET/BT tetkiki arasında interval dönem 3 ile 12.5 ay arasında değişmekte olup median interval dönem 4.5 ay olarak hesaplandı. 4 ile 52 ay arasında değişen izlem süresine sahip olgu grubunda median izlem süresi 10.5 aydı.

Hasta popülasyonuna ve primer tümöre ait karakteristik özellikler aşağıdaki tablolarda şematize edilmiştir (Tablo 13,14).

Tablo 13: Hasta Popülasyon Karakteristiği

Hasta Karakteristik Özellikleri	
Cinsiyet, sayı (%) Erkek Kadın	20 (%71.4) 8 (%28.6)
Yaş (yıl), median	56 (19- 76)
Operasyon tipi, sayı (%) Eksizyonel biyopsi Trucut biyopsi Amputasyon Enükleasyon	20 (%71.4) 2 (%7.1) 3 (%10.7) 3 (%10.7)
Beyin metastazı, sayı (%) Var Yok	11 (%39.3) 17 (%60.7)
RT öyküsü, sayı (%) Var Yok	11 (%39.3) 17 (%60.7)
Tedavi, sayı (%) Sistemik KT Sistemik KT + İmmunoterapi	13 (%46.4) 15 (%53.6)
Görüntüleme interval süre, median (ay)	4.5 (3- 12.5)
İzlem süresi (ay)	10.5 (4-52)
Genel Sağkalım (ay)	20.2 (5.3-79.7)
Progresyonsuz Sağkalım (ay)	12.3 (2.8-46.5)

Tablo 14: Primer Melanom Karakteristik Özellikleri

Primer Tümör Karakteristiği	
Alt tip, sayı (%)	
Yüzeyel yayılan melanom	4 (%14.2)
Akral lentiginöz melanom	5 (%17.8)
Nodüler melanom	3 (%10.7)
Alt tipi belirsiz (NOS)	10 (%35.7)
Mukozal	3 (%10.7)
Uveal	3 (%10.7)
Lokalizasyon, sayı (%)	
Kutanöz	19 (%67.8)
Mukoza	3 (%10.7)
Uvea	3 (%10.7)
Diğer	3 (%10.7)
BRAFV600E mutasyonu, sayı (%)	
Var	9 (%32.1)
Yok	16 (%57.1)
Belirsiz	3 (%10.7)

İzlem süreci sonunda 4 hastada (%14.3) sağkalım sağlanırken, 24 hasta (%85.7) exitus oldu. Genel sağkalım (GS) süresinin tüm popülasyon için medyan değeri 20.2 ay olup olgu grubunun 5.3 ile 79.7 aylar arasında değişen GS süreleri mevcuttu. Progresyonsuz sağkalım (PSS) süresi olgu grubunda 2.8 ve 46.5 ay arasında değişmekte ve medyan 12.3 ay idi.

LDH1'in tüm olgu grubu içinde medyan değeri 228 IU/L (123-1487 IU/L), LDH 2'nin ise olgu grubu içerisinde medyan değeri 269 IU/L (132-1054 IU/L) idi.

LDH1 değeri EÜTF Biyokimya Laboratuvarında üst sınır olarak kabul edilen 225 IU/L değerinin üzerinde olan hastalar içerisinde medyan değer 260.5 IU/L (233-1487 IU/L), altında olan hastalar içerisinde ise medyan değer 190.5 IU/L (123-223 IU/L) olarak hesaplandı.

Evreleme FDG PET/BT tetkikinde hasta grubunda ölçülen lezyonlar arasında SUVmax değeri en yüksek olan lezyonun değeri her hasta için ayrı ayrı kaydedildi. Bu değerler 6.6 g/ml ile 47.9 g/ml arasında değişmekteydi ve medyan 18.1 g/ml idi.

‘MTV bazal total’ değerlerinin medyanı olgu grubunda 25.6 ml (0.9-283 ml) idi. ‘MTV post total’ değerlerinin medyanı ise 31.2 ml (1.4-1103.6 ml) olarak hesaplandı. Her tümör bölgesine karşılık gelen MTV değerleri içerisinde en sık metastaz bölgesi olan ‘MTV lenf nodu’ ile ‘MTV yumuşak doku’ ya ait ‘bazal’ değerlerin medyanı sırasıyla 3.1 ml (0.2-114 ml) ve 1.25 ml (0.1-62.8 ml) olarak ‘post’ değerlerinin medyanı ise sırasıyla 3.1 ml (0-278.9 ml) ve 0.9 ml (0-194.5 ml) ölçüldü.

Hasta grubunda ‘TLG bazal total’ değerleri 4.6 ile 3518 arasında değişmekteydi ve medyan 212 idi. 2.5 ile 10937 arasında dağılım gösteren ‘TLG post total’ değerlerinin medyanı ise 236 idi.

LDH ve FDG PET/BT parametrelerinin çalışma grubundaki medyan değerleri aşağıdaki tabloda şematize edilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15: LDH ve FDG PET/BT parametrelerinin çalışma grubundaki medyan değerleri

	LDH 1 (IU/L)	LDH 2 (IU/L)	SUVmax (g/ml)
Medyan	228(123-1487)	269(132-1054)	18.1(6.6-47.9)
	MTV Bazal Total (ml)	MTV Post Total (ml)	MTV Bazal Lenf Nodu (ml)
Medyan	25.6 (0.9-283)	31.2 (1.4-1103.6)	3.1 (0.2-114)
	MTV Bazal Yumuşak Doku (ml)	TLG Bazal Total	TLG Post Total
Medyan	1.25 (0.1-62.8)	212 (4.6-3518)	236 (2.5-10937)

İki FDG PET/BT tetkiki arasında sistemik KT alan olgu grubu ile sistemik KT+immünoterapi şeklinde kombine tedavi uygulanan olgu grubunun tedaviye yanıt oranı karşılaştırıldığında 13 kişiden oluşan ilk grupta 9 (%69.2) hasta tedaviye yanıtı ve progrese,

15 hastadan oluşan ikinci grupta ise 7 (%46.7) hasta tedaviye yanıtız ve progrese izlendi (Tablo 16). Sistemik KT veya kombine tedavi alan iki grup arasında tedaviye yanıt açısından birbirlerine üstünlükleri saptanmadı (p: 0.229).

Tablo 16: İki PET/BT interval döneminde uygulanan tedavi Şekilleri ile Yanıt İlişkisi

	Tedaviye Yanıtız, sayı (%)
Sistemik KT	9 (%69.2)
Sistemik KT + İmmunoterapi	7 (%46.7)
P	0.229

İzlem süreci boyunca beyin metastazı gelişmiş hasta popülasyonunda medyan GS ve PSS süreleri sırasıyla 20 ay (8-46.1 ay) ve 7.2 ay (2.8-29 ay) idi. Beyin metastazı olmayan hasta grubunun medyan GS ve PSS süreleri sırasıyla 23.9 ay (5.3-79.7 ay) ve 13.9 ay (3.7-46.5 ay) idi (Tablo 17). İki grup arasında sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi (p: 0.07 ve p: 0.627).

Tablo 17: Beyin Metastazı - Sağkalım Süreleri İlişkisi

	Genel Sağkalım (ay)	Progresyonsuz Sağkalım (ay)
Var	20 (8-46.1)	7.2 (2.8-29)
Yok	23.9 (5.3-79.7)	13.9 (3.7-46.5)
P	0.07	0.627

LDH1 değerleri ile 'MTV bazal total' ve 'TLG bazal total' değerleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu (p:0.005 ve p:0.004). Ancak SUVmax ile LDH1 arasında korelasyon saptanmadı (p:0.267).

225 IU/L cut-off kabul edildiğinde LDH1 >225 IU/L olan 14 olgunun median SUVmax değeri 17.1 g/ml (8-40.6 g/ml), LDH1<225 IU/L olan olgu grubunun median SUVmax değeri 19.3 g/ml (6.6-47.9 g/ml) hesaplandı. Yüksek LDH1 grubunun 6'sında (%42.9) SUVmax değeri de yüksekti (cut-off:18.1). LDH1 <225 IU/L olan 14 olgunun ise 8'inde yüksek SUVmax değerleri ölçüldü (%57.1). LDH1 değeri yüksek ve düşük olan olgular arasında SUVmax değeri açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (p: 0.4).

LDH1 >225 IU/L olan hasta grubunun median 'MTV bazal total' değeri 55.2 ml (0.9-283 ml), LDH1 <225 IU/L grubunda ise median 17.6 ml (1.9-135.7 ml) idi. LDH1 yüksek grup içerisinde 9 olguda (% 64.3) yüksek 'MTV bazal total' (cut-off: 25.6 ml) değerleri saptandı. Düşük LDH1 değerine sahip hasta grubunda ise 5 olguda (% 35.7) yüksek 'MTV bazal total' değerleri elde edildi. LDH1 değeri yüksek ve düşük olan olgular arasında 'MTV bazal total' değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da LDH1 değeri yüksek olan olgularda 'MTV bazal total' değeri yüksek olmaya eğilimliydi (p: 0.13).

Yüksek LDH1 değerine sahip grupta median 'TLG bazal total' 311.4 (4.6-2048), düşük LDH1 grubunun medyanı ise 110 idi (10.2-3518). LDH1 yüksek grup içerisinde 9 olguda (% 64.3) yüksek 'TLG bazal total' (cut-off: 212) değerleri saptandı. Düşük LDH1 değerine sahip hasta grubunda ise 5 olguda (% 35.7) yüksek 'TLG bazal total' değerleri ölçüldü. LDH1 değeri yüksek ve düşük olan olgularda 'TLG bazal total' değeri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ancak yüksek LDH1 değerlerinde 'TLG bazal total' değeri de yüksek olma eğilimindeydi (p:0.13).

LDH1 >225 IU/L olan hastalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri medyan değerleri sırasıyla 20.2 ay (5-79.5 ay) ve 16.5 ay (3-46.5 ay) hesaplandı. LDH1 < 225 IU/L olan hastalar içinse GS ve PSS değerleri sırasıyla 20 ay (11-52 ay) ve 11.5 ay (5.5-18 ay) idi. Bu iki grup arasında sağ kalım süreleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p:0.5 ve 0.4).

LDH 1'in FDG PET/BT parametreleri ve sağkalım süreleri arasındaki ilişki aşağıdaki tabloda şematize edilmiştir (Tablo 18).

Tablo 18: LDH 1'in FDG PET/BT parametreleri ve sağkalım süreleri ilişkisi

	LDH1>225 (IU/L)	LDH1<225 (IU/L)	P
SUVmax medyan	17.1 (8-40.6)	19.3 (6.6-47.9)	0.4

>18.1, sayı (%)	6 (%42.9)	8 (%57.1)	
MTV Bazal Total medyan >25.6, sayı (%)	55.2 (0.9-28.3) 9 (%64.3)	17.6 (1.9-135.7) 5(%35.7)	0.13**
TLG Bazal Total medyan >212, sayı (%)	311.4 (4.6-2048) 9 (%64.3)	110 (10.2 -3518) 5 (%35.7)	0.13**
Genel Sağkalım(ay)	20.2 (5-79.5)	20 (11-52)	0.5
Progresyonsuz Sağkalım (ay)	15.6 (3-46.5)	11.5 (5.5-18)	0.4

SUVmax değeri için tüm popülasyonun medyanı olan 18.1 g/ml eşik değer kabul edildiğinde yüksek SUVmax değerine sahip olgu grubunda medyan GS ve PSS süreleri sırasıyla 23.4 ay (8-63.8 ay) ve 11.7 ay (6.5-32.8 ay), düşük SUVmax değerine sahip popülasyonda medyan sırasıyla 15.6 ay (5.3-79.7 ay) ve 10.6 ay (2.8-46.5 ay) idi. SUVmax değeri yüksek ve düşük olan iki olgu grubu karşılaştırıldığında sağkalım sürelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p: 0.13 ve p: 0.36).

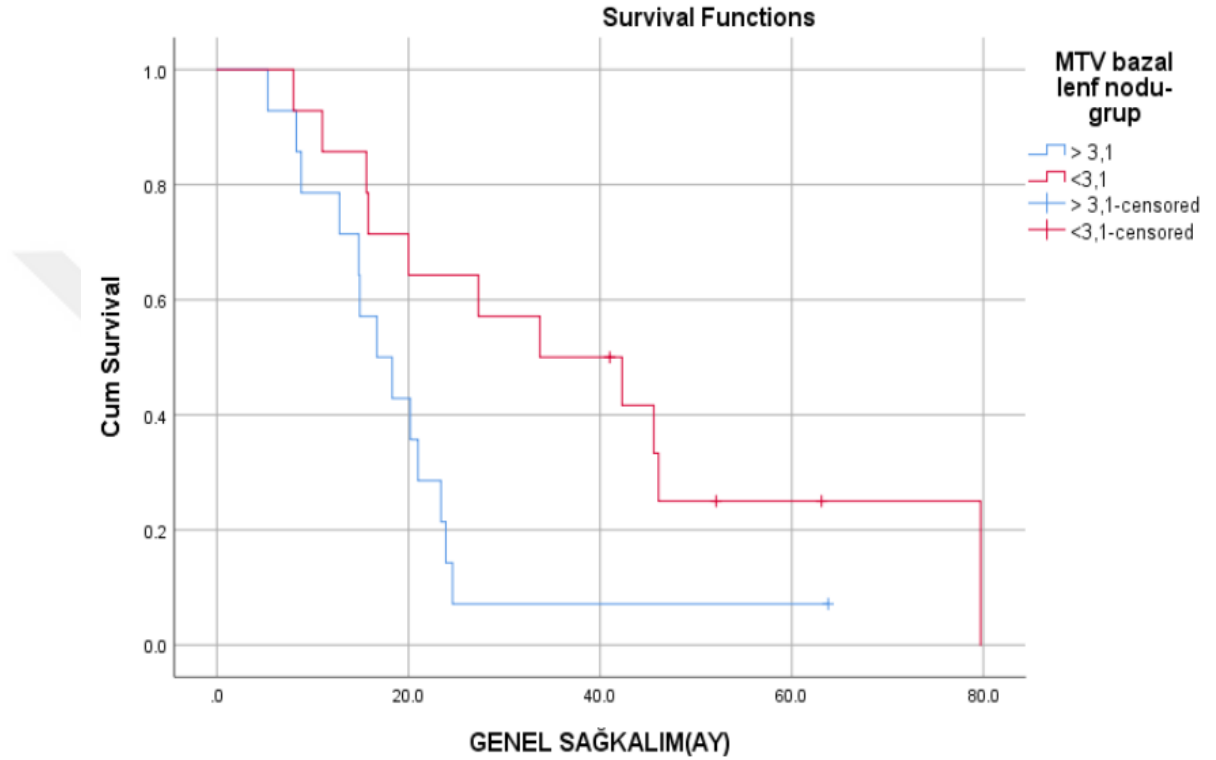
SUVmax ile tedaviye yanıt ilişkisi incelendiğinde yüksek SUVmax'a sahip hasta popülasyonunda 6 (%42.9) hastanın yanıtız ve progrese olduğu, düşük SUVmax'a sahip grupta ise 10 (%71.4) olgunun yanıtız ve progrese olduğu gözlemlendi. İki olgu grubu arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0.127).

'MTV bazal total' değeri için tüm popülasyonun medyanı 25.6 ml eşik değer olarak kabul edildiğinde 'MTV bazal total' değeri yüksek grupta medyan GS ve PSS süreleri sırasıyla 18.3 ay (5.3-63.8 ay) ve 9.5 ay (2.8- 29 ay) hesaplandı. Düşük grupta ise medyan GS ve PSS süreleri 21 ay (8-79.7 ay) ve 14.4 ay (5.8-46.5 ay) idi. İki grup arasında sağkalım süreleri açısından anlamlı fark gözlenmedi (p:0.247 ve p: 0.308).

'MTV bazal total' ile tedaviye yanıt parametresi incelendiğinde yüksek 'MTV bazal total' grubunda 9 (%64.2) hastanın yanıtız ve progrese olduğu, düşük volümetrik tümör parametreye sahip grupta ise 7 hastanın (%50) yanıtız ve progrese olduğu izlenmiş olup tedaviye yanıt açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (p: 0.445).

Tüm popülasyonda 'MTV bazal lenf nodu' değeri yükseldiğinde ölüm riski de istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttı [HR: 1.016; %95 GA (1.003-1.029); p: 0.015]. 3.1 ml eşik değerine göre yüksek lenf nodu metastaz yüküne sahip grubun median GS ve PSS

süreleri 16.7 ay (5.3-63.8 ay) ve 8.3 ay (2.8-24.8 ay), düşük grubun ise sırasıyla 33.7 ay (8-79.7 ay) ve 17 ay (5.8-46.5 ay) bulundu. Yüksek lenf nodu metastaz yüküne sahip grupta sağkalım süreleri anlamlı derece kısaydı (Şekil 2), (p: 0.029 ve p:0.023).



Şekil 2: MTV bazal lenf nodu medyana göre genel sağkalım süresi ile ilişkisi

‘MTV bazal lenf nodu’ ile tedaviye yanıt ilişkisi incelendiğinde yüksek ‘MTV bazal lenf nodu’ grubunda 7 (%50) hastanın yanıtız ve progrese olduğu, düşük grupta ise 9 (%64.2) hastanın yanıtız ve progrese olduğu izlenmiş olup tedaviye yanıt açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p:0.445).

‘MTV bazal yumuşak doku’ için popülasyonun medyan değeri olan 1.25 ml eşik kabul edildiğinde eşik değer üzerindeki grubun 5.3 ile 79.7 ay arasında değişen GS süresinin medyan değeri 20.2 ay, eşik değer altındaki grup içinse 8 ile 45.6 ay arasında değişen GS süresinin medyanı 20 ay idi. PSS süresi açısından değerlendirildiğinde ilk grubun medyanı 10.6 ay (3.7-46.5 ay), ikinci grubun medyanı 13 ay (2.8-37.7 ay) şeklindeydi. Sağkalım

süreleri için iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi (p:0.181 ve p:0.716).

‘MTV bazal yumuşak doku’ ile tedaviye yanıt ilişkisi incelendiğinde yüksek ‘MTV bazal yumuşak doku’ grubunda 7 (%50) hastanın yanıt ve progresse olduğu, düşük grupta ise 9 (%64.2) hastanın yanıt ve progresse olduğu izlenmiş olup tedaviye yanıt açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p:0.445).

‘TLG bazal total’ değeri için tüm popülasyonun medyanı 212 eşik değer olarak kabul edildiğinde ‘TLG bazal total’ değeri yüksek grupta medyan GS süresi 15.8 ay (5.3-63.8 ay) iken düşük grupta 23.9 ay (11-79.7 ay) idi. İki grup arasında GS süreleri açısından anlamlı fark saptanmasa (p:0.06) da yüksek grupta GS süresi daha kısa olma eğilimindeydi. Yüksek ‘TLG bazal total’ değerine sahip olgu grubunda medyan PSS süresi 8.2 ay (2.8- 29 ay), düşük ‘TLG bazal total’ olgu popülasyonunda ise medyan PSS süresi 15.8 ay (5.8-46.5 ay) olarak hesaplandı. Yüksek ‘TLG bazal total’ grubunun PSS süresinin daha kısa olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p:0.04).

‘TLG bazal total’ ile tedaviye yanıt parametresi incelendiğinde yüksek ‘TLG bazal total’ grubunda 9 (%64.2) hastanın tedaviye yanıt ve progresse olduğu, diğer olgu grubunda ise 7 hastanın (%50) yanıt ve progresse olduğu izlenmiş olup tedaviye yanıt açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (p: 0.445).

FDG PET/BT parametreleri ile tedaviye yanıt ve sağkalım süreleri arasındaki ilişki aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo: 19)

Tablo 19: FDG PET/BT Parametreleri ile Tedaviye Yanıt ve Sağkalım Süreleri İlişkisi

	Genel Sağkalım(ay)	Progresyonsuz Sağkalım(ay)	Tedaviye Yanıt ve Yanıt Sız (%)
SUVmax (g/ml)			
>18.1	23.4(8-63.8)	11.7(6.5-32.8)	6(%42.9)
<18.1	15.6(5.3-79.7)	10.6(2.8-46.5)	10(%71.4)
P	0.13	0.36	0.127
MTV bazal total (ml)			
>25.6	18.3(5.3-63.8)	9.5(2.8-29)	9(%64.2)

<25.6	21(8-79.7)	14.4(5.8-46.5)	7(%50)
P	0.247	0.308	0.445
MTV bazal lenf nodu (ml)			
>3.1	16.7(5.3-63.8)	8.3(2.8-24.8)	7(%50)
<3.1	33.7(8-79.7)	17(5.8-46.5)	9(%64.2)
P	0.029*	0.023*	0.445
MTV bazal yumuşak doku (ml)			
>1.25	20.2(5.3-79.7)	10.6(3.7-46.5)	7(%50)
<1.25	20(8-45.6)	13(2.8-37.7)	9(%64.2)
P	0.181	0.716	0.445
MTVr**			
>1.3	16.7(5.3-52.1)	12.6(2.8-37.7)	14(%100)
<1.3	21(14.8-79.7)	11.7(5.8-46.5)	2(%14.3)
P	0.281	0.846	<0.01*
TLG bazal total	**		
>212	15.8(5.3-63.8)	8.2(2.8-29)	9(%64.2)
<212	23.9(11-79.7)	15.8(5.8-46.5)	7(%50)
P	0.06	0.04*	0.445
TLGr**			
>1.4	15.6(5.3-52.1)	9.5(2.8-37.7)	14(%100)
<1.4	23.4(14.8-79.7)	13(6.6-46.5)	2(%14.3)
P	0.164	0.369	<0.01*

Tüm popülasyon için LDHr yüksek ise ölüm riski de anlamlı derecede yüksek bulundu [HR: 1.653; %95 GA (1.007-2.714); p:0.04]. LDH r için yaşayan olgularda medyan 0.8 (0.18-1.16), ex olgularda 1.49 (0.78-3.17), tüm popülasyon içinse 1.32 idi.

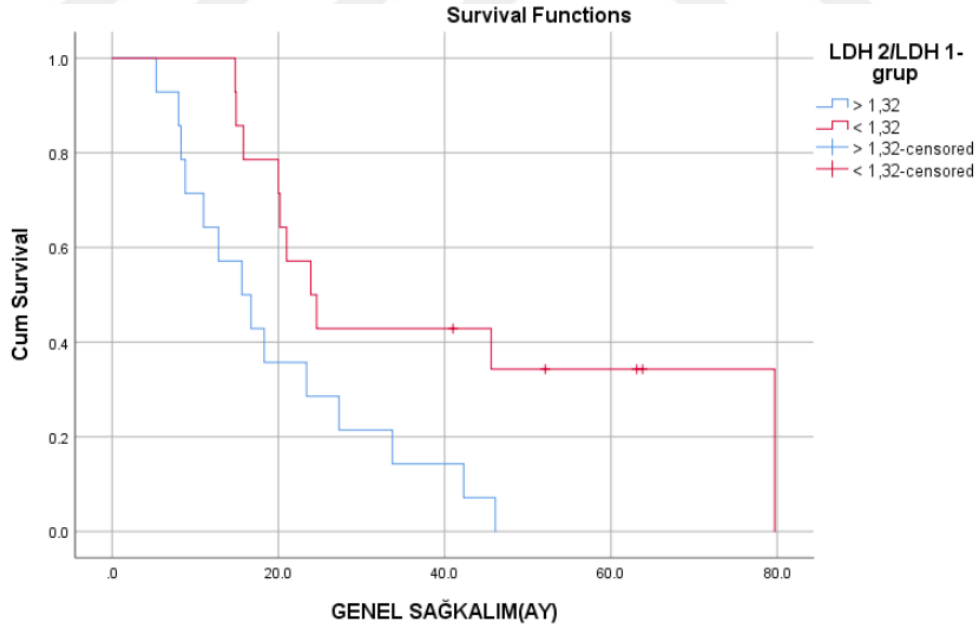
LDHr yüksek olan olgularda (cut-off:1.32) GS 5.3 ile 46.1 ay arasında değişen sürelerde ve medyanı 15.6 ay idi. LDHr düşük olan olguların 14.8 ile 79.7 ay arasında değişen GS süreleri mevcut olup medyan 23.9 ay olarak hesaplandı. LDHr yüksek olan olgular ile

düşük olan olgular arasında GS süreleri açısından fark (Şekil 3) istatistiksel olarak anlamlıydı [HR: 2.775; %95 GA (1.186-6.497); p: 0.01].

Yüksek LDHr olan olgularda PSS süresi 2.8 ile 29 ay arasında değişmekte olup medyan 8.2 ay ölçüldü. Düşük LDHr grubunda ise medyan 13.4 ay (6.6-46.5 ay) idi. PSS süresi iki grup arasında anlamlı farklılık (Tablo 20) göstermedi (p:0.14).

Tablo 20: LDHr'nin sağkalım süreleri ile ilişkisi

LDHr	Genel Sağkalım (ay)	Progresyonsuz Sağkalım (ay)
>1.32	15.6 (5.3 - 46.1)	8.2 (2.8-29)
<1.32	23.9 (14.8-79.7)	13.4 (6.6-46.5)
P	0.01*	0.14



Şekil 3: LDHr (LDH2/LDH1) medyana göre genel sağkalım süresi ile ilişkisi

Tüm popülasyon için MTVr yüksek ise ölüm riski de anlamlı derecede yüksek bulundu [HR: 1.048; %95 GA (1.012-1.085); p:0.009]. MTVr için yaşayan olgularda medyan 0.66 (0.1-3.24), ex olgularda 1.58 (0.06-56), tüm popülasyon içinse 1.3 idi.

MTVr yüksek olan (>1.3) olgularda GS 5.3 ile 52.1 ay arasında değişen sürelerde, medyan ise 16.7 ay idi. MTVr düşük olan olguların 14.8 ile 79.7 ay arasında değişen GS süreleri mevcut olup medyan 21 ay olarak hesaplandı. Yüksek MTVr olan olgularda PSS süresi 2.8 ile 37.7 ay arasında değişmekte olup medyan 12.6 ay ölçüldü. Düşük MTVr grubunda ise medyan 11.7 ay (5.8-46.5 ay) idi. Sağkalım süreleri MTVr yüksek olan olgular ile düşük olan olgular arasında anlamlı farklılık göstermedi (p: 0.281 ve p:0.846).

MTVr ile tedaviye yanıt ilişkisi incelendiğinde yüksek orana sahip grupta 14 (%100) hastanın tedaviye yanıtız ve progrese olduğu, düşük orana sahip grupta ise 2 (%14.3) hastanın tedaviye yanıtız ve progrese olduğu gözlemlendi. Yüksek MTVr'ye sahip olguların tedavi yanıtı düşük MTVr'ye sahip olgulara göre daha kötüydü ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlıydı (p<0.01).

Tüm popülasyon için TLGr yüksek ise ölüm riski de anlamlı derecede yüksek bulundu [HR: 1.042; %95 GA (1.007-1.079); p:0.02]. TLGr için yaşayan olgularda medyan 0.34 (0.06-2.85), ex olgularda 1.6 (0.02-52.84), tüm popülasyon içinse 1.4 idi.

TLGr yüksek olan (>1.4) olgularda GS 5.3 ile 52.1 ay arasında değişen sürelerde, medyan ise 15.6 ay idi. TLGr düşük olan olguların 14.8 ile 79.7 ay arasında değişen GS süreleri mevcut olup medyan 23.4 ay olarak hesaplandı. Yüksek TLGr'ye sahip olan olgularda PSS süresi 2.8 ile 37.7 ay arasında değişmekte olup medyan 9.5 ay ölçüldü. Düşük TLGr grubunda ise medyan 13 ay (6.6-46.5 ay) idi. Sağkalım süreleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (p:0.164 ve p:0.369).

TLGr ile tedaviye yanıt ilişkisi incelendiğinde yüksek orana sahip grupta 14 (%100) hastada tedaviye yanıtızlık ve progresyon, düşük orana sahip grupta ise 2 (%14.3) hastada tedaviye yanıtızlık ve progresyon izlendi. Yüksek TLGr'ye sahip olguların tedavi yanıtı düşük TLGr'ye sahip olgulara göre daha kötüydü ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlıydı (p<0.01).

Volümetrik PET parametre oranları ve LDH r değerlerinin ölüm riski ile ilişkisi tabloda şematize edilmiştir (Tablo 21).

Tablo 21: MTV_r, TLG_r ve LDH_r değerlerinin lm Riski ile ilişkisi

	HR	%95 GA	p
MTV_r	1.048	1.012- 1.085	0.009*
TLG_r	1.042	1.007- 1.079	0.02*
LDH_r	1.653	1.007- 2.714	0.04*

5.TARTIŞMA

Kutanöz ve mukozal malign melanom sıklığı dünyada son 40 yılda giderek artmakta olan, yılda yaklaşık 300 000 yeni vakanın bildirildiği melanosit kökenli bir malignitedir (76-79). Malign melanom erken evrede teşhis edildiğinde cerrahi eksizyonla yüksek oranda tedavi edilebilir kabul edilse de metastatik yayılım gösterdiğinde prognoz oldukça kötüdür. Yakın zamana kadar ileri evre malign melanom hastalarında genel sağkalım süresi 1 yıldan kısaydı (71). Devrim niteliğinde olan immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler gelişene kadar ileri evre hastalara uygulanan radyoterapi veya kemoterapi rejimleriyle sağkalım sürelerini arttırmada istenilen sonuç sağlanamadı (80-82).

FDG PET/BT hastalık evreleme, tedaviye yanıt ve takipte kullanımı giderek yaygınlaşan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Hücre bazında meydana gelen metabolik süreçlerin anatomik değişikliklerden önce oluşmasından dolayı fonksiyonel görüntüleme modalitesi olan FDG PET/BT onkoloji alanında öncü bir rol kazanmıştır. Günlük pratikte kolay ölçülebilir olması nedeniyle yaygın olarak kullanılan, tümörün radyofarmasötik akümülyasyonunun derecesini gösteren semikantitatif PET parametresi SUVmax üzerine onkoloji alanında geniş çapta araştırmalar yapılmıştır. Ancak özellikle ileri evrelerde değişkenlik gösterebilen ve heterojen FDG dağılımına sebep olabilen tümör morfolojisi (nekroz, fibrozis) nedeniyle tümörün sadece en aktif bölgesinin metabolizmasını yansıtan SUVmax'ın yerine son yıllarda ilgi FDG PET/CT görüntülerinden metabolik tümör yükünün değerlendirilmesine olanak tanıyan metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) gibi volümetrik parametrelere yönelmiştir. Bu yeni parametreler ile metabolik tümör yükünün hem global hem de bölgesel değerlendirmesini sağlayarak, kemik, karaciğer veya lenfatik istasyonlar gibi belirli bölgelerin tutulumunun prognoza katkısının belirlenmesine olanak tanır (83).

Lenfoma, meme kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve baş ve boyun kanseri dahil olmak üzere kemoterapi veya radyoterapi ile tedavi edilen çeşitli maligniteleri olan hastalarda evreleme PET/BT'de volümetrik parametrelerin prognostik değeri, kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Çoğu çalışma, yüksek volümetrik PET/BT parametrelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (84-87). Buna karşılık, malign melanomlu olgularda veya immünoterapi ile tedavi edilen hastalarda son zamanlarda ivme kazanmasına rağmen volümetrik parametrelerin prognoza katkısını gösteren veriler sınırlıdır. FDG PET/BT görüntülemeyen elde edilen parametrelerden yola çıkarak hastalık gidişatını belirlemek, buna göre kişiselleştirilmiş yaklaşımla doğru tedaviyi seçmek, tedavi yanıtını ön görmek, gereksiz

toksisitelerden kaçınmak ve sağkalıma katkı sağlamak pek çok çalışmanın çıkış noktasını oluşturmaktadır.

Bazı araştırmacılar sonucu ön görebilmek için tedavi öncesi yapılan FDG PET/BT'den türetilen metabolik parametreleri kullanmışlardır. Ito ve meslektaşlarının sadece beyin metastazı olan veya FDG avid lezyonu olmayan olguları dahil etmediği, ipilimumab alan 142 hastadan oluşan kutanöz malign melanomlu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada FDG PET/BT parametrelerinin prognostik değerini incelemişlerdir ve MTV'nin genel sağkalım için en iyi bağımsız prognostik faktör olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada medyan TMTV 26,85 cm³ idi. Yüksek TMTV'li hastalarda medyan GS 10.84 ay, düşük TMTV'li hastalarda medyan GS 26.09 aydı (p =0.002) (88). Yine Seban ve meslektaşları tarafından, anti-PD-1 monoterapisi ile tedavi edilen kutanöz melanomlu hastalarla yapılan çalışmada evreleme PET/BT'deki daha yüksek toplam MTV değerinin (>25 cm³) azalmış sağkalım için güçlü prediktif değere sahip olduğu, daha düşük toplam MTV ve TLG'nin tedaviye daha iyi yanıt ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (89). Liberini ve ark. yürüttüğü başka bir çalışmada metabolik tümör yükü daha yüksek olan hastaların (tüm kohortta TMTV> 13.1 mL ve TLG > 72.4) daha kötü bir prognoz sergilediği gözlenmektedir (90).

2015 yılında Beasley ve ark. bölgesel lenf nodu hastalığı olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranını %59, lenf nodu hastalığına sahip olanlarda ise %19 şeklinde bildirmiştir (91). Liberini ve ark. yayınladığı çalışmada da lenf nodu tümör yükünün olgu grubunun genel sağkalımı üzerine etkisi olduğu gözlenmiştir. Güncel çalışmamızda yüksek lenf nodu tümör yüküne sahip grubun (MTV bazal lenf nodu) daha kısa sağkalım süresine sahip olduğu belirlendi. Liberini ve ark. yayınladığı çalışmanın lenf nodu MTV medyan değeri 5.6 ml (p:0.011) ölçülürken, bizim çalışmamızda ise 3.1 ml olarak hesaplandı (p: 0.029). Güncel çalışmamızda ek olarak yüksek MTV bazal lenf nodu değerlerinde kısa PSS süresinin gözlenmesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p: 0.023). Çalışmamızda ikinci sıklıkta gözlenen yumuşak doku metastazları ile sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki saptamadık (p:> 0.05). Ancak literatüre baktığımızda melanomun kutanöz ve subkutan metastazlarının, lenf nodu ve/veya sistemik metastazların gelişimiyle ve kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir (92-94). Evreleme FDG PET/BT taramasında bölgesel hastalık yükünü değerlendirerek lenf nodu ve yumuşak doku tümör yükünün hangi hastalarda daha kötü bir prognozla ilişkili olabileceğini bilmek ve tedavi planlamasını buna göre oluşturmak son derece yararlı olabilir. Çalışmamız yalnızca tüm vücut metabolik tümör yükü değil, aynı zamanda bölgesel hastalık katılımına dayalı olarak progresyon ve sağkalıma ilişkin FDG

PET/BT parametrelerinin prediktif değerini belirlemeye yönelik birkaç çalışmadan biri olmasıyla ne çıkmaktadır.

SUV, SUL gibi diğer semikantitatif metabolik parametrelerin malign melanomlu olgularda pronostik önemini ortaya koyan yayımlar da mevcuttur (95,96). Bu çalışmalardan biri olan Sanli ve meslektaşları tarafından yayınlanan 34 hastalık makalede SUVmax ve SUV peak'in yanı sıra TLG'nin GS süresi ile ilişkili olduğu, ancak diğer volümetrik PET/BT parametresi olan MTV'nin GS süresini n görmede katkısı olmadığı bildirilmiştir (96). Yine bu çalışmaya ek olarak literatürde birkaç çalışmada tedavi öncesi llen MTV'nin sağkalım süreleri ile arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (97)

Bazı araştırmacılar da takipte yapılan FDG PET/BT parametrelerinin sağkalım ve tedavi yanıtını n görme üzerine etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmalardan biri olan Vermeulen ve meslektaşlarının yayınladığı makalede 2. ve 4. aylarda yapılan FDG PET/BT görüntülemede ölçülen total MTV değerlerinde artışım daha kısa PSS ([%95 GA 33.0-137.5], HR: 5.5; p = 0.019) ve GS ([95% GA: 76.2–181.1.], HR 10.5; p = 0.001) süreleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılığı saptanmasa da 5 ile 6 aylık takipteki volümetrik parametrelerdeki yüksek değerler de kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (98). Benzer şekilde Nakomoto ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek MTVpost (≥ 23.44 cm³) olan hastalarda medyan GS 16 ay (%95 GA 12-32 ay), düşük MTVpost (<23.44 cm³) olan hastalarda ise 60 aydan fazla (P = 0.0003) olduğu izlenmiş. Bu alışmada PET/BT parametreleri arasında GS için en güçlü prognostik faktörün 3. ay MTV değeri olduğu saptanmış (99) Yine başka bir makalede 3. ve 6. ay FDG PET/BT volumetrik parametrelerinin GS'ı n görmede oldukça başarılı olduğu belirtilmiştir (97).

Çalışmamızda iki FDG PET/BT tetkikin volümetrik parametrelerinin oranlanmasından elde edilen MTV_r [HR: 1.048; %95 GA (1.012-1.085); p:0.009], TLG_r [HR: 1.042; %95 GA (1.007-1.079); p:0.02] için yüksek değerlerde popülasyonda ölüm riskinin arttığı izlendi. Ancak medyan eşik değer kabul edildiğinde gruplar arasında Nakomoto ve meslektaşlarının yayınladığı makaleyle (99) benzer şekilde GS süresi açısından anlamlı farklılık mevcut değildi (p:> 0.05). Tedaviye yanıt ile FDG PET/BT parametreleri arasında ilişki gözlenmemekle birlikte iki tetkik volümetrik parametre oranlarının (MTV_r, TLG_r) yanıtı doğru şekilde değerlendirmeye olumlu katkısı tespit edildi (p: <0.01).

Yakın zamanlı yapılan malign melanom hastalarında FDG PET/BT'nin prediktif değerinin incelendiği 24 makaleyi kapsayan metaanalizde bazal FDG PET/BT

görüntülemesine göre, genel sağkalım için MTV, SUV/SULmax, SUV/SULpeak ve TLG'nin HR değerleri sırasıyla 1.777 (%95 GA: 1.389-2.275, $p < 0,001$), 3.425 (%95 GA: 1.707–6.869, $p = 0.001$), 0.941 (%95 GA: 0.599–1.477, $p = 0.791$), 1.704 (%95 GA: 1.253–2.316, $p = 0.016$) ve 1.755 (%95 GA: 1.315-2.342, $p < 0.001$) olarak hesaplandı. Bu metaanalize göre SUV/SULmax dışında diğer PET/BT parametrelerinin prognostik öneminin olduğu belirtildi (100).

Güncel çalışmamızda SUVmax'ın metaanalizde olduğu gibi prognoza katkısının bulunmadığını gözlemledik ($p > 0.05$). Ancak metaanaliz ve literatürde yayınlanan pek çok makaleden farklı olarak çalışmamızda bazal volümetrik PET parametreleri (MTV bazal total, TLG bazal) ile GS arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). Ek olarak progresyonsuz sağkalım yüksek 'TLG bazal' (> 212) 'e sahip grupta anlamlı olarak daha kısaydı ($p: 0.04$).

Warburg etkisi kanser hücrelerinin hızlı proliferasyon ve metastaz yapmasını kolaylaştıran oksijenli ortamda bile anaerobik glikoliz yoluyla enerji üretimine verilen isimdir. Laktat dehidrogenaz (LDH), Warburg etkisi sırasında piruvatın laktata reversibl dönüşümünü katalize eden önemli bir metabolik enzimdir. Hücre içinde biriken laktatın CD8+ T ve NK hücrelerinin hayatta kalma ve sitolitik kapasitesini azaltarak tümörün immün sistem savunmasından kaçışını desteklediği kanıtlanmıştır (101,102). Sonuç olarak yüksek LDH seviyelerinde kanser hücrelerine karşı olan immün cevabın zayıflayarak kötü prognoza katkısı olduğu düşünülmektedir. Chasseuil ve ark. yayınladığı makalede nivolumab ile tedavi edilen ileri evre malign melanom olgularında tedavi öncesi yüksek LDH seviyesinin kısa GS [(%95 (GA)=1.18 – 1.45); HR=1.31; $p=0.01$] ve PSS [(%95 GA: 1.13 – 1.38); HR=1.25; $p=0.01$] ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (103). Literatürde de bunu destekler şekilde malign melanom hastaları için LDH'ın potansiyel prognostik değerine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (104,105). Bununla birlikte, anti-PD 1/PD-L1 antikoru ile tedavi edilen melanom hastaları için LDH ile sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (106,107). Bu nedenle LDH prognostik bir biyobelirteç olarak belirsizliğini korumakla birlikte 2021 yılında yayınlanan Jun ve ark. yaptığı metaanalize göre tedavi öncesi yüksek LDH'a sahip olgular daha kısa sağkalım sürelerine sahipti (108).

Dünya çapında melanom hastalarının takibinde biyobelirteçlerin kullanımına ilişkin fikir birliği bulunmamaktadır. Melanom takibi ve yanıt değerlendirmesine ilişkin Alman ve İsviçre kılavuzları, sürveyans için biyobelirteçlerin (örn. LDH, S-100B) ve ayrıca düzenli görüntülemenin (örn. 18F-FDG PET/CT) izlenmesini önerirken (109,110), NCCN ve

Avustralya kılavuzları, melanom takibinde biyobelirteçlerin kullanımını destekleyen kanıtların yetersiz olması nedeniyle rutinde biyobelirteç takibi önermemektedir (111).

Ek olarak Reinert ve meslektaşlarının FDG-PET/BT uygulanan malign melanom hastalarında tümör volümetrik parametrelerinin serolojik tümör belirteçleri ile ilişkisini ve genel sağkalım üzerine rolünün araştırıldığı çalışmada tüm hasta kohortunda serum LDH'nin, total MTV (rP = 0.73, p <0.001) ve TLG (rP = 0.62, p <0.001) ile pozitif korele olduğu belirtildi. Benzer şekilde güncel çalışmamızda bazal LDH ile 'bazal MTV total' (rP= 0.52, p: 0.005) ve 'bazal TLG' (rP= 0.52, p: 0.004) arasında pozitif korelasyon saptadık. SUVmax ise LDH ile korele değildi (p:> 0.05). Ek olarak LDH eşik değerine göre (225 IU/L) popülasyonu iki gruba ayırdığımızda yüksek LDH değerlerine sahip grupta daha yüksek volümetrik PET parametreleri elde etmekle birlikte istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcut değildi (p: > 0.05). Bu durum görece küçük örneklem grubumuzla alakalı olabilir. Reinert ve arkadaşları ayrıca total MTV (< 2.74cm³'e karşı > 2.74cm³), TLG (< 13.0'a karşı >13.0) ile LDH (normal ve artmış) serolojik parametresinin genel sağkalım için prediktif olduğunu gösterdi (112). Benzer zamanda yapılan başka bir çalışmada ise yüksek LDH'nin sağkalım için tek prediktör faktör olduğu, LDH ile volümetrik PET parametreleri arasında ise herhangi bir korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir (113).

Literatürde bildiğimiz kadarıyla LDH'nin sağkalım üzerine etkisini inceleyen çalışmaya rastlamadık. Olgu grubumuzda yüksek LDH'ye sahip hastaların ölüm riski de yüksek bulundu [HR: 1.653; %95 GA (1.007-2.714); p:0.04]. Ayrıca popülasyonu LDH eşik değeri (medyan: 1.32) için iki gruba ayırdığımızda GS süresi, yüksek orana sahip grupta anlamlı olarak daha kısaydı [HR: 2.775; %95 GA (1.186-6.497); p: 0.01].

İlerlemiş rezeke edilemeyen veya metastatik melanomlu hastaların prognozu son on yılda immün kontrol noktasının ve MAP-kinaz yolu inhibitörlerinin ortaya çıkması ve diğer yanda radyoterapi ve cerrahi tekniklerin daha da gelişmesiyle büyük ölçüde iyileşmekle birlikte hastaların yaklaşık yarısında, özellikle semptomatik ise, klinik olarak zorlayıcı olan melanom beyin metastazları gelişir. Cerrahi ve radyoterapideki gelişmelere rağmen, beyin metastazları kötü prognozla ilişkilidir ve melanomla ilgili ölümlerin yaklaşık üçte ikisinden sorumludur (114,115). Çalışmamızda beyin metastazlarının yoğun fizyolojik tutulum nedeniyle volümetrik PET parametrelerini ölçemediğimizden tüm vücut tümör yükü içerisine dahil etmedik. Ancak literatürden farklı olarak beyin metastazına sahip olan olgular ile olmayan olgular arasında sağkalım süresini incelediğimizde iki grup arasında farklılık tespit edilmedi (p:> 0.05). Bu durum uygulanan tedavilerdeki (cerrahi, RT) inhomojeniteye veya

diğer prognostik faktörlere bağlı olabilir. Çalışmamızda iki PET/BT arası sistemik KT alan olgu grubuyla sistemik KT+immünoterapi alan grup arasında tedavi üstünlüğüne dair anlamlı farklılık gözlenmedi. Bunun sebebinin farklı tedavi sürelerine bağlı olabileceğini düşündük.

FDG PET/BT görüntülemenin optimal zamanının belirsizliği, immünoterapötikler arasındaki olası farklılıklar yanıtlanması gereken sorulardandır. Ayrıca tedaviye yanıt değerlendirmede kullanılan PERCIMT, PECRIT, imPERCIST5 gibi modifiye kriterler üzerine henüz bir konsensus oluşmaması ve farklı çalışmalarda farklı kriterlerin kullanılması, çalışmalara farklı prognoza ve FDG PET/BT görüntüleme yoluyla değerlendirilen farklı yanıt paternine sahip malign melanom alt tiplerinin ayırım yapılmadan dahil edilmesi, MTV gibi volümetrik parametrelerin lezyonlar için klinikler arasında henüz oluşturulmamış olan standart bir segmentasyon yöntemi kullanılarak ölçülmemesi literatürde bildirilen sonuçlardaki heterojenitenin sebebi olarak düşünölmüştür.

6.SONUÇ

Çalışmamızda metastatik malign melanom tanılı olgularda evreleme ve ilk tedaviye yanıt F-18 FDG PET/BT görüntülemesinden elde edilen parametreler yanı sıra hasta klinik ve laboratuvar değerlerinin prognoza katkısı retrospektif olarak incelendi. SUVmax'ın çalışmamızda prognoza katkısı saptanmadı. 'MTV bazal total' için de sonuçlar benzer şekildeydi bununla birlikte yüksek 'TLG bazal' değerinde daha kısa PSS süresi istatistiksel açıdan anlamlıydı. 'TLG bazal' için GS süresi açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ancak yüksek TLG değerlerinde kısa GS süresinin olması dikkat çekiciydi. Bölgesel hastalık yaygınlığının prognostik değerini gösteren bildiğimiz kadarıyla birkaç çalışmadan biri olan ve literatürle benzer şekilde çalışmamızda MTV bazal lenf nodunun genel sağkalım süresi üzerine etkisi olduğunu gözlemledik. Kanser hastalarında klinisyenler tarafından hasta takibinde günlük pratikte sıkça kullanılan ve görüntüleme ile benzer zamanlarda bakılan LDH değerlerinin PET/BT parametreleri ve sağkalım süreleri ile ilişkisi değerlendirildi. LDH1 değeri ile 'MTV bazal' ve 'TLG bazal' arasında pozitif korelasyon saptandı ancak eşik değere (225 IU/L) göre popülasyon iki gruba ayrıldığında yüksek LDH1 değerlerinde yüksek volumetrik parametreler gözlenmekle birlikte iki grup arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi. SUVmax içinse iki durumda da LDH1 ile arasında ilişki gözlenmedi. LDH değeri ile volumetrik parametreler arasında saptadığımız pozitif korelasyonun klinisyene laboratuvar değerlerine bakarak en uygun görüntüleme zamanı için yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. LDHr, MTVr, TLGr değerlerinin yüksekliğinde popülasyonda ölüm riski de arttı. Medyana göre iki gruba ayrıldığında ise yüksek MTVr, TLGr olan grubunda daha kötü GS'ı olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Bunun aksine LDHr'a göre değerlendirildiğinde iki grup arasında GS açısından belirgin farklılık mevcuttu. Tedaviye yanıt ile FDG PET/BT parametreleri arasında ilişki gözlenmemekle birlikte iki tetkik volumetrik parametre oranlarının (MTVr, TLGr) yanıt değerlendirmeye olumlu katkısı olduğunu izledik. Kötü prognostik faktör olarak bilinen beyin metastaz varlığının sağkalım üzerine etkisini incelediğimizde çalışmamızda literatürün aksine iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bunun nedeni izlem sürecinde uygulanan tedavilere veya diğer prognostik faktörlere bağlı olabilir.

Çalışmamızın sınırlılıkları içerisinde retrospektif olması, istatistiksel incelemenin görece küçük ve heterojen bir örneklem grubunda yapılması sayılabilir.

7.KAYNAKLAR

1 : Matthews NH, Li WQ, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, editors. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Dec 21. Chapter 1.

2 : Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020 Feb;100(1):1-12.

3: Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg s, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002 Jun 27;417(6892):949-54

4: Yaman B, Akalin T, Kandiloğlu G. Clinicopathological characteristics and mutation profiling in primary cutaneous melanoma. *Am J Dermatopathol.* 2015 May;37(5):389-97.

5: Murali R, Wilmott JS, Jakrot V, Al-Ahmadie HA, Wiesner T, McCarthy SW, Thompson JF, Scolyer RA. BAP1 expression in cutaneous melanoma: a pilot study. *Pathology.* 2013 Oct;45(6):606-9.

6: Sargen MR, Merrill SL, Chu EY, Nathanson KL. CDKN2A mutations with p14 loss predisposing to multiple nerve sheath tumours, melanoma, dysplastic naevi and internal malignancies: a case series and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2016 Oct;175(4):785-9.

7: Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005 Nov 17;353(20):2135-47.

8: Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol.* 2014 Jan;170(1):11-9.

9: Duggan MA, Anderson WF, Altekruze S, Penberthy L, Sherman ME. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program and Pathology: Toward Strengthening the Critical Relationship. *Am J Surg Pathol.* 2016 Dec;40(12):e94-e102.

- 10: Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.
- 11: Holman CD, Armstrong BK. Cutaneous malignant melanoma and indicators of total accumulated exposure to the sun: an analysis separating histogenetic types. *J Natl Cancer Inst*. 1984;73:75–82.
- 12: Ghiasvand R, Rueegg CS, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierød MB. Indoor Tanning and Melanoma Risk: Long-Term Evidence From a Prospective Population-Based Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2017 Feb 1;185(3):147-156.
- 13: Elçin G, Çakır A. Malign melanom epidemiyolojisi ve risk faktörleri. in: Demirci U, ed. *Cilt Kanserleri*. 1th ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p. 5-11.989-2019.
- 14: Duffy DL, Lee KJ, Jagirdar K, Pflugfelder A, Stark MS, McMeniman EK, Soyer HP, Sturm RA. High naevus count and MC1R red hair alleles contribute synergistically to increased melanoma risk. *Br J Dermatol*. 2019 Nov;181(5):1009-1016.
- 15: Zuo L, Weger J, Yang Q, et al. Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat Genet* 1996;12(1):97–9. 29.
- 16: Mersch J, Jackson MA, Park M, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer* 2015;121(2):269–75.
- 17: Curiel-Lewandrowski C, Speetzen LS, Cranmer L, et al. Multiple primary cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome. *Arch Dermatol* 2011;147(2):248–50.
- 18: Eng C, Li FP, Abramson DH, et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(14):1121–8.
- 19: Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Forty years of research on xeroderma pigmentosum at the US National Institutes of Health. *Photochem Photobiol* 2015;91(2):452–9.
- 20: Marghoob AA, Slade J, Salopek TG, Kopf AW, Bart RS, Rigel DS. Basal cell and squamous cell carcinomas are important risk factors for cutaneous malignant melanoma. Screening implications. *Cancer*. 1995 Jan 15;75(2 Suppl):707-14.

21: Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. Mayo Clinic proceedings. 2012;87(10):991-1003.

22: Brewer JD, Christenson LJ, Weaver AL, Dapprich DC, Weenig RH, Lim KK, et al. Malignant melanoma in solid transplant recipients: collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology, and end results data for outcome analysis. Archives of dermatology. 2011;147(7):790-6.

23: lee EY, Williamson R, Watt P, Hughes MC, Green AC, Whiteman DC. sun exposure and host phenotype as predictors of cutaneous melanoma associated with neval remnants or dermal elastosis. int j cancer. 2006;119(3):636-42.

24: lazovich D, isaksson vogel R, Weinstock MA, Nelson HH, Ahmed RI, Berwick M. Association Between indoor Tanning and Melanoma in Younger Men and Women. jAMA dermatology. 2016;152(3):268-75 .

25: Greenwald HS, Friedman EB, Osman I. Superficial spreading and nodular melanoma are distinct biological entities: a challenge to the linear progression model. Melanoma Res. 2012 Feb;22(1):1-8.

26: Connolly KL, Nehal KS, Busam KJ. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: contemporary issues in diagnosis and management. Melanoma Manag. 2015 May;2(2):171-178.

27: Su LD, Fullen DR, Lowe L, Wang TS, Schwartz JL, Cimmino VM, Sondak VK, Johnson TM. Desmoplastic and neurotropic melanoma. Cancer. 2004 Feb 1;100(3):598-604.

28: Minagawa A, Omodaka T, Okuyama R. Melanomas and Mechanical Stress Points on the Plantar Surface of the Foot. N Engl J Med. 2016 Jun 16;374(24):2404-6.

29: Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. Eye (Lond). 2017 Feb;31(2):241-257.

30: Arrangoiz R, Dorantes J, Cordera F, Juarez MM, Paquentin EM, de León ELJJCTR. Melanoma review: epidemiology, risk factors, diagnosis and staging. 2016;4(1):1-15.

31: Spatz A, Cook MG, Elder DE, Piepkorn M, Ruiter DJ, Barnhill RL. Interobserver reproducibility of ulceration assessment in primary cutaneous melanomas. *Eur J Cancer*.2003 Sep;39:1861-5.

32: Gualano MR, Osella-Abate S, Scaioli G, Marra E, Bert F, Faure E, Baduel ES, Balagna E, Quaglino P, Fierro MT, Siliquini R, Ribero S. Prognostic role of histological regression in primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018 Feb;178(2):357-362.

33: Lee, Delphine J. et al. "Practical Manual for Dermatologic and Surgical Melanoma Management." *Practical Manual for Dermatologic and Surgical Melanoma Management* (2021): n. pag.

34: Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.

35: Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1750-1766

36: Kretschmer L, Sahlmann CO, Bardzik P, et al. Individualized surgery: gamma-probe-guided lymphadenectomy in patients with clinically enlarged lymph node metastases from melanomas. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1714-1721.

37: Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med* 2003;33:205- 218.

38: Even-Sapir E, Lerman H, Lievshitz G, Khafif A, Fliss DM, Schwartz A, Gur E, Skornick Y, Schneebaum S. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. *J Nucl Med* 2003;44:1413-1420.

39: Wagner T, Buscombe J, Gnanasegaran G, Navalkissoor S. SPECT/CT in sentinel node imaging. *Nucl Med Commun* 2013;34:191-202.

40: Valdes Olmos RA, Rietbergen DD, Vidal-Sicart S, Manca G, Giammarile F, Mariani G. Contribution of SPECT/CT imaging to radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer, melanoma, and other solid cancers: from "open and see" to "see and open". *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014;58:127-139.

41: Vermeeren L, Klop WM, van den Brekel MW, Balm AJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA. Sentinel node detection in head and neck malignancies: innovations in radioguided surgery. *J Oncol* 2009;2009:681746.

42: Chakera AH, Hesse B, Burak Z, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1713-1742.

43: Frontado LM, Brouwer OR, van den Berg NS, et al. Added value of the hybrid tracer indocyanine green-99mTcnanocolloid for sentinel node biopsy in a series of patients with different lymphatic drainage patterns. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2013;32:227-233.

44: Van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FP, et al. Dose optimization for near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in patients with melanoma. *Br J Dermatol* 2013;168:93-98.

45: Ho Shon IA, Chung DK, Saw RP, Thompson JF. Imaging in cutaneous melanoma. *Nuclear Medicine Communications*. 2008 Oct;29(10):847-876.

46: Pfannenbergh C, Aschoff P, Schanz S, et al. Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer* 2007; 43:557

47: Basu S, Hess S, Nielsen Braad PE, Olsen BB, Inglev S, Høilund-Carlson PF. The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging. *PET Clin*. 2014 Oct;9(4):355-70.

48: Kim EE, Lee M-C, Inoue T, Wong W-H, editors. *Clinical PET and PET/CT Principles and Applications*. 2. Ed. Springer; 2013.

49: Lin EC, Alavi A, editors. *PET and PET/CT: A Clinical Guide*. 3rd Ed. Thieme; 2019.

50: Melcher CL. Scintillation crystals for PET. *J Nucl Med*. 2000 Jun;41(6):1051-5.

51: Demir, Mustafa. (2015). The Physics Of Positron Emission Tomography. *Toraks Cerrahisi Bulteni*. 6. 146-153. 10.5152/tcb.2015.055.

52: Soydal Ç, Burak Z, Uçmak G, Bozkurt MF, Atasever T, Demirci E, Ak Sivrikoz İ. F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu. *Nucl Med Semin* 2020;6:339-357.

53: Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Aug;195(2):310-20. doi: 10.2214/AJR.10.4923. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Oct;195(4):1043.

54: Mansi, L. Janis O'Malley and Harvey Ziessman (eds): Nuclear medicine and molecular imaging: the requisites. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 49, 2105 (2022).

55: Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. BJ. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Jan;37(1):181-200.

56: Liu G, Hu Y, Cheng X, Wang Y, Gu Y, Liu T, Shi H. Volumetric parameters on 18F-FDG PET/CT predict the survival of patients with gastric cancer associated with their expression status of c-MET. *BMC Cancer.* 2019 Aug 8;19(1):790.

57: Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, Christos PJ, Mazumdar M, Shapiro RL, et al. Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer.* 2007;110(5):1107-14.

58: Petersen H, Holdgaard PC, Madsen PH, Knudsen LM, Gad D, Gravergaard AE, et al. PF; PET/CT Task Force of the Region of Southern Denmark. FDG PET/CT in cancer: comparison of actual use with literature-based recommendations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Apr;43(4):695-706.

59: Harris MT, Berlangieri SU, Cebon JS, Davis ID, Scott AM. Impact of 2-deoxy-2[F-18]fluoro-D-glucose Positron Emission Tomography on the management of patients with advanced melanoma. *Mol Imaging Biol.* 2005;7(4):304-8.

60: Abella-Columna E, Valk PE. Positron emission tomography imaging in melanoma and lymphoma. *Semin Roentgenol* 2002;37(2):129-139.

61: Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol.* 2011;21(12):2604-17.

62: Danielsen M, Hojgaard L, Kjaer A, Fischer BM. Positron emission tomography in the follow-up of cutaneous malignant melanoma patients: a systematic review. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;4(1):17–28.

63: Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol* 2019;30:385- 396.

64: Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. ; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):e143-e152.

65: Bartlett EK. Current management of regional lymph nodes in patients with melanoma. *J Surg Oncol*.2019;119:200-7

66: Atkins MB. The role of cytotoxic chemotherapeutic agents either alone or in combination with biological response modifiers. in: *Molecular Diagnosis, Prevention & Therapy of Melanoma*, Kirkwood JK, ed. Marcel Dekker, New York 1997. p.219.

67: Atkins MB, Hsu J, lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26:5748.

68: Ozao-Choy J, Lee DJ, Faries MB. Melanoma vaccines: mixed past, promising future. *Surg Clin North Am*. 2014 Oct;94(5):1017-30, viii. doi: 10.1016/j.suc.2014.07.005. Epub 2014 Aug 7.

69: Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J Elkord E, et al. immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies *Seminars in Cancer Biology*. 2015;35:185-98.

70: Krummel MF, Allison Jp. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells. *Journal of Experimental Medicine*. 1996;183(6):2533-40.

71: Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(8):711-23.

72: Yearley JH, Gibson C, Yu N, Moon C, Murphy E, Juco J, et al. pD-L2 expression in human tumors: relevance to anti-pD-1 therapy in cancer. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(12):3158-67.

73: Dhomen N, Marais R. BRAF signaling and targeted therapies in melanoma. *Hematology/Oncology Clinics*. 2009;23(3):529-45.

74: Eroglu Z, Ribas A Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8(1):48.

75: Önal C. Malign melanomlar: Malign melanomda radyoterapi-adjuvan radyoterapi. Öner Dinçbaş HF, editör. *Melanom ve Non-Melanomatöz Cilt Tümörlerine Multidisipliner Yaklaşım*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.72-7.

76: Tripp, M.K.; Watson, M.; Balk, S.J.; Swetter, S.M.; Gershenwald, J.E. State of the science on prevention and screening to reduce melanoma incidence and mortality: The time is now. *CA Cancer J. Clin*. 2016, 66, 460–480.

77: Schadendorf D, Fisher DE, Garbe C, Gershenwald JE, Grob JJ, Halpern A, Herlyn M, Marchetti MA, McArthur G, Ribas A, Roesch A, Hauschild A. Melanoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Apr 23;1:15003.

78: Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; Mathers, C.; Parkin, D.M.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Bray, F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer* 2019, 144, 1941–1953.

79: Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2018, 68, 394–424.

80: Lawrence DP, Rubin KM. Melanoma. In: Chabner BA, Lynch Jr TJ, Longo DL, editors. *Harrison's manual of oncology*. New York: McGraw Hill; 2008. p. 537–48.

81: Eggermont AM, Kirkwood JM. Reevaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer*. 2004;40:1825–36 .

82: Bomar, L.; Senithilnathan, A.; Ahn, C. Systemic therapies for advanced melanoma. *Dermatol. Clin*. 2019, 37, 409–423.

83: Sarikaya, I.; Sarikaya, A. Assessing PET Parameters in Oncologic 18F-FDG Studies. *J. Nucl. Med. Technol*. 2020, 48, 278–282.

84: Schoder H, Moskowitz C. Metabolic tumor volume in lymphoma: hype or hope? *J Clin Oncol*. 2016;34:3591–4.

85: Marinelli B, Espinet-Col C, Ulaner GA, McArthur HL, Gonen M, Jochelson M, et al. Prognostic value of FDG PET/CT-based metabolic tumor volumes in metastatic triple negative breast cancer patients. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;6:120–7.

86: Salavati A, Duan F, Snyder BS, Wei B, Houshmand S, Khiewvan B, et al. Optimal FDG PET/CT volumetric parameters for risk stratification in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: results from the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1969–83.

87: Pak K, Cheon GJ, Nam HY, Kim SJ, Kang KW, Chung JK, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in head and neck cancer: a systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med*. 2014;55:884–90.

88: Ito K, Schöder H, Teng R, Humm JL, Ni A, Wolchok JD, Weber WA. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume measured on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in melanoma patients treated with ipilimumab therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Apr;46(4):930-939.

89: Seban RD, Nemer JS, Marabelle A, Yeh R, Deutsch E, Ammari S, Moya-Plana A, Mokrane FZ, Gartrell RD, Finkel G, Barker L, Bigorgne AE, Schwartz LH, Saenger Y, Robert C, Derclé L. Prognostic and theranostic 18F-FDG PET biomarkers for anti-PD1 immunotherapy in metastatic melanoma: association with outcome and transcriptomics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Oct;46(11):2298-2310.

90: Liberini V, Rubatto M, Mimmo R, Passera R, Ceci F, Fava P, Tonella L, Polverari G, Lesca A, Bellò M, Arena V, Ribero S, Quaglino P, Deandreis D. Predictive

Value of Baseline [18F]FDG PET/CT for Response to Systemic Therapy in Patients with Advanced Melanoma. *J Clin Med.* 2021 Oct 27;10(21):4994.

91: Beasley G, Tyler D. In-transit melanoma metastases: incidence, prognosis, and the role of lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2015 Feb;22(2):358-60.

92: Gershenwald, J.E.; Scolyer, R.A.; Hess, K.R.; Sondak, V.K.; Long, G.V.; Ross, M.I.; Lazar, A.J.; Faries, M.B.; Kirkwood, J.M.; McArthur, G.A.; et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J. Clin.* 2017, 67, 472–492.

93: Liberini, V.; Messerli, M.; Husmann, L.; Kudura, K.; Grünig, H.; Maurer, A.; Skawran, S.; Orita, E.; Pizzuto, D.A.; Deandreis, D.; et al. Improved detection of in-transit metastases of malignant melanoma with BSREM reconstruction in digital [18F]FDG PET/CT. *Eur. Radiol.* 2021, 31, 8011–8020

94: Pararajasingam, A.; Goodwin, R. In-transit metastases: The migration of melanoma. *Br. J. Hosp. Med.* 2020, 81, 1.

95: Bastiaannet E, Hoekstra OS, de Jong JR, Brouwers AH, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. Prognostic value of the standardized uptake value for (18)F-fluorodeoxyglucose in patients with stage IIIB melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Oct;39(10):1592-8.

96: Sanli Y, Leake J, Odu A, Xi Y, Subramaniam RM. Tumor Heterogeneity on FDG PET/CT and Immunotherapy: An Imaging Biomarker for Predicting Treatment Response in Patients With Metastatic Melanoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2019 Apr 1:1-9.

97: Schweighofer-Zwink G, Manafi-Farid R, Kölblinger P, Hehenwarter L, Harsini S, Pirich C, Beheshti M. Prognostic value of 2-[18F]FDG PET-CT in metastatic melanoma patients receiving immunotherapy. *Eur J Radiol.* 2022 Jan;146:110107.

98: Vermeulen S, Awada G, Keyaerts M, Neyns B, Everaert H. Early Reassessment of Total Metabolic Tumor Volume on FDG-PET/CT in Advanced Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab Predicts Long-Term Outcome. *Curr Oncol.* 2021 Apr 27;28(3):1630-1640.

99: Nakamoto R, Zaba LC, Rosenberg J, Reddy SA, Nobashi TW, Davidzon G, et al. Prognostic value of volumetric PET parameters at early response evaluation in melanoma

patients treated with immunotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Nov;47(12):2787-2795.

100: Ayati N, Sadeghi R, Kiamanesh Z, Lee ST, Zakavi SR, Scott AM. The value of 18F-FDG PET/CT for predicting or monitoring immunotherapy response in patients with metastatic melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Feb;48(2):428-448.

101: Brand A, Singer K, Koehl GE, et al. LDH-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells. *Cell Metab* 2016;24:657–71.

102: Pucino V, Bombardieri M, Pitzalis C, et al. Lactate at the crossroads of metabolism, inflammation, and autoimmunity. *Eur J Immunol* 2017; 47:14–21.

103: Chasseuil E, Saint-Jean M, Chasseuil H, et al. Blood predictive biomarkers for nivolumab in advanced melanoma. *Acta Derm Venereol* 2018;98:406–10.

104: Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, et al. Baseline neutrophil-to- lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. *J Immunother Cancer* 2018;6:74.

105: Ridolfi L, De Rosa F, Petracci E, et al. Anti-PD1 antibodies in patients aged \geq 75 years with metastatic melanoma: a retrospective multicentre study. *J Geriatr Oncol* 2020;11:515–22.

106: Failing JJ, Yan Y, Porrata LF, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio is associated with survival in pembrolizumab-treated metastatic melanoma patients. *Melanoma Res* 2017;27:596–600.

107: Namikawa K, Takahashi A, Mori T, et al. Nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma previously untreated with ipilimumab: a single-institution retrospective study. *Melanoma Res* 2020;30:76–84.

108: Xu J, Zhao J, Wang J, Sun C, Zhu X. Prognostic value of lactate dehydrogenase for melanoma patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 9;100(14):e25318.

109: Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, et al. R. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res.* 2007 Dec;17(6):393-9.

110: Dummer R, Siano M, Hunger RE, et al. The updated swiss guidelines 2016 for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14279

111: Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, Barker C, Carson WE, Contreras C, et al. Engh AM. Cutaneous Melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Apr 1;17(4):367-402.

112: Reinert CP, Gatidis S, Sekler J, Dittmann H, Pfannenbergs C, la Fougère C, Nikolaou K, Forschner A. Clinical and prognostic value of tumor volumetric parameters in melanoma patients undergoing 18F-FDG-PET/CT: a comparison with serologic markers of tumor burden and inflammation. *Cancer Imaging.* 2020 Jul 6;20(1):44.

113: Deckers EA, Kruijff S, Brouwers AH, van der Steen K, Hoekstra HJ, Thompson JF, Vázquez García D, Wevers KP. The association between active tumor volume, total lesion glycolysis and levels of S-100B and LDH in stage IV melanoma patients. *Eur J Surg Oncol.* 2020 Nov;46(11):2147-2153.

114: Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *Lancet* 2018;392:971–84

115: Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, Braunstein S, Sneed P, Wattson DA, et al. Estimating survival in melanoma patients with brain metastases: an update of the graded prognostic assessment for melanoma using molecular markers (MelanomamolGPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:812–6

8.EKLER

EK1. VERİ TOPLAMA FORMU ÖRNEĞİ

Tarih:13.06.2022

Çalışma adı/kodu: Metastatik Malign Melanom Tanılı Olgularda F-18 FDG PET/BT Volumetrik Parametrelerinin Prognostik Değerinin Retrospektif İncelenmesi “

Yaş:

Cinsiyet:

Tümör Alt tipi:

TNM evresi:

Lokalizasyon yeri:

BRAF mut. var/yok:

LDH düzeyi:

MTV 1 total:

MTV 1 lenf nodu/ yumuşak doku/ karaciğer/ kemik/ akciğer:

TLG 1:

MTV 2 total:

MTV 2 lenf nodu/ yumuşak doku/ karaciğer/ kemik/ akciğer:

TLG 2:

Genel Sağkalım:

Progresyonsuz Sağkalım:

Tedaviye yanıt var/yok:

Prof Dr. Aziz Murat Argon
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

EK2.BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU	
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!	
Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.	
Bu çalışmanın adı ne?	Metastatik Malign Melanom Tanılı Olgularda F-18 FDG PET/BT Volumetrik Parametrelerinin Prognostik Değerinin Retrospektif İncelenmesi
Bu çalışmanın amacı ne?	Çalışmamızın amacı metastatik malign melanom olgularında kliniğimizde yapılmış FDG PET/BT görüntülerinden elde edilecek semikantitatif PET parametreleri ile prognoz arasındaki ilişkiyi inceleyerek hastalığın yönetimine ve tedavi seçimine katkı sağlamaktır.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır?	Araştırma sürecinde size yapılması planlanan herhangi bir uygulama bulunmamaktadır. Çalışmada arşiv dosyalarında mevcut veriler kullanılacaktır.
Hangi tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?	Çalışma sürecinde herhangi bir tetkik ya da tedavi planlanmamaktadır.
Ne kadar zamanınızı alacaktır?	Çalışmada hastanın onay süreci dışında hastanın zamanını alacak herhangi bir süreç bulunmamaktadır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?	EÜTF Nükleer Tıp ABD'na başvuran 01.01.2012- 01.01.2020 yılları arasında FDG PET/BT tetkiki çekilmiş çalışma kriterlerimizi karşılayan yaklaşık 50 hastanın katılması tahmin edilmektedir.
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması),	Araştırma geriye dönük arşiv tarama şeklinde olduğu için bu süreçte herhangi bir girişim veya tedavi planlanmamaktadır. Arşivden elde edilen veriler üniversitemiz bünyesinde istatistik sürecine tabi tutulacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir?	Sizden beklenen çalışma ile ilgili bilgilendirici onam sürecini onaylamanızdır. Bunun dışında herhangi bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacaktır?	Katılımcı olmanız durumunda, çalışmamız malign melanom tanılı olgularda PET/BT görüntüleme bulguları ile prognoz arasındaki ilişkiyi incelememizi sağlayacaktır olup, çalışma sürecinde katılımcı olacak kişilere herhangi bir yararı bulunmamaktadır.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?	Çalışmamız için dahil edilme-çıkarılma kriterleri belirlenmiş olup bu kriterler dışında katılımınıza engel teşkil edecek bir durum söz konusu değildir.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?	Herhangi bir zarar söz konusu değildir.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur?	Rutin PET/BT takiplerinizi kliniğimizde sürdürmeye devam edeceksiniz.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?	Yoktur.
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?	

Herhangi bir ücret ödemesi olmayacaktır.

Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri

1. **Adı, soyadı:** Prof. Dr. Aziz Murat Argon
2. **Ulaşılabilir telefon numarası:**
3. **Görev yeri:** EÜTF Nükleer Tıp ABD

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN	İMZASI
ADI & SOYADI	
ADRESİ	
TELEFONU	
TARİH	

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin	İMZASI
ADI & SOYADI	
ADRESİ	
TELEFONU	
TARİH	

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI	Prof. Dr. Aziz Murat Argon	
ADRESİ	EÜTF Nükleer Tıp ABD	

TELEFONU		
TARİH	13.06.2022	

