

# Postavení FDG PET/CT v managementu maligního melanomu

David Zogala

Ústav nukleární medicíny Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Pozitronová emisní tomografie (PET/CT) s 18F-fluorodeoxyglukózou (FDG) se v onkologické praxi zařadila mezi dobře etablované zobrazovací metody. Maligní melanom (MM) patří mezi nádory, u kterých ve většině případů prokazujeme vysokou FDG-aviditu. FDG PET/CT má v diagnostice kožního maligního melanomu největší přínos u pokročilých stadií (tedy III/IV dle AJCC), a to v primárním stagingu a restagingu. FDG PET/CT je též možno využít při klinické suspekci na relaps onemocnění. K hodnocení léčebné odpovědi (zejména pro nové terapeutické modalitty – imunoterapii, inhibici kináz) jsou v současné době k dispozici jen ojedinělé studie, které ukazují, že interpretace nálezů je obtížná, ale některé z nich přesto naznačují, že tato metoda by v této indikaci mohla mít prediktivní význam. Přínosem může být i při detekci orgánových metastáz extradermálního MM. Naopak se ukazuje, že FDG PET/CT není dostatečně efektivní u melanomu časných stadií (I/II) a nelze opomenout nespecifickou povahu FDG spojenou s tendencí generovat falešně pozitivní výsledky.

**Klíčová slova:** maligní melanom, PET/CT, FDG.

## The role of FDG PET/CT in the management of malignant melanoma

Positron emission tomography (PET/CT) with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) is a well established method in oncological practice. Malignant melanoma (MM) typically belongs to the tumours with high FDG-avidity. The highest impact of FDG PET/CT in the diagnosis of MM is in the primary staging and restaging of advanced stages (AJCC III-IV). FDG PET/CT can be used in the case of clinically suspected disease relapse. The evidence level is currently insufficient to define the exact value of FDG PET/CT in the therapy effect assessment (mainly for novel therapeutic modalities as immunotherapy and kinase inhibition). Limited number of research studies show that FDG PET/CT could have prognostic impact in this setting. It can be useful in the evaluation of systemic metastases of non-cutaneous MM. Conversely FDG PET/CT seems to have low value in the primary staging of early stage cutaneous MM (AJCC I-II). Unspecific nature of FDG and the tendency to produce false positive findings must be kept in mind in clinical practice.

**Key words:** malignant melanoma, PET/CT, FDG.

## Úvod

Pozitronová emisní tomografie (PET/CT) s 18F-fluorodeoxyglukózou (FDG) patří v onkologické praxi mezi dobře etablované zobrazovací metody, uplatňuje se především při stagingu, restagingu a hodnocení léčebné odpovědi mnoha nádorových onemocnění, typicky u tumorů plic či řady lymfomů. Maligní melanom (MM) patří mezi nádory, u kterých v převažující většině případů prokazujeme vysokou FDG-aviditu. Ta bývá obecně obvyklá u agresivních nádorů s rychlou růstovou dyna-

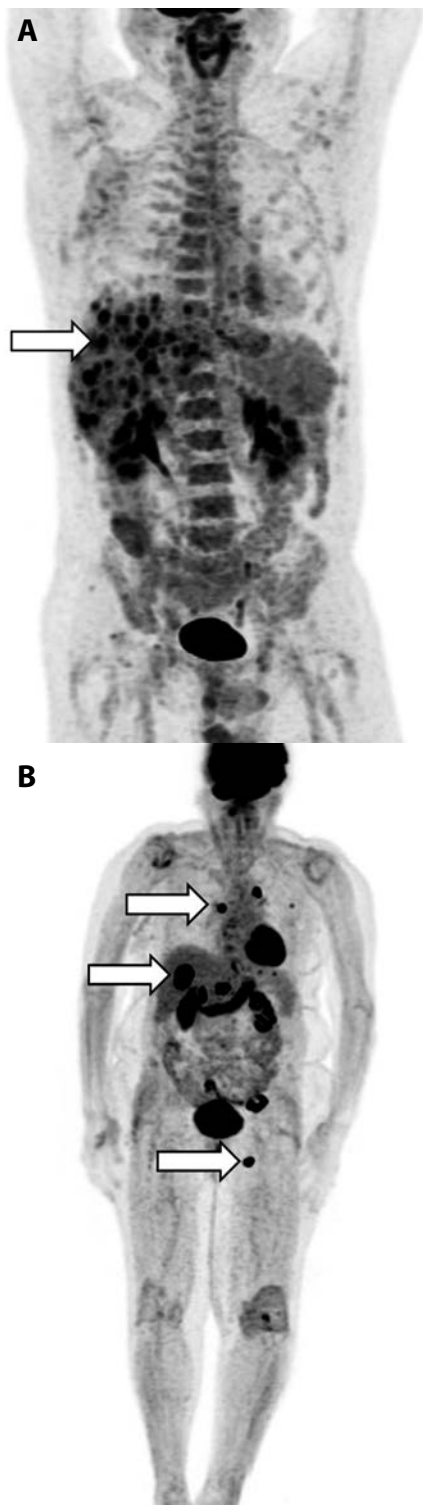
mikou a usnadňuje detekci menších metastatických ložisek.

Management maligního melanomu obvykle spočívá v resekci primárního ložiska, určení histopatologického profilu (skóring dle Clark-Breslow), odhadu rizika lokoregionálního uzlinového postižení vyšetřením sentinelové uzliny (SLN) a doplněním stagingu pomocí konvenčních zobrazovacích metod (RTG plic, USG břicha, ev. CT či MR).

PET/CT je hybridní zobrazovací metodou, která vedle anatomické informace přináší i informaci funkční, v případě použití FDG ukazuje rozložení

intenzity glukózového metabolismu v organismu. V některých orgánech je intenzita akumulace FDG fyziologicky vysoká, což zhoršuje kontrast ev. maligních lézí (zejména v mozku). Senzitivita a specifita metody pro detekci extracerebrálních ložisek MM je vyšší než při použití samotného CT. MR dosahuje vyšší senzitivity pro záchyt metastáz v mozku, játrech a kostní dřeni, naopak horších výsledků pro metastázy plicní. Role PET/MR v diagnostice MM není v době psaní textu dostatečně objektivizována systematickými studiemi, vývoj do budoucna lze tedy jen odhadovat. Možnost, že metoda alespoň

**Obr. 1.** *Orgánové metastázy maligního melanomu na FDG PET/CT: a) mnohočetné metastatické postižení jater, b) metastázy v uzlinách, játrech, měkkých tkáních levé dolní končetiny*



v některých situacích uplatnění najde, se v teoretické rovině jeví jako pravděpodobná.

Dostupnost PET byla v minulosti limitována počtem instalovaných přístrojů, v současné době je však PET/CT k dispozici ve většině krajských měst, v Plzni a v Brně byly pořízeny i systémy PET/MR. Vyšetření patří k relativně nákladnějším diagnos-

tickým procedurám, což je podmíněno vysokou pořizovací cenou přístrojů a následně pak provozní cenou radiofarmaka. PET/CT by se tedy mělo indikovat rozvášlivě a racionálně.

Vzhledem ke krátkému poločasů užitého radionuklidu (cca 2 hod) je vyšetření PET/CT spojeno s náročnou logistikou. Pokud se na něj pacient z jakýchkoliv důvodů nedostaví, jen obtížně se za něj hledá náhrada a vznikají citelné ekonomické ztráty. Klíčová je tedy vedle správné indikace i dobrá spolupráce klinika – pacient by měl být o vyšetření náležitě poučen, je třeba, aby dodržel doporučených min 4–6 hod lačnění (postprandiální hyperinzulinemie degraduje obrazovou kvalitu). Pít je možné jen neslazené tekutiny. Měly by být identifikovány a nahlášeny faktory komplikující vlastní realizaci vyšetření (výrazná bolestivost limitující setrvávání cca 30 min. vleže nebo neschopnost setrvat v klidu, klaustrofobie, monstrózní obezita, radiofobie či nízká compliance).

Diabetiky je vhodné objednávat na ranní termíny. Poslední jídlo a aplikace inzulínu resp. perorálních antidiabetik je večer před vyšetřením. Ráno se vynechává dávka inzulínu či perorálních antidiabetik a pacient lační. Je-li vysoké riziko hypoglykémie, je možné připustit normální snídani a aplikaci obvyklé dávky krátce působícího inzulínu, poté je však již nutno lačnit a FDG by neměla být aplikována dříve než 6 hod po jeho podání. Večer před vyšetřením by se neměl aplikovat dlouhodobě působící inzulín, střednědobý inzulín užít lze. U pacientů s inzulínovou pumpou je vhodné lačnit od večera, aplikovat pumpou bazální dávky inzulínu během první části noci, cca 4–6 hodin před hodinou, na kterou je pacient objednan k vyšetření, pumpu vypnout (aplikace inzulínu a p. o. příjem potravy bude znovu zahájen po skončení snímání PET/CT) (1, 2).

Aby byla diagnostická výtečnost co nejvyšší, lze s výhodou volit techniku plnohodnotného CT s aplikací jodové kontrastní látky. K tomu je nutné předem znát výskyt jejích kontraindikací – alergie, renální insuficience, hypertyreózy či užívání metforminu. Při jejich přítomnosti pak náležitě reagovat stejným způsobem, jako při vyšetření samostatným CT na radiologickém odd.

## Staging kožního melanomu časných stadií

Pro staging MM stadia (I a II dle AJCC) se přínos FDG PET/CT neukazuje jako dostatečný. Pro

detekci lokoregionálních (uzlinových) metastáz má v těchto případech relativně nízkou senzitivitu. Ložiska nádoru v uzlinách bývají v těchto fázích velmi malá, pod hranici rozlišení standardních přístrojů. V detekci vzdálených metastáz byla prokázána malá výtěžnost metody, což je dáno jejich obecně nízkou prevalencí a pravděpodobně opět i rozměry ev. metastatických ložisek. Kontroverzní výsledky přináší literatura pro MM časných stadií, avšak s rizikovým profilem (vyšší hodnota Breslow skóre, ulcerace), v těchto případech je nutné se stran ev. indikace PET/CT rozhodovat individuálně (3–7).

## Staging kožního melanomu pokročilých stadií

U pokročilých stadií MM (III a IV dle AJCC) má naopak FDG PET/CT největší efektivitu, a to při primárním stagingu a restagingu, zejména pak v rámci detekce vzdálených metastáz (obrázek 1). V metaanalýze Rodriguez Rivera et al. (9 zařazených studií, 623 pac.) dosáhlo FDG PET/CT pro detekci vzdálených metastáz MM stadia III senzitivitu a specifitu 89 % (8). Z klinického hlediska je relevantní, že nález PET/CT vedl k významné změně terapeutického postupu ve 22 % případů. Současná guidelines National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v rámci primárního stagingu doporučují provést tomografické zobrazení (tedy CT, PET/CT, ev. MR) pro stadia IIIB–IV, ke zvážení pak u stadia IIIA (9).

V rámci jednotlivých specifických lokalit: kostní metastázy nejsou u MM příliš časté, obvykle se jedná o metastázy dřeňové či lytické, které FDG PET/CT dokáže detekovat lépe než klasická kostní scintigrafie. Pro posouzení metastatického postižení jater je přesnější metodou MR, avšak přínos PET/CT je pro rutinní sledování dostatečný a MR je možno indikovat v nekonkluzivních případech. FDG PET/CT je vhodnou metodou pro detekci potenciálně resektabilních metastáz MM v gastrointestinálním traktu (nutno však vzít v úvahu fyziologickou variabilitu akumulace FDG v trávicím ústrojí). K průkazu plicních metastáz je výhodná hybridní povaha vyšetření – tj. drobnější metastatická ložiska, která jsou rozměry pod rozlišením PET, mohou být zachycena na CT části vyšetření. Pro detekci metastáz mozku je vhodnější metodou MR (fyziologicky velmi vysoká metabolická aktivita mozkové tkáně může ev. metastázy skrýt) (8–11).

## FDG PET/CT jako pravidelný screening recidivy kožního melanomu

Při sledování nemocných s odléčeným MM hraje nezastupitelnou roli klinické vyšetření zkušeným odborníkem a cílená indikace konvenčních zobrazovacích metod, opomenout nelze ani roli pacienta, který často recidivu zjišťuje samovyšetřením. Při klinické suspekci na relaps onemocnění je FDG PET/CT možno užít, největším přínosem je opět právě dobrá senzitivita pro detekci vzdálených orgánových metastáz.

Doporučení pro užití FDG PET/CT k rutinnímu pravidelnému screeningu recidivy u odléčených asymptomatických pacientů není doloženo dostatečným množstvím metodologicky homogenních robustních klinických studií. Dostupné práce ukazují, že FDG PET/CT dokáže tuto roli zastat s dobrými diagnostickými výsledky, zejména pokud se jedná o detekci klinicky okultní recidivy (výskyt tohoto typu relapsu se v publikovaných datech pohybuje mezi 17–80%, roste se zvyšujícím se stadiem MM).

Konkrétní cílová populace, časové okamžiky a vhodné intervaly provádění PET/CT pro jednotlivé klinické situace však zcela spolehlivě definovány nejsou. Guidelines NCCN (9) doporučují pravidelné kontroly pomocí tomografických metod pro klinicky asymptomatické MM stadií IIb-IV v intervalu 3–12 měsíců po dobu 3–5 let.

Může se však jednat o nákladnou strategii, která s sebou přináší i náklady a zátěž spojenou s řešením falešně pozitivních nálezů metody (pozitivní prediktivní hodnota je pro detekci relapsu relativně nízká a nálezy je nutné ověřit dalšími, často invazivními postupy).

Chirurgická léčba stále zůstává zásadní terapeutickou modalitou MM, lze o ní však přemýšlet především v případě oligometastatického, lokalizovaného postižení. Rozhodnutí, zda je pro nemocného operační řešení vhodným postupem, závisí na spolehlivém vyloučení další generalizace, které může usnadnit právě PET/CT. S rozšiřujícími se možnostmi systémové léčby generalizovaného MM pak může pomoci definovat vhodný okamžik k zahájení celkové terapie prostředky např. biologické léčby (9, 12–15).

## Hodnocení terapeutického efektu u léčby kožního melanomu

Osud pacientů s generalizovaným MM příznivě ovlivnil nástup nových systémových terapie

tických modalit biologické léčby – imunoterapie a terapie inhibitory kináz v přítomnosti BRAF a MEK mutací. Jejich mechanismus účinku je komplexní a přinesl nové výzvy i do zobrazovací diagnostiky při evaluaci léčebné odpovědi. Základním parametrem hodnocení nádorového postižení pomocí konvenčního zobrazování je velikost nádorových lézí (různým způsobem systematizovaný např. v systémech RECIST) a jejich růstová dynamika. Průběh onemocnění u pacientů po zahájení imunoterapie však nebývá lineární a nezdědková dochází k tzv. pseudoprogresi, kdy k léčebné odpovědi (zmenšení nádoru) dochází až s odstupem času a v mezidobí je prostým měřením rozměrů morfologickými metodami detekována přesvědčivá růstová progresse. Nejedná se však o nárůst frakce nádorových buněk, ale o projev efektu léčby – infiltrace ložisek nádoru aktivovanými T-lymfocyty. V inkriminovaném období nepřináší tedy klasické zobrazovací metody možnost, jak pseudoprogresi od skutečné progresse nádoru odlišit a k zohlednění tohoto fenoménu bylo nutno klasická morfologická hodnotící zobrazovací schémata pro potřeby imunoterapie specificky upravit.

Odpověď na otázku, zda by mohlo funkční zobrazování pomocí FDG PET/CT překonat limity klasických metod popsané výše, není v současnosti jednoznačná. Zánětlivý infiltrát obvykle vykazuje zvýšenou akumulaci FDG obdobně jako nádorový a odlišení progresse od pseudoprogrese čistě na základě zobrazení v jednom časovém okamžiku spolehlivé není. Navíc nejsou pro hodnocení metabolické odpovědi maligního melanomu k dispozici dostatečně validovaná hodnotící kritéria (stávající užívaná pro solidní tumory mají metodologická omezení) (16).

V současné době je k definici role FDG PET/CT při evaluaci imunoterapie a biologické léčby dostupné jen malé množství prací na nevelkých skupinách pacientů. Při terapii BRAF-inhibitory byla prakticky u všech nemocných ve studii MacArthur et al. (17) prokázána metabolická odpověď na časném FDG PET/CT (15 dní po zahájení léčby). Tento pokles metabolické aktivity však nejspíše souvisí s rychlou inhibicí GLUT 1 transportérů a přenastavením metabolismu buněk vlivem léčby – objektivní odpovědi 56 dní po zahájení léčby dosáhlo jen 67 % pacientů. Korelace mezi výsledkem vstupního PET/CT a ukazateli přežití prokázána nebyla. Metoda by v tomto kontextu mohla mít přínos spíše při identifikaci lokalit nádoru rezistentních na terapii.

FDG PET/CT provedené 15 dnů po zahájení léčby dokázalo ve studii Sachpedikis et al. (18) predikovat stabilizaci či progresi MM u pacientů léčených ipilimumabem. Ve studii Kong et al. (19) nedošlo u pacientů po terapii ipilimumabem s perzistujícím morfologickým reziduálním nálezem, který však nebyl FDG-avidní, k rozvoji recidivy.

Z výše uvedeného vyplývá, že v hodnocení efektu nových terapeutických možností lze PET/CT s vědomím jistých omezení užít, své spolehlivě definované místo si metoda však hledá. Příklad dynamiky nálezů po imunoterapii ipilimumabem ukazuje obrázek 2.

## FDG PET/CT v diagnostice extradermálního melanomu

MM vycházející z tkání mimo kůži představuje cca 5 % ze všech případů MM. Častěji se jedná o melanom oční (73 %), méně často slizniční (27 %). Je spojen s horší prognózou než MM kožní.

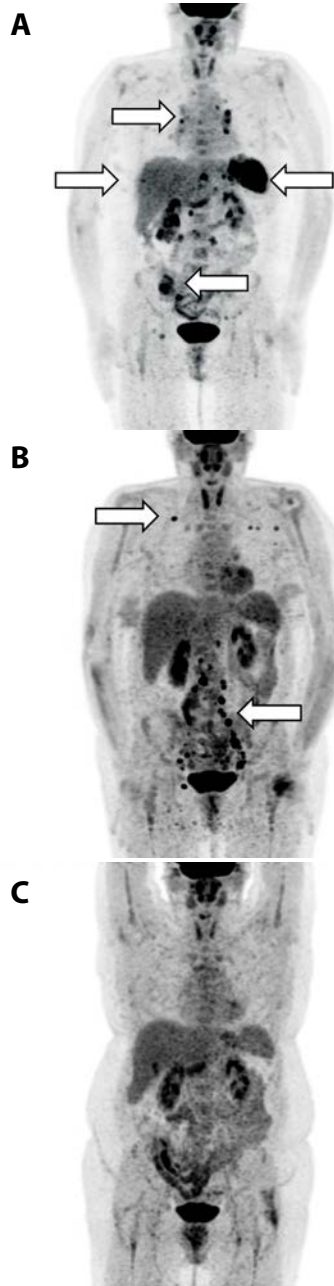
U očního postižení se nejčastěji jedná o MM uveální, potažmo chorioidální, který vzhledem k absenci lymfatické drenáže uvey obvykle metastazuje hematogenně, často do jater. K posouzení lokálního rozsahu očního MM jsou preferovanou metodou USG a MR. FDG PET/CT lze pak užít právě ke zhodnocení systémové generalizace.

Slizniční melanom je vzácnější, ale agresivní formou extradermálního MM. K evaluaci primárního postižení se obvykle indikuje endoskopie, MR, USG, popř. USG. FDG PET/CT může mít opět význam při detekci orgánových metastáz, ev. hodnocení léčebné odpovědi, nicméně v řadě specifických situací a lokalit není pro jednoznačné určení role metody k dispozici dostatek výzkumných dat (20, 21).

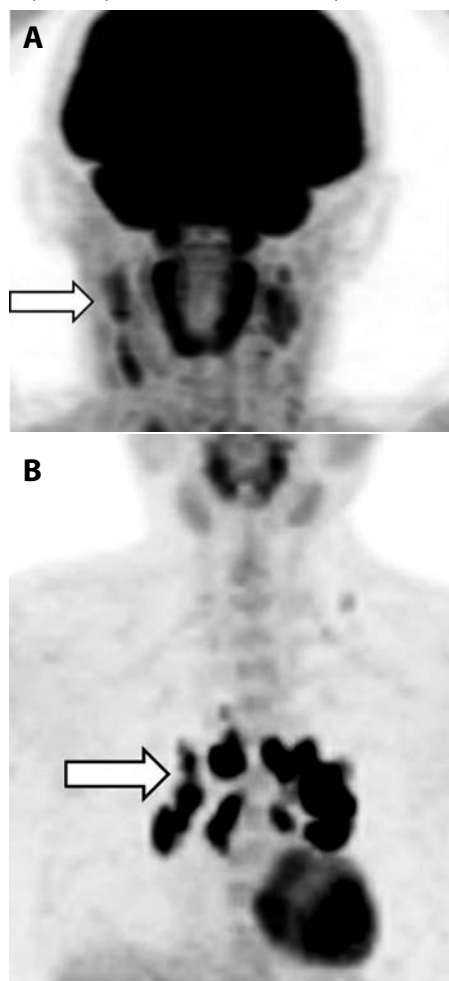
## Problémy a limity FDG PET/CT v diagnostice MM

PET/CT či PET/MR nejsou „Svatý Grál“ diagnostiky, mají řadu limitací. Fyzické rozlišení zobrazení PET je cca 4 mm, menší léze tedy zachytit nemusí. FDG je radiofarmakum nespecifické a hypermetabolické ložisko nemusí nutně odpovídat malignitě, ale např. zánětu či iatrogenně navozeným poléčebným změnám. Se zvýšenou akumulací se vedle tumorů a zánětů setkáváme např. u autoimunitních procesů, hojení (včetně pooperačního), granulomatózních chorob, stavech po ozařování atd. Je tedy nutná velmi opatrná interpretace nálezů a jejich hodnocení

**Obr. 2.** Efekt léčby na FDG PET/CT: a) vstupně vícečetná hypermetabolická ložiska v uzlinách, slezině, plicích a skeletu, autoimunitní thyroditida (13. 11. 2011), b) po zahájení léčby ipilimumabem regrese části hypermetabolických uzlin a orgánových metastáz, pseudoprogrese uzlin v pravém nadklíčku, levé axille, retroperitoneu, pánvi a pravém třísele (20. 10. 2012), c) bez známek FDG-avidních nádorových změn, jen susp. zánětlivé změny v oblasti žlučníku (10. 1. 2016)



**Obr. 3.** Falešně pozitivní nálezy z hlediska maligního melanomu: a) reaktivní, parainfekční lymfadenopatie, b) postižení uzlin mediastina při sarkoidóze



v celkovém klinickém kontextu, případně ověření specifitější metodou.

Konkrétně u MM činí nejčastěji diagnostické obtíže odlišení zánětlivých kožních lézí, reaktivních (např. parainfekčních) změn uzlin, postižení při sarkoidóze, zmíněné pseudoprogrese při imunoterapii a také jejich nežádoucích účinků (záněty endokrinních žláz, hepatitidy, atd.) – příklady na obrázku 3. Vzácností není ani detekce duplicitní, netušené malignity.

## Závěr

MM patří mezi onemocnění s potenciálně dobrými terapeutickými možnostmi při včasné

diagnostice a správné léčbě. Naopak, u vyšších stadií onemocnění s mnohočetným metastatickým postižením je prognóza pacientů velmi nepříznivá, i toto paradigma se však postupně mění.

Za klíčový lze v managementu MM považovat multidisciplinární přístup. Nukleární medicína by měla být integrální součástí týmu Centra léčby melanomu. Vedle PET/CT má v diagnostice MM v současnosti nezastupitelnou roli identifikace sentinelové uzliny prostřednictvím lymfoscintigrafie. Do budoucna je možné očekávat příchod specifitějších radiofarmak, zlepšování technických parametrů přístrojů a pravděpodobně i nové léčebné postupy s užitím otevřených zářičů.

## Shrnutí

- V zobrazovací diagnostice kožního maligního melanomu má FDG PET/CT největší přínos při detekci orgánových metastáz.
- Nejvhodnější je jeho užití při stagingu pokročilého MM (stadií III a IV).
- Rutinní provádění FDG PET/CT ke stagingu MM stadií I a II racionální není (s výjimkou MM s rizikovým histologickým profilem).
- FDG PET/CT je možno užít k detekci recidivy u asymptomatických nemocných po primární léčbě (zejména u stadií IIB-IV), jeho výsledek často mění terapeutický postup. Lze doporučit interval vyšetření 3–12 měsíců po dobu 3–5 let.
- Může přispět k hodnocení efektu imunoterapie a biologické léčby, nicméně tato indikace má limity.
- U extradermálního MM FDG PET/CT může pomoci při hledání orgánových metastáz.
- Metoda nežádka generuje falešně pozitivní výsledky, dokáže však zachytit i jiné podstatné komorbidity (např. záněty, duplicitní tumory, nežádoucí účinky léčby).

## LITERATURA

1. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015; 42: 328–354.
2. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR, č. 2/2016, Národní radiologické standardy – Nukleární medicína: 314–319.
3. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(2): 129–142.

4. Wagner T, Chevreau C, Meyer N, et al. Routine FDG PET-CT in patients with a high-risk localized melanoma has a high predictive positive value for nodal disease and high negative predictive value for the presence of distant metastases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012; 26(11): 1431–1435.
5. Clark PB, Soo V, Kraas J, et al. Utility of fluorodeoxyglucose F18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. Arch Surg. 2006; 141(3): 284–288.

6. McIvor J, Siew T, Campbell A, et al. FDG PET in early stage cutaneous malignant melanoma. J Med Imaging Radiat Oncol. 2014; 58(2): 149–154.
7. Ortega-Candil A, Rodríguez-Rey C, Cano-Carrizal R, et al. Breslow thickness and (18)F-FDG PET-CT result in initial staging of cutaneous melanoma: Can a cut-off point be established? Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016; 35(2): 96–101.
8. Rodríguez Rivera AM, Alabbas H, et al. Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous me-

lanoma: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2014; 23(1): 11–16.

9. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology [online]. USA. [cit. 11-1-2018]. Dostupné z [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma_blocks.pdf)

10. Schüle SC, Eigentler TK, Garbe C, et al. Influence of (18)F-FDG PET/CT on therapy management in patients with stage III/IV malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016; 43(3): 482–488.

11. Forschner A, Olthof SC, Gückel B, et al. Impact of (18)F-FDG PET/CT on surgical management in patients with advanced melanoma: an outcome based analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 44(8): 1312–1318.

12. Stodell M, Thompson JF, Emmett L, et al. Melanoma patient imaging in the era of effective systemic therapies. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(8): 1517–1527.

13. Koskivuo I, Kemppainen J, Giordano S, et al. Whole body

PET/CT in the follow-up of asymptomatic patients with stage IIB-IIIB cutaneous melanoma. *Acta Oncol.* 2016; 55(11): 1355–1359.

14. Kurtz J, Beasley GM, Agnese D, et al. Surveillance strategies in the follow-up of melanoma patients: too much or not enough? *J Surg Res.* 2017; 214: 32–37.

15. Leon-Ferre RA, Kottschade LA, Block MS, et al. Association between the use of surveillance PET/CT and the detection of potentially salvageable occult recurrences among patients with resected high-risk melanoma. *Melanoma Res.* 2017; 27(4): 335–341.

16. Wong ANM, McArthur GA, Hofman MS, et al. The Advantages and Challenges of Using FDG PET/CT for Response Assessment in Melanoma in the Era of Targeted Agents and Immunotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 44(Suppl 1): 67–77.

17. McArthur GA, Puzanov I, Amaravadi R, et al. Marked, homogeneous, and early [18F]fluorodeoxyglucose-positron

emission tomography responses to vemurafenib in BRAF-mutant advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30(14): 1628–1634.

18. Sachpekidis C, Larribere L, Pan L, et al. Predictive value of early 18F-FDG PET/CT studies for treatment response evaluation to ipilimumab in metastatic melanoma: preliminary results of an ongoing study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 42(3): 386–396.

19. Kong BY, Menzies AM, Saunders CA, et al. Residual FDG-PET metabolic activity in metastatic melanoma patients with prolonged response to anti-PD-1 therapy. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2016; 29(5): 572–527.

20. Murphy G, Hussey D, Metser U. Non-cutaneous melanoma: is there a role for (18)F-FDG PET-CT? *Br J Radiol.* 2014; 87(1040): 20140324.

21. Keraliya AR, Krajewski KM, Braschi-Amirfarzan M, et al. Extracutaneous melanomas: a primer for the radiologist. *Insights Imaging.* 2015; 6(6): 707–717.