

Melanomun tanı, evreleme ve takibinde FDG-PET'in değeri

FDG-PET in diagnosis, staging and follow-up of malignant melanoma

Ayşe MUDUN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Bu yazıda, son yıllarda onkolojide çeşitli tümörlerin tanı ve takibinde sıkça kullanılan Flor18-Deoksi-Glukoz Pozitron Emisyon Tomografinin (FDG-PET) melanomda kullanımı anlatıldı. Melanomun erken tanısında, hastalığın evrenmesinde, sentinel lenf düğümünün araştırılmasında, lokal nüks ve in-transit metastazlarda, uzak metastazların gösterilmesinde ve nüks durumunda yeniden evrelemede PET ile yapılmış çalışmalar ve sonuçları değerlendirildi. Tedaviye yanıt ölçümünde PET'in yeri, ayrıca yeni radyofarmasötiklerin melanomda kullanılabilirliği ve PET problemleri ilgili gelişmeler aktarıldı.

Anahtar sözcükler: Floro-deoksi-glukoz F18/tanısal kullanım; melanom/tanı; neoplazi evreleme; PET.

In this review article, the use of recent technology Flour18-deoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) in melanoma has been discussed. Studies in the medical literature regarding the use of FDG PET in early melanoma, staging of melanoma, sentinel lymph node detection, local recurrence and in transit metastasis, distant metastasis and restaging were reviewed and evaluated. Treatment evaluation with PET, recent developments in new PET radiopharmaceuticals and use of PET probe in melanoma has been quoted.

Key words: Fluorodeoxyglucose F18/diagnostic use; melanoma/diagnosis; neoplasm staging; PET.

Melanom, günümüzde oldukça sık rastlanan öldürücü kanserlerden biridir. Erken evrede yakalanmadığı takdirde, tedavi olanakları oldukça kısıtlı bir hastalıktır. Hastaların sağkalım şansını artırmada erken tanı, doğru evreleme ve bunun sonucunda en uygun tedavi seçeneğini sunmak önem taşır. Bu yazıda son yıllarda ülkemizde de kullanımı oldukça artan ve çeşitli malign hastalıkların tanı ve evrelemlenmesinde yaygın olarak kullanılmakta olan Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ve Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi Hibrid Sistem'in (PET-BT) melanomun özellikle evreleme ve yeniden evrenmesinde kullanımının yeri özetlendi.

Melanom beklenmedik yerlere metastaz yapabilen bir tümördür. Bu nedenle primer melanoma ilk tanı konulduğunda evreleme şarttır. Melano-

mun metastaz yolları arasında uydu metastazlarla lokal yayılım (primer lezyona 2 cm'den yakın metastatik nodüller), in-transit metastazlar, uzak organlara metastazlar sayılabilir. Biyopsi ile melanom tanısı konulduğunda hastalığın histopatolojik özelliklerine göre öncelikle primer melanom lezyonunun (T) evrelemesine gidilir.^[1] AJCC 2002 evreleme kriterlerine göre melanomun Breslow kalınlığı, ülserasyon varlığı, metastatik lenf düğümlerinin sayısı, sentinel lenf düğümü biyopsisinde mikrometastaz varlığı, uzak metastazların varlığı ve LDH seviyeleri hastalığın prognozunu belirlemedeki önemli faktörler olarak saptanmıştır.

Fizik muayene, radyoloji, Bilgisayarlı Tomografi (BT), kemik sintigrafisi, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), ultrasonografi, biyokimyasal testler geleneksel evreleme yöntemleri arasın-

dadır; ancak sistemik melanomu göstermede her zaman yeterli olmamaktadırlar.^[2] Evre IV'de BT akciğer metastazlarını göstermede çok başarılıdır. Beyin metastazlarının ve şüpheli karaciğer metaz-tazlarının gösterilmesinde ise MRG değerlidir. Fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olan PET ve son zamanlarda PET-BT anatomik görüntüleme-nin sınırlı olabildiği durumlarda çok yararlı ol-maktadır.

Bilindiği gibi PET görüntülemeye kullanılan Flor18 ile işaretli deoksi glukoz'un (18-Floro-de-oksi-Glukoz: FDG) tümördeki tutulumu malign lezyonlardaki artmış glukoz metabolizması ve malign süreçlerde görülen glukoz transporterlerin-deki nonspesifik artış ile açıklanmaktadır. Wahl ve ark.^[3] sıçanlarda insan tümör ksenograftı kullana-rak oluşturulan melanom hücrelerinde FDG birik-tiğini göstermişlerdir. Yine bilindiği gibi tümörler-deki FDG tutulumu değişiklikler göstermektedir. Bir lezyondaki FDG tutulum oranına standart up-take değeri denilmektedir (SUV: Standart Uptake Value). Bu oran >2.5 ise malignite olasılığı yük-sek olarak yorumlanmaktadır. Ancak aktif enfla-matuvar durumlar ve enfeksiyonlarda da bu oran-ın yükselebileceği unutulmamalıdır.

Melanom tanı ve takibinde PET ile yapılan ça-lışmaların büyük bir kısmı retrospektif olup kör çalışma değildir. Çalışmalarda grupların hastalık prevalansı yüksek veya hasta sayısı düşüktür. Ev-relemenin yetersiz olduğu gruplar ve referans test-lerde eksiklik olması, histopatolojik doğrulamanın hepsinde olmayışı ve negatif sonuçları doğrula-mak için yeterli klinik izlem olmaması PET'in melanomdaki değerini ölçmede karşılaşılan so-runlardandır.

Melanomda FDG-PET Uygulaması

Primer tümör tanısı için biyopsi dışında başka bir yonteme gerek yoktur. PET'in primer tümör tanısında herhangi bir yeri yoktur. Primer uveal veya koroidal melanom tanısı ise genellikle göz hekimleri tarafından konur. Uveal melanomda pri-mer tümörün gösterilmesini kapsayan bir çalışma-da melanomu olan 50 hastaya yapılan PET sonu-cunda hastaların sadece %28'inde SUV >2.5 bu-lunmuştur. AJCC'ye göre T₁ olan tümörlerde hiç

tutulum görülmemiş, T₂ melanomların yaklaşık %33'ü, T₃ melanomların ise %75'i PET/BT ile fizyolojik olarak görüntülenebilmiştir. Dolayısı ile tümörün boyutları küçüldükçe görüntüleme olası-lığı azalmaktadır.^[4] Ancak gözdeki hastalığın uzak metastazların gösterilmesinde tüm vücut PET ve PET-BT iyi sonuçlar vermektedir.^[5,6]

Evreleme

Melanomun evrelemesinde bölgesel lenf düğü-mü metastazlarının durumunun yanı sıra uzak me-tastazlar olup olmadığını bilmek önemlidir. Ayrıca takipler sırasında nüks durumunda yeniden evre-leme gerekebilir.

Erken evre melanomda, örneğin Breslow kalın-lığı 1 mm'den düşük olgularda bölgesel lenf düğü-mü metastaz oranı düşüktür (%5-20), dolayısı ile bu dönemde sentinel lenf düğümü biyopsisinin yapılması önem taşır. Peki sentinel lenf düğümü biyopsisinde en doğru yöntem hangisidir?

Sentinel lenf düğümü biyopsisinde mavi boya ve radyonüklidlerle lenfatik haritalama eğer bir-likte de yapılabilirse en doğru yöntemdir.^[7] Ge-leneksel yöntemler özellikle BT, anatomiye göste-rir. Normal büyüklükteki lenf düğümünde var olan metastazı göstermez. Oysa FDG malign lezyon-lardaki artmış glukoz metabolizmasını gösterir. FDG-PET'in melanomda bölgesel lenf düğümü metastazlarını göstermedeki başarısını inceleyen erken çalışmalarda FDG-PET ile bölgesel lenf dü-ğümünde melanom metastazı varlığı araştırılmış ve oldukça umutlandırıcı sonuçlar alınmıştır (Tab-lo 1). Buna göre FDG-PET'in bölgesel lenf dü-ğümündeki metastazları göstermedeki duyarlılı-ğı %74-100 ve özgüllüğü ise %84-100 arasında bulunmuştur. Ancak bu ilk çalışmalarda hasta sa-yısının az ve hastalarda palpable lenf düğümleri-nin olduğu yani hastaların bir kısmının erken evre olmadığı görülmektedir.^[8-11] Yine bu dönem özel-likle ilk çalışmalar sırasında gama prob ile SLNB'nin yeri henüz araştırma safhasında olması nedeni ile pek karşılaştırmalı çalışma bulunma-maktadır.

2001 yılında Wagner ve ark.^[12] yaptıkları bir çalışmada melanomdaki lenf metastazlarının PET ile görülebilirliği için gerekli tümör hacim eşliğini

Tablo 1

PET ile bölgesel lenf düğümlerinin gösterilmesi

Araştırma	Hasta no	Palpable lenf nodu	Duyarlılık (%)		Özgüllük (%)	
			PET	SLNB*	PET	SLNB
Blessing ve ark. (1995)	20	+	74	-	93	-
Wagner ve ark. (1997)	11	-	100	-	100	-
MacFarlane ve ark. (1998)	22	+	85	-	92	-
Crippa ve ark. (2000)	38	+	95	-	84	-
			66	-	99	-

* Sentinel lenf nodu biyopsisi.

araştırmışlardır. Lenf düğümlerindeki tümör hacimleri formalinle sabitlenmiş, patoloji örneklerinden hesaplanmış ve FDG-PET yorumları ile karşılaştırılmıştır. Toplam 45 hastadaki örneklerde ortalama tümör hacmi 28 mm³ olup PET'in tüm olgularda tümörü göstermedeki duyarlılığı %49 olarak bulunmuştur. Eğer 78 mm³'ün üstündeki tümör hacmi kabul edilirse PET in duyarlılığı %90 olmuştur. Bundan daha küçük hacimlerde ise duyarlılık %14'tür. Daha sonraki yıllarda melanomda sentinel lenf düğümü biyopsisi önem kazandıkça ve bu konuda deneyimler arttıkça FDG-PET ile SLDB'yi karşılaştıran çalışmalar ortaya çıkmıştır (Tablo 2).^[13-18] Hasta sayısının da daha fazla olduğu bu çalışmalarda ilk sonuçların aksine PET'in bölgesel lenf düğümü metastazlarını göstermedeki duyarlılığı SLDB'ye oranla oldukça düşük bulunmuştur (%0-22).

PET evrelemede ilk basamak görüntüleme yöntemi olabilir mi? Wagner ve ark.^[19] daha sonra daha büyük bir hasta grubunda FDG-PET'in erken evre melanomda lenf düğümlerindeki gizli metastazları ve uzak metastazları göstermedeki başarısını araştırmışlardır. Bu prospektif nonrandomize çalışmada Breslow kalınlığı 1 mm'den büyük ve bölgesel lenf düğümü ve uzak metastazı olmayan 144 melanomlu hastada FDG-PET taraması yapmış ve sonuçlarını geleneksel görüntüleme yöntemleri ve sentinel lenf düğümü biyopsisi ile değerlendirmişlerdir. Hastalar ortalama 41 ay izlenmiştir. FDG-PET 31 hastada metastaz, 13 hastada bölgesel lenf düğümü metastazı şüphesi ve 18 hastada uzak metastaz ihtimali göstermiştir. SLDB ve hasta takibi ile hastaların 40'ında bölgesel lenf düğümü metastazı gösterilmiştir. Tüm klinik bilgiler birarada değerlendirildiğinde FDG-

Tablo 2

Bölgesel lenf düğümü araştırmasında PET ve SLNB karşılaştırması

Araştırma	Hasta no	Palpable lenf nodu	Duyarlılık (%)		Özgüllük (%)	
			PET	SLNB*	PET	SLNB
Wagner ve ark. (1999)	70	+	17	94	96	100
Acland ve ark. (2001)	50	-	0	100	-	-
Longo ve ark. (2003)	25	-	22	100	-	-
Havenga ve ark. (2003)	53	-	15	100	-	-
Hafner ve ark. (2004)	100	-	8	100	100	100
Fink ve ark. (2004)	48	-	13	100	-	-

* Sentinel lenf nodu biyopsisi.

PET'in duyarlılığı %21 ve özgüllüğü %97 bulunmuştur. Hastalığın ilk bölgedeki nüksünü göstermede %11 duyarlı bulunmuştur. Gizli metastazlar küçük olduğu için PET'in görüş çözünürlüğünün altında kalmaktadır. Bu bulgularla FDG-PET'in erken melanomda başlangıç evrelemede ve hasta yaklaşımında yararlı bir etkisi yoktur sonucuna varılmıştır.

Özetleyecek olursak erken evrede melanom metastazları özellikle mikrometastazlar şeklindedir. Bu geleneksel yöntemlerle gösterilemediği gibi FDG-PET ile de gösterilememektedir. Çünkü bunlarda tümör hücre sayısı azdır. Ancak lenf düğümü tutulumu olduğu şüphelenilen kişilerde FDG-PET'in yapılması önerilir. Çünkü pozitif çikarsa metastaz lehine olma olasılığı yüksektir (testin özgüllüğü yüksektir).

Erken dönemde yapılacak olan PET ile hastalığın eğer varsa yayılımını da görmek mümkün olabilir; cilt metastazı, kas, kemik, barsak ve mezen-ter gibi organlarda melanomda FDG tutulmaktadır. Yukarıdaki bilgilerin ışığında melanomda ilk evrelemede klinik şüphe olmadıkça PET kullanımı yararlı değildir.

Melanomda Lokal Nüks ve İn-transit Metastazlarda PET'in Yeri

Literatür tarandığında nüks ve in-transit metastaz ile ilgili olarak hasta sayısı azlığı nedeniyle kesin bilgi elde etmek mümkün değildir. Auckland ve ark.'nın^[14] serisinde in-transit metastazı olan dokuz hastanın birinde gerçek pozitif ikisinde yalancı pozitif FDG tutulumu görülmüştür. Bir kaç olguya ait bu sonuçlar bu grupta PET ile hastalığın evresinin ve buna bağlı olarak yaklaşımın değişebildiğini göstermektedir.

İleri Evre Melanoma:

Uzak Metastazlar ve Yeniden Evrelendirme

İleri evre hastalarda metastaz veya nüksün doğru olarak gösterilmesi hastaya yapılacak uygun tedavi ve hastanın prognozu açısından önem taşımaktadır. Literatürdeki pek çok çalışmaya göre geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında PET'in melanom metastazlarını göstermede üstün olduğu söylenmektedir.^[20] Çeşitli metaanalizlerde

duyarlık, özgüllük ve doğruluk %70 ile %100 arasında değişmektedir.^[21] PET, BT ile beraber olunca başlangıçta yüksek riskli olan hasta grubunda beklenmeyen metastazları da gösterdiğinden hastaların %90'ında yaklaşımı değiştirdiği bildirilmektedir.^[21] Sadece bir çalışmada PET'in BT'ye göre akciğer ve karaciğer lezyonlarını sayıca daha az gösterdiği bildirilmiştir; ancak bu çalışmada hasta sayısının az oluşu çalışmayı sınırlandırıcı bir etken olarak ifade edilmiştir.^[22] Genellikle 1 cm'den küçük akciğer, beyin ve karaciğer lezyonları PET ile görülmeyebilir.^[2]

Melanomdaki uzak metastazlardan biri de kemik metastazlarıdır, genellikle litik lezyonlardır. Özellikle PET iskeletteki hastalığın boyutlarını göstermede kemik sintigrafisinden daha hassastır. Kemik iliğinde oluşan metastazlar kemikte reaksiyon oluşturmadan negatif görüntüye neden olabilir. PET ise kemik iliği tutulumu gösterilebilir.^[23]

1990'lı yıllardan başlayarak FDG-PET ile yapılan çalışmalarda metastazların gösterilmesinde elde edilen sonuçlar Tablo 3'te gösterilmiştir.^[24]

Sonuç olarak, ileri evre melanomlarda PET ve PET- BT ile uzak metastazların tanısı, metastazların boyutlarının belirlenmesi, nükslü hastalarda yeniden evreleme daha doğru yapılmaktadır. Her ne kadar yöntemin yalancı negatif olduğu durumları varsa da (1 cm'den küçük akciğer ve karaciğer lezyonları ve beyin metastazları ve mikrometastazlar)^[25] özellikle cerrahiye gidecek hastaları belirlemede yaklaşımı değiştirmektedir. Yapılan retrospektif çalışmalarda özellikle evre 3 ve 4 hastalarda PET sonuçları hastaların %22 ile %49'unda yaklaşımı değiştirmiştir.^[2,26] İki prospektif çalışmada ise hastaların tedavisini %15-40 oranında değiştirmiştir.^[27,28]

Unutulmaması gereken başka bir durumda FDG'nin tümör dışı bazı başka dokularda da tutulabileceğidir (Tablo 4). Özellikle metastektomi düşünülen evre IV hastalarda yalancı pozitif tutulumları dışlamak için tüm yöntemlerin kombine kullanılması doğru bir uygulama olacaktır.

Tedaviye Yanıt Ölçümünde PET

FDG-PET melanomda tedaviye yanıtı değerlendirmede de kullanılabilir. Özellikle cerrahiden

Tablo 3

Metastazların gösterilmesinde geleneksel yöntemler ve PET'in yeri

Araştırma	Hasta no	Duyarlılık (%)		Özgüllük (%)	
		PET	GY*	PET	GY
Finkelstein ve ark. (2004)	18	79	76	87	87
Swetter ve ark. (2002)	30	84	58	97	70
Acland ve ark. (2000)	44	78	–	87	–
Tyler ve ark. (2000)	95	87	–	44	–
Eigtved ve ark. (2000)	38	97	62	56	22
Holder Jr ve ark. (1998)	76	94	55	83	44
Rinne ve ark. (1998)	100	100	85	96	68
Damian ve ark. (1996)	100	93	–	–	–
Steinert ve ark. (1995)	33	92	–	77	–

* Geleneksel yöntemler.

faýdalanamayan ve immünokemoterapi alan hastalarda yanıt ölçmede kullanılabilir. Bilindiği gibi melanomda kemoterapiye çok iyi yanıt alınamamakta, immünoterapi ise kısmen ümit vaatmektedir. Böyle bir durumda FDG-PET ile tedaviye yanıt olup olmadığı kontrol edilerek alternatif tedavi seçeneklerine geçilebilir. Örneğin Melphalan ile izole ekstremitte perfüzyonu olan bir hasta grubunda 3 hastaya tedavi öncesi ve 1 ay sonrası PET uygulanmıştır. Kontrol görüntülerde ekstremitte lezyonlarının sayısında azalma görülürken perfüze edilen ekstremitede diffüz FGD tutulumu (tedavi sonrası enflamasyona bağlı) izlenmiştir.^[29] Bu konu oldukça yeni bir alan olup araştırmaya açıktır.

Tablo 4

Yalancı pozitif FDG tutulumları

Aktif granülatöz hastalıklar
Papiller tiroid kanseri
Bronkojenik karsinoma
Enflamasyon gösteren epidermal kist
Cerrahi yara enflamasyonu
Parotisin Warthin's tümörü
Uterus leiomyomu
Sütür granülomu
Endometriosis

Yeni Radyofarmasötikler

FDG'nin melanoma özgün bir madde olmayışı melanomun gösterilmesinde yeni arayışlar doğurmaktadır. Örneğin tirozin melanini oluşturan bir aminoasittir. Hücreye transfer olduktan sonra dihidroksifenil alanine dönüşür (DOPA). Bu da fenol oksidaz enzimi ile melanine dönüşür. F-18 ile işaretlenen L-DOPA ile yapılan bir çalışmada melanom lezyonlarının 24'ünden 14'ünde tutulum görülmüştür (duyarlılık %64). FDG tutulumu ise 18/22 metastazda F-DOPAnın 1.5 katı bulunmuştur. Fakat iki karaciğer metastazında F-DOPA, FDG ye göre 1.5 kat fazla tutulmuştur.

Bir başka radyofarmasötik de yine Flor18 ile işaretli Timidin'dir. Melanomun bölgesel metastazlarını göstermede duyarlılığı %88 bulunmuştur.^[20] Bu tür yeni elde edilen radyofarmasötiklerle ilgili olarak klinik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu konuda daha geniş serilerle sonuçların değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

PET Radyofarmasötikleri ve Melanomda Cerrahi Prob ile Kullanımı

Sentinel lenf düğümü biyopsisinde kullanılan gama probun pozitron yayan ışınları da görmeye adapte edilmiş uçları geliştirilmiştir. John Wayne Kanser Hastanesi'nde yapılan bir araştırmada nüks veya metastatik melanomu olan hastalara

cerrahi sırasında FDG enjekte edilmiş ve pozitrona duyarlı bir cerrahi prob ile bu odaklar aranmıştır. Odakların tümü prob yardımı ile bulunup çıkartılmıştır. PET probun özellikle PET sintigrafide görülmeyen lezyonları veya önceden cerrahi olmuş bir dokuda ikinci ameliyatta hemen görülmeyen gizlenmiş lezyonları ve özellikle palpe edilemeyen lezyonları 0.5 cm'den büyük olduğu sürece kolaylıkla gösterebildiği görülmüştür.^[30] Bu yöntemin geniş olgu serilerinde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç

Melanomun erken evre ve ileri evre takibinde nükleer tıp önemli bir rol üstlenmektedir. Öncelikle erken evrede bölgesel lenfatik drenajın gösterilmesi ve sentinel lenf düğümü biyopsisinde lenfosintigrafi ve gama prob artık protokollerde yerini almıştır. Son yılların gözde teknolojisi PET ve yine bunda kullanılan gözde bir madde olan Flor18 işaretli tümör ajanı glukoz da melanomda özellikle ileri evrelerde metastazların araştırılması ve nükslerin gösterilmesinde tercih edilmeye başlanmıştır. En yeni teknolojilerden olan PET-BT ise artan duyarlılık ve özgünlüğü nedeni ile daha tercih edilir bir yöntem olacaktır. Özellikle hastaların tedaviye yanıtlarını takip etmede anatomik ve fonksiyonel bilgi vermesi nedeni ile kullanımı hızla artacaktır. Ufukta melanomu gösteren yeni PET ajanları olduğu gibi, PET prob ile de cerrahi olarak metastazların tamamen temizlenebilmesi gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kim CJ, Reintgen DS, Balch CM; AJCC Melanoma Staging Committee. The new melanoma staging system. *Cancer Control* 2002;9(1):9-15.
2. Belhocine TZ, Scott AM, Even-Sapir E, Urbain JL, Essner R. Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. *J Nucl Med* 2006;47(6):957-67.
3. Wahl RL, Hutchins GD, Buchsbaum DJ, Liebert M, Grossman HB, Fisher S. 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose uptake into human tumor xenografts. Feasibility studies for cancer imaging with positron-emission tomography. *Cancer* 1991;67(6):1544-50.
4. Reddy S, Kurli M, Tena LB, Finger PT. PET/CT imaging: detection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2005;89(10):1265-9.
5. Francken AB, Fulham MJ, Millward MJ, Thompson JF. Detection of metastatic disease in patients with uveal melanoma using positron emission tomography. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(7):780-4.
6. Kurli M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC, Finger PT. Whole body positron emission tomography/computed tomography staging of metastatic choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2005;140(2):193-9.
7. Chao C, McMasters KM. Update on the use of sentinel node biopsy in patients with melanoma: who and how. *Curr Opin Oncol* 2002;14(2):217-20.
8. Blessing C, Feine U, Geiger L, Carl M, Rassner G, Fierlbeck G. Positron emission tomography and ultrasonography. A comparative retrospective study assessing the diagnostic validity in lymph node metastases of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1995c;131(12):1394-8.
9. Wagner JD, Schauwecker D, Hutchins G, Coleman JJ. Initial assessment of positron emission tomography for detection of nonpalpable regional lymphatic metastases in melanoma. *J Surg Oncol* 1997;64(3):181-9.
10. Macfarlane DJ, Sondak V, Johnson T, Wahl RL. Prospective evaluation of 2-[18F]-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1770-6.
11. Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, Greco M, Pilotti S, et al. Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med* 2000;41(9):1491-4.
12. Wagner JD, Schauwecker DS, Davidson D, Wenck S, Jung SH, Hutchins G. FDG-PET sensitivity for melanoma lymph node metastases is dependent on tumor volume. *J Surg Oncol* 2001;77(4):237-42.
13. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Coleman JJ, Saxman S, Hutchins G, et al. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1508-15.
14. Acland KM, Healy C, Calonje E, O'Doherty M, Nunan T, Page C, et al. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2674-8.
15. Longo MI, Lázaro P, Bueno C, Carreras JL, Montz R. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging versus sentinel node biopsy in the primary staging of melanoma patients. *Dermatol Surg* 2003;29(3):245-8.
16. Havenga K, Cobben DC, Oyen WJ, Nienhuijs S,

- Hoekstra HJ, Ruers TJ, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and sentinel lymph node biopsy in staging primary cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(8):662-4.
17. Hafner J, Schmid MH, Kempf W, Burg G, Künzi W, Meuli-Simmen C, et al. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004;150(4):677-86.
 18. Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, Mirzaei S, Rappersberger K, Lilgenau N, et al. Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. *Melanoma Res* 2004;14(2):141-5.
 19. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Logan T, Coleman JJ, Hutchins G, et al. Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. *Cancer* 2005;104(3):570-9.
 20. Friedman KP, Wahl RL. Clinical use of positron emission tomography in the management of cutaneous melanoma. *Semin Nucl Med* 2004;34(4):242-53.
 21. Klein M, Freedman N, Lotem M, Marciano R, Moshe S, Gimon Z, et al. Contribution of whole body F-18-FDG-PET and lymphoscintigraphy to the assessment of regional and distant metastases in cutaneous malignant melanoma. A pilot study. *Nuklearmedizin* 2000;39(3):56-61.
 22. Krug B, Dietlein M, Groth W, Stützer H, Psaras T, Gossmann A, et al. Fluor-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in malignant melanoma. Diagnostic comparison with conventional imaging methods. *Acta Radiol* 2000;41(5):446-52.
 23. Aydin A, Yu JQ, Zhuang H, Alavi A. Detection of bone marrow metastases by FDG-PET and missed by bone scintigraphy in widespread melanoma. *Clin Nucl Med* 2005;30(9):606-7.
 24. Kumar R, Mavi A, Bural G, Alavi A. Fluorodeoxyglucose-PET in the management of malignant melanoma. *Radiol Clin North Am* 2005;43(1):23-33.
 25. Finkelstein SE, Carrasquillo JA, Hoffman JM, Galen B, Choyke P, White DE, et al. A prospective analysis of positron emission tomography and conventional imaging for detection of stage IV metastatic melanoma in patients undergoing metastasectomy. *Ann Surg Oncol* 2004;11(8):731-8.
 26. Gulec SA, Faries MB, Lee CC, Kirgan D, Glass C, Morton DL, et al. The role of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with metastatic melanoma: impact on surgical decision making. *Clin Nucl Med* 2003;28(12):961-5.
 27. Mijnhout GS, Comans EF, Raijmakers P, Hoekstra OS, Teule GJ, Boers M, et al. Reproducibility and clinical value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent melanoma. *Nucl Med Commun* 2002;23(5):475-81.
 28. Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, Hata A, Nicholson E, Keogan M, et al. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. *Cancer* 2000;89(5):1019-25.
 29. Mercier GA, Alavi A, Fraker DL. FDG positron emission tomography in isolated limb perfusion therapy in patients with locally advanced melanoma: preliminary results. *Clin Nucl Med* 2001;26(10):832-6.
 30. Essner R, Hsueh EC, Haigh PI, Glass EC, Huynh Y, Daghighian F. Application of an [(18)F]fluorodeoxyglucose-sensitive probe for the intraoperative detection of malignancy. *J Surg Res* 2001;96(1):120-6.