



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

July 2021 Cilt: 7 Sayı: 2 www.nukleertipseminerleri.org

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Tevfik Fikret Çermik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Editör / Editor

Tamer Özülker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yardımcı Editör / Associate Editor

Özlem Özmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Editöryal Kurul / Editorial Board

Gülin Uçmak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Murat Fani Bozkurt

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

M. Özdeş Emer

Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Elif Özdemir

Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Elgin Özkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.



TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/
Galenos Publishing House Owner and Publisher
Derya Mor
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Fuat Hocalar
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Aysel Balta
Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Gülşay Akın
Hatice Sever
Melike Eren
Meltem Acar
Özlem Çelik Çekil
Pınar Akpınar
Rabia Palazoğlu

Araştırma&Geliştirme/Research&Development

Melisa Yiğitoğlu
Nihan Karamanlı
Dijital Pazarlama Uzmanı/
Digital Marketing Specialist
Seher Altundemir

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk.
No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25

Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr Yayıncı Sertifika No: 14521

Yayın Tarihi/Publication Date: Eylül 2021/September 2021

E-ISSN: 2149-6447

Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.
The international scientific journal is published every four months.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Amaç Kapsam

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçedir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin yayın hedefi uluslararası medikal yayıncılık standartları ve etik ilkelere uygun olarak nükleer tıp alanında görev yapan hekimlere, fizikçilere, radyofarmasistlere ve diğer sağlık profesyonellerine yönelik hakemli eğitim materyallerinin oluşturulmasıdır. Kanıta dayalı tıp literatürüne yansımış güncel bilgileri içeren Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi eğitim amaçlı yazılar ve görsel materyaller derginin içeriğini oluşturmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, CINAHL Complete, EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, DOAJ, Index Copernicus, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, J-Gate, IdealOnline, ve Türk Medline tarafından indekslenmektedir.

Derginin yayın politikası Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi kapsamında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu tarafından atanan bir Editör ve bir Editör yardımcısından oluşan Editörler Kurulu tarafından uluslararası tıbbi yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir. Editörler Kurulu her sayı için Nükleer Tıp çalışmaları konularından bir veya iki ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için bir konuk Editör atanır. Editörler Kurulu, konuk Editör ile birlikte alt başlıkları ve yazarları planlarlar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Konuk Editörlerin görev ve sorumlulukları (www.nukleertipseminerleri.org) internet adresinde yayınlanan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarının başkan ve çekirdek üyeleri Dergi Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Uygulama kılavuzları için konuk Editör atanmaz.

Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne başvurmaktadır.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative(BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmektedir.

Baskı İzinleri

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanım (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Telif Hakkı

Yazar (lar) makalesinin telif hakkını, makalenin yayına kabul edilip edilmediği durumlarda geçerli olacak şekilde Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'ne devreder. Telif hakkı, herhangi bir çoğaltma biçiminde (baskı, elektronik ortam veya başka herhangi bir şekilde) makalenin çoğaltılması ve dağıtılması için münhasır ve sınırsız hakları kapsar; ayrıca tüm diller ve ülkeler için çeviri haklarını da kapsar. ABD yazarları için telif hakkı devredilebilecek ölçüde devredilmiştir.

Yayın kararını aldıktan ve kabul ettikten sonra, başvurulara "Telif Hakkı Devir Bildirimi" eşlik etmelidir. Form, derginin makale gönderme ve değerlendirme sitesinden indirilebilir. Telif hakkı devir formu katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve ıslak imzalı belgenin taranmış bir sürümü sunulmalıdır.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



About

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish, and it is being published three times a year, in March, July, November.

The aim for publishing the Nuclear Medicine Seminars is providing peer-reviewed educational materials in conjunction with the international medical publishing standards and ethical issues, to physicians, physicists, radiopharmacists, and other health professionals working in the field of nuclear medicine. The contents of the journal are educational and visual materials, such as Reviews that incorporates the updated information based on evidence-based medicine, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines.

The Nuclear Medicine Seminars is indexed in **CINAHL Complete, EBSCO, Embase, Gale, DOAJ, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, ProQuest, Index Copernicus, J-Gate, IdealOnline, and Türk Medline.**

The publication policy of the journal is determined and audited by the Editorial Board that appointed by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society, and which includes an Editor and an Assistant Editor, according to Nuclear Medicine Seminars directives and international medical publishing standards and ethical principles. The Editorial Board determines one to two main headings from the working area of Nuclear Medicine for each issue, and appoints a guest Editor for content planning and coordination. The Editorial Board plans the sub-headings and the authors, together with the guest Editor. The reviews and content revisions are conducted by the guest Editor and the Editorial Board prior to publication. The missions and the responsibilities of the guest Editors were determined by the directives of Nuclear Medicine Seminars that issued in (www.nukleertipseminerleri.org) internet address. The Advisory Board of the journal includes the president and the core members of study groups. A guest Editor is not appointed for the application Guidelines.

The institutions willing to advertise should make an application to the Turkish Nuclear Medicine Society.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Copyright

The author(s) transfer(s) the copyright to his/her article to The Nuclear Medicine Seminars effective if and when the article is accepted for publication. The copyright covers the exclusive and unlimited rights to reproduce and distribute the article in any form of reproduction (printing, electronic media or any other form); it also covers translation rights for all languages and countries. For U.S. authors the copyright is transferred to the extent transferable.

After receiving and accept decision for publication, submissions must be accompanied by the "Copyright Transfer Statement". The form is available for download on the journal's manuscript submission and evaluation site. The copyright transfer form should be signed by all contributing authors and a scanned version of the wet signed document should be submitted.





NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Yazarlara Bilgi

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisinde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazarlar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiye gönderilen yazılar değerlendirilmez.

YAZILARIN FORMATI

"Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" kurallarına göre düzenlenmelidir. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak Dergi Editörüne göndermelidir. Bu formlara dergi web adresinden (www.nukleertipseminerleri.org) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Yazarlar Derleme, İlginç Olgu, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi yazıları derginin online yazı kabul sistemi üzerinden gönderirler (www.nukleertipseminerleri.org). Yazılarının telif hakkını Nükleer Tıp Seminerleri'ne bıraktıklarını bildiren onay formunu doldurmaları gereklidir. Ayrıca yayında adı olan tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır.

Editörler Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçime düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör, editör yardımcısı ve konuk editörün incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izinleriyle Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne, yazarların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basımları için Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne müracaat edilmelidir.

YAZIM KURALLARI

Kısaltmalar

Makalelerde kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmamalı; ek alırsa (!) ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Système International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

YAZIM DİLİ

Derginin yayın dili Türkçe olup, Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya [www.tdk.gov.tr](http://tdk.gov.tr) adresi esas alınmalıdır. Makalelerin ve özetlerin, dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyonelce gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dil bilgisi hataları düzeltilmektedir. Makalelerin yazım ve dil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

DERGİYE GÖNDERİLECEK MAKALE TÜRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

* Her makale için 3-4 kelimelik kısa başlık eklenmelidir.

* Yazarların isimleri, kurumları, akademik ünvanları ve ORCID ID numaraları verilmelidir.

* Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresi verilmelidir.

* Metin, Times Roman yazı tipinde 12 puntoluk yazı tipi kullanılarak her iki tarafta 2,5 cm kenar boşlukları olacak şekilde satırlar arasında çift boşluk bırakılarak yazılmalıdır.

Nükleer Tıp Seminerleri (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997;336:309-315); kısaca; "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayınlar.

Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarda ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır.

Derleme

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 400 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır;

Tam metin dosyası en fazla 4000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 70 adedi geçmemelidir.

Giriş: Derlemenin anahtarlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükmeye ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsa, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

İlginç Olgu

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirilme tedaviye etki açısından özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1000 kelimeli kaynak sayısı 10'i geçmemelidir.

Atlas

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirilme ve tedaviye etki açısından özellik ve önem taşıyan belirli bir konuya, lezyona veya antiteye odaklanmış güncel ve bilimsel önem taşıyan yazılardır.

Atlas sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumları ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Atlasların Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Atlasların ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 2000 kelimeli kaynak sayısı 20'i geçmemelidir.

Uygulama Kılavuzu

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grupları tarafından Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavileri konusunda hekimlere ve sağlıkçılara yol göstermek, metodolojiyi tanımlamak, bu uygulamaların doğru ve standart bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla hazırlanır.

Çalışma grubunun her üyesi kılavuzun yazarlarından biridir. Çalışma grubunun başkanı tarafından kılavuz metninin oluşturulmasında görev verilen üyelerinin isimleri başa yazılır, diğer üyeler yazar listesinde alfabetik sıra ile yer alırlar.

Kılavuzlar "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7" de tanımlanan formata göre hazırlanır. Türkçe ve İngilizce W, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime) tanımlanmalıdır. Ana metin; giriş, amaç, tanımlar, endikasyonlar, hasta hazırlığı, radyofarmasötik, uygulama, radyasyon güvenliği, kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaraları ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Her kaynak, tüm yazar adları eklenerek sıralanabilir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "Ortak kurallar"a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunamayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi istesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov>) elde edilebilir.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir.

Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçıncı baskı olduğu. Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

Kaynak yazımı için örnekler:

Dergi Yazıları:

Dergi: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Kitaplar

Kitap yazar(lar) kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazarı kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editörler. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Çeviri kitap: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Şekil, Tablo ve Grafikler

* Tüm figürleri (grafikler, çizelgeler, fotoğraflar ve çizimler) metindeki alıntı sırasına göre numaralandırın. Gönderim sırasında aşağıdaki dosya biçimleri kabul edilebilir: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Şekiller metin dosyasının sonuna yerleştirilebilir veya gönderilmek üzere ayrı dosyalar olarak yüklenebilir. Tüm görüntüler aşağıdaki görüntü çözünürlüklerinde, hedeflenen boyutta veya üstünde olmalıdır ZORUNLU: Line Art 800 dpi, Kombinasyon (Line Art + Yarı Ton) 600 dpi, Yarı Ton 300 dpi. Görüntü dosyaları da gerçek görüntüye mümkün olduğunca yakın kırılmalıdır.

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özelliği olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, Editörler Kuruluna bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekillere metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya başlasın, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurması gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



Instructions to Authors

Only the manuscripts that determined and invited by the Editorial Board and the Guest Editor are published in Nuclear Medicine Seminars. The other manuscripts that sent to the journal out of this concept are not taken into consideration.

The format of the manuscripts should be constructed according to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" regulations. The authors should also complete a consent form properly for delivering the publication rights (Authorship, Delivery of Publication Rights, Financial Aid, and Acknowledgements-Consent Permission Form), and send the form to the journal Editor. These forms can be reached from the journal's web address (www.nukleertipseminerleri.org). By signing this document, all authors guarantee that the manuscript has not been published previously and/or under assessment for publishing in a journal, and declare their scientific contribution and responsibility on the manuscript. No fee or provision is paid for the manuscripts that published in the journal.

The authors send the Reviews, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines by the online submission system of the journal (www.nukleertipseminerleri.org). They should also complete the approval form, which states that they delivered the copyrights to the Nuclear Medicine Seminars. Also, all authors must participate to the manuscript by signing for their scientific contribution and responsibilities, and they do not have conflict of interest on the manuscript.

The Editorial Board has right to organize, send back to the author, arrange the format, or refuse the manuscript in cases when the manuscript do not comply with the publication requirements. The manuscripts are published after the reviews of the Editor, Assistant Editor, and Guest Editor, and after completion of the necessary revisions, if there is any, by the authors. The manuscripts are being evaluated prior to publication by the plagiarism detection software, iThenticate.

The royalty of the Nuclear Medicine Seminars, and the copyrights of the published content that delivered by the written permissions of the authors, are belonged to Turkish Nuclear Medicine Society, and the scientific and ethical responsibilities of the manuscripts are belonged to the authors. An appeal to the Turkish Nuclear Medicine Society is necessary for using and copying of the manuscripts, tables, visual materials, and all remaining content.

RULES FOR WRITING

Abbreviations

The abbreviations that used in the manuscripts should be used according to their internationally accepted styles, should be written in unabbreviated forms and should be written as abbreviated in parenthesis at the first place in manuscript. For example, Positron Emission Tomography (PET) should be used in the first mention. If the drug names are used, the generic names should be written in Turkish pronunciation. The measurement units should be in metric scales, e.g. "mg". A period should not be used, and the attachments should be separated by (). The laboratory values should be reported by International System (Système International: SI) units.

LANGUAGE

The publication language of the articles is Turkish, and Turkish manuscripts should be based on the Turkish Dictionary or the www.tdk.gov.tr/web page of the Turkish Language Society. If necessary, the manuscripts and the abstracts should be reviewed professionally for grammatical rules prior to submitting to the journal. Also, the typos and grammatical errors in the submitted manuscripts are being corrected. The appropriateness of the manuscripts to writing and grammatical rules are in responsibility of the authors.

ARTICLE TYPES AND PROPERTIES

- * There must be a short title for each article containing 3-4 words
- * There must be the author names, affiliations, education degrees and ORCID ids
- * There must be the name, address, phone number, fax number and email address of the corresponding author,
- * The text should be written in Times New Roman and 12 punto, and there must be 2,5 cm space (double space).

Nuclear Medicine Seminars publishes the manuscripts that prepared in conjunction with the rules of International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE, 5th edition, which was published in 1997 (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315), and which is called shortly as "Vancouver Style".

The articles should be written in PC based computers with Microsoft Word software. There should be 2 cm of space in both sides of the page, double line-spacing, and the font should be "Arial, Calibri, or Times New Roman". All of the correspondence for the articles should be made to the first author, unless otherwise stated.

Reviews

The reviews should be prepared by a maximum of three authors. It should contain Turkish title, Turkish abstract, Turkish keywords, English title, English abstract, and English keywords. The abstract should be one paragraph in reviews, and should not exceed 400 words. It should consist the following sub-headings:

The full-text should be maximum 4000 words, and the number of the references should be maximum 70.

Introduction: It should contain the mainframe of the review, and it should mention the previous work on the subject.

Review body: Text should include headings and paragraphs related to the subject. Each heading should reach to a conclusion.

Conclusion: A brief paragraph should be prepared to include the outcomes about the subject of the review. If appropriate, it should make recommendations for the future studies.

Interesting Cases

These are the manuscripts that present and discuss the properties of one or more cases, which have scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Case reports: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript. The Introduction and Discussion sections of the case reports should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. It is not necessary to prepare structured abstract. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 1000 words, and number of the references should not exceed 10.

Atlas

These are the texts that focused on a specific issue, lesion, or entity, which has recent or scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Atlas presentations: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript. The Introduction and Discussion sections of the atlases should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 2000 words, and number of the references should not exceed 20.

Application Guideline

These are prepared by the workgroups of Turkish Nuclear Medicine Society for the physicians and health professionals for guidance, defining the methodologies, and providing accurate and standardized applications about the imaging and treatment options of Nuclear Medicine.

Each member of the workgroup is also an author of the guideline. The names of the members, who were recruited for the preparation of the guideline, are presented in first order, and the names of the remaining members are presented in alphabetical order afterwards.

The guidelines are prepared according to the format that described in "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbeke D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7. They include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words). Main text should contain Introduction, Aim, Definitions, Indications, Patient Preparation, Radiopharmaceuticals, Application, Radiation Safety, References, and Tables/figures/images.

References

References are numbered according to the order in the text, and presented in parenthesis in the text, tables, and footnotes of tables and images. Each reference may be ordered by mentioning all of the author names. The page numbers in references should be mentioned clearly. The following samples should be taken into consideration for the references. The "Common Rules" are applied for the references without samples. The names of the journals should be abbreviated according to Index Medicus; and unabbreviated names should be used for the journals which are not listed. The list of the journals can be obtained from the webpage (<http://www.nlm.nih.gov>) of the National Library of Medicine of USA.

It is recommended to choose the references from the publications in recent years.

The accuracy of the reference(s) is in the responsibility of the authors.

Journal: Author A, Author B, Author C. Title. Abbreviated Name of the Journal 2011;4:25-27.

Book: Author A, Author B, Author C. Chapter Title. In: Name of the Book. Edition Number. Editors Editor A, Editor B, Editor C. Place of Publication: Publisher; 2011. Pages. 25-27.

Samples for references

Journal Articles

Journal: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Institution as the Author: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Supplement: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Books

Person as the Author(s): Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Institution as the Author: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Book Chapter: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde: 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Translation: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanınması ve Sayılması El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Figure, Table, and Illustrations

* Number all figures (graphs, charts, photographs, and illustrations) in the order of their citation in the text. At submission, the following file formats are acceptable: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Figures may be embedded at the end of the manuscript text file or loaded as separate files for submission. All images MUST be at or above intended display size, with the following image resolutions: Line Art 800 dpi, Combination (Line Art + Halftone) 600 dpi, Halftone 300 dpi. Image files also must be cropped as close to the actual image as possible.

Figures and tables should be selected carefully. A maximum of 4 figures/tables should be allowed for reviews and original articles, and 2 figures/tables should be allowed for case-reports. All images should be named as "Figure" and should be cited numerically in the text. Figures should have a descriptive title and explanation. All abbreviations which are not in the main text, and only in the figures, should be defined in the figure explanations. If more than 4 figures/tables are needed in a specified manuscript, authors should inform Editorial Board about it. All tables and figures should be cited in the text.

Each table should be printed on separate pages, and numbered according to the order in the text. Each table should have a title and footnotes, if necessary (e.g. abbreviations in the tables). Each table should be exploratory enough that there should be no need to check the text.

If a previously published figure or table is going to be used, all illustrations and all details of the references should be provided by the authors. Publisher permission will be sought for the production of the figures. The required permissions for the figures and illustrations are in responsibility of the authors.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Değerli meslektaşlarım,

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'nin bu sayısında tedavi yanıtını değerlendirmede pozitron emisyon tomografisinin yerini tartışmayı amaçladık. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı verilerine göre 2020 yılında dünya çapında tahmini 19,3 milyon yeni kanser vakası ve yaklaşık 10,0 milyon kansere bağlı ölüm gerçekleşmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019'daki tahminlerine göre 70 yaş altında gerçekleşen ölüm nedenleri arasında pek çok ülkede kanser bir ya da ikinci sırada yer almaktadır. Hastalığın erken tanısı, nükleer tıpın erken dönemde tespiti ve etkili tedavi yöntemlerinin belirlenmesi onkolojik hasta grubunda sağ kalım açısından önemlidir. Son yıllarda kanser ve mikro çevresindeki mekanizmaların daha iyi anlaşılması mutasyonların ve immüno modulatorlerin oynadığı rolün keşfedilmesi bilinen sitotoksik ajanlar yanında yeni tedavi alternatiflerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Ancak mevcut tedavi seçenekleri ciddi yan etkileri olabilen, pahalı ve zaman zaman zor ulaşılabilen ilaç ve yöntemleri içermektedir. Tedavi sonrası görüntülemeler, tedavi seçeneklerinin doğru kullanımı, tedavinin etkinliğinin belirlenmesi, etkisiz tedavilerin toksisitelerinden kaçınmak ve prognoz tahmini açısından yol göstericidir. Tümör boyutundaki azalmanın referans alındığı morfolojik görüntüleme yöntemlerinin tedavi başarısını öngörmede yetersiz kalması patofizyolojik ve moleküler süreçleri izleyen PET/BT ve PET/MR gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin önemini artırmıştır. Tedavi yanıtı değerlendirmede PET konulu sayımızda Prof. Dr. Ali Fuat Yapar'ın konuk editörlüğünde farklı tümör tipleri ve farklı tedavi seçeneklerinde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PET görüntülemenin yerini irdeledik. Kendi alanında birbirinden deneyimli hocalarımızın katkılarıyla güncel bilgilerin yer aldığı, zaman zaman okuyucuya ip uçları sunan zengin içerikli bir sayı hazırladık. Emek veren kıymetli hocalarımıza teşekkür ediyor, ilgi ile okuyacağınız bir kaynak olmasını ümit ediyorum.

Saygılarımla,

Dr. Özlem Özmen
Editör

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ



Editörden/Editorial

Nuclear Medicine Seminars

Değerli meslektaşlarım,

Kanser, tarihsel olarak bakıldığında adı çok yakın zamanda konulmakla birlikte, tanınması ve tanımlanması çok daha eskilere dayanan bir hastalık veya daha doğru bir ifadeyle hastalıklar grubudur. Günümüzden yaklaşık 4500 yıl önce yazılmış bir Mısır papirüsünde hem hekim hem de vezir olan İmhotep bir hastanın memesindeki akıntısız, kuru ve serin kitleleri tarif etmekte ve aynı papirüste yer alan diğer 47 hastalığın tedavisi için ilaç veya işlemler önerirken bu hastalık için tedavi başlığının karşısına tedavisi yok notunu düşmektedir. Kanser ismi ise Yunanca'da yengeç anlamına gelen ve ilk kez MÖ 400'lü yıllarda Hipokrat tarafından kullanılan "karkinos" sözcüğüne dayanır. İkinci Dünya Savaşı sonrasında kadar cerrahi dışında alternatif bir tedavisi olmayan kanser için günümüzde radyoterapiden immünoterapiye kadar değişen, gelişen ve çeşitlenen antineoplastik tedavi yöntem, araç ve ilaçları geliştirilmiş ve kullanıma girmiştir. Cerrahi dışındaki bu alternatif tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte uygulanan tedavinin etkin olup olmadığını değerlendirme ihtiyacı doğmuştur. İlk kez 1976 yılında Moertel ve Hanley tarafından ortaya atılan ve değerlendirme yöntemi olarak fizik muayeneyi temel alan tedaviye yanıt veya tedavi yanıt kavramı günümüzde laboratuvar tetkiklerinden moleküler görüntülemeye kadar uzanan geniş bir yelpazedeki yöntemleri kullanan, gerek tek bir hasta bazında gerekse ilaç geliştirme çalışmalarında çok önemli bir görev üstlenmiştir. Bu yöntemlerden hangisi veya hangilerinin kullanılması gerektiğine dair çeşitli kılavuz ve kriterler hazırlanmış ve yayınlanmış olmakla birlikte pek çok kanser türü veya tedavi yöntemi için tedavi yanıtının değerlendirilmesi konusunda hala fikir birliği oluşmamıştır. Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'nin bu sayısında, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde pozitron emisyon tomografisinin kullanımı irdelendi. Onkolojik hastaların yönetimindeki en önemli süreçlerden biri olan tedavi yanıtının değerlendirilmesi güncel nükleer tıp pratiğimizin çok önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu konudakiengin tecrübe ve bilgilerini güncel literatür bilgileriyle sentezleyerek bize sunan tüm yazarlarımıza, konunun belirlenmesinden okuyucuya ulaşmaya kadar olan tüm süreçlerdeki emek ve katkıları için editörlerimiz sayın Prof. Dr. Tamer Özülker ve Doç. Dr. Özlem Özmen'e teşekkürlerimi sunuyorum, tüm meslektaşlarıma faydalanabilecekleri bilgileri ulaştıran bir sayı olmasını diliyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. A. Fuat Yapar
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Onkolojik Hastalarda Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET: Teknik Standartlar ve Tuzaklar

PET in the the Evaluation of Treatment Response in Oncologic Patients: Technical Standards and Pitfalls

© Seyhan Karaçavuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Öz

Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), klinik onkolojik pratikte tanı, evreleme ve prognoz tayinin yanı sıra tedaviye tümör yanıtını değerlendirmede de yaygın olarak kullanılmaktadır. PET/BT görüntülerinin doğru yorumlanabilmesi için normal varyasyonlar, artefaktlar ve patolojik hadiseleri taklit edebilecek süreçler nedeniyle oluşabilecek olası tuzaklar hakkında bilgi sahibi olmak gerekir. Özellikle tedaviye tümör yanıtının izlenmesinde PET/BT kullanımında iyi görüntü kalitesi ve doğru kantifikasyon sağlamak için, tarayıcı kalibrasyonu, görüntüleme parametreleri, uygulanan aktivite miktarı, plazma glikoz seviyeleri gibi teknik ve biyolojik faktörlerin standardizasyonu gereklidir. Standardize tutulum değeri (SUV), tümör alımının belirlenmesinde en yaygın olarak kullanılan yarı niceliksel parametredir. SUV'yi etkileyen birçok faktör nedeniyle, çok merkezli çalışmalarda standart olmayan protokollerle yapılan PET/BT taramaları, SUV'lerin tekrarlanabilirlikleri ve SUV tabanlı yanıt ölçümlerinde birtakım hatalara neden olacaktır. Kantitatif PET/BT çalışmalarının görüntü kalitesini ve kantitatif doğruluğunu iyileştirmek amacıyla çeşitli kriterler ve kılavuzlar geliştirilmiştir. Son zamanlarda yapay zeka algoritmalarının geliştirilmesiyle çoklu modalite ve veri madenciliği gibi araçlar yardımıyla daha bütünsel bir görüntü tabanlı karar verme mekanizmaları ortaya çıkmıştır. Bu derlemede, kılavuzlarda önerilen tavsiyelerin altında yatan nedenleri ve çözüm yollarına dikkat çekilerek genel bir bakış sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Pozitron emisyon tomografi, tedavi yanıtı, standardizasyon

Abstract

In clinical oncologic practice, positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) is used commonly to evaluate tumour response to therapy as well as for diagnosis, staging and prognosis. The correct interpretation of PET/CT images requires a knowledge of the possible pitfalls that may occur due to normal variation, artefacts and processes which may mimic pathology. Especially in the use of PET/CT in tumour response monitoring to treatment, standardization of technical and biological factors such as scanner calibration, imaging parameters, applied activity dose, plasma glucose levels are required for good image quality and accurate quantification. The standardized uptake value (SUV) is the most widely used semi-quantitative parameter for determining tumor uptake. Due to many factors that affect SUV, PET/CT scans by nonstandardized protocols in multicenter studies will result in unknown biases for reproducibilities of SUVs and SUV-based response measures. Several recommendations and guidelines have been proposed with the aims of improving the image quality and the quantitative accuracy of for quantitative F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET studies. Recently, with the development of artificial intelligence algorithms, a more holistic image-based decision making mechanism has emerged with the help of tools such as multimodal imaging and data mining. This review provides an overview of the recommendations suggested in the guidelines, drawing attention to the underlying causes and remedies.

Keywords: Positron emission tomography, response to therapy, standardization

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Seyhan Karaçavuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
Tel.: +90 505 267 8209 E-posta: seyhan.karacavus@sbu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/ 0000-0002-0651-6441

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Onkolojik klinik görüntülemelerde hem tanı hem de tedavi yanıtını değerlendirmede pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) uygulamaları ve araştırmaları giderek artmaktadır. PET/BT'nin kanserli hastaların sürecini takip etmede en yaygın kullanılan modalite olması nedeniyle normal varyantların, yanlış pozitif ve negatif durumlar ile artefaktların iyi tanımlanması önemlidir. Özellikle tedavi yanıtı değerlendirilmesinde iyi bir görüntü kalitesi sağlanması ve doğru kantitasyon için tarayıcı kalibrasyonu, görüntüleme parametreleri, uygulanan aktivite miktarı, plazma glikoz düzeyleri gibi teknik ve biyolojik faktörlerin standardizasyonu gereklidir. Herhangi bir sistematik hata, sapma veya teknik faktörlerdeki değişkenlikler hem kantitatif değerleri hem de yorumlama kalitesini etkileyecektir. Örneğin yeni bir lezyonun tespiti tedaviye yanıt yorumlamasını değiştireceği için görüntü kalitesinin iyi olması önemlidir. PET/BT çalışmalarının istenilen nitelik ve nicelikte yapılması ve yorumlanması amacıyla çeşitli kılavuzlar geliştirilmiştir (1,2).

PET/BT ile tedavi yanıtı yorumlamaları, görsel olarak ve standart tutulum değeri (*standart uptake value* - SUV) değerlerindeki yüzde değişimleri kullanılarak kantitatif olarak yapılabilmektedir. Yeni lezyon tespiti veya tedavi sonrası radyofarmasötik tutulumundaki değişikliğin değerlendirilmesinde görsel değerlendirmeler de son derece önemlidir. Tedavi yanıtının değerlendirmesi amacıyla kılavuzlar yayınlanmış ve klinik araştırmalar yardımıyla prognostik değerleri de gösterilmiştir. Avrupa Kanser Tedavi ve Organizasyon Komitesi (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* - EORTC) Kılavuzu, Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri (*PET Response Criteria in Solid Tumors* - PERCIST) ve Solid Tümörlerde Cevap Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - RECIST 1.1) en çok kullanılan kılavuzlardır (3,4,5). Son zamanlarda tedaviye yanıt değerlendirmesinde hedef lezyon tanımlanması önerilmektedir. RECIST kriterlerindeki sınırlılıklar ve PET/BT hibrid görüntülemenin yaygınlaşması ile EORTC ve PERCIST kriterleri daha çok kullanılmaya başlanmıştır (6,7). Bu kılavuzlarda bahsedilen kriterlere göre tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, aynı hastada farklı lezyonlarda tedaviye farklı yanıtların gözlenmesi, tedaviye direnç gelişmesine neden olabilen tümör heterojenitesini akla getirmelidir. Sadece bir odakta yanıt alınamadığı durumlarda başka ek patolojilerin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Yine kemoradyoterapi sonrası uygun süreler beklenmeden

değerlendirme yapılmasının da yanlış yorumlamalara sebebiyet verebileceği unutulmamalıdır.

PET/BT ile moleküler görüntüleme, tümörün tedaviye yanıt sürecini izlemede kullanılan oldukça güçlü ve gelecek vadede bir modalitedir. Her ne kadar günümüzde kantitatif PET görüntülemelerde SUV tabanlı parametreler kullanılsa da, tedaviye dirençli hastalarda alta yatan sebeplerin araştırılması tümör heterojenliği kavramının ortaya çıkmasını, medikal görüntülerden ve diğer klinik verilerden elde edilen değişik parametreler yardımıyla radiomiks, genomiks, proteomiks gibi analiz yöntemlerinin geliştirilmesini ve yeni kantitatif parametreler bulma arayışına yönelinmesini teşvik etmiştir (8). Bu alanda gelişme kaydedildikçe yakın gelecekte tümör yanıtını değerlendirmede görüntü tabanlı karar verme mekanizmaları aracılığıyla değişik kriterlerden de bahsedileceği aşikardır.

Tedaviye Yanıtı Değerlendirmede F-18 FDG PET/BT

Tedaviye yanıtı değerlendirmede aslında olması gereken, takip görüntülemelerinin aynı merkezde, aynı çekim parametreleri ile yapılmasıdır. Farklı merkezler arasında yapılan PET/BT çalışmalarına bakıldığında, en çok değişkenliğin, aşağıdaki faktörlerde olduğu görülmüştür (9,10):

- Uygulanan radyofarmasötik [F-18 florodeoksiglukoz (FDG)] miktarı
- 45 ila 90 dakika (dk) arasında değişen, aktivite uygulama ve çekim zamanı arasında geçen süre
- Plazma glikoz düzeyleri ve diyabetli hastalar için uygulanan prosedürler
- Yatak başına görüntüleme süresi
- Görüntünün yeniden oluşturulması (rekonstrüksiyon), işleme ve veri analizi yöntemleri arasındaki farklılıklar

Klinik PET çalışmalarının çoğunda bir glikoz analogu olan F-18 FDG kullanılır. Bilindiği üzere bu radyofarmasötik, sadece malign dokuya özgü değildir (11). Dokudaki radyoaktivite konsantrasyonu, enjekte edilen aktivite miktarının vücut ağırlığına bölünmesi ile elde edilen bir değer olan "standart uptake value, standart tutulum değeri, SUV" olarak ifade edilir ve aşağıdaki formül yardımıyla SUV değeri hesaplanır (12).

$$SUV = \frac{\text{İlgi alanı (Region of Interest - ROI) içindeki radyoaktivite konsantrasyonu (MBq/mL)} \times \text{Vücut ağırlığı (gr)}}{\text{enjekte edilen radyoaktivite konsantrasyonu (MBq)}}$$

1 gr vücut ağırlığı=1 mL olarak kabul edildiğinde; ölçülen SUV, SUV_{bw} olarak tanımlanır [bw: body weight

(vücut ağırlığı)]. SUV değeri, enjekte edilen radyoaktif madde vücutta homojen bir şekilde dağılmışsa, radyoaktif madde miktarı ve vücut ağırlığından bağımsız olacak şekilde 1 olmalıdır. Bununla birlikte PET uygulamalarında en sık kullanılan radyofarmasötik olan FDG vücutta eşit olarak dağılmaz. Örneğin; özellikle açlıkta çok az FDG yağ dokusuna gider ve bu dokularda düşük SUV değeri (<1) saptanır. Her ne kadar SUV formülü vücut ağırlığına göre ayarlama yapsa da, SUV vücut kitlesi ve boyutundan bağımsız değildir. Vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arttıkça kanda ve normal dokuda SUV değeri artmaktadır (13). Vücut ağırlığı yerine, vücut yüzeyine göre SUV_{bsa} (body surface area) ve yağsız vücut kitlesine göre SUV_{lbm} (lean body mass-SUL) değerleri de hesaplanabilmektedir (2,14). PERCIST kriterlerinde bir lezyonun değerlendirilebilir olması için karaciğer SUL değeri $1.5 \pm SD$ olması gerekir (5). Gürültüden ve vücut ağırlığı değişikliklerinden en az etkilenen parametre olmasından dolayı SUL, özellikle obez hastalarda ve kilo kaybı fazla görülen hastalarda tedaviye yanıt değerlendirmesinde tercih edilmektedir (15).

Tümöral dokularda glikoz metabolizması artmış olduğundan, buna bağlı olarak FDG tutulumu da zemin aktiviteye oranla artış gösterir. ROI içindeki maksimum piksel aktivite değeri SUV_{maks} , klinik pratikte en çok kullanılan parametredir (1). Ayrıca tümör çevresinden çizilen ROI içerisindeki ortalama piksel değerini yansıtan ortalama SUV değeri (SUV_{ort}), tümörün en yüksek aktiviteye sahip bölgesinde 1 cm^3 hacimde ölçülen ortalama piksel aktivitesini yansıtan SUV_{pik} , maksimum piksel değerinin %41 veya %50'sine dayalı üç boyutlu izokontur çizilerek belirlenen metabolik tümör volümü (MTV) ve MTV ile SUV_{ort} değerlerinden elde edilen total lezyon glikolizisi yansıtan total lezyon glikolizi gibi kantitatif parametreler de hesaplanabilmektedir (16).

Uygulanacak F-18 FDG miktarı kullanılan PET/BT cihazı, hasta ağırlığı ve çekim prosedürlerine göre ayarlanmalıdır. Atenüasyondan kaynaklanan düşük sinyal/gürültü oranına engel olabilecek ve yeterli kalitede görüntü elde edilebilecek minimum aktivite miktarını belirleyebilmek amacıyla çeşitli öneriler sunulmuştur (14,16). Vücut ağırlığına göre artırılan aktivite miktarı uygulaması (maksimum 530 MBq önerilir) veya yatak başına çekim süresinin uzatılması gibi yöntemlerle ideal aktivite miktarı bulunmalıdır. Fakat vücut ağırlığı >90 kg olması durumunda aktivite miktarı artırımı yerine yatak başına çekim süresinin uzatılması ve kantitatif parametre olarak SUV yerine SUL değeri kullanılması önerilmiştir (17). Farklı merkezlerde yapılan PET/BT görüntülerini

karşılaştırırken gürültü ve filtreleme işlemlerinden daha az etkilenen SUV_{pik} değerinin kullanılması da tercih edilebilir (18). Düşük FDG tutulumu olan lezyonların takibinin SUV değeri üzerinden yapılması doğru olmayabilir. Bu gibi durumlarda FDG metabolizma hızının ölçülmesi yararlı olabilir (19).

Kantitatif PET/BT çalışmalarında en çok kullanılan parametre olan SUV değeri teknik, fiziksel ve biyolojik faktörlerden etkilenir (20).

Teknik Faktörler:

- **Kalite Kontrol Testleri:** Doz kalibratörü, PET tarayıcıları ve kuyu sayacının kalibrasyonları kılavuzlarda belirtildiği şekilde düzenli olarak yapılmalıdır. PET/BT sistemi ve doz kalibratörünün saatleri senkronize olmalıdır (21,22).

- **Bozunum (Decay) Düzeltme:** Kullanılan radyofarmasötüğün kalibrasyon zamanı ve enjeksiyon zamanı ile çekim zamanı arasında bozunum (decay) düzeltmesi yapılmalıdır. Enjeksiyon saati ve kalibrasyon zamanı arasında yanlış zaman aralığı kullanıldığı takdirde bozunma düzeltmesi yapılırken hata meydana gelebilir (20).

- **Aktivite Miktarı:** Enjeksiyon şırıngası veya uygulama setinde kalan aktivite miktarı ve paravenöz uygulamalar nedeniyle, uygulanan aktivitenin miktarında azalma ortaya çıkabilir. Hastaya ne kadar miktarda aktivite uygulandığı net olarak bilinmeli, enjektörde veya uygulama setinde kalan aktivite miktarı kontrol edilmelidir (20).

Biyolojik (veya Fizyolojik) Faktörler:

- **Plazma Glikoz Düzeyleri ve Diyabetli Hastalar:** Yükselen plazma glikoz seviyeleri, F-18 FDG'nin tutulumunun azalmasına ve dolayısıyla da düşük SUV ölçümüne neden olur (23,24). Tüm PET/BT taramalarında F-18 FDG enjeksiyonundan önce 4-6 saat açlık ve 4-7 mmol/L (72-126 mg/dL) kan glikoz düzeyi sağlanmaya çalışılmalıdır (25). Ancak bu plazma glikoz seviyelerinin diyabetli hastalarda elde edilmesi zor olabilir. İnsülin tümör dışındaki hücrelerde glikoz tutulumuna sebep olacağı için radyofarmasötik enjeksiyonu sırasında hem glikoz hem de insülin düzeylerinin düşük olması istenilmektedir. Diyabetik hastalarda görülen kronik hiperglisemi tümöral radyoaktivite tutulumunu minimal etkilerken, insülinin neden olduğu hipoglisemide artan kas aktivitesi ve tümöral tutulumun azlığı nedeniyle lezyon tanımlanması güçleşebilir ve SUV değerleri etkilenir (26). Yani kan şekeri düşürmek amacıyla insülin verilmemelidir. Diyabetik hastalarda tercihen

bir gece öncesinde orta etkili insülin formları ya da görüntüleme günü sabahı hızlı ya da kısa etkili insülin formları kullanılmalı ve F-18 FDG enjeksiyonu 4-6 saat sonra yapılmalıdır (1,2). Hastanın hidrasyon eşliğinde yürütülmesi de, çok yüksek olmayan glikoz düzeylerinin düşürülmesi için önerilmektedir (2). F-18 FDG PET/BT görüntüleme çalışmaları arasındaki değişken plazma glikoz seviyeleri, suni SUV değişikliklerine neden olup takip değerlendirmelerini etkileyecektir.

- **Tutulum (Uptake) Süresi:** Görüntüde iyi bir lezyon/ zemin aktivite oranı sağlamak amacıyla, radyoaktivitenin uygulama zamanı ile çekim zamanı arasında en az 60 dk olmalıdır. Görüntülemenin 90-120 dk'ye kadar yapılabileceği belirtilmekle birlikte standardizasyon için 75 dk'yi geçmemesi gerektiği söylenmektedir (27). Cheebsumon ve ark. (28) yaptıkları bir çalışmada tedavi öncesi ve sonrası aynı tutulum süresi beklenerek ölçülen SUV değerleri ile tedavi öncesi ve sonrası aralarında 10 dakikalık tutulum süresi bekleme farkı olan çekimlerdeki yani farklı bekleme süresi olan çekimlerdeki SUV değerlerini karşılaştırmışlar ve iki çekim arası farklı bekleme süresi olan çalışmada SUV değerlerindeki değişim yüzdesini istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Bu nedenle aktivite uygulama ve çekim zamanı arasında farklılık olan çalışmalarda SUV değerlerinin tedavi yanıtını değerlendirmede güvenilirliği tartışmalıdır.

- **Hasta Hareketi ve Solunum Artefaktı:** Hasta hareketine ve solunum hareketine bağlı olarak PET emisyon tarama görüntüleri ile BT görüntülerinin çakışmaması durumunda görüntü artefaktları, lezyonun konumunun yanlış belirlenmesi ve atenüasyon düzeltme hataları oluşur (29). Bunların sonucu olarak SUV değerleri daha düşük ya da yüksek olarak ölçülebilir. Örneğin karaciğerin üst lobu ve diyafragmaya yakın lezyonlarda, yaklaşık 10 mm veya daha fazla hareket özellikle küçük boyutlu tümörlerde SUV değerinde %20 değişikliğe neden olabilir. Böyle durumlarda atenüasyon düzeltmesi yapılmamış görüntüleri de incelemek gerekir (30). Solunum tetikleme (gating) kayıt yapabilen dört boyutlu PET/BT protokolleri, hareketli organlar ve lezyonlar için uzaysal uyumu artırabilirler fakat uzun çekim ve işleme süreleri veya farklı protokoller gerekmektedir (31,32).

- **Çekim Öncesi Hasta Şartları:** Stres, soğuk gibi kötü bekleme koşulları, kas veya kahverengi yağ dokusu tutulumuna neden olarak tümör dışı dokularda F-18 FDG tutulumunu artıracığı için SUV ölçümlerini etkileyebilir (26). PET görüntülerinde kahverengi yağ dokusu supraklavikular, servikal, paravertebral, aksilla,

mediasten, interkostal alanlar ve üst batında anatomik karşılığı olmayan aktivite tutulumları şeklinde görülebilir ve bu bölgelerde gözlenen SUV malign lezyonlardaki gibi geçen zamanla birlikte artış gösterebilir. Bu nedenle bu gibi durumlarda benign/malign lezyon ayırımında geç görüntüleme değil BT ve füzyon PET/BT görüntüleri ile karşılaştırma önerilmektedir (33).

- **Enflamatuvar/Enfeksiyöz Prosesler:** Tümör çevresindeki ROI alanına giren enfeksiyöz/enflamatuvar prosesler daha yüksek SUV ölçümlerine neden olabilir (34). Ayrıca vücudun diğer yerlerindeki fizyolojik F-18 FDG tutulum yerleri (barsak, kemik iliği, tiroid, kalp kası vb.) ile yüksek aktivite tutulumu gösterebilecek benign lezyonlar (kırık hatları, eklem hastalıkları, benign tümörler vb.) açısından dikkatli olunmalı ve yorumlama hatalarından kaçınılmalıdır (26).

Fiziksel Faktörler:

- **PET Tarayıcı Parametreleri:** Günümüzde kullanılan PET tarayıcılarının çoğunda foton algılama amacıyla sintilasyon dedektörleri kullanılmaktadır. En yüksek duyarlılık ve doğruluğa ulaşmak için, fotonun dedektörden geçerken yaydığı enerjinin tamamının algılanıp ölçülmesi gerekse de pratikte bu mümkün olmamaktadır. PET veya PET/BT tarayıcılarının performans testleri, Ulusal Elektrik Üreticileri Derneği NU 2 standartlarına göre yapılmaktadır (35). Fakat yine de merkezler arasında hasta hazırlama prosedürleri, yatak pozisyonu başına süre, yatak pozisyonları arasındaki örtüşme yüzdesi, çekim modu (2D veya 3D), işleme, görüntü yeniden yapılandırma algoritmaları, lezyon boyutuna bağlı olarak parsiyel volüm etkisi ve veri analiz yöntemlerini içeren bir takım teknik faktörlerden dolayı SUV ölçümlerinde farklılıklar görülebilmektedir (17,36). Düşük sinyal/gürültü oranı SUV değerinin daha yüksek ölçülmesine yol açabilmektedir.

Yatak başına çekim süresi ve yatak pozisyonları arasındaki örtüşme yüzdesi de görüntü kalitesini ve kantitasyonunu etkilemektedir. Özellikle kilolu hastalarda uygulanan radyofarmasötik miktarının artırılması yerine, yatak başına çekim süresinin uzatılması önerilmektedir. Eğer her yatak pozisyonu için işlem süresi ayrı ayrı ayarlanabilir ise toraks ve abdomen dışında kalan alanlarda atenüasyon az olacağı için bu alanlarda hareket hızının artırılacağı da akılda tutulmalıdır.

- **Görüntü Yeniden Yapılandırma Parametreleri:** Görüntülerin yeniden yapılandırma (rekonstrüksiyon) parametrelerindeki değişiklikler, OSEM'de iterasyon ve alt küme sayılarındaki farklılıklar, matriks boyutu, zoom

faktörü ve filtre seçimi SUV sonuçlarını değiştirebilir. Aynı lezyonun farklı OSEM algoritması kullanılarak değerlendirilmesinde, 2 iterasyon 8 alt küme, 128x128 matriks boyutu ile yaklaşık 11 mm çözünürlük sağlayarak lezyon volümü 4,5 mL ve SUV değeri 3,3 olarak hesaplanırken; 4 iterasyon 16 alt küme, 256x256 matriks boyutu ile yaklaşık 7 mm çözünürlük sağlanarak lezyon volümü 1,5 mL ve SUV değeri 5,5 olarak hesaplanmıştır (20).

Bütün sistem parametreleri optimize ve standardize edilse bile SUV halen en fazla, parsiyel volüm etkisinden (PVE) dolayı lezyon boyutundan etkilenmektedir (37,38). PVE, en belirgin olarak küçük, ince ve düzensiz sınırlı lezyonlarda görülür. Lezyon boyutunun uzaysal çözünürlüğün iki katından daha az olduğu durumlarda parsiyel volüm etkisi daha belirgin olarak görülür. Ayrıca düşük rezolüsyon da, parsiyel volüm etkisini artırır ve SUV değerini düşürür. PVE sistem rezolüsyonu ve kesit kalınlığından en çok etkilenen durumdur (39). Her ne kadar kantitasyonda, düzeltme faktörleri (kurtarma katsayıları/recovery coefficients), yani bir lezyondaki ölçülen aktivite değerinin gerçek aktivite değerine oranı, kullanılsa da komşu bölgelerden gelen radyoaktivite sayımları, görüntü kontrastını azaltarak küçük lezyonların anatomik lokalizasyonlarının belirlenmesi ve SUV değerlerinin hesaplanmasını karmaşık hale getirir. Miller ve ark. (40) kurtarma katsayısının lezyonun kesitsel pozisyonu ile da değiştiğini bulmuşlar ve tam bir düzeltme yapıldığından emin olunamayacağını söylemişlerdir. Örneğin 1 cm kesit kalınlığı olan bir görüntüleme sırasında tümörün tepe noktasındaki kesitte sadece 5 mm'lik bir kısmı kesite girmişse buradaki PVE farklı olacaktır.

Görüntü rekonstrüksiyonu sırasında gerçekleştirilen işlemlerden dolayı ve sonlu uzaysal çözünürlüğün bir sonucu olarak, küçük bir kaynaktan gelen radyoaktivite, boyut olarak daha büyük fakat daha sönük bir kaynak olarak görülür ve SUV değeri olduğundan düşük hesaplanır. Yani gerçek kaynağın bir miktar dışında da radyoaktivite görülür. Ayrıca özellikle düzensiz sınırları olan lezyonlarda voksellerin konturlarının gerçek lezyonun konturları ile eşleşmemesi ve bu nedenle voksellerin farklı dokular içermesi, yani "Doku Fraksiyonu Etkisi" ile de PVE ve SUV değeri değişkenlikleri görülebilmektedir. PVE oluşumunda hem tümörün içindeki aktivitenin çevreye yayılması (dışa dökülme-spill out) hem de çevre dokulardaki aktivitenin tümör dokusuna yayılması (içe dökülme-spill in) söz konusudur. Çoğu zaman bu yayılımın derecesi tahmin edilemez. Örneğin nekrotik merkezi olan tümörlerde daha az

nekrotik kısım görülebilenken, tümörün canlı kısımlarının radyoaktivite konsantrasyonu yani SUV değeri de daha düşük görülebilmektedir. Benzer şekilde akciğer tümörlerinde spill in etkisi daha az görülürken, karaciğer tümörlerinde daha fazla görülecek ve aynı boyut, şekil ve tutulum düzeyi gösterecek bile akciğerdeki lezyonda daha düşük SUV değeri görülecektir. Tedavi takibinde tümörün küçülen boyutu ve kemoradyoterapiye bağlı arka/çevre plan dokularındaki aktivite tutulum değerlerindeki değişiklikler de SUV değerlerinin doğru bir şekilde ölçülmesini güçleştirebilir. Arka plan aktivitesi yokluğunda tümör dokusu etrafına çizilecek ilgi alanı ile PVE etkisi minimuma indirilebilir. Günümüzde soğuk zeminlerde çeşitli boyutlarda sıcak odaklar içeren fantomlar ve sayım kurtarma modelleri yardımıyla daha doğru düzeltme faktörleri yani kurtarma katsayılarının (recovery coefficients) belirlenmesi ve PVE etkisinin minimuma indirilmesi üzerine çalışmalar devam etmektedir (41,42).

- **ROI:** ROI boyutu, şekli ve yerleştirildiği alan önemlidir. Görsel olarak belirlenen boyutta ROI, sabit boyut olarak 15 mm çaplı dairesel çizimle oluşturulan ROI, maksimum piksel aktivitesinin belirli bir yüzdesi alınarak oluşturulan izokontur volümetrik ROI gibi ilgi alanı belirleme için iki veya üç boyutlu değişik çizim önerileri ortaya atılmıştır (36,43). Bu belirlemelere göre de değişik SUV değerleri elde edilebilmektedir. Hedef lezyonun çevresindeki dokuların ilgi alanına dahil edilmesi ortalama sayımı yani SUV_{ort} değerini etkileyecektir. Tavsiye edilen ve en çok kullanılan SUV değeri, maksimum aktivitenin görüldüğü pikseldeki sayım yani SUV_{maks} değeridir. Fakat yukarıda tartışıldığı üzere diğer SUV parametrelerinin de tercih edildiği durumlar mevcuttur.

- **SUV için Normalizasyon Faktörü:** SUV değeri hesaplamada kullanılan formülde vücut ağırlığı, vücut yüzeyi veya yağsız vücut kitlesi parametrelerinden hangisinin kullanıldığı bilinmelidir. Genellikle vücut ağırlığına göre hesaplanan SUV değeri kullanılsa da, farklı sonuçlar doğuracağı için hangi parametreye göre hesaplama yapıldığı önemlidir (5,7).

- **Kan Glikoz Seviyesi Düzeltme Faktörü:** Glikoz düzeyine göre düzeltilmiş SUV değerleri hesaplanabilse de klinik pratikte kullanımı yaygın değildir ve üstünlüğü de ispatlanamamıştır. Yine de düzeltilmiş SUV değeri hesaplanmasına olanak sağlanabilmesi amacıyla plazma glikoz düzeyleri kaydedilmelidir. Kan şekeri ölçümlerinin kalibre edilmiş ve geçerliliği kanıtlanmış cihazlar yardımıyla ölçülmesi önerilmektedir (44).

- **Atenüasyon Faktörü:** PET/BT çekimlerinde baş-boyun taramaları dışında kolların başın üzerinde olması tavsiye edilmektedir. Ayrıca PET ve BT'nin görüş alanı farklılıklarından doğan kesilme (truncation) artefaktları da görülebilmektedir. Obez hastalarda da vücudun bir kısmı BT'de görüş alanı dışında kalabilmektedir. Bu kısımlardan atenüasyon düzeltmesi elde edilemez ve düşük SUV değeri hesaplanabilir. Bu durumun çözümü için de kesilen kısımları tahmin edebilen rekonstrüksiyon algoritmaları ile düzeltme sağlanmaya çalışılmaktadır (45). BT atenüasyon düzeltmesi sırasında, yüksek atom numaralı baryum/iyot solüsyonları gibi kontrast ajanlar, emisyon görüntülerinde ancak yumuşak dokular kadar etkili olmakla birlikte BT'de atenüasyonun fazla ölçülmesine neden olarak daha yüksek SUV değerlerine sebebiyet verebilirler. Yaklaşık 100 Hounsfield ünitesi (HU) değerindeki kontrast tutulumu SUV değerinde %10 oranında artış ile sonuçlanacaktır (46). Bu nedenle gerekli ise düşük dansiteli oral kontrast ajanlar kullanmaya çalışılmalıdır. İntravenöz kontrast kullanımı durumlarında kontrastlanan organ ve lezyonlarda SUV değerinde artış gözlenebileceği göz önünde bulundurulmalı ve bu tarzdaki çalışmaların kontrast maddenin üriner ekskresyonu öncesinde başlatılarak kaudo-kraniyal yönde yapılması tavsiye edilmektedir. PET/kontrastsız BT görüntülerinin varsa eğer bağımsız bir kontrastlı BT görüntüleri ile karşılaştırılmasının, artefakt olasılığı olmadan değerlendirme imkanı sunabileceği de dikkate alınmalıdır. Atenüasyon düzeltmesi yapılmış görüntülerde gözlenen şüpheli bir odağın düzeltme yapılmamış görüntülerde gözlenmemesi özellikle periferik yerleşimli lezyonlarda gürültü veya yoğun içerikli kontrast madde olasılığını düşündürür. Ek olarak aktivite artışına neden olabilen metal implantlar ve kalsifiye lezyonların görülmesi durumunda da atenüasyon düzeltmesi yapılmamış görüntüleri de incelemek gereklidir. Karaciğer parankiminden hafif yüksek aktivite tutulumu gözlenen fakat anatomik karşılığı olmayan odaklar gözlenmesi durumunda da atenüasyon düzeltmesi yapılmamış görüntülerde bu odaklara rastlanmaması gürültüye bağlı artefakt olasılığının yüksek olduğunu düşündürmelidir (47).

Kaynaklar

- 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.
- Soydal Ç, Burak Z, Uçmak G, et al. F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu. *Nucl Med Semin* 2020;6:339-357.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
- Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 1999;35:1773-1782.
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1:122-150.
- Kim JH, Park SH, Yoon SN. Comparison of the EORTC criteria and PERCIST in solid tumors. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6):100-102.
- Pinker K, Riedl C, Weber WA. Evaluating tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(Suppl 1):55-66.
- Duclos V, Iep A, Gomez L, Goldfarb L, Besson FL. PET Molecular Imaging: A Holistic Review of Current Practice and Emerging Perspectives for Diagnosis, Therapeutic Evaluation and Prognosis in Clinical Oncology. *Int J Mol Sci* 2021;22:4159.
- Graham MM, Badawi RD, Wahl RL. Variations in PET/CT methodology for oncologic imaging at U.S. academic medical centers: an imaging response assessment team survey. *J Nucl Med* 2011;52:311-317.
- Lammertsma AA, Hoekstra CJ, Giaccone G, Hoekstra OS. How should we analyse FDG PET studies for monitoring tumour response? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33 Suppl 1:16-21.
- Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008;49:480-508.
- Huang SC. Anatomy of SUV. Standardized uptake value. *Nucl Med Biol* 2000;27:643-646.
- Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med* 2004;45:1431-1434.
- Aide N, Lasnon C, Veit-Haibach P, Sera T, Sattler B, Boellaard R. EANM/EARL harmonization strategies in PET quantification: from daily practice to multicentre oncological studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(Suppl 1):17-31.
- Lasnon C, Desmonts C, Quak E, et al. Harmonizing SUVs in multicentre trials when using different generation PET systems: prospective validation in non-small cell lung cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:985-996.
- Quantitative Imaging Biomarkers Alliance. Quantitative FDG-PET Technical Committee. UPICT oncology FDG-PET CT protocol. Last Accessed Date: 23. 11.2014. Available from: http://qibawiki.rsna.org/index.php?title=FDG-PET_tech_ctte

17. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med* 2004;45:1519-1527.
18. Lodge MA, Chaudhry MA, Wahl RL. Noise considerations for PET quantification using maximum and peak standardized uptake value. *J Nucl Med* 2012;53:1041-1047.
19. Doot RK, Dunnwald LK, Schubert EK, et al. Dynamic and static approaches to quantifying 18F-FDG uptake for measuring cancer response to therapy, including the effect of granulocyte CSF. *J Nucl Med* 2007;48:920-925.
20. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1:11-20.
21. Geworski L, Knoop BO, de Wit M, Ivancević V, Bares R, Munz DL. Multicenter comparison of calibration and cross calibration of PET scanners. *J Nucl Med* 2002;43:635-639.
22. Hacıosmanoğlu T, Demir M, Toklu T, et al. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Sistemlerinin Kalite Kontrolü ve Kabul Testleri. *Nucl Med Semin* 2020;6:51-70.
23. Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, Bergman J, Ruotsalainen U, Joensuu H. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer--a PET study. *J Nucl Med* 1993;34:1-6.
24. Diederichs CG, Staib L, Glatting G, Beger HG, Reske SN. FDG PET: elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies. *J Nucl Med* 1998;39:1030-1033.
25. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med* 2006;47:885-895.
26. Cook GJ, Maisey MN, Fogelman I. Normal variants, artefacts and interpretative pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1363-1378.
27. Boellaard R. Need for standardization of 18F-FDG PET/CT for treatment response assessments. *J Nucl Med* 2011;52 Suppl 2:93-100.
28. Cheebsumon P, Velasquez LM, Hoekstra CJ, et al. Measuring response to therapy using FDG PET: semi-quantitative and full kinetic analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:832-842.
29. Erdi YE, Nehmeh SA, Pan T, et al. The CT motion quantitation of lung lesions and its impact on PET-measured SUVs. *J Nucl Med* 2004;45:1287-1292.
30. Hamill JJ, Bosmans G, Dekker A. Respiratory-gated CT as a tool for the simulation of breathing artifacts in PET and PET/CT. *Med Phys* 2008;35:576-585.
31. Crivellaro C, Guerra L. Respiratory Gating and the Performance of PET/CT in Pulmonary Lesions. *Curr Radiopharm* 2020;13:218-227.
32. Klén R, Teuho J, Nojonen T, et al. Estimation of optimal number of gates in dual gated 18F-FDG cardiac PET. *Sci Rep* 2020;10:19362.
33. Alkhalwaleh K, Alavi A. Quantitative assessment of FDG uptake in brown fat using standardized uptake value and dual-time-point scanning. *Clin Nucl Med* 2008;33:663-667.
34. Gorospe L, Raman S, Echeveste J, Avril N, Herrero Y, Hernánde S. Whole-body PET/CT: spectrum of physiological variants, artifacts and interpretative pitfalls in cancer patients. *Nucl Med Commun* 2005;26:671-687.
35. Rosslyn, VA. National Electrical Manufacturers Association (NEMA), Standards Publication NU 2-2012, Performance Measurements of Positron Emission Tomographs 2012.
36. Westerterp M, Pruim J, Oyen W, et al. Quantification of FDG PET studies using standardised uptake values in multi-centre trials: effects of image reconstruction, resolution and ROI definition parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:392-404.
37. Keyes JW Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 1995;36:1836-1839.
38. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med* 2007;48:932-945.
39. Cysouw MCF, Kramer GM, Schoonmade LJ, Boellaard R, de Vet HCW, Hoekstra OS. Impact of partial-volume correction in oncological PET studies: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:2105-2116.
40. Miller TR, Wallis JW, Grothe RA Jr. Design and use of PET tomographs: the effect of slice spacing. *J Nucl Med* 1990;31:1732-1739.
41. Erlandsson K, Buvat I, Pretorius PH, Thomas BA, Hutton BF. A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. *Phys Med Biol* 2012;57:119-159.
42. Cysouw MCF, Golla SVS, Frings V, et al. Partial-volume correction in dynamic PET-CT: effect on tumor kinetic parameter estimation and validation of simplified metrics. *EJNMMI Res* 2019;9:12.
43. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med* 2004;45:1519-1527.
44. Lammertsma AA, Hoekstra CJ, Giaccione G, Hoekstra OS. How should we analyse FDG PET studies for monitoring tumour response? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33 Suppl 1:16-21.
45. Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys* 1998;25:2046-2053.
46. Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med* 2003;33:166-179.
47. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JK Jr, Pinson CW. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg* 1998;133:510-515.



Baş ve Boyun Kanserlerinde FDG PET/BT ile Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

FDG PET/CT in Treatment Response Evaluation of Head and Neck Tumors

© Burcu Esen Akkaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi klinik onkoloji rutininin en önemli konularından biridir. Florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografinin (PET/BT), sağladığı metabolik veriler sayesinde onkolojik görüntülemenin her aşamasında giderek artan yaygınlıkla kullanılmaktadır. Özellikle rezidüel kitlelerde canlı tümör dokusunun varlığını gösterebilmesi ve tedavi sonrası oluşan değişiklikler arasında canlı tümör odaklarını saptamadaki başarısı sayesinde problem çözücü silah olarak kullanılmaktadır. Bu derlemede baş-boyun tümörlerinde FDG PET/BT'nin tedavi yanıtı değerlendirilmesindeki yeri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Baş boyun tümörleri, FDG, PET/BT, tedavi yanıtı

Abstract

Evaluation of treatment response is an important parameter in the clinical oncology routine. For its power in predicting prognosis thorough providing metabolic information, positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) has gained a wide range of spectrum in the oncological imaging setting. Fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT is a problem solving tool especially in differentiating residual viable tumor and post therapeutic inflammatory changes. In this review, current information on the use of FDG PET/CT in the evaluation of treatment response in head and neck tumors, which ranks 6th in cancer death order, is discussed.

Keywords: Head and neck tumors, FDG, PET/CT, treatment response

Giriş

Baş-boyun kanserleri tüm maligniteler içinde en sık görülen 6. kanserdir. Tüm baş-boyun kanserlerinin %90'dan fazlasını yassı hücreli kanserler oluşturur. Baş-boyun yassı hücreli kanserlerinde (BBYHK) lenfatik metastaz sık olup tanı anında olguların %60'ı lokal ilerlemiş hastalık ve lenfatik metastaz ile başvururlar (1). Nüks hastalık tanımı takiben ilk 2 yıl içinde %35-45 oranında görülmekte olup tanıda N2-N3 hastalık durumunda nüks sıklığı %60 oranına çıkabilmektedir

(2,3). Uzak metastaz oranları %20-30 oranında bildirilmektedir.

Baş-boyun kanserlerinde florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (PET/BT) kullanımı PET'in klinik kullanıma girmesinin erken döneminde başlamış olup baş-boyun kanserleri PET'in ilk klinik endikasyonlarından birisidir (4). BBYHK'lerde hastalık yaygınlığının doğru belirlenmesi ve takipte nüks ve metastazların saptanmasında FDG PET/BT, tanısal ve prognostik önemini kanıtlamıştır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Burcu Esen Akkaş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: burcuesen@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/ 0000-0001-6623-1600

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Baş-boyun kanserlerinin çoğu tipinde geleneksel tedavi planı radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) ya da kombine kemoradyoterapi (KRT) uygulaması ve bazı hastalarda planlanmış boyun diseksiyonu ile tedavinin tamamlanması şeklindedir (5). Bununla birlikte tedavi bitiminde ve takipte yapılan PET/BT incelemeleri ile zaman içinde planlı boyun diseksiyonu uygulamasının hasta bazında yapılması gerektiği görüşü öne çıkmış, birçok hastanın gereksiz cerrahiden kurtulması sağlanmıştır (6). N1 hastalıkta KRT sonrası planlı boyun diseksiyonu artık önerilmemekte olup, N2 ve N3 nodal hastalığı olan hastalarda ise PET/BT ile yapılan tedavi sonu değerlendirmeye bakılarak hasta bazında karar vermek şeklinde yaklaşımlar kabul görmeye başlamıştır (6). Dolayısıyla tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PET/BT ve nükleer tıp uzmanlarına daha fazla sorumluluk düşmektedir.

Tedavi yanıtının doğru değerlendirilmesi, hem etkin tedavinin yapılabilmesi hem de etkisiz tedavilere gereksiz yere devam edilmeyerek zaman kaybının önlenmesi ve toksisitenin azaltılabilmesine olanak verebilmesi nedeniyle klinik onkoloji rutininde hasta yönetiminin en önemli basamaklarından biridir. Diğer yandan, yeni, hedefe yönelik tedaviler, yeni nesil neoadjuvan ajanların geliştirilmesi sayesinde geçmişte operasyon şansı olmayan bazı tümörlerde günümüzde cerrahi tedavi uygulanabilir hale gelmiştir. Cerrahi tedaviden faydalanabilir hasta seçiminin doğru yapılabilmesinin koşulu, tedavi etkinliğinin doğru değerlendirilmesinden geçmektedir. Her ne kadar klinik değerlendirme ve laboratuvar sonuçları değerli olsa da tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yeterli değildir. Bu nedenle tümörün tedaviye yanıtının ne olduğunun doğru, tekrarlanabilir ve yoruma açık olmayacak şekilde ortaya konabilmesi, uzun zamandan beri onkolojik görüntüleme camiasının başlıca hedefi olmuştur.

FDG PET/BT, hastalığın yaygınlığının doğru değerlendirilmesi ve sağladığı prognostik verilerin yanı sıra, tek seansta tüm vücudun taranabilmesi, rezidüel lezyonlarda tümör canlılığının değerlendirilebilmesi, tedavi sonrası değişiklikler arasında canlı tümör dokusunu BT ve manyetik rezonans gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinden daha iyi saptayabilmesi sayesinde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de klinik onkolojik görüntülemenin en değerli tanısal silahı haline gelmiştir.

Tedavi bitiminde ya da tedavi sırasında yanıt değerlendirme amacıyla yapılan görüntüleme sonucunda klinisyen ve görüntülemeyi yapan doktorlar arasında ortak bir dil oluşturabilmek için değerlendirmenin

belirli standartlar dahilinde yapılması gerekmektedir. Bu amaçla, ilk olarak Dünya Sağlık Örgütü 1979 yılında yanıt kriterleri geliştirmiş, bunu solid tümörlerde yanıt kriterleri (RECIST) takip etmiştir (7). Bununla beraber radyolojik değerlendirmenin lezyon boyutundan etkilenmesi, bakiye dokuda canlı tümör dokusunu göstermedeki kısıtlılığı ve tedavi sonrası değişikliklerden etkilenmesi nedeniyle zaman içinde morfolojik-anatomik ölçütlerinin metabolik verilerle desteklenmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Metabolik veriler ilk olarak Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu'nun geliştirdiği yanıt kriterleri ile (*European Organization for Research and Treatment of Cancer* - EORTC) ve sonrasında 2009 yılında Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri (*PET response Criteria in Solid Tumors* - PERCIST) ile değerlendirmeye dahil edilmiş ve 2016 yılında da sadeleştirilmiş şekliyle güncellenmiştir (Practical Percist) (8,9).

EORTC kriterlerinde hedef lezyonlar seçilerek standartlaştırılmış tutulum değerindeki (*standardized uptake value* - SUV) ortalama değerleri ölçülür ve tedavi sonrasında yine aynı lezyonların ortalama SUV değerleri ile karşılaştırma yapılır. SUV'de %25'ten fazla artış olması, lezyon uzun çapının %20 artması veya FDG tutan yeni lezyon/lezyonların varlığı progresif hastalık olarak değerlendirilir. SUV'de %25'ten az artış veya %15'ten az azalma, lezyon uzun çapında %20'den az artışın olması ve FDG tümör tutulumu yaygınlığında belirgin artış olmaması durumunda stabil metabolik hastalık olarak raporlanır. Tedavi sonrası tümörün küçülmesi durumu ise tam ya da kısmi metabolik yanıt olarak iki kategoride değerlendirilir. Eğer bir kür kemoterapi sonrası SUV %15-25 arası azalıyorsa, ya da birkaç kemoterapi kürü sonrasında SUV'deki azalma %25'ten azsa kısmi metabolik yanıt, eğer FDG tutulumu tamamen kaybolmuşsa tam metabolik yanıt olarak değerlendirilir.

PERCIST kriterlerinde ise aynı organda en fazla 2 lezyon olmak üzere boyutları 2 cm'nin üzerinde olan toplamda 5 lezyon seçilerek lezyonlardaki en yüksek SUV değeri bulunur (SUL_{pik}). Burada dikkat edilecek nokta, 1 cm³lük hacim oluşturacak şekilde, çizilecek ilgi alanının 1,2 cm çapında olmasıdır. Lezyon boyutunun, parsiyel volüm etkisinden etkilenmemesi için 2 cm ve üzeri olmasına dikkat edilmelidir. SUL_{pik} değerinin yağsız vücut kitlesinde göre düzeltilmesi ile elde edilen SUL değeri kullanılır. PERCIST kriterlerinde tedavi öncesi ve sonrasında en yüksek SUL değerine sahip lezyonlar arasında karşılaştırma yapılır.

PERCIST kriterlerinde göre hedef lezyon SUL değerinde en az %30 artış, boyutunda %30'dan fazla artış veya yeni lezyon geliştiği gözlenirse progresyon kabul

edilir. Bunun dışında değişiklik olması ise tedaviye yanıt olarak anlamlı kabul edilmez ve stabil hastalık olarak değerlendirilir. SUL'de %30'dan fazla azalma olması ve yeni lezyon gelişmemesi kısmi metabolik yanıt, FDG tutulumunun kaybolması, karaciğer aktivitesinin altına düşmesi ise tam metabolik yanıt olarak kabul edilir.

EORTC ve PERCIST kriterleri genel olarak birbirine benzer olsa da bazı temel farklılıkları mevcuttur. EORTC kriterlerinde tedavi öncesinde ve sonrasında karşılaştırma aynı lezyonlar üzerinden yapılırken, PERCIST kriterlerinde lezyonların aynı olması zorunluluğu bulunmaz, hangi lezyon/lezyonların metabolik aktivitesi daha yüksek ise o lezyon/lezyonlar hedef seçilerek karşılaştırma yapılır. PERCIST kriterlerinde lezyon seçiminin esnek olması, tedavi sonrası farklı metabolik yanıtları gösteren tümör odakları olan hastalarda yanıt değerlendirmesinin daha objektif yapılabilmesine olanak sağlar (10).

EORTC ve PERCIST kriterleriyle yapılan tedavi yanıt değerlendirme çalışmalarının sonuçları iki kriterin birbirine yakın sonuçlar verdiğini gösterse de, PERCIST kriterleri, lezyon seçiminin esnek olması, SUV değerini yağsız beden kitlesine göre düzeltmesi, ilgi alanının standardizasyonu nedeniyle günümüzde EORTC kriterlerine göre daha çok tercih edilmektedir (11,12).

EORTC ve PERCIST kriterleri, tedavi yanıtını değerlendirmede ihtiyaç duyulan metabolik verileri de hesaba katması sayesinde yalnızca boyut ölçümüne dayanan RECIST kriterlerinden daha fazla kabul görmüş olsa da bazı klinik senaryolarda aydınlatıcı olamaması sebebiyle eleştiriye maruz kalmıştır. Farklı zamanlarda elde edilmiş farklı çalışmalara ait PET/BT metabolik verilerinin sayısal değerlerini karşılaştırmanın objektif olup olmadığı tartışma konusudur. PET/BT cihaz kalibrasyonlarının standardizasyonu ve çekim parametrelerinin eş olması, karşılaştırmanın sağlıklı yapılabilmesi için şarttır. Bununla beraber, kan şekeri gibi hastaya ait özelliklerin, enjekte edilen aktivite miktarı, enjeksiyon zamanından çekime kadar geçen süre gibi çekime özel parametrelerin standardizasyonunun sağlanamaması, özellikle günlük hasta sayısı fazla olan PET/BT kliniklerinde bazen olasıdır.

Ek olarak FDG tutulumuna dair kantitatif parametreleri karşılaştırmanın bazen problemlili sonuçlar doğurduğunu da günlük pratiğimizde görmekteyiz. SUV_{maks} ortalama ya da SUL_{pik} hangisi olursa olsun SUV değerlerine dayalı ölçümlerin, belirli bir volüm içinde ölçülen metabolik aktivitenin kilogram başına enjekte edilen radyoaktiviteye oranı olduğunu dikkate aldığımızda, örneğin, progresif hastalık durumunda, FDG için birbiriyle yarışacak tümör hücresi miktarı arttıkça, enjekte edilen aktivite miktarı kilogram başına sabit

kaldığı için, hücre başına düşen FDG miktarının düşmesi şaşırtıcı olmamalıdır. Tedavi öncesi ve sonrası PET/BT raporlarındaki SUV değerlerini karşılaştıran klinisyenin SUV değerlerindeki azalmaya rağmen progresyon olarak yorumlanan bir PET/BT sonucu kafa karışıklığı yaşamasıyla ya da rapora göre stabil hastalık-kısmi yanıt arasında seçim yaparken zorlanmasıyla karşılaşmaktayız.

Tedavi yanıtını daha objektif, daha doğru ve değerlendirenler arasında fikir birliği sağlayacak şekilde ölçebilmek amacıyla araştırmalar zaman içinde farklı çalışmalara ait sayısal verileri karşılaştırmaktan uzaklaşarak, her PET/BT çalışmasını kendi verileri dahilinde kıyaslamanın ve bunu standardize etmenin üzerinde yoğunlaşmaya başlamıştır (12,13). Bu bağlamda 2009 yılında, tümördeki FDG tutulumunu karaciğer ve mediasten kan havuzu ile karşılaştırarak puanlayan Deauville 5 puanlık skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu sistem hızla kabul görmüş ve bugün lenfoma evrelemesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde Lugano sınıflamasına dahil edilmiştir (14). Deauville 5 puanlık skorlama sistemi, her ne kadar lenfoma ile eşleşmiş olsa da, pratik ve tekrarlanabilir olması, okuyucular arasında değişkenlik göstermemesi ve PET/BT çekim parametrelerinden sayısal veriler kadar etkilenmemesi sayesinde, baş- boyun tümörleri gibi bazı solid tümörler için de kullanılması kabul görmüştür (13,14). Ayrıca Deauville kriterleri, solid tümörler için benzer skorlama sistemlerinin geliştirilmesinin de önünü açmıştır.

BBYHK tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yakın geçmişte görsel ölçümlere dayanan Porceddu (2011) ve son olarak 2014 yılında Johns Hopkins Üniversitesi tarafından Hopkins kriterleri geliştirilmiştir (15,16). Porceddu kriterleri, 3 puan üzerinden yapılan bir sınıflama sistemi olup değerlendirmeyi çevre yumuşak dokular ve karaciğer aktivitesi ile karşılaştırarak yapmayı önerir. Sonuç raporu pozitif, negatif veya belirsiz/şüpheli olarak sınıflandırılır (15).

Hopkins kriterleri ise primer lezyon ve servikal lenf nodlarını ayrı ayrı değerlendirerek en yüksek skoru sonuç skoru olarak tanımlamayı önerir (16). Hopkins kriterlerinde primer tümör ve metastatik lenf nodlarının FDG tutulum yoğunlukları ayrı ayrı internal juguler ven ve karaciğer aktivitesi ile karşılaştırılırlar ve FDG tutulumunun tanımlanan referans noktalarından az veya çok olması ve fokal veya diffüz olmasına göre sınıflandırılırlar (Tablo 1). Hopkins skorlama sisteminde skor 1 ve 2 tedavi yanıtını, skor 3 radyoterapi sonrası muhtemel enflamasyonu, 4 ve 5 ise rezidü hastalığı ifade etmektedir.

Hopkins skoru ilk olarak 214 hastadan oluşan, BBYHK hastası grubunun tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tanımlanmış ve araştırmacılar Hopkins kriterlerinin değerlendiriciler arasında mükemmel uyum gösterdiğini, %92 özgüllük, %91 negatif öngörü değeri ve %87 doğruluk değerlerine ulaştığını bildirmişlerdir (16) (Resim 1). Avrupa kaynaklı çok merkezli ECLYPS çalışmasında lokal ileri hastalığı olan 152 BBYHK hastasında Hopkins kriterleri ile KRT sonrası tedavi yanıtı değerlendirilmiş ve araştırmacılar benzer özgüllük (%81) ve negatif öngörü değeri (%92) bildirmişlerdir (17).

Bütün yanıt değerlendirme kriterleri ve sınıflandırma sistemlerinin geliştirilmesindeki en önemli hedef belirsiz/şüpheli olarak tanımlanan hasta sayısını azaltabilmek olmuştur. Bu amaçla metabolik görüntüleme verilerinin yanı sıra Amerikan Radyoloji Derneği de tedavi sonrası enflamatuvar değişiklikler ile tümör rekkürrensini ayırt etmeye yönelik olarak 2016 yılında boyun raporlama veri sistemini (NI-RADS) geliştirmiştir (18). NI-RADS

kriterleri, PET/BT'nin yapılamadığı koşullarda metabolik veri elde edilemeyeceğinden lezyon kontrastlanmasını değerlendirmeye katmasıyla faydalı olur ancak kontrastlanmanın derecesi ya da şiddeti ile ilgili bir standart tanımlamaması nedeniyle okuyucular arasında uyumun düşmesine neden olabilir.

Bugün literatürde Porceddu, Hopkins, Deauville kriterleri ve NI-RADS sınıflandırma sisteminin hangisinin belirsiz olguları doğru değerlendirmede daha başarılı olduğu tartışma konusudur. Bu dört kriterin tanısal doğruluğunu karşılaştırmak amacıyla BBYHK tanısı olan 562 hastanın tedavi sonrası PET/BT bulguları takip edilmiş ve takip sonuçları ve sınıflandırma kategorileri karşılaştırılmıştır (19). Buna göre Deauville ve Hopkins kriterleri gibi FDG tutulumunu kan havuzu ve karaciğer aktivitesiyle kıyaslayarak değerlendiren sistemlere göre sadece FDG tutulumunun varlığını değerlendirmeye alan NI-RADS kriterleriyle yapılan sınıflandırmada şüpheli

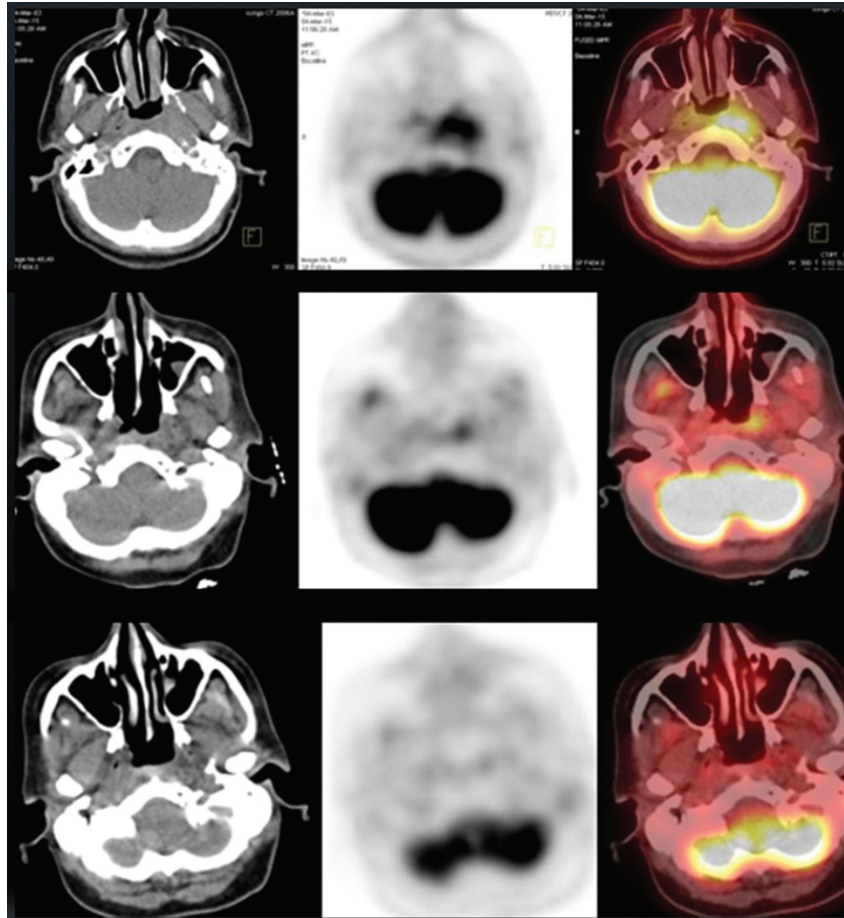
Tablo 1. Yanıt kriterleri ve sınıflandırma

Skor	FDG tutulumu	Kategori
Porceddu		
1	Geri plandan düşük aktivite, yapısal lezyon olmaksızın diffüz artmış aktivite	Negatif
2	Çevre yapılardan fazla ancak karaciğerden düşük aktivite	Belirsiz/şüpheli
3	Yapısal lezyonda karaciğerden fazla fokal aktivite	Pozitif
Hopkins		
1	Minimal aktivite, internal juguler venden az	Tam metabolik yanıt
2	İnternal juguler venden fazla, karaciğerden az aktivite	Olası tam metabolik yanıt
3	Diffüz aktivite (lezyon aktivitesi > karaciğer)	Olası RT sonrası enflamasyon
4	Karaciğerden fazla, orta yoğunlukta fokal aktivite	Olası persistan tümör
5	Karaciğerden fazla yoğun fokal aktivite	Persistan tümör
Deauville		
1	Aktivite yok	Tam metabolik yanıt
2	Mediasten kan havuzundan düşük aktivite	Olası tam metabolik yanıt
3	Mediasten kan havuzundan fazla, karaciğerden düşük aktivite	Olası RT sonrası enflamasyon
4	Karaciğerden fazla, orta yoğunlukta fokal aktivite	Olası persistan tümör
5	Karaciğerden fazla yoğun fokal aktivite ya da yeni lezyon	Persistan tümör
NI-RADS		
0	Tamamlanmamış tetkik	Tamamlanmamış
1	FDG tutulumu yok veya RT sonrası diffüz lineer mukozal kontrastlanma	Nüks yok
2	Kitle görünümü eşlik etmeyen fokal mukozal kontrastlanma ya da ılımlı FDG tutulumu	Düşük şüphe
3	Yeni ya da büyüyen lezyon ya da fokal yoğun FDG tutulumu	Yüksek şüphe
4	Belirgin klinik ya da radyolojik progresyon ya da kanıtlanmış nüks	Aşık nüks
FDG: Florodeoksiglukoz, NI-RADS: Boyun raporlama veri sistemi		

kategorisine düşen hasta sayısının diğer kriterlerle yapılan sınıflandırmadan belirgin fazla olduğu gözlenmiştir. Bu karşılaştırmaya göre NI-RADS kriterlerinin daha sübjektif olduğu çıkarımı yapılabilir. Her dört değerlendirme sisteminin duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif öngörü değerleri ve doğrulukları arasında anlamlı bir fark saptanamamakla beraber Porceddu ve Deauville kriterlerinin belirsiz/şüpheli kategorisine düşen hasta sayısını en az indiren değerlendirme sistemi olduğunu belirtilmiştir (19). Yazarlar primer tümör bölgesinde duyarlılığı NI-RADS, Porceddu, Hopkins ve Deauville sistemleri için sırasıyla %47, %55, %52,8 ve %52,9, özgüllüğü sırasıyla %98,7, %95,6, %85,8 ve %96, pozitif öngörü değerini sırasıyla %92,3, %82,5, %82,5, ve %82,6,

negatif öngörü değerini sırasıyla %85, %85,2, %84,6, %85, ve doğruluğu yine NI-RADS, Porceddu, Hopkins ve Deauville sistemleri için sırasıyla %85,9, %84,7, %84,2 ve %84,6 olarak bildirmişlerdir (19).

Tedavi sonrası PET/BT incelemesinin zamanlaması aslında yanıt değerlendirmede en önemli parametredir. RT'ye bağlı enflamatuvar cevabın haftalarca devam ettiği bilinmekte olup RT alanında tümörün tedaviye yanıtının değerlendirilmesi için takip PET/BT'nin en az 8 hafta sonra yapılması gerektiği genel kuraldır. Ancak 8 haftalık süre sonunda RT'ye bağlı enflamasyon genellikle devam etmekte olup süre uzadıkça pozitif öngörü değeri ve doğruluk düşecektir. Tedavi bitiminde yanıt değerlendirmek için PET/BT'nin 12. haftadan itibaren yapılması daha doğru değerlendirme yapabilmemize



Resim 1. Nazofarenks yassı hücreli karsinomlu bir hastanın evrelendirme PET/BT (üst sıra), tedavi bitiminde 14. haftada (orta sıra) ve takipte 6. ayda (alt sıra) yapılmış PET/BT incelemeleri gösterilmiştir. Solda nazofarenks lateral duvarından başlayarak parafarengeal yayılımı olan tümörün tedaviden sonra belirgin gerilediği görülmektedir. Sol lateral duvarda asimetrik mukozal kalınlaşma ve bu alanda düşük derecede FDG tutulumu (Hopkins skoru: 3) izlenmektedir. Yapılan biyopsi sonucu enflamasyon ile uyumlu gelmiş, takipte tam metabolik yanıt ile uyumlu olarak lezyon lokalizasyonunda metabolik aktivite normale dönmüş, kitle görünümü tamamen kaybolmuştur

FDG: Florodeoksiglikoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi

olanak sağlar. Helsen ve arkadaşları (20) KRT sonrası PET/BT'nin tanısıl performansının 11. haftada en yüksek değere ulaştığını ve bundan sonra plato çizerek devam ettiğini bildirmişlerdir. Bizim de kendi kliniğimizde uygulamamız, tedavi bitiminde 12. haftada yanıt değerlendirmesini yapmak şeklindedir.

Baş ve boyun yassı hücreli karsinomlarının etiyolojisinde yer alan human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonları, enflamatuvar yanıtın oluşmasında etkenlerden biri olarak sayılmaktadır. HPV pozitifliği tüm baş-boyun kanserlerinde oldukça sık görülmekle birlikte aslında iyi prognostik belirteç kabul edilmektedir (21).

HPV pozitif hastalarda enflamasyonun ve dolayısıyla FDG tutulumunun HPV negatif hastalardan yüksek olacağı aşıkardır. Literatürde HPV pozitif hastalarda pozitif ve negatif öngörü değerlerinin HPV negatif hasta gurubundan belirgin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Zhong ve ark.'nın (19) araştırmasında HPV pozitif gurupta pozitif ve negatif öngörü değeri sırasıyla %92,3 ve %91,1 iken HPV negatif gurupta bu değerler %88,8 ve %82,7 olarak bildirilmiştir. Bu durum, değerlendirme kriterlerine göre şüpheli kategorisinde kalan hastaların klinik yönetiminde cerrahi girişimden ziyade takip yönünde karar vermede önem arz edebilir. Yine de, tedavi sonrası PET/BT raporunu HPV öyküsüne göre yazmak ve yorumlamak doğru olmayacaktır. Bununla beraber tümör konseyinde klinisyenin sonucu özellikle Hopkins skor 3 ile sonuçlanan yanıt değerlendirme çalışmasından sonra eğer klinik muayene sonucunda rezidü tümör lehine bulgu yoksa makul süre sonunda muayene ve PET/BT'nin tekrarı yönünde karar almasını sağlayabilir.

Lokal ileri evre baş ve boyun kanserlerinin neoadjuvan tedavi sonrası klinik yönetiminde planlı boyun diseksiyonu şeklindeki geleneksel yaklaşım, FDG PET/BT ile tedavi yanıtının değerlendirmesinde kullanılan sayısal ya da görsel değerlendirme kriterleri sayesinde son yıllarda yerini FDG PET/BT ile takibe bırakmıştır. Mehanna ve arkadaşları (6) N2-N3 hastalığı olan 564 hasta ile yapılan çok merkezli prospektif randomize kontrollü PET-NECK çalışmasında hastaların yarısına neoadjuvan KT sonrasında boyun diseksiyonu yapılmış, yarısı ise PET/BT ile takip edilmiş ve iki gurubun iki yıllık progresyonsuz sağkalım oranlarında anlamlı farkın olmadığı ve PET/BT ile takip edilen gurupta cerrahi girişim gerekliliğinin çok daha az olduğu, PET/BT ile takip etmenin gereksiz cerrahi girişimleri önleyerek morbiditeyi azalttığını bildirmişlerdir (6).

PET-NECK çalışmasının devamı niteliğinde olan ve sonuçları yakın zamanda yayınlanan bir diğer araştırmada Zhou ve arkadaşları (22), tedavi sonrası 12. haftada yapılan PET/BT'de belirsiz nodal yanıtı olan HPV pozitif hastaların sağkalım sonuçlarının tedavi sonrası tam yanıt veren hasta gurubuyla eş olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte hasta sayısının yetersizliği nedeniyle HPV negatif hastalar için belirsiz nodal yanıtı olan hastaların sağkalım sonuçları tam nodal yanıtı olan hastalarla karşılaştırılamamıştır. HPV pozitif olgularda 12. hafta PET erken sayılabilir ancak optimal zamanlama kesin bilinmemektedir. Özellikle HPV negatif olgularda 12. hafta PET negatif bile olsa 9. aydan sonraki nüksleri öngörmeye duyarlılığı düşüktür. Özellikle nükslerin sık görüldüğü N2-N3 olguların yakın takip edilmesi ve 12. hafta PET/BT normal bile olsa mutlaka 6-12. ayda PET/BT incelemesinin tekrarlanması akıllıca olacaktır (22).

Sonuç

Özetle, günümüzde baş ve boyun tümörlerinin tedavi yanıtının değerlendirilmesinde FDG PET/BT'nin yeri tartışılmazdır. Görüntüleme tedavi sonrası enflamasyonun ve yara iyileşmesinin neden olabileceği hataların azaltılabilmesi amacıyla RT'nin bitişinden 12 hafta sonra yapılmalıdır. Değerlendirme skorum sistemi kullanılarak yapılmalı, sonuçlar mümkünse evrelendirme PET/BT görüntüleri, ya da radyolojik inceleme ile karşılaştırılarak açıkça tam yanıt, kısmi yanıt şeklinde belirtilmelidir. Rezidü hastalık şüphesi varsa bulgular açıklanarak net tanımlanmalı, şüpheyi dışlayabilmek ya da doğrulayabilmek için klinik korelasyon, histopatolojik değerlendirme veya takip gibi ek önerimiz varsa raporda belirtilerek klinisyen ile paylaşılmalıdır.

Kaynaklar

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Am Cancer Soc Inc <https://doi.org/10.1177/0300985809357753>.
2. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med 2007;357:1705-1715.
3. Lavertu P, Adelstein DJ, Saxton JP, et al. Management of the neck in a randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer. Head Neck 1997;19:559-566.
4. Wong WL, Hussain K, Chevretton E, et al. Validation and clinical application of computer-combined computed tomography and

- positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose head and neck images. *Am J Surg* 1996;172:628-632.
5. Barkley HT Jr, Fletcher GH, Jesse RH, Lindberg RD. Management of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa, base of tongue, supraglottic larynx, and hypopharynx. *Am J Surg* 1972;124:462-467.
 6. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2016;374:1444-1454.
 7. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216.
 8. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50:122-150.
 9. O JH, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology* 2016;280:576-584.
 10. Kim JH. Comparison of the EORTC criteria and PERCIST in solid tumors: a pooled analysis and review. *Oncotarget* 2016;7:58105-58110.
 11. Katsuura T, Kitajima K, Fujiwara M, et al. Assessment of tumor response to chemoradiotherapy and predicting prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma by PERCIST. *Ann Nucl Med* 2018;32:453-462.
 12. Turgeon GA, Iravani A, Akhurst T, et al. What 18F-FDG PET Response-Assessment Method Best Predicts Survival After Curative-Intent Chemoradiation in Non-Small Cell Lung Cancer: EORTC, PERCIST, Peter Mac Criteria, or Deauville Criteria? *J Nucl Med* 2019;60:328-334.
 13. Sjövall J, Bitzén U, Kjellén E, Nilsson P, Wahlberg P, Brun E. Qualitative interpretation of PET scans using a Likert scale to assess neck node response to radiotherapy in head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:609-616.
 14. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the first international workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1257-1260.
 15. Porceddu SV, Pryor DJ, Burmeister E, et al. Results of a prospective study of positron emission tomography-directed management of residual nodal abnormalities in node-positive head and neck cancer after definitive radiotherapy with or without systemic therapy. *Head Neck* 2011;33:1675-1682.
 16. Marcus C, Ciarallo A, Tahari AK, et al. Head and neck PET/CT: therapy response interpretation criteria (Hopkins Criteria)-interreader reliability, accuracy, and survival outcomes. *J Nucl Med* 2014;55:1411-1416.
 17. VandenWyngaert T, Helsen N, Carp L, et al. Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography After Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head-and-Neck Squamous Cell Cancer: The ECLYPS Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3458-3464.
 18. Aiken AH, Rath TJ, Anzai Y, et al. ACR Neck Imaging Reporting and Data Systems (NI-RADS): A White Paper of the ACR NI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2018;15:1097-1108.
 19. Zhong J, Sundersingh M, Dyker K, et al. Post-treatment FDG PET-CT in head and neck carcinoma: comparative analysis of 4 qualitative interpretative criteria in a large patient cohort. *Sci Rep* 2020;10:4086.
 20. Helsen N, Roothans D, Van Den Heuvel B, et al. 18F-FDG-PET/CT for the detection of disease in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *PLoS One* 2017;12:e0182350.
 21. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:261-269.
 22. Zhou S, Rulach R, Hendry F, et al. Positron Emission Tomography-Computed Tomography Surveillance after (Chemo)Radiotherapy in Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer: Beyond the PET-NECK Protocol. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020;32:665-673.



Akciğer Kanserinde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT

PET/CT in the Evaluation of Treatment Response in Lung Cancer

Özlem Özmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Akciğer kanserleri en sık görülen, hem tanınal hem de terapötik yaklaşımlardaki önemli ilerlemelere rağmen sağkalımı düşük tümörlerdir. F-18 florodeoksiglukoz (FDG)-pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), akciğer kanserlerinde evrelemede primer, nodal ve metastatik bölgelerin saptanmasında en doğru yöntemdir. Hastalıkta evreye bağlı olarak cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi ve radyofrekans ablasyon gibi tedavi seçenekleri mevcuttur. Tedavi sonrası görüntülemeler tedavinin etkinliğinin belirlenmesi, tedavi seçeneklerinin doğru kullanımı, potansiyel kurtarılabılır nükslerin erken tanınması ve prognoz tahmini açısından önemlidir. Toraks BT gibi anatomik görüntülemelerin canlı tümörü tedavi sonrası değişikliklerden (kavitasyon, enflamasyon, konsolidasyondan, fibrozis) ayırt etmede doğruluğu sınırlıdır. FDG PET/BT'nin rezidü/nüks hastalığı erken ve daha doğru saptayarak hasta yönetimini değiştirebileceği bilinmektedir. Bununla birlikte kılavuzlarda akciğer kanserlerinin rutin izleminde FDG PET/BT'nin kullanımı önerilmemektedir. BT'nin tanınal olmadığı veya hastalık nüksü şüphesinde yapılması tercih edilmektedir. Bu yazıda FDG PET/BT'nin akciğer kanserlerinde tedavi yanıtı değerlendirmedeki rolü tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: FDG PET/BT, tedavi yanıtı, akciğer kanseri

Abstract

Lung cancers are the most common tumors with low survival despite significant advances in both diagnostic and therapeutic approaches. F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is the most accurate method for detecting primary, nodal and metastatic areas for lung cancer staging. Depending on the stage of the disease, treatment options such as surgery, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapies, immunotherapy and radiofrequency ablation are available. Post-treatment imaging is important for determining the efficacy of treatment, correct use of treatment options, early recognition of potentially salvageable recurrence and predicting prognosis. Anatomical imaging such as Thorax CT has limited accuracy in distinguishing viable tumor from post-treatment changes (cavitation, inflammation, consolidation, fibrosis). It is known that FDG PET/CT can change patient management by detecting residual/relapsing disease earlier and more accurately. However, the guidelines do not recommend the use of FDG PET/CT in the routine follow-up of lung cancers. It is preferred to perform when CT is non-diagnostic or disease recurrence is suspected. In this article, the role of FDG PET/CT in evaluating treatment response in lung cancers is discussed.

Keywords: FDG PET/CT, treatment response, lung cancer

Giriş

Akciğer kanserleri kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (1). Histolojik özelliklerine göre küçük hücre dışı (%85) ve küçük hücreli (%15) olarak sınıflandırılmaktadır. Akciğer kanserlerinde tedavi

yöntemini belirleyen başlıca faktörler tümör histolojisi, hastalığın evresi, yaş, pulmoner fonksiyonlar ve komorbiditelerdir. Tedavi kararında en önemli aşama evrelemedir. F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), akciğer kanserlerinin her iki histolojik tipinde evrelemede

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Özlem Özmen, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: ozmenozlem@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/ 0000-0002-5392-1626

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

primer, nodal ve metastatik bölgelerin saptanmasında en doğru yöntemdir. Doğru evreleme; gereksiz cerrahi girişimlerin önlenmesine, radyoterapi (RT) planlamasının daha doğru yapılmasına ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine rehberlik eder. Ayrıca FDG PET ile elde edilen metabolik parametreler genel sağkalım ile ilişkilidir. Tedavi sonrası görüntülemeler ise tedavinin etkinliğinin belirlenmesi, tedavi seçeneklerinin doğru kullanımı, potansiyel kurtarılabılır nükslerin erken tanınması ve prognoz tahmini açısından önemlidir. Literatürde hastaların tedavi sonrasında takiplerinde FDG PET/BT'nin kullanımı için öneriler bulunmakla birlikte kılavuzlarda PET endikasyonları nüks şüphesi ve şüpheli BT bulgusu olan hastalarla sınırlıdır (2,3).

Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları

Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserleri (KHDAK)

Erken evre (evre 1 ve 2) akciğer kanserlerinde tercih edilen tedavi şekli cerrahidir. Hastalar cerrahi sonrasında patolojik evreye göre adjuvan tedavi ya da izlem açısından değerlendirilir. Komorbiditeleri nedeniyle cerrahiye uygun olmayan ya da cerrahi yaklaşımı kabul etmeyen, özellikle periferik yerleşimli erken evre hastalarda definitif RT, tercihen stereotaktik radyoterapi (SBRT) bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Operasyon sonrasında evre 2 hastalar ile boyutu 4 cm ve üzerinde evre 1B hastalarda adjuvan kemoterapi (KT); cerrahi sınır pozitif olan evre 1 ve 2 hastalarda postoperatif RT endikasyonu vardır (4). Evre 3 hastalık oldukça heterojen bir grup olup rezeksiyona uygun olan ve olmayan hastalardan oluşmaktadır. Bu iki grupta farklı tedavi yaklaşımları söz konusudur. Olgular göğüs cerrahisinin de içinde olduğu multidisipliner bir ekip ile değerlendirilmeli invaziv evreleme ile mediastinal lenf nodu metastazı saptanmadıysa ve R0 rezeksiyon yapılabileceği ön görülüyorsa cerrahi seçeneği düşünülmelidir. Bu hasta grubunda manyetik rezonans (MR) ile kraniyal metastaz ekarte edilmeli ve rezeksiyonun ardından adjuvan KT uygulanır. Operasyon sonrası patolojik nodal değerlendirmede tek istasyon N2 metastazı tespit edildiği durumlarda rezeksiyon sonrası adjuvan kemo/RT yapılması tavsiye edilir. Preop N2 hastalık varlığında ise indüksiyon KT ya da indüksiyon kemo-radyoterapi (KRT) tercih edilebilir. Dikkatli seçilmiş hastalarda tedavi sonrası cerrahi seçeneği düşünülebilir. Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri hastalık grubunda tedavi yaklaşımı eş zamanlı ya da ardışık KRT'dir. Evre 4 KHDAK'de amaç yaşam kalitesini bozmadan yaşam süresini uzatmaktır. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), anaplastik

lenfoma kinaz (ALK), ROS 1 gibi sürücü mutasyon varlığı saptanan hastalarda hedefe yönelik tedaviler tercih edilir. Tümörde yüksek düzeyde programlanmış hücre ölüm reseptörü-1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölüm ligandı-1 (PDL-1) ekspresyonu saptanan hastalarda ise immünoterapötikler kullanılabilir. Bunların dışında kalan hastalar için KT ve palyatif RT uygulamaları tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Oligometastatik hastada primer tümör potansiyel olarak rezeksiyona uygun ise cerrahi planlanabilir ve metastatik alana küratif tedavi seçenekleri değerlendirilir. Multipl primer akciğer kanseri varlığında ise her tümör ayrı ayrı evrelenerek tedavi şeması belirlenir (5,6).

Küçük Hücreli Akciğer Kanserleri (KHAK)

Küçük hücreli akciğer kanserleri metastatik yayılım, kemorezistans ve erken nükslerle karakterize, akciğerin yüksek gradeli (ki 67 indeksi ve mitotik aktivitesi >10) nöroendokrin tümörleridir. Sınırlı ve yaygın hastalık olarak evrelenir. Sınırlı hastalık tek bir hemitoraksa sınırlı hastalığı tanımlar. Yaygın hastalık güvenli bir radyasyon planının uygulanmadığı, karşı hemitoraksa yayılım, malign plevral ve perikardiyal efüzyon, birden fazla akciğer nodülü veya uzak metastaz saptanan hasta grubunu ifade eder. FDG PET sınırlı ve yaygın hastalık ayırıcı tanısında metastatik akciğer nodüllerini ve başta adrenal metastazlar olmak üzere ekstratorasik yayılımı gösterebilmesi nedeniyle BT'den üstün bir yöntemdir. FDG PET çalışmalarında standartlaştırılmış tutulum değerindeki (*standardized uptake value* - SUV), metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glükolizi (TLG) gibi kantitatif parametrelerin yanı sıra kemik iliği ve dalakta izlenen artmış tutulumun prognostik belirteç olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (7). KHAK'de tedavi sınırlı ve yaygın hastalık varlığına göre değişiklik gösterir. Toraksa sınırlı hastalık varlığında tedavi hedefi küratiftir, RT ile birlikte platin bazlı kemoterapötik ajanlar (sisplatin + etopozid) tercih edilir. Yaygın hastalıkta ise tedavi hedefi palyatif olup tedavi seçeneği KT'dir. (5) Son yıllarda yaygın hastalıkta primer tedavide ve her iki grupta immünoterapötikler tedavi şemasına girmiştir (8).

Karsinoid Tümörler

Akciğer nöroendokrin tümörlerinin yaklaşık %1-2'sini düşük gradeli (ki 67 indeksi ve mitotik aktivitesi <10) bir nöroendokrin tümör olan karsinoid tümörler oluşturmaktadır. Genellikle santral yerleşimli ve yavaş büyüyen tümörlerdir. Operasyon şansı olan hastalar için ilk tedavi tercihi cerrahidir. Metastatik ve ileri evre hastalarda tedavi seçenekleri çeşitlidir (KT,

somatostatin (SST) analogları, hedefe yönelik sistemik tedaviler ve peptit radyonüklid tedavi). Karsinoid tümörler diğer düşük gradeli nöroendokrin tümörler gibi SST reseptörü içermektedirler. Ga-68 ile işaretli SST analogları (DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC) ile PET/BT görüntülemenin tanısal performansı diğer görüntüleme yöntemlerinden yüksektir (9). Kılavuzlar düşük gradeli nöroendokrin tümörlerde evreleme ve yeniden evreleme, rezidü/nüks hastalık tespitinde, sistemik tedavilere yanıtın değerlendirilmesi ve peptit radyonüklid tedavi kararında Ga-68 DOTA-peptit PET/BT'nin kullanımını önermektedir (10). Makalede FDG ile tedavi yanıtı ele alınmakta olup bu konuda ayrıntıya girilmeyecektir.

Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Tedavi Yanıt Kriterleri

Hem tanısal hem de terapötik yaklaşımlardaki önemli ilerlemelere rağmen akciğer kanserinde tanı anındaki evreye bağlı olarak 5 yıllık genel sağkalım oranı (%17,4) düşüktür (11). Erken evre rezeksiyon yapılan olgularda bile nüks oranı yüksektir. Hastaların yaklaşık üçte birinde de birinci basamak KT sırasında tümör progresyonu görülür. Uygulanan tedavinin etkinliğinin belirlenmesi yeni tedavi rejimlerini benimsemek ve sonuçları tahmin etmek için önemlidir. Tedaviden önce ve sonra tümör boyut ölçümleri, tedavi yanıtını değerlendirmek için uygun kriterler olarak kabul edilir. Boyuta dayalı ilk tedavi yanıt kriterleri Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilmiştir. Kriterler BT ile tümörün en uzun dikey çaplarının (iki boyut) ölçümünü önermektedir. Daha sonra en uzun tümör çapının ölçülmesini tavsiye eden tek boyutlu Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - RECIST) yayınlanmış ve revize (RECIST 1.1) edilmiştir. RECIST 1.1, hedef lezyonların kaybolması, boyutunda azalma ($\geq 30\%$), stabil kalması, artış ($\geq 20\%$) veya yeni lezyon varlığına göre sırasıyla tam yanıt (TY), parsiyel yanıt (PY), stabil hastalık (SH) ve progresif hastalık (PH) olmak üzere dört yanıt kategorisini tanımlanmaktadır (12). Bu kriterler rutin uygulamada geniş çapta kabul görse de canlılığını kaybetmiş ancak nekrotik doku nedeniyle boyutu değişmeyen tümörler, tedavi sırasında enfektif/enflamatuvar süreçlere bağlı boyut artışı gösteren lenf nodları ve okuyucular arasında boyut ölçümlerindeki farklar değerlendirmelerdeki hata kaynaklarından. Ayrıca operasyon sonrasında anatomik yapının bozulması, RT bağlı değişikliklerden (atelektazi, radyasyon pnömonisi) tümörün ayırt edilememesi

nüks/rezidü tanısını zorlaştırmaktadır. Tedaviye bağlı hücresel metabolizmadaki değişiklikler morfolojik değişikliklerden daha önce gerçekleşir. FDG PET/BT hücre metabolizmasındaki değişikliği izleyebilen fonksiyonel bir görüntülemesidir. Tedavi sonrası maksimum standardize edilmiş tutulum değerindeki (SUV_{maks}) azalma terapötik yanıt tanımlar. PET rezidü/nüks hastalığı ayırt etmede ve sağkalımı öngörmeye radyolojik yöntemlerden daha başarılıdır. Onkolojik hasta grubunda sunduğu bu avantajlar nedeniyle PET'e dayalı tedavi yanıtı değerlendirme kriterleri geliştirilmiştir. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği (*European Organization for Research and Treatment of Cancer* - EORTC) tedavi öncesi ve sonrası taramalarda hedef lezyonların SUV_{maks} 'da $\geq 25\%$ azalmayı tümör yanıtı, artışı ve yeni lezyonları progresyon olarak kabul etmiştir. EORTC kriterlerinde tedavi sırasında değişebilen vücut ağırlığının SUV üzerindeki etkisini azaltmak amacıyla vücut yüzey alanına normalize edilmiş SUV_{bsa} kullanımı önerilmektedir. PET bilgisine dayalı diğer bir sınıflama da Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri'dir (*PET response criteria in solid tumors* - PERCIST). PERCIST kriterlerinde tedavi öncesi veya sonrası taramalarda en yüksek FDG tutulumuna sahip lezyon hedef lezyon olarak tanımlanmaktadır. Burada ağırlık etkisinin azaltılması amacıyla SUL_{pik} ve TLG parametrelerinin kullanımı önerilmektedir. SUL_{pik} 'de $\geq 30\%$ azalma tedavi yanıtı olarak değerlendirilmektedir (Tablo 1). Farklı tümör tiplerinin yer aldığı çalışmalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde EORTC ve PERCIST yöntemleri arasında iyi bir korelasyon saptanmıştır. PET bazlı değerlendirmeler ile RECIST kriterleri arasındaki uyum ise orta derecededir. Kantitatif parametrelerin yanında tedavi yanıtı değerlendirmesinde skorlama sistemine dayanan daha pratik görsel değerlendirme kriterleri de mevcuttur. Hopkins kriterleri mediasten ve karaciğer FDG tutulum yoğunluğunun referans alındığı 5 puan üzerinden skorlama yapılan görsel değerlendirme sistemidir. Rezidüel hastalık için sırasıyla; mediasten (skor 1) ve karaciğerden (skor 2) düşük ya da eşit tutulumlar negatif, mediasten veya karaciğerden daha yüksek diffüz tutulumlar (skor3) muhtemel enflamatuvar değişiklikler, karaciğerden daha yüksek fokal (skor 4), fokal ve yoğun tutulumlar (skor 5) pozitif olarak kabul edilir (12). Görsel kriterin kullanıldığı değerlendirmelerde okuyucular arasında uyumun daha fazla olduğu gösterilmiştir (13).

Son yıllarda PD-L1 ekspresyonu saptanan inoperabl evre III ve IV KHDAK'lı hastalarda PD-1/PD-L1 bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin (Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab ve Atezolizumab) kullanımı

yeni bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır (14). KHAK'de ise platinum bazlı tedaviler sonrası progresyonda ve yaygın hastalıkta immünoterapötikler tedavi şemalarında yer almaktadır (15,16). İmmünoterapötiklerin etki mekanizması sitotoksik ve hedefe yönelik ajanlardan farklılık gösterir. Kontrol noktalarında immün sistem inhibisyonunun kaldırılması, hücrel bağışıklık yanıtının uyarılmasına ve tümörde lenfositlerin infiltrasyonuna yol açar. Bu durum tümör boyutunun geçici artışına ve yeni lezyonların ortaya çıkmasına neden olabilir. Hücrel bağışık yanıtta rol alan hücrelerin aktivasyonu hücrelerin glikoz kullanımındaki artışı beraberinde getirir ve böylece lenfositlerle infiltrate tümördeki FDG tutulumunda artış görülür. Genellikle tedavi başlangıcından sonraki ilk 1-3 aylık dönemde ortaya çıkan ve psödoprogresyon olarak adlandırılan bu durumda terapötik karar klinik değerlendirme ve 4-8 hafta sonra yapılan ardışık görüntülemeyle verilmelidir (17,18). Tümör küçülmesinin ölçüldüğü RECIST veya glikolitik aktivitenin temel alındığı PERCIST gibi yöntemlerin immünoterapi etkinliğinin değerlendirilmesinde yetersiz

kalması immün sisteme özgü yeni yanıt kriterleri (iRECIST ve iPERCIST) geliştirilmesine neden olmuştur (Tablo 1). İmmünoterapi sırasında başlangıçta tümörde boyut ve metabolizmada geçici bir artış ve yeni lezyonların ortaya çıkması ardından boyutta gerilemenin görüldüğü gecikmiş bir yanıt veya stabilite gibi yeni yanıt modelleri tanımlanmıştır. Başlangıçtaki görülen geçici progresyon doğrulanmamış progresif hastalık (idPH) stabil hastalık, parsiyel yanıt, tam yanıt olarak sonuçlanabilir. İmmünoterapi sırasında tümörün çok hızlı büyüdüğü ve kötü prognozla giden hiperprogresyonun tanımlanması diğer önemli bir konudur. Tedavi yanıt kriterleri hiperprogresyonu ayrı bir kategori olarak tanımlamakta yetersiz kalmakta durumu sadece progresif hastalık olarak değerlendirmektedir. Tanıda lezyon boyutunun iki katından fazla artması, iki aydan kısa sürede progresyon izlenmesi, hasta performansında belirgin bozulma gibi bazı yardımcı tanı kriterler bildirilmektedir. Literatürde MTV'nin, nötrofil/lenfosit oranı gibi enflamatuvar parametrelerin hiperprogresyonu değerlendirmede öngörü değeri olabileceğini savunan çalışmalar

Tablo 1. Tedavi yanıtı değerlendirme metotları

Tedavi yanıtı değerlendirme yöntemleri				
Kriter/ Görüntüleme	Tam yanıt (TY)	Parsiyel yanıt (PY)	Stabil hastalık (SH)	Progresif hastalık (PH)
RECIST 1.1 (BT temelli, 5 hedef lezyon, tek boyutlu ölçüm)	Hedef lezyonların kaybolması, patolojik lenf nodlarının 1 cm'nin altına gerilemesi	Tümör yükünde $\geq 30\%$ azalma, yeni lezyon saptanmaması	TY, PY, PH olarak sınıflandırılmayan	Tümör yükünde $\geq 20\%$ ya da >5 mm'den fazla artış; yeni lezyonlar
EORTC (PET temelli)	Tüm lezyonlarda FDG tutulumunun kaybolması	SUV _{maks} toplamında $\geq 25\%$ azalma	TY, PY, PH olarak sınıflandırılmayan	SUV _{maks} toplamında $\geq 25\%$ artış; FDG tutan yeni lezyonlar
PERCIST 1.0 (PET temelli)	Tüm lezyonlarda FDG tutulumunun kaybolması	SUL _{pik} 'de $\geq 30\%$ azalma ve SUL _{pik} 'de $>0,8$ birim azalma	TY, PY, PH olarak sınıflandırılmayan	SUL _{pik} 'de $\geq 30\%$ artış ve SUL _{pik} 'de $>0,8$ birim artış; FDG tutan yeni lezyonlar
ImRECIST (BT temelli)	RECIST 1.1'e benzer	RECIST 1.1'e benzer	RECIST 1.1'e benzer	idPH: RECIST 1.1'e benzer. Yeni lezyonların ölçümleri tümör yükünün toplam ölçümlerine dahil edilir. PH: En erken 4 hafta arayla yapılan sonraki görüntülemelerde doğrulanır
iPERCIST (PET temelli)	PERCIST 1.0'a benzer	PERCIST 1.0'a benzer	PERCIST 1.0'a benzer	idPH: PERCIST 1.0'a benzer PH: En erken 4-8 hafta arayla yapılan sonraki PET görüntülemelerde doğrulanır Psödoprogresyon: Sonraki PET ile PERCIST'de TY/PY/SH saptanması DPH: SUL _{pik} 'de artış veya yeni FDG tutan lezyonlar

FDG: Florodeoksiglukoz, EORTC: Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Derneği, RECIST: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri, PERCIST: Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri, TY: Tam yanıt, PY: Parsiyel yanıt, SH: Stabil hastalık, PH: Progresif Hastalık, idPH: Doğrulanmamış progresif hastalık, DPH: Doğrulanmış progresif hastalık

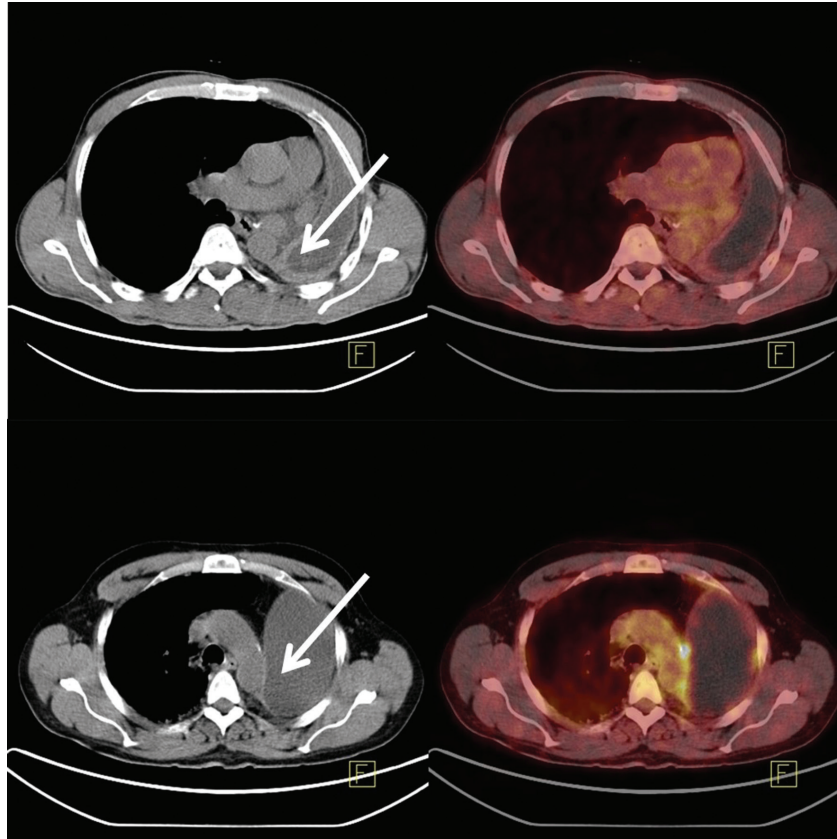
mevcuttur. İmmünoterapide bağışıklık kontrol noktası inhibisyonunun kalkması pek çok organda otoimmün hastalıkların da ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir. Akciğer, endokrin organlar, kas iskelet sistemi gibi farklı sistemleri etkileyebilen otoimmün yan etkilerin saptanmasında FDG PET/BT başarılı bir yöntem olarak görülmektedir. PD-L1 inhibitörleri ile tedavi edilen ileri evre KHDAK'lı hastalarda yapılan bir çalışmada bağışıklıkla ilgili yan etkilerin görülmesinin tedavi etkinliği ve sağkalım ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (19,20).

Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesi

Cerrahi Tedavi Sonrasında FDG PET

Erken evre akciğer kanserlerinde en seçkin tedavi şekli cerrahidir. Ancak küratif rezeksiyona rağmen KHDAK'lı hastaların %70'inden fazlasında nüks saptanmaktadır (21). Yine Evre I ve II hastalıkta cerrahi sonrasında 5 yıllık lokal nüks oranları %23 olarak bildirilmiştir (22). KHDAK'lı

hastaların izleminde Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network - NCCN*) kılavuzunda nodal hastalığın da optimal değerlendirilebilmesi için tercihen intravenöz kontrastlı, adrenalleri de içine alan toraks BT tavsiye edilir. Ancak operasyondan sonra gelişen skar, plevral kalınlaşma ve mediastinal fibrozis gibi değişikliklerden lokal nüks ayırmada PET/BT'nin BT'den daha başarılı olduğu bilinmektedir (Resim 1). Çalışmalar ilave olarak FDG PET/BT'nin özellikle ekstratorasik hastalığın, uzak metastazların, yeni pulmoner nodüllerin karakterinin tanımlanmasında ve ikinci primer malignitelerin saptanmasında üstün olduğunu göstermiştir (23). Choi ve ark. (24) KHDAK'lı 358 hastanın postoperatif FDG PET/BT ve toraks BT takiplerini karşılaştırdıkları çalışmalarında nüks gelişen hastaların %37'sinin sadece PET ile saptanabildiğini göstermişlerdir. Başka bir çalışmada asemptomatik KHDAK'de cerrahi sonrası nüksün saptanmasında FDG PET'nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluğunun %97'nin üzerinde olduğu



Resim 1. FDG PET lokal nüksü postoperatif değişikliklerden ayırt etmede BT'den daha başarılıdır. Sol pnömonektomi yapılan iki hastanın görüntülerinde üst sırada BT'de nüks şüphesi uyandıran poş duvarında belirgin kalınlaşma (ok) olmasına rağmen PET'de nüks açısından negatif, alt sırada belirgin bir BT bulgusu (ok) olmamasına rağmen PET'de pnömonektomi poşundaki nüks görülmektedir (32)

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi

hesaplanmıştır. Kurtarma tedavilerinin uygulanabileceği hastaların seçiminde FDG PET önemli katkı sunmaktadır (25). Cerrahi sonrası görüntülemenin en erken 6-8 hafta sonra yapılması önerilmektedir. Lobektomiden sonra cerrahi materyallere bağlı bronşiyal güdükte düşük-orta düzeyde FDG tutulumunun uzun dönem izlenebildiği, torakotomi sahasında zamanla azalan diffüz FDG tutulumu gözlenebildiği değerlendirmelerde akılda bulundurulmalıdır (26).

Sistemik Tedaviler Sonrasında FDG PET

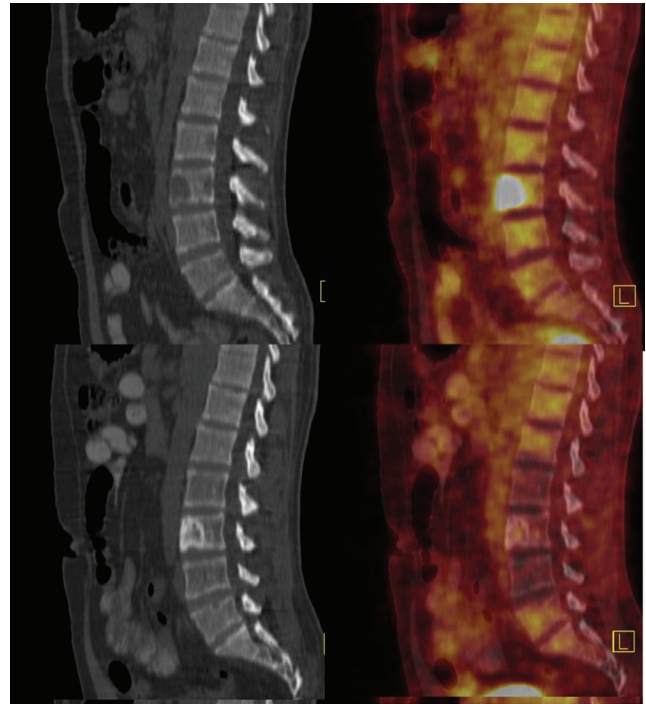
Akciğer kanserlerinde hastalık evresine göre neoadjuvan ve adjuvan KT uygulamaları önemli bir tedavi seçeneğidir. KT sonrası radyolojik yöntemlerle yapılan boyuta dayalı değerlendirmelerde bazı kısıtlılıklar söz konusudur. Boyuta dayalı kriterlerin önemli bir hasta grubunda progresyonun yanlış sınıflandırıldığı, değerlendirmelerin histopatolojik yanıtla uyumsuz olduğu gösterilmiştir (27). Tedaviye cevabın doğru olarak belirlenmesi etkisiz tedavilerin erken dönemde sonlandırılması ve efektif tedavi yöntemlerine geçilmesi imkanını sağlar. FDG PET/BT'de tedavi sonrası ölçülen SUV değerlerindeki azalma tedavi yanıtının göstergesidir. Metabolik olarak aktif tümör hacmini simgeleyen MTV ile tümörün hacimsel ve metabolik yükünü ifade eden TLG gibi kantitatif PET parametrelerinin tedavi yanıtını değerlendirmede ve prognozu ön görmede güvenilir belirteçler olduğu düşünülmektedir (28). PET tam yanıtı ve sağkalımı BT'den daha iyi öngörebilmektedir. Akciğer kanserlerinde neo-adjuvan KT sonrası lokal olarak ilerlemiş hastalığın yeniden evrelendirilmesi oldukça önemlidir. Lokal olarak ileri evre ve N2 pozitif KHDAK hastalarda (evre IIIa) tedavi seçeneği eş zamanlı ya da ardışık KRT'dir. Bu grupta N2 hastalığın negatifleşmesi ile cerrahi şansı elde eden hastalarda hastalısız sağkalım daha uzun bulunmuştur (29). FDG PET/BT indüksiyon tedavisinden faydalanmayan hastaların erken tanısı ve cerrahi şansı olan hastaların erken dönemde tespitine olanak verir.

KHDAK hastaların kontrastlı toraks ve batin BT ile takibi önerilmekle birlikte lokal ileri evre hasta grubundaki yüksek nüks oranları nedeniyle tüm vücut görüntülemenin avantaj sağlayabileceği düşünülmektedir. İleri evre semptomatik hastalarda özellikle yaşam kalitesini etkileyebilecek yeni metastatik alanların (patolojik kırıkların gelişebileceği vertebra ve femur boynu gibi) saptanması açısından da FDG PET önemlidir. Bu alanlara uygulanacak lokal tedaviler ileri evre hastalığındaki palyatif bakım amacına hizmet eder. FDG PET ile saptanan litik kemik metastazlarının

tedavi sonrası skleroz ile iyileşebileceği ve iyileşen bu alanların kemik sintigrafisinde yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği, bu nedenle yanıt değerlendirmelerin aynı yöntemle yapılması gerekliliği unutulmamalıdır (Resim 2).

NCCN kılavuzunda KHDAK kanserlerinde EGFR, ALK, ROS gibi sürücü mutasyon varlığında hedefe yönelik ajanlarla yapılan tedavilerin takibinde toraks BT önerilmektedir. Ancak klinik ya da radyolojik progresyon şüphesi varsa FDG PET görüntüleme yapılmaktadır (Resim 3). Bu olgularda FDG PET ile yanıt değerlendirme prensipleri sitotoksik ajanlarla benzerdir. Farklı olarak görüntüleme hastalar tedavilerine devam ederken gerçekleştirilir, ara verilmez.

NCCN kılavuzuna göre KHAK'de adjuvan veya eş zamanlı KRT uygulanan hastalarda tedavinin tamamlanmasından sonra, sadece sistemik tedavi alan olgularda ise 2-3 siklus bitiminde toraks ve batin BT ile değerlendirme önerilmektedir. Başlangıç evrelemesinde sınırlı ve yaygın hastalık ayrıcı tansının daha doğru bir şekilde yapılmasını sağlayan PET tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de BT'den daha başarılı bir yöntemdir. KHAK'de profilaktik kranial ışınlanmanın tedavi sonrasında kısmi veya tam yanıt elde edilen hastalarda

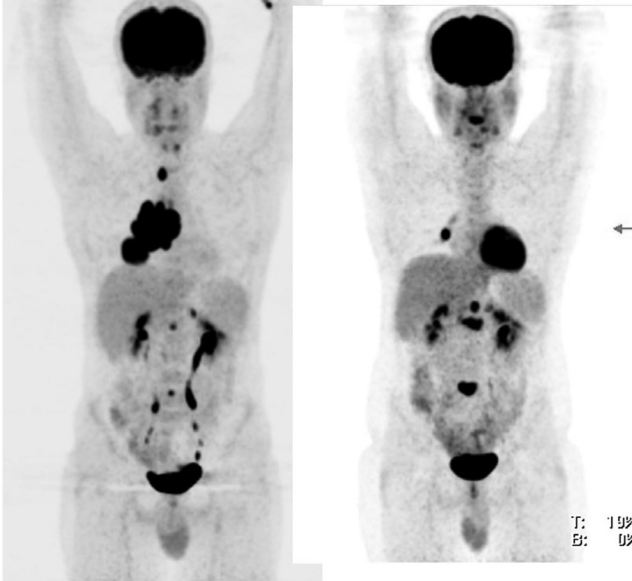


Resim 2. Lomber 3. vertebra da izlenen litik lezyonun RT sonrası sklerotik iyileşmesi

RT: Radyoterapi

uygulanması önerilmektedir. Chung ve ark. (30) yaygın KHAK'li hastalarda profilaktik kraniyal ışınlamadan fayda görebilecek grubun saptanmasında FDG PET/BT'nin yol gösterici olduğunu bildirmişlerdir. Yaygın hastalığı olan sistemik KT ile tam ya da tama yakın yanıt alınan olgularda konsolidatif RT'nin etkinliği kanıtlanmıştır (31). PET tam yanıtı öngörmede BT'den daha başarılı bir yöntem olarak görülmektedir. FDG PET/BT ile tam metabolik yanıt elde edilen hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalımın daha uzun olduğu saptanmıştır (Resim 4) (32). Başka bir çalışmada ise metabolik PET parametrelerinin prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir (33). Blum ve ark. (34) FDG PET/BT ile yeniden evreledikleri KHAK'li hastaların yaklaşık yarısında terapötik kararın ve hasta yönetiminin değiştiğini bildirmiştir.

Tedavi yanıtı açısından doğru bir değerlendirme yapabilmek için KT sonrasında PET görüntülemenin zamanlanması önemlidir. KT'nin erken dönemde FDG tutulumunu etkilemesi nedeniyle en erken 2 hafta sonra PET görüntüleme yapılması önerilmektedir. KT'ler sırasında sıklıkla başvuru hematopoetik büyüme faktörleri gibi kemik iliği aktivitesini artıran uygulamalardan sonra doğru bir değerlendirme yapmak için yine en az 2 hafta beklenmelidir (35).



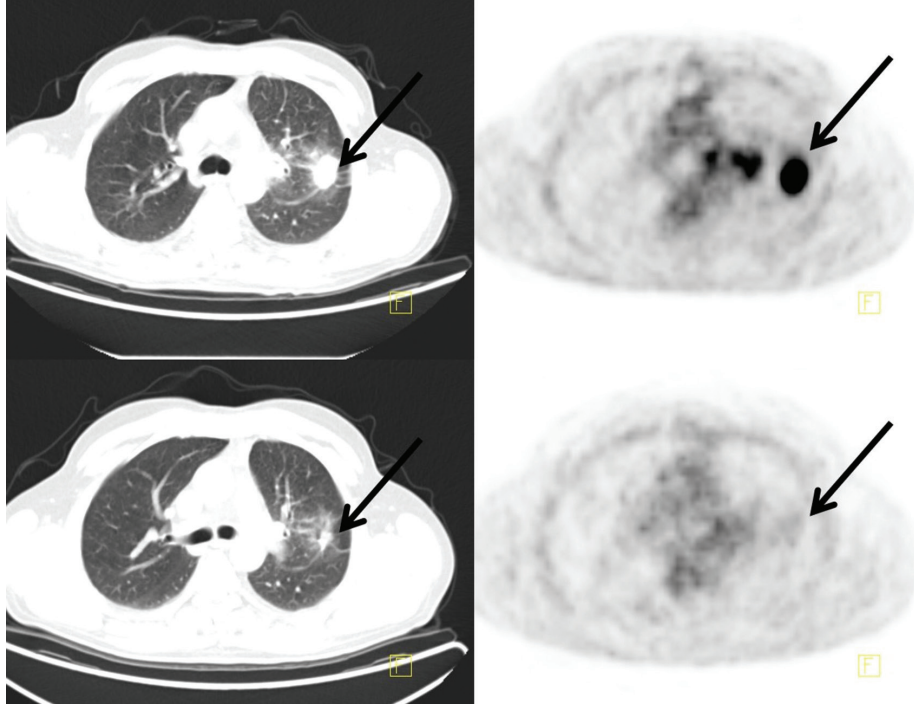
Resim 3. ALK pozitif akciğer adeno Ca tanılı olgunun tedavi öncesi ve Alektinib tedavisi altında yapılan görüntülemelerinde primer akciğer lezyonunda belirgin gerileme saptanırken vertebra metastazlarında progresyon izlenmektedir. Hedefe yönelik tedavilerde toraks BT'de görüntüleme alanına girmeyen metastatik lezyonların değerlendirilmesinde PET önemlidir

ALK: Anaplastik lenfoma kinaz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

İmmünoterapi alan akciğer kanserli hastalarda FDG PET/BT ile tedavi yanıtını değerlendirme konusunda veriler sınırlıdır. Bununla birlikte FDG PET'in tedaviye yanıtı tahmin edebileceği, bağışıklıkla ilgili yan etkilerin gelişimini izleyebileceği ve prognostik bilgi sağlayabileceği düşünülmektedir. Evangelista ve ark. (36) yaptıkları çalışmada yaygın akciğer kanserli hastalarda tümör yükü ile immünoterapinin başarısızlığı arasında korelasyon bulmuştur. Kaira ve ark. (37) 24 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Nivolumab uygulamasından 1 ay sonra FDG PET'de hesaplanan metabolik parametrelerin terapötik yanıt ve sağkalım ile yakından ilişkili olduğunu saptamıştır. Erken evre (I-III) hastalarda immünoterapötiklerin neoadjuvan olarak kullanımında FDG PET'nin majör patolojik yanıtı öngörebileceği bildirilmektedir (38). Rossi ve ark. (39) KHDAK'li hastalarda yaptığı çalışmada FDG PET'in rutin kullanımı önerilmese de metabolik yanıt değerlendirmesinin terapötik karar vermeyi kolaylaştırdığından ve prognostik bilgi sağladığından söz edilmektedir. FDG PET görüntülemenin zamanlaması konusunda da farklı fikirler söz konusudur. Tedavi öncesi bazal bir görüntülemenin yapılması, iki veya üç tedavi döngüsünün ardından (immünoterapinin başlamasından 8 veya 9 hafta sonra) ilk tedavi yanıtı değerlendirmesi için görüntülemenin tekrarlanması önerilmektedir. Tedavi sırasında FDG PET görüntülemenin katkısı genellikle BT'de morfolojik yanıt saptanmayan, semptomatik hastalar ile immünoterapiye bağlı yan etki belirtileri bulunan hastalar olarak bildirilmektedir (40).

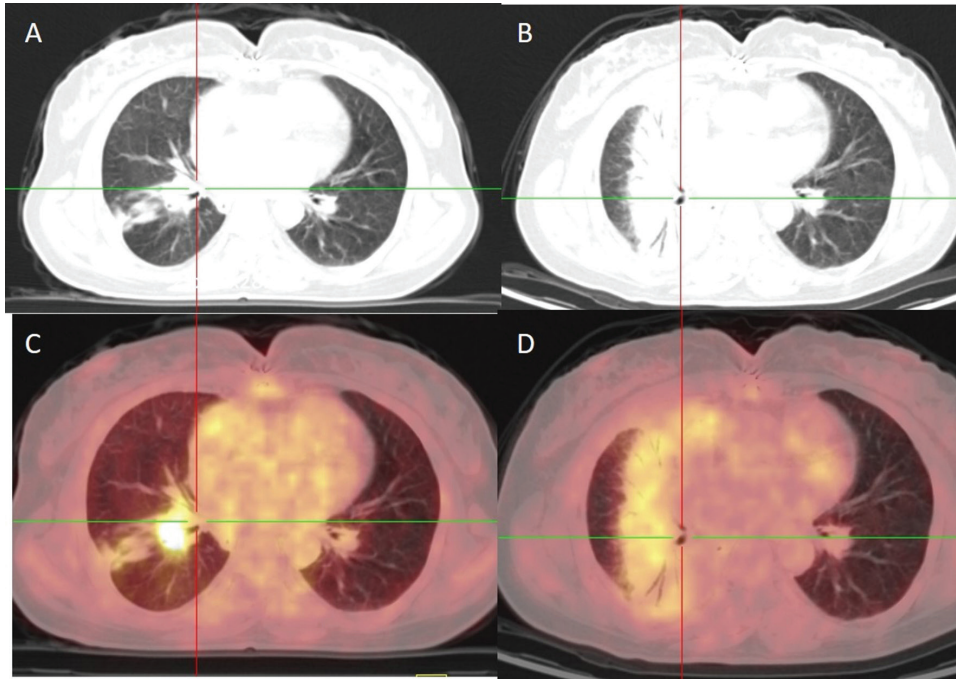
Radyoterapi Sonrası Değerlendirme

NCCN kılavuzuna göre, primer tedavinin bir parçası olarak RT alan evre I-III KHDAK hastalarda ilk üç yıl 3-6 ay, sonraki 3-5. yıllarda 6 ay arayla toraks BT ile takip önerilmektedir. RT ilk 6 ayda geçici radyasyon pnömonisi, 6-12 ayda ise kronik radyasyon fibrozisi oluşturmaktadır. Bu dönemde BT'de bant yapıları, nodüller, kollaps-konsolidasyon ve buzlu cam gibi parankimal değişiklikler gözlenmekte primer tümörün ayırt edilmesi zorlaşmaktadır. FDG PET/BT RT'ye bağlı değişikliklerden nüksün ayırt edilmesinde BT'den üstün bir yöntemdir (Resim 5) (32). Primer tümörün SUV_{max} değerlerindeki azalmanın lokal kontrol ve genel sağkalım açısından hasta sonucunu tahmin etmekte bir belirteç olduğu bildirilmektedir (41). RT'ye yanıtı erken tanınması, aktif ve inaktif hastalığı ayırt edebilmesi, metastazı saptanmadaki etkinliği FDG PET/BT'nin kullanımını artırmıştır. RT sonrası PET/BT görüntülemesinde RT portu ile uyumlu diffüz düşük yoğunlukta tutulumlar izlenmektedir. Rezidü/nüks



Resim 4. KHAK tanılı olguda 2 kür KT sonrası değerlendirilmede BT'de rezidü hastalık lehine değerlendirilen dansite artımları izlenmekte PET'te ise primer lezyon (ok) ve metastatik lenf nodlarında tam metabolik yanıt görülmektedir (32)

KHAK: Küçük hücreli akciğer kanserleri, KT: Kemoterapi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi



Resim 5. Sağ hiler KHDAK nedeniyle RT uygulanan olguda tedavi sonrası görüntülemelerde BT kesitlerinde primer lezyon RT'ye bağlı değişikliklerden ayırt edilememektedir. Oysa füzyon görüntülerinde primer lezyondaki tedavi yanıtı kolaylıkla görülebilmektedir

RT: Radyoterapi, KHDAK: Küçük hücre dışı akciğer kanserleri

hastalıkta ise çoğunlukla fokal ve yoğun tutulumlar görülmektedir. RT sonrası değerlendirmenin en erken 3. ayda yapılmasının yanlış pozitif sonuçları azalttığı bildirilmektedir. Ancak tüm pozitif sonuçların histopatolojik doğrulamaya ihtiyacı vardır. SBRT'den sonra hastaların yaklaşık yarısında radyasyona bağlı akciğer hasarı nedeniyle tümöre benzer yoğunluk artışları ortaya çıkmaktadır (42). SBRT'den 3-6 ay sonraki PET'de negatif sonuçların hastalıksız sağkalım açısından bir belirteç olabileceği tanımlanmıştır. Definitif RT (doz ≥ 60 Gy) ile tedavi edilen lokal ileri KHDAK hastalarında metabolik parametrelerin (MTV ve TLG) prognostik değeri araştırılmış, tedavi öncesi ve ortası MTV değerlerinin lokal nüks riskini tahmin edebildiği gösterilmiştir. MTV'nin yüksek riskli lezyonların ayırt edilmesi ve adaptif RT seçeneklerinin geliştirilmesine yardımcı olabileceği bildirilmektedir (43). Yakın tarihli çalışmalarda yüksek ve düşük riskli lezyonlarda dozun artırılıp azaltılarak bireysel doz uygulamasının yapılabileceğini tartışılmaktadır (44,45).

Radyofrekans Ablasyon Sonrasında Değerlendirme

Radyofrekans ablasyon (RFA) rezeksiyon yapılamayan, 4 cm'den küçük periferik yerleşimli primer veya metastatik pulmoner tümörlerde lokal kontrol amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Ablasyon sonrasında lezyonun iç kesiminde koagülasyon nekrozu ve konjesyon, dış kesiminde enflamatuvar yanıt meydana gelir. Bu durum primer lezyon boyutlarında artışa neden olur, BT'de lezyon büyümüş olarak görülür. FDG PET/BT'de ise komplet ablasyondan 7 gün sonra lezyonun metabolik aktivitesinin kaybolduğu gözlenir. Erken dönemde tedavi başarısının değerlendirilmesi açısından değerlidir. RFA'dan sonra 2 yıl içinde %24-30 hastada lokal nüks görülür. Nüks hastalığın saptanmasında FDG PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü, BT'den yüksektir. Ancak ablasyon alanında enfeksiyon ve apse oluşumunun PET'de yanlış pozitif bulgulara neden olabileceği akıldan bulundurulmalıdır (46).

Tedavi Sonrasında Takip

Tedavi sonrası takip için hazırlanan kılavuzlarda asemptomatik akciğer kanserli hastaların erken ve uzun dönem takibinde FDG PET/BT'nin rutin kullanımı henüz önerilmemektedir. Ancak kurtarma tedavisine aday olan, BT bulgularının tanısız olmadığı, hastalık nüksü veya ikinci bir primer malignite açısından şüpheli hastalarda yapılması tavsiye edilmektedir. Küratif tedaviler sonrası takipler kurtarılabilir nükslerin erken

tanınması ve tedavi seçeneklerinin doğru kullanılması açısından önemlidir. Çoğu semptomatik ya da nüks şüphesi olan hastaların yer aldığı çalışmalarda PET/BT'nin tanısız performansının yüksek olduğu gösterilmiştir (12). Ayrıca asemptomatik KHDAK'lı hastaların izleminde FDG PET/BT'nin eklenmesinin nükslerin erken tespitini kolaylaştırabileceği gösterilmiştir. On üç çalışma ve 1.035 hastanın değerlendirildiği bir metaanalizde, konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında FDG PET/BT'nin nüks hastalık tespitindeki performans, duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek (%90) olduğu bildirilmiştir. Klinik veya görüntüleme ile nüks şüphesi olan /olmayan hastaların değerlendirildiği bu çalışmada PET %30-88 hastada tedavi yönetiminde değişikliğe (küratif amaçlı cerrahi tedavi veya bakım tedavisi) neden olmuştur. Klinik veya görüntülemede nüks şüphesi olan hastaların ¼'ünde nüks veya metastazı ekarte ettiği, klinik veya görüntüleme ile nüks şüphesi olmayan grupta ise hastaların %17-48'inde rezidüel hastalık veya metastazı tanımlayabildiği gösterilmiştir (46).

Sonuç

Akciğer kanserlerinde PET/BT'nin başlangıç evrelemesine dahil edilmesi tedavi planlamasının doğruluğunu artırmış ve önemli bir hasta grubunda tedavi yönetimini değiştirmiştir. Akciğer kanserinde tedavi sonrası erken ve geç dönemde metabolik görüntülemenin faydası ve rutin kullanımı halen tanımlanma aşamasındadır. Klinik çalışmalarda tedavi sonrası BT tabanlı RECIST kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak PET tabanlı yanıt değerlendirme yöntemleri bu hasta grubunda daha doğru ve uygun bir yöntem olabilir. PET sonuçları ve kantitatif PET parametreleri prognostik bilgi sağlayabilir. Literatürde hastaların tedavi sonrası değerlendirme ve takiplerinde FDG PET/BT'nin kullanımı için öneriler bulunmakla birlikte güncel kılavuzlarda PET endikasyonları nüks şüphesi ve şüpheli BT bulgusu olan hastalarla sınırlıdır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7-30.
2. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. J Natl Compr Canc Netw 2021;19:254-266.
3. Kalemkerian GP, Loo BW, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Small Cell Lung Cancer, Version 2.2018. J Natl Compr Canc Netw 2018;16:1171-1182.

4. Heineman DJ, Daniels JM, Schreurs WH. Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9:599-609.
5. Yılmaz Ü. Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları. *Nucl Med Semin* 2018;4:32-38.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Non-small cell lung cancer, version 4.2021. www.nccn.org/guidelines
7. Mirili C, Guney IB, Paydas S, et al. Prognostic significance of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and correlation with PET-CT metabolic parameters in small cell lung cancer (SCLC). *Int J Clin Oncol* 2019;24:168-178.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Small cell lung cancer, version 3.2021. www.nccn.org/guidelines
9. Treglia G, Castaldi P, Rindi G, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine* 2012;42:80-87.
10. Selçuk NA, Demirci E, Kabasakal L, et al. Nöroendokrin Tümörlerde Ga-68 DOTA Bağlı Somatostatin Reseptör Hedefli Peptitler ile PET/BT Uygulama Kılavuzu. *Nucl Med Semin* 2020;6:397-405.
11. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER cancer statistics review, 1975–2012, lung cancer. National Cancer Institute website. seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2012/.
12. Sheikhbahaei S, Verde F, Hales RK, Rowe SP, Solnes LB. Imaging in Therapy Response Assessment and Surveillance of Lung Cancer: Evidenced-based Review With Focus on the Utility of 18F-FDG PET/CT. *Clin Lung Cancer* 2020;21:485-497.
13. Turgeon GA, Irvani A, Akhurst T, et al. What 18F-FDG PET Response-Assessment Method Best Predicts Survival After Curative-Intent Chemoradiation in Non-Small Cell Lung Cancer: EORTC, PERCIST, Peter Mac Criteria, or Deauville Criteria? *J Nucl Med* 2019;60:328-334.
14. Mielgo-Rubio X, Uribealrea EA, Cortés LQ, Moyano MS. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: Update and new insights. *J Clin Transl Res* 2021;7:1-21.
15. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:1929-1939.
16. Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, et al. Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent Small Cell Lung Cancer: Results From the CheckMate 032 Randomized Cohort. *J Thorac Oncol* 2020;15:426-435.
17. Evangelista L, Sepulcri M, Pasello G. PET/CT and the Response to Immunotherapy in Lung Cancer. *Curr Radiopharm* 2020;13:177-184.
18. Beer L, Hochmair M, Prosch H. Pitfalls in the radiological response assessment of immunotherapy. *Memo* 2018;11:138-143.
19. Decazes P, Bohn P. Immunotherapy by Immune Checkpoint Inhibitors and Nuclear Medicine Imaging: Current and Future Applications. *Cancers (Basel)* 2020;12:371.
20. Kwak JJ, Tirumani SH, Van den Abbeele AD, Koo PJ, Jacene HA. Cancer immunotherapy: imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events. *Radiographics* 2015;35:424-437.
21. Westeel V, Choma D, Clément F, et al. Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1185-1190.
22. Dane B, Grechushkin V, Plank A, Moore W, Bilfinger T. PET/CT vs. non-contrast CT alone for surveillance 1-year post lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2013;3:408-416.
23. Cho S, Lee EB. A follow-up of integrated positron emission tomography/computed tomography after curative resection of non-small-cell lung cancer in asymptomatic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1447-1451.
24. Choi SH, Kim YT, Kim SK, et al. Positron emission tomography-computed tomography for postoperative surveillance in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1826-1832; discussion 1832.
25. Toba H, Kawakita N, Takashima M, et al. Diagnosis of recurrence and follow-up using FDG-PET/CT for postoperative non-small-cell lung cancer patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021;69:311-317.
26. Garg G, Benchekroun MT, Abraham T. FDG-PET/CT in the Postoperative Period: Utility, Expected Findings, Complications, and Pitfalls. *Semin Nucl Med* 2017;47:579-594.
27. William WN Jr, Pataer A, Kalhor N, et al. Computed tomography RECIST assessment of histopathologic response and prediction of survival in patients with resectable non-small-cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2013;8:222-228.
28. Sheikhbahaei S, Mena E, Yanamadala A, et al. The Value of FDG PET/CT in Treatment Response Assessment, Follow-Up, and Surveillance of Lung Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208:420-433.
29. Palmero R, Vilariño N, Navarro-Martín A, Nadal E. Induction treatment in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10:539-554.
30. Chung JH, Kang SY, Wu HG, et al. Risk stratification of symptomatic brain metastases by clinical and FDG PET parameters for selective use of prophylactic cranial irradiation in patients with extensive disease of small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2020;143:81-87.
31. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999;17:2092-2099.

32. Özmen Ö. Torasik Tümörlerde Nükleer Tıp Uygulamaları. Yılmaz Ü. Editör.Torasik Tümörler. Göğüs Hastalıkları Kitabı, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi-22 Yayın Tarihi 2019. p. J108-J128.ISBN numarası 978-605-89519-4-5 Yayın Evi: Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği
33. Christensen TN, Andersen PK, Langer SW, Fischer BMB. Prognostic Value of 18F-FDG-PET Parameters in Patients with Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Review of Current Literature. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:174.
34. Blum R, MacManus MP, Rischin D, Michael M, Ball D, Hicks RJ. Impact of positron emission tomography on the management of patients with small-cell lung cancer: preliminary experience. *Am J Clin Oncol* 2004;27:164-171.
35. 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.
36. Evangelista L, Cuppari L, Menis J, et al. 18F-FDG PET/CT in non-small-cell lung cancer patients: a potential predictive biomarker of response to immunotherapy. *Nucl Med Commun* 2019;40:802-807.
37. Kaira K, Higuchi T, Naruse I, et al. Metabolic activity by 18F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:56-66.
38. Tao X, Li N, Wu N, et al. The efficiency of 18F-FDG PET-CT for predicting the major pathologic response to the neoadjuvant PD-1 blockade in resectable non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:1209-1219.
39. Rossi G, Bauckneht M, Genova C, et al. Comparison Between 18F-FDG PET-Based and CT-Based Criteria in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab. *J Nucl Med* 2020;61:990-998.
40. Aide N, Hicks RJ, Le Tourneau C, Lheureux S, Fanti S, Lopci E. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy: Report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:238-250.
41. Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2014;9:834-842.
42. Hoopes DJ, Tann M, Fletcher JW, et al. FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;56:229-234.
43. Binkley MS, Koenig JL, Kashyap M, et al. Predicting per-lesion local recurrence in locally advanced non-small cell lung cancer following definitive radiation therapy using pre- and mid-treatment metabolic tumor volume. *Radiat Oncol* 2020;15:114.
44. Ohri N, Bodner WR, Halmos B, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose/Positron Emission Tomography Predicts Patterns of Failure After Definitive Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:372-380.
45. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper M, et al. Effect of Midtreatment PET/CT-Adapted Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017;3:1358-1365.
46. Higuchi M, Suzuki H, Gotoh M. Role of PET/Computed Tomography in Radiofrequency Ablation for Malignant Pulmonary Tumors. *PET Clin* 2016;11:47-55.
47. He YQ, Gong HL, Deng YF, Li WM. Diagnostic efficacy of PET and PET/CT for recurrent lung cancer: a meta-analysis. *Acta Radiol* 2014;55:309-317.



Meme Kanserinde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT

PET/CT Imaging for Evaluation of Treatment Response in Breast Cancer

© Gül Nihal Nursal

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nükleer Tıp Bölümü, Adana, Türkiye

Öz

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan hastalıktır. Tedavisi genel olarak cerrahi, neoadjuvan/adjuvan kemoterapi, radyoterapi, endokrin tedaviler ve hedef tedavileri içerir. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografide (PET/BT) radyofarmasötik tutulum parametreleri içinde en sık kullanılanlar maksimum standartlaştırılmış tutulum değeri (SUV_{max}) ve ΔSUV_{max} 'dir. Meme kanserinde, tümör metabolik aktivitesindeki değişikliklerin, özellikle neoadjuvan tedavide olmak üzere, tedavi etkinliğinin erken göstergesi olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Metastatik meme kanserinde tümör yanıtının semikantitatif değerlendirilmesinde Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri ve Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu kriterleri kullanılmaktadır. Meme kanserinde F-18 florodeoksiglikozun yanı sıra tümör metabolizmasını farklı yönlerden değerlendiren çeşitli radyofarmasötikler de kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, PET/BT, tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Abstract

Breast cancer is a major disease with high morbidity and mortality in women worldwide. Mainly; surgery, neoadjuvant/adjuvant chemotherapy, radiotherapy, endocrin therapy and targeted therapy are the treatment modalities used. Maximum standardized uptake value (SUV_{max}) and ΔSUV_{max} are the most used radiopharmaceutical uptake parameters for tumor imaging with positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT). Changes in tumor metabolic activity have been shown with numerous studies to be an early indicator of treatment effectiveness, mainly in the neoadjuvant setting, for breast cancer. PET Response Criteria in Solid Tumors and European Organization for Research and Treatment of Cancer criteria are used for semiquantitative evaluation of tumor response in metastatic setting. Besides the F-18 fludeoxyglucose, various radiopharmaceuticals are utilized for tumor metabolism with different aspects.

Keywords: Breast cancer, PET/CT, treatment response evaluation

Giriş

Meme kanseri 2020 global kanser istatistiklerine göre dünyada kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanser türüdür. İnsidansı hemen tüm ülkeler ve yaş gruplarında artış göstermektedir. Memede sınırlı olduğunda 5 yıllık sağkalım %99 iken, uzak metastaz varlığında %26 civarına düşmektedir. Artan insidansa rağmen erken tanı ve güncel tedavi stratejileri mortalite oranlarında düşüşe neden olmuştur. Meme kanseri tanısı konan kadınların yaklaşık %5-7'si tanı anında metastatik hastalığa sahip olup, metastatik olmayan erken evre

hastaların da yaklaşık %30'unda ilerleyen zamanda metastaz gelişmektedir (1,2). Meme kanseri çeşitli biyolojik alt tiplerin tanımlandığı heterojen bir hastalıktır. Bunlardan üçü majör alt tip olarak tanımlanmıştır:

1. Luminal meme kanseri [östrojen reseptör (ER) pozitif ve/veya progesteron reseptör (PR) pozitif, insan epidermal büyüme faktör reseptörü-2 (HER2) negatif]
2. HER2 pozitif meme kanseri
3. Üçlü negatif meme kanseri (ER negatif/PR negatif/HER2 negatif)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Gül Nihal Nursal, Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nükleer Tıp Bölümü, Adana, Türkiye

E-posta: gnnursal@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5302-4386

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

HER2 pozitif ve üçlü negatif tümörler genellikle luminal meme kanserine göre daha agresif seyirlidir (3).

Meme kanserinde tedavi stratejileri histolojik tip, tümör derecesi, hastalığın evresi ve klinik faktörlere göre değişkenlik gösterir. Tedavi genel olarak cerrahi, neoadjuvan/adjuvan kemoterapi, radyoterapi, endokrin tedaviler ve hedef tedavileri içerir.

Tümör glikolitik metabolizmasının pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ile görüntülenmesinde klinik pratikte en sık kullanılan moleküler görüntüleme ajanı F-18 florodeoksiglukozdur (FDG). F-18 FDG PET/BT'nin meme kanserli hastaların yönetimindeki rolü giderek gelişmektedir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network*) kılavuzlarına göre FDG PET/BT, lokal ileri ve enflamatuvar meme kanserleri ile rekürren ve/veya metastatik meme kanserlerinde optimal sistemik evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilir (4).

Evre 2-3 meme kanseri hastalarının büyük kısmının tedavisinde neoadjuvan kemoterapi (NAK) uygulanmaktadır. NAK pek çok hastanın meme koruyucu cerrahiye gitmesini ve primer inoperabl hastalığın ameliyat şansının artmasını sağlarken, aynı zamanda kemoterapinin etkinliği konusunda da bilgi verir. NAK yanıtının erken değerlendirilmesi, etkin olmayan kemoterapinin neden olacağı toksisiteyi azaltarak ve tedavinin değiştirilmesini sağlayarak yardımcı olmaktadır. Pek çok çalışma NAK'ye erken yanıtın değerlendirilmesinde FDG PET/BT'nin etkinliğine işaret etse de henüz rutin klinik uygulamaya girmemiştir (5,6,7,8,9,10). Metastatik hastalık durumunda da erken tedavi yanıtının değerlendirilmesi en etkili ilaçların kullanımı ve etkin olmayan kemoterapinin durdurulması açısından önemlidir. Metabolik aktivitedeki değişiklikler genellikle tümör boyutundaki değişikliklerden önce gerçekleşir. Meme kanserli metastatik hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de FDG PET/BT'nin yüksek etkinliği pek çok çalışmada bildirilmiştir. Geleneksel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında FDG PET/BT'nin özellikle kemik lezyonlarına yanıtın değerlendirilmesinde doğruluğunun daha iyi olduğu gösterilmiştir (11,12,13,14,15).

Bu derlemede genel olarak PET/BT ve kullanılan parametreler, erken evre, lokal ileri ve metastatik meme kanserinde tedavi yanıtını ve prognozu öngörmede F-18 FDG PET/BT'nin yeri ve kısaca FDG dışında PET/BT'de kullanılan radyofarmasötiklerden söz edilecektir.

PET/BT Görüntüleme Yöntemi

PET/BT görüntüleme FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan 60 dakika sonra başlar; PET ve BT verilerinin ayrı ayrı toplanmasının ardından füzyon görüntüleri elde edilir. Özel durumlar dışında vücut, kafa tabanından uyluk ortasına kadar görüntülenir. PET/BT'nin BT bileşeni kontrastlı tam doz tanısal BT olarak uygulanabileceği gibi genellikle kontrastsız düşük doz BT şeklinde uygulanır. Gerekli durumlarda ek olarak segmental görüntüler alınabilir (5).

PET'in en büyük avantajı görsel değerlendirmenin yanında radyofarmasötik tutulumunu kantifiye de edebilmesidir. Radyofarmasötik tutulumunun ölçümünde en sık kullanılan parametre standartlaştırılmış tutulum değeridir (*standardized uptake value* - SUV). Bu değer enjekte edilen aktivite miktarı ve hastanın vücut ağırlığına göre aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$SUV = \frac{\text{ilgi alanı içindeki radyoaktivite konsantrasyonu (kBq/mL)}}{[\text{enjekte edilen radyoaktivite konsantrasyonu (kBq)/vücut ağırlığı (g)}]}$$

SUV tanımlaması için farklı yöntemler kullanılabilir. Bunlar maksimum SUV (SUV_{maks}) (lezyon çevresi ilgi alanı içindeki en yüksek aktiviteli vokselin değeri), SUV_{pik} (SUV_{maks} vokselinin çevresindeki 1 cm³ küresel alanda ölçülen ortalama voksel aktivite değeri) ve SUV_{ort} (tümör volümü içindeki ortalama voksel aktivite değeri) olarak sayılabilir. Tedavi yanıtı belirlemedeki etkinliği pek çok çalışmada araştırılan SUV_{maks} değeri klinik pratikte en sık kullanılan parametredir. Hacim ve FDG yoğunluğunu birlikte kullanan bazı parametreler de tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilir. Metabolik aktif tümör hacmi (MATV), FDG tutulumu olan tümör hacmi olarak tanımlanmıştır. Total lezyon glikolizi (TLG) MATV'nin SUV_{ort} ile çarpımından elde edilir (16,17,18). Son zamanlarda entropi ve heterojenite gibi doku özellikleri meme kanseri değerlendirme çalışmalarında araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda SUV_{maks} 'in öngörü değeri TLG'ye üstün bulunurken, özellikle üçlü negatif meme kanseri ile lenf nodu ve karaciğer metastazı olan hastalarda tedavi yanıtı ve genel sağkalım için TLG daha etkin bulunmuştur. Ancak tedavi yanıtının değerlendirilmesinde etkinliklerinin net olarak belirlenebilmesi için daha geniş serilerde araştırmalar gerekli görünmektedir (5,19,20).

SUV ölçümleri kan glikoz düzeyi, radyofarmasötüğün tutulum süresi, enjeksiyon kalitesi, vücut kitle indeksi gibi biyolojik faktörler; PET/BT cihazları arasındaki değişkenlik, kalibrasyon hataları, kontrast madde kullanımı, görüntü rekonstrüksiyon ve atenüasyon

düzeltilme teknikleri, ilgi alanı boyutları (*region of interest* - ROI), gözlemciler arası değişkenlikler, PET/BT görüntülerinin piksel boyutu ve parsiyel volüm efekti gibi teknik ve fiziksel pek çok faktörden etkilenmektedir (18).

Avrupa Nükleer Tıp Derneği (*European Association of Nuclear Medicine* - EANM) (21) ve Nükleer Tıp Topluluğu (SNM) (22) standardizasyon kılavuzları nükleer tıp çalışanlarına yol göstermektedir. EANM kılavuzu kan glikoz düzeylerinin klinik çalışmalarda 200 mg/dL ve araştırma çalışmalarında 150 mg/dL'nin altında olmasını önermektedir. FDG enjeksiyonu öncesi en az 4 saatlik açlık ve ardından görüntüleme için 60 dk'lık bekleme süresi önerilir. Aynı hastada tekrarlanan FDG PET/BT çalışması için aynı bekleme süresinin ± 10 dk uygulanması önemlidir. Benzer şekilde aynı hastada yapılan çoklu FDG PET/BT çalışmalarında veri toplama ve işleme ayarları eşit olmalıdır (21). FDG enjeksiyonu sonrası görüntüleme için geçmesi gereken optimal süre her ne kadar literatürde kesin olarak tanımlanmasa da 60 dk tutulum süresi kolaylık ve standardizasyon açısından hemen her klinikte kabul görmüştür (22). Bazal görüntülemedeki bekleme süresi ile tedavi yanıtı için görüntülemedeki bekleme sürelerinin aynı olmasına mutlaka dikkat edilmelidir. Bazı araştırmacılar SUV değerleri için kullanılabilir zaman düzeltme yöntemleri geliştirmişlerdir. Yanıt değerlendirmelerinde rezidü tümörün küçük olması durumunda (parsiyel hacim etkisi) SUV değerlerinin olduğundan küçük ölçülme riski söz konusudur. Son kemoterapi üzerinden geçen süre de tedavi yanıtı değerlendirmesini etkileyen faktörlerdendir (23,24).

Çeşitli çalışma grupları tedavi yanıtının değerlendirilmesinde SUV ölçümlerine dayanan spesifik PET kriterleri önermiştir. Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu'nun önerdiği Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Kurumu (*European Organization for Research and Treatment of Cancer* - EORTC) kriterleri (25) ile Wahl ve ark.'nın (16) önerdiği Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri (PET Response Criteria in Solid Tumors - PERCIST) en sık kullanılan kriterlerdir. Tedavi yanıtı tam metabolik yanıt, parsiyel metabolik yanıt, stabil metabolik hastalık ve progresif metabolik hastalık şeklinde kategorize edilmiştir. Her ikisinde de tedavi yanıtına temel olan, bazal ve tedavi sonrası takip görüntülerinde SUV ölçümlerinin değişimlerinin değerlendirilmesidir. Vücut ağırlığının SUV üzerindeki etkisini azaltmak amacıyla EORTC kriterlerinde SUV_{bsa} (vücut yüzey alanına normalize edilmiş SUV) kullanılırken, PERCIST kriterlerinde SUL (yağsız vücut kitlesine normalize edilmiş SUV) kullanılmaktadır (16,25,26).

Meme Kanseri Hastalarında Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan tedavi, asıl olarak hedef ajanlarla kemoterapi, özellikle HER2 pozitif meme kanseri ve üçlü negatif meme kanserinde hastalık operabl olsa bile büyük ölçüde kabul görmüş standart bir yaklaşımdır. Primer endokrin tedavi, cerrahi için kontrendikasyonu olan östrojen reseptör pozitif hastalarda veya meme koruma için "downstaging" istenen endokrin yanıtı meme kanseri hastalarında kullanılır. Patolojik tam yanıt (pTY) sağlanan hastalarda tam yanıt sağlanamayan hastalara göre hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımın daha iyi olması yanıtsız hastalarda ek tedavilerin kullanılmasını gerektirmiştir (27). Non-operabl lokal ileri ve enflamatuvar meme kanserinde ilk tedavi basamağı NAK olup ayrıca operabl fakat büyük tümörlerde de genellikle kullanılır. NAK pek çok hastanın meme koruyucu cerrahiye gitmesini, primer inoperabl hastalığın ameliyat şansının artmasını ve hem meme hem de aksillada ameliyatın genişliğinin azalmasını sağlarken, aynı zamanda kemoterapinin etkinliği konusunda da bilgi verir. HER2 pozitif meme kanseri ve üçlü negatif meme kanseri hastalarının yaklaşık %40'ında başlangıçta öngörülen mastektomi gereksinimini meme koruyucu cerrahiye çevirir (27,28). NAK yanıtının erken değerlendirilmesi, etkin olmayan kemoterapinin neden olacağı toksisiteyi azaltarak ve tedavinin değiştirilmesini sağlayarak yardımcı olmaktadır. Meme kanserinde tümör glikoz metabolizmasındaki erken değişiklikler ilk olarak Wahl ve ark. (16) tarafından 1993'te, kemoterapi ve endokrin tedavi kombinasyonuna yanıt veren tümörlerin metabolik aktivitelerindeki erken azalmanın tanımlanmasıyla ortaya konmuştur (29). Sonrasında pek çok çalışma NAK'ye erken yanıtın değerlendirilmesinde FDG PET/BT'nin etkinliğine işaret etmiştir (4,6,7,8,9,10). Bununla birlikte meme kanserinde interim PET/BT lenfoma gibi diğer benzer hastalıklarla karşılaştırıldığında yanıt adaptif tedavinin sonuçları hakkında henüz kısıtlı veri olması nedeniyle yeterince yaygınlık kazanmamıştır.

Neoadjuvan Kemoterapiye Yanıtın Erken Öngörüsünde FDG PET/BT

FDG PET/BT'nin rezidüel hastalığı erken saptama potansiyeli çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (4,5,6,7,8). Toplam 3.565 hastanın değerlendirildiği 4 meta-analiz çalışmasında PET'in duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %80-84 ve %66-79 bulunmuştur (5). Genel olarak bu meta-analizlerde, çalışılan popülasyonların farklılığı, PET değerlendirmenin zamanı (1,2 ya da 3. kemoterapi kürü

sonrası), SUV ölçümü yapılan bölgelerin farklılığı (sadece primer tümör bölgesi ve/veya aksiller lenf nodlarının dahil edilmesi), patolojik yanıt kriterlerindeki farklılıklar ve seçilen sayısal parametrelerin (SUV_{maks} , SUV_{ort} , tümör kan akımı, MATV, TLG) farklılığı gibi değerlendirilen çalışmalar arasında standart olmayan ancak önemli faktörler vurgulanmıştır.

Tedavi yanıtını değerlendiren pek çok çalışmada PET/BT görüntülerinden elde edilen sayısal parametre olarak tedavi sırasında SUV_{maks} 'daki azalma (ΔSUV_{maks}) kullanılmış ve çalışma gruplarının büyük kısmı, metabolik yanıt olanları yanıtsız olanlardan ayıran ve patolojik yanıtı öngören ΔSUV_{maks} için optimal bir eşik değeri tanımlamışlardır. Ancak bu eşik değerlerin çalışmadan çalışmaya belirgin değişiklik göstermesi klinik pratiğe uyarlanmasını güçleştirmektedir. On dokuz çalışmayı ve yaklaşık 900 hastayı içeren bir meta-analizde en iyi ΔSUV_{maks} eşik değerinin %55 ve %65 arasında olduğu bildirilmiştir (9).

İyi patolojik yanıtın ne olduğunun tanımlanması kimi çalışmalarda %50'nin üzerindeki tümör regresyonu olarak kabul edilirken (6), kimi çalışmalarda hiç rezidüel tümör hücresi kalmaması tatmin edici patolojik yanıt olarak değerlendirilmiştir (30). Uluslararası bir çalışma grubu patolojik tümör yanıtı (pTY) tanımlamasını, meme ve bölgesel lenf nodlarında rezidü insitu karsinom olsun olmasın rezidü invaziv karsinom olmaması şeklinde açıklamıştır (31).

İnterim PET'in zamanlaması da çalışmalarda farklılık göstermektedir. Az sayıda çalışmada interim PET/BT çoklu zamanlarda gerçekleştirilmiş, büyük kısmı ise 1-4 kür arasında yapılmıştır. Birkaç meta-analizde 1 veya 2 kür sonrası yapılan erken yanıt görüntülemenin 3 veya 4 kür sonrası yapılamasına göre doğruluğunun daha yüksek olduğu (%76'ya karşı %65) gösterilmiştir (9,32). NAK sırasında ΔSUV_{maks} değerleri kullanılan kemoterapi ajanlarına da bağlı olup, ΔSUV_{maks} eşik değerleri için bu faktör de göz önünde bulundurulmalıdır (33).

Meme kanseri, farklı kemoterapi yanıtı, rölaps riski, tedavi seçenekleri ve prognoza sahip farklı tümör grupları içerir. Meme kanseri fenotipleri arasında agresif alt tiplerde, özellikle üçlü-negatif meme kanserinde belirgin yüksek olmak üzere, FDG tutulumu değişiklik göstermektedir (34,35). NAK sırasında FDG tutulumundaki azalma da meme kanseri alt tipleri açısından farklılık gösterir (36).

Bazal PET/BT çalışmasında genellikle yüksek FDG tutulumu gösteren üçlü-negatif meme kanserinde FDG PET/BT'nin tedavi yanıtını öngörmedeki etkinliği pek

çok çalışma ile değerlendirilmiştir (19,36,37,38,39,40, 41,42,43,44). 1-3 kemoterapi kürü sonrası elde edilen ΔSUV_{maks} değerinin pTY'nin yanı sıra hastalısız sağkalımı öngörebileceği, uygulanan kemoterapi rejimlerine göre optimal ΔSUV_{maks} eşik değerlerinin %65-50 arasında farklılık gösterebileceği ve 1. kemoterapi siklusu sonunda tümör kan akımındaki sayısal değişikliklerin de hastanın tedavi yanıtı ve sağkalımı üzerine öngörü değerinin yüksek olduğu bu çalışmalarda ortaya konmuştur.

HER2 pozitif meme kanserinde NAK rejimine monoklonal antikor tedavileri de eklenir. Hedef tedaviler (anti-HER2) FDG tutulumunda hızla düşüşe neden olmaktadır. HER2 pozitif hasta grubunda pTY oranının erken öngörüsünde birkaç çalışmada PET/BT'nin doğruluğu düşük saptansa da (39,40) çoğunda olumlu sonuçlar alınmıştır (36,45,46,47). HER2 pozitif hastalarda ikinci kürden sonra saptanan düşük FDG tutulumunun ($SUV_{maks} < 3$) pTY için en iyi gösterge olduğu (45) ve ilk kürden sonra SUV değerinde %60'dan fazla düşüşün yanıtsız HER2 pozitif hastalarda en yüksek negatif öngörü değerine sahip olduğu bildirilmiştir.

Luminal (ER-pozitif/HER2 negatif) meme kanseri düşük metabolik aktivite göstermesi ve nadiren pTY'ye ulaşması ile karakterizedir. ER-pozitif tümörlerde kemosenitivite değişken ve çoğunlukla kısıtlı olup, özellikle luminal A alt tipinde olmak üzere pTY'ye nadiren ulaşılır. Bazal çalışmada metabolik aktivitesi düşük tümörlerde 5 yıllık sağkalım %100 olarak bildirilirken, ikinci kür kemoterapi sonrası $\Delta SUV_{maks} < \%12$ saptanan hastalarda hastalısız sağkalımın belirgin azaldığı bildirilmiştir (35,36,48,49). Luminal tümörlerde düşük FDG tutulumu ve kemoterapi altında ΔSUV_{maks} 'ın düşük olması nedeniyle FDG tutulumu yanı sıra metabolik hacim ölçümü içeren PET/BT parametrelerinin de kullanılması önerilmektedir (49).

Metastatik Meme Kanserinde (MMK) Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde FDG PET/BT

Metastatik meme kanserinde çeşitli kemoterapi ajanları, hedef endokrin ve anti-HER2 tedavileri kullanılmaktadır. Özellikle kontrastlı BT'nin kullanıldığı anatomik görüntülemenin standardizasyonu için Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - RECIST) tanımlanmıştır (50,51). Tümör boyutlarındaki anatomik değişimin saptanması için birkaç tedavi siklusu geçmesi gerekliliği ve özellikle kemik metastazlarında duyarlılığın düşük olması RECIST kriterlerinin kullanımını

kısıtlamaktadır (52). Daha sonraki revizyonlarda RECIST kriterlerine FDG PET dahil edilmiştir.

Literatürde MMK'nin sistemik tedavi yanıtı değerlendirmesinde FDG PET ve FDG PET/BT'nin kullanıldığı pek çok yayın bulunmaktadır. Tedavi sırasında/sonrasında SUV değerlerinin değişimine dayanan kantitatif analizlerin tedaviye yanıtı öngördüğü, MMK hastalarında 1 kür kemoterapi sonrası SUV değerlerindeki belirgin düşüşlerin tedavi sonundaki yanıtı gösterebileceği bildirilmiştir (53,54). Bir çalışmada ise 3 kür kemoterapi sonrası SUV değerinde $>45\%$ azalmanın sadece tedavi yanıtını değil, genel sağkalımı da öngördüğü gösterilmiştir (55). HER2 pozitif olan ve anti-HER2 hedef tedavi uygulanan MMK hasta grubunda yapılan bir çalışmada tedavinin başlamasından 1 hafta sonraki SUV değerinde $<25\%$ azalmanın tedavi yanıtı için negatif öngörü değerinin 91% olduğu saptanmış, ayrıca ilk hafta sonunda yeterli yanıt vermeyen hastaların yanıt verenlere oranla daha kısa sürede hastalık progresyonu gösterdiği bildirilmiştir (56).

Hormon reseptör pozitif MMK'de tümör metabolik aktivitesinde erken değişikliklerin kullanımı antihormonal tedavi alanlarda zorluk yaratabilir. Bazı çalışmalarda antihormonal tedavinin ilk 1-2. haftasında gözlenen FDG tutulumunda artış metabolik alevlenme olarak tanımlanmış ve bu fenomen tamoksifenin başlangıçtaki agonist etkisine bağlanmıştır. Metabolik alevlenme fenomeninin pozitif tedavi yanıtı için bir gösterge olduğu bildirilmiştir (57,58,59).

İlk olarak 2009 yılında tanımlanan PERCIST kriterleri (16) ve daha az oranda EORTC kriterleri (25) tümör yanıtının semikantitatif değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Yine de PET/BT'nin tedavi yanıtı değerlendirme kriterlerinde tam bir konsensus sağlanamamış olması kısıtlayıcı faktör olarak görülmektedir. MMK'li hastalarda yapılan bir çalışmada PERCIST kriterlerinin RECIST'e göre sağkalım öngörüsünde daha üstün olduğu bildirilmiştir (53). Tedavi yanıtı için analiz edilen metastatik lezyon sayısının değerlendirildiği bir çalışmada PERCIST kriterleri ile tek lezyon ve 5 lezyona dayanan karşılaştırmada iki grup arasında belirgin farklılık saptanmamıştır (60). MMK'de PERCIST kriterlerinin uygulanabilirliği ve yararının değerlendirildiği yakın zamanlı bir çalışmada PERCIST'te kullanılan takip en düşük SUL_{pik} değerlerinin, progresyonu görsel değerlendirmeden daha iyi tespit ettiği ve uygulanan kriterlerin özellikle etkin olmayan tedavinin erken sonlandırılması ve klinik kararda etkili olduğunu bildirmişlerdir (61). FDG PET/BT ile tedavi yanıtında karşılaşılabilen majör ve dominant klonun regrese olduğu ancak minör dirençli klonun progrese olduğu "mikst yanıt" durumunun saptanması ve klinik tedavi

seçeneklerinin uyarlanması hastalık yönetimine katkı sağlamaktadır (15).

MMK'de sıklıkla rastlanan kemik metastazlarında tedavi yanıtının değerlendirilmesinde FDG PET/BT'nin etkinliği çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır (62,63,64,65,66). Çoğu osteolitik ve mikst paternli kemik metastazları ile bir kısım osteoblastik kemik metastazlarında FDG tutulumu gözlenmektedir. FDG tutulumu göstermeyen pür osteoblastik lezyonlar hibrit PET/BT sistemlerinde saptanabilmektedir. MMK kemik metastazlarında tedavi sonrasında FDG tutulumunda değişiklik saptanmayan hastalarda, metabolik yanıt gösterenlere oranla hastalık progresyonunun yaklaşık 2 kat arttığı bildirilmiştir (63). Kemik metastazlarında SUV'un $>8,5$ azalması tedavi sonrası uzun yanıt süresi için anlamlıdır. Ayrıca BT ile karşılaştırıldığında FDG PET/BT, kemik metastazlarına erken tedavi yanıtında prognostik değerlendirme için etkili bulunmuştur (64,65,66).

Meme Kanserinde Yeni Radyofarmasötikler

Meme kanserini proliferasyon, metastaz, hipoksi, reseptör varlığı, tümör antijen düzeyleri ve tedavi yanıtı gibi farklı yönlerden değerlendiren çeşitli yeni radyofarmasötikler geliştirilmektedir. F-18 florotimidin (F-18 FLT) tümör proliferasyonu ve metastazların kantifikasyonu yanı sıra tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de yarar sağlamaktadır. F-18 FLT PET/BT görüntülemesinde SUV değerleri ile standart proliferasyon belirtici olan Ki-67 arasında güçlü korelasyon bulunmasına karşın, F-18 FLT tutulumunun FDG'ye oranla zayıf olması F-18 FLT PET/BT'nin evreleme çalışmalarında kullanımını kısıtlamış, çalışmalar tedavi yanıtını öngörme ve değerlendirme üzerine odaklanmıştır (4,67,68). F-18 FLT PET/BT'de 1 kemoterapi kürü sonrası SUV_{maks} değerlerinde izlenen azalma tedavi yanıtını öngörmede anlamlı bulunmuştur (69,70).

Sentetik lösin amino asit analogu olan ve prostat kanserinde kullanılan F-18 flusiklovlin'in (FACBC) özellikle düşük FDG tutulumu gösteren invaziv lobular meme kanserinde yüksek tutulum gösterdiği ve lokal ileri meme kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrasında F-18 FACBC tutulumundaki değişimin pTY ile korele olduğu bir pilot çalışmada gösterilmiştir (71).

C-11 metihyonin tutulumu tümör proliferasyonunun indirekt göstergesi olup, lokal ileri ve metastatik meme kanserlerinde ilk kemoterapi küründen kısa süre sonra C-11 metihyonin PET/BT'de tutulumun azalması tedavi yanıtıyla ilişkili bulunmuştur (72). Benzer şekilde

tümör proliferasyonunu gösteren C-11 kolin de yeni tanı ve metastatik meme kanserlerinde tedavi yanıtı değerlendirmede çalışılmıştır. Ancak C-11'in oldukça kısa olan yarı ömrü genel kullanımlarını kısıtlamaktadır (73,74).

İlk olarak prostat kanseri evrelemesinde kullanılan ve bir tümör spesifik antijen olan Ga-68 PSMA düşük FDG tutulumu olan hastalarda tamamlayıcı radyofarmasötik olarak görülmektedir (75). Meme kanserinde Ga-68 PSMA'nın kullanımı Lu-177 PSMA tedavisi ve tedavi yanıtı değerlendirmesi açısından ümit verici olabilir.

O-15 işaretli su ile tümör kan akımı PET/BT çalışmalarında, NAK öncesi ve 2 ay sonrasında yapılan görüntülemelerde klinik yanıtsız hastalarda tümör kan akımının arttığı, klinik yanıt veren hastalarda ise azaldığı; ayrıca tedaviden 2 ay sonra yüksek tümör kan akımı gözlenen hastaların sağkalım oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (76,77). Dinamik FDG PET/BT ile tümör kan akımının değerlendirildiği bir çalışmada bir kür NAK sonrası aynı şekilde devam eden ya da artan tümör kan akımının daha düşük genel sağkalımla orantılı olduğu gösterilmiştir (78).

Hipoksi genel olmasa da malign tümörlerde sıklıkla gözlenir ve tedavi yanıtı ile progresyon açısından kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. F-18 floromizonidazol (FMISO) gibi hipoksi göstergesi olan ajanlar ile hipoksinin agresif tümör davranışı ve tedaviye yanıtındaki yeri araştırılmıştır (76,79,80).

Sonuç

Meme kanserinde tedavi yanıtını değerlendirmede görüntüleme büyük önem taşımaktadır. Kemik sintigrafisi gibi metabolik ve ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi anatomik görüntüleme yöntemlerinin çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada PET/BT yeni tanı ve metastatik meme kanserlerinde tedaviye yanıtın erken öngörüsünde güçlü bir araç olarak kabul edilmektedir. PET/BT'de kullanılan çeşitli radyofarmasötik tutulum parametreleri içinde klinik kullanımda en sık kullanılan SUV_{maks} ve tedavi yanıtında ΔSUV_{maks} 'dır.

Non-operabl lokal ileri ve enflamatuvar meme kanserinde ilk tedavi basamağı NAK'ye tedavi yanıtının erken değerlendirilmesi etkin olmayan tedavinin değiştirilmesini sağlayarak pek çok hastada meme koruyucu cerrahiye gidilmesini veya inoperabl hastalarda ameliyat şansının artmasını sağlar. Bu amaçla yapılan interim PET/BT çalışmalarında ΔSUV_{maks} için farklı eşik değerlerin tanımlanmış olması, meme kanserinin

farklı kemoterapi yanıtı, rölaps riski, tedavi seçenekleri ve prognoza sahip farklı tümör grupları içermesi gibi nedenlerle henüz tam olarak klinik uygulamaya yerleşmemekle birlikte 1-2 kür kemoterapi sonrası tedavi yanıtının öngörüsü ile hastalıklı ve genel sağ kalım öngörü değerinin yüksek olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir.

Metastatik meme kanserinde sistemik tedavi yanıtı değerlendirilmesinde 1-3 kür kemoterapi sonrası PET/BT'de SUV değerlerindeki azalmanın tedavi yanıtını ve genel sağkalımı öngörü değerinin yüksek olduğu, etkin olmayan tedavinin erken değişimi ile hastalık yönetimine katkı sağladığı bildirilmiştir. Tedavi sonrası tümör yanıtının PET/BT ile semikantitatif değerlendirilmesinde PERCIST ve daha az oranda EORTC kriterlerinin sağkalım öngörüsü ve etkin olmayan tedavinin sonlandırılmasında uygulanabilirliği pek çok çalışmada gösterilmiştir.

F-18 FDG dışında meme kanserini proliferasyon, metastaz, hipoksi, reseptör varlığı, tümör antijen düzeyleri gibi farklı yönlerden değerlendiren çeşitli yeni radyofarmasötikler de geliştirilmektedir. Meme kanserinde gerek F-18 FDG gerekse diğer radyofarmasötikler için PET/BT ile tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerin standardizasyonunu sağlayacak ileri çalışmalar gerekli görünmektedir.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, 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.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer 2018;103:356-387.
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol 2011;22:1736-1747.
4. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. Radiology 2017;285:358-375.
5. Groheux D. Role of Fludeoxyglucose in Breast Cancer: Treatment Response. PET Clin 2018;13:395-414.
6. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Clin Oncol 2006;24:5366-5372.

7. McDermott GM, Welch A, Staff RT, et al. Monitoring primary breast cancer throughout chemotherapy using FDG-PET. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:75-84.
8. Duch J, Fuster D, Muñoz M, et al. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1551-1557.
9. Wang Y, Zhang C, Liu J, Huang G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:357-369.
10. Sheikhbahaei S, Trahan TJ, Xiao J, et al. FDG-PET/CT and MRI for Evaluation of Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer: A Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. *Oncologist* 2016;21:931-939.
11. Couturier O, Jerusalem G, N'Guyen JM, Hustinx R. Sequential positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose for monitoring response to chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:6437-6443.
12. Huyge V, Garcia C, Alexiou J, et al. Heterogeneity of metabolic response to systemic therapy in metastatic breast cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:818-827.
13. Lee CI, Gold LS, Nelson HD, Chou R, Ramsey SD, Sullivan SD. Comparative effectiveness of imaging modalities to determine metastatic breast cancer treatment response. *Breast* 2015;24:3-11.
14. Al-Muqbel KM, Yaghan RJ. Effectiveness of 18F-FDG-PET/CT vs Bone Scintigraphy in Treatment Response Assessment of Bone Metastases in Breast Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3753.
15. Hildebrandt MG, Lauridsen JF, Vogsen M, et al. FDG-PET/CT for Response Monitoring in Metastatic Breast Cancer: Today, Tomorrow, and Beyond. *Cancers (Basel)* 2019;11:1190.
16. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):122S-150S.
17. Daisne JF, Sibomana M, Bol A, Doumont T, Lonneux M, Grégoire V. Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms. *Radiother Oncol* 2003;69:247-250.
18. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:310-320.
19. Groheux D, Majdoub M, Tixier F, et al. Do clinical, histological or immunohistochemical primary tumour characteristics translate into different (18)F-FDG PET/CT volumetric and heterogeneity features in stage II/III breast cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1682-1691.
20. Soussan M, Orhac F, Boubaya M, et al. Relationship between tumor heterogeneity measured on FDG-PET/CT and pathological prognostic factors in invasive breast cancer. *PLoS One* 2014;9:e94017.
21. 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.
22. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med* 2006;47:885-895.
23. Beaulieu S, Kinahan P, Tseng J, et al. SUV varies with time after injection in (18)F-FDG PET of breast cancer: characterization and method to adjust for time differences. *J Nucl Med* 2003;44:1044-1050.
24. Stahl AR, Heusner TA, Hartung V, et al. Time course of tumor SUV in 18F-FDG PET of breast cancer: presentation of a simple model using a single reference point for time corrections of tumor SUVs. *J Nucl Med* 2011;52:18-23.
25. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 1999;35:1773-1782.
26. Atasever T, Demirci E, Soydal Ç, et al. F-18 FDG PET/CT Onkolojik Uygulama Kılavuzu: Tedavi Yanıtının Belirlenmesi. *Nucl Med Semin* 2020;6:358-369.
27. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet* 2021;397:1750-1769.
28. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer Version 4. 2021. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
29. Avril S, Muzic RF Jr, Plecha D, Traughber BJ, Vinayak S, Avril N. 18F-FDG PET/CT for Monitoring of Treatment Response in Breast Cancer. *J Nucl Med* 2016;57(Suppl 1):34S-39S.
30. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM, et al. [18F] FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1915-1924.
31. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol* 2015;28:1185-1201.
32. Tian F, Shen G, Deng Y, Diao W, Jia Z. The accuracy of 18F-FDG PET/CT in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Eur Radiol* 2017;27:4786-4796.
33. Schneider-Kolsky ME, Hart S, Fox J, et al. The role of chemotherapeutic drugs in the evaluation of breast tumour response to chemotherapy using serial FDG-PET. *Breast Cancer Res* 2010;12:R37.
34. Basu S, Chen W, Tchou J, et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission

- tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer* 2008;112:995-1000.
35. Groheux D, Giacchetti S, Moretti JL, et al. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:426-435.
 36. Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Riedinger JM, et al. Changes in 18F-FDG tumor metabolism after a first course of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: influence of tumor subtypes. *Ann Oncol* 2012;23:2572-2577.
 37. Groheux D, Biard L, Giacchetti S, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT for the Early Evaluation of Response to Neoadjuvant Treatment in Triple-Negative Breast Cancer: Influence of the Chemotherapy Regimen. *J Nucl Med* 2016;57:536-543.
 38. Groheux D, Hindié E, Giacchetti S, et al. Triple-negative breast cancer: early assessment with 18F-FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy identifies patients who are unlikely to achieve a pathologic complete response and are at a high risk of early relapse. *J Nucl Med* 2012;53:249-254.
 39. Zucchini G, Quercia S, Zamagni C, et al. Potential utility of early metabolic response by 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in a selected group of breast cancer patients receiving preoperative chemotherapy. *Eur J Cancer* 2013;49:1539-1545.
 40. Koolen BB, Pengel KE, Wesseling J, et al. FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy may predict response in ER-positive/HER2-negative and triple negative, but not in HER2-positive breast cancer. *Breast* 2013;22:691-697.
 41. Koolen BB, Pengel KE, Wesseling J, et al. Sequential (18)F-FDG PET/CT for early prediction of complete pathological response in breast and axilla during neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:32-40.
 42. Groheux D, Hindié E, Giacchetti S, et al. Early assessment with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography can help predict the outcome of neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:1864-1871.
 43. Connolly RM, Leal JP, Goetz MP, et al. TBCRC 008: early change in 18F-FDG uptake on PET predicts response to preoperative systemic therapy in human epidermal growth factor receptor 2-negative primary operable breast cancer. *J Nucl Med* 2015;56:31-37.
 44. Humbert O, Riedinger JM, Charon-Barra C, et al. Identification of Biomarkers Including 18FDG-PET/CT for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:5460-5468.
 45. Groheux D, Giacchetti S, Hatt M, et al. HER2-overexpressing breast cancer: FDG uptake after two cycles of chemotherapy predicts the outcome of neoadjuvant treatment. *Br J Cancer* 2013;109:1157-1164.
 46. Humbert O, Cochet A, Riedinger JM, et al. HER2-positive breast cancer: ¹⁸F-FDG PET for early prediction of response to trastuzumab plus taxane-based neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1525-1533.
 47. Coudert B, Pierga JY, Mouret-Reynier MA, et al. Use of [(18)F]-FDG PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in patients with HER2-positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in [(18)F]-FDG PET-predicted non-responders (AVATAXHER): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1493-1502.
 48. Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Cochet A, et al. Prognostic relevance at 5 years of the early monitoring of neoadjuvant chemotherapy using (18)F-FDG PET in luminal HER2-negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:416-427.
 49. Groheux D, Sanna A, Majdoub M, et al. Baseline Tumor 18F-FDG Uptake and Modifications After 2 Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy Are Prognostic of Outcome in ER+/HER2- Breast Cancer. *J Nucl Med* 2015;56:824-831.
 50. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
 51. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer* 2016;62:132-137.
 52. 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;21:2604-2617.
 53. Gennari A, Donati S, Salvadori B, et al. Role of 2-[18F]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the early assessment of response to chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2000;1:156-161.
 54. Dose Schwarz J, Bader M, Jenicke L, Hemminger G, Jänicke F, Avril N. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46:1144-1150.
 55. Couturier O, Jerusalem G, N'Guyen JM, Hustinx R. Sequential positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose for monitoring response to chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:6437-6443.
 56. Lin NU, Guo H, Yap JT, et al. Phase II Study of Lapatinib in Combination With Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Clinical Outcomes and Predictive Value of Early [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging (TBCRC 003). *J Clin Oncol* 2015;33:2623-2631.
 57. Dehdashti F, Mortimer JE, Trinkaus K, et al. PET-based estradiol challenge as a predictive biomarker of response to endocrine therapy in women with estrogen-receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:509-517.
 58. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2797-2803.

59. Mortazavi-Jehanno N, Giraudet AL, Champion L, et al. Assessment of response to endocrine therapy using FDG PET/CT in metastatic breast cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:450-460.
60. Pinker K, Riedl CC, Ong L, et al. The Impact That Number of Analyzed Metastatic Breast Cancer Lesions Has on Response Assessment by 18F-FDG PET/CT Using PERCIST. *J Nucl Med* 2016;57:1102-1104.
61. Vogsen M, Bülow JL, Ljungström L, et al. FDG-PET/CT for Response Monitoring in Metastatic Breast Cancer: The Feasibility and Benefits of Applying PERCIST. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:723.
62. Stafford SE, Gralow JR, Schubert EK, et al. Use of serial FDG PET to measure the response of bone-dominant breast cancer to therapy. *Acad Radiol* 2002;9:913-921.
63. Specht JM, Tam SL, Kurland BF, et al. Serial 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) to monitor treatment of bone-dominant metastatic breast cancer predicts time to progression (TTP). *Breast Cancer Res Treat* 2007;105:87-94.
64. Du Y, Cullum I, Illidge TM, Ell PJ. Fusion of metabolic function and morphology: sequential [18F]fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography studies yield new insights into the natural history of bone metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3440-3447.
65. Tateishi U, Gamez C, Dawood S, Yeung HW, Cristofanilli M, Macapinlac HA. Bone metastases in patients with metastatic breast cancer: morphologic and metabolic monitoring of response to systemic therapy with integrated PET/CT. *Radiology* 2008;247:189-196.
66. Al-Muqbel KM, Yaghan RJ. Effectiveness of 18F-FDG-PET/CT vs Bone Scintigraphy in Treatment Response Assessment of Bone Metastases in Breast Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3753.
67. Smyczek-Gargya B, Fersis N, Dittmann H, et al. PET with [18F] fluorothymidine for imaging of primary breast cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:720-724.
68. Kenny L, Coombes RC, Vigushin DM, Al-Nahhas A, Shousha S, Aboagye EO. Imaging early changes in proliferation at 1 week post chemotherapy: a pilot study in breast cancer patients with 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1339-1347.
69. Kostakoglu L, Duan F, Idowu MO, et al. A Phase II Study of 3'-Deoxy-3'-18F-Fluorothymidine PET in the Assessment of Early Response of Breast Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy: Results from ACRIN 6688. *J Nucl Med* 2015;56:1681-1689.
70. Wesolowski R, Stover DG, Lustberg MB, et al. Phase I Study of Veliparib on an Intermittent and Continuous Schedule in Combination with Carboplatin in Metastatic Breast Cancer: A Safety and [18F]-Fluorothymidine Positron Emission Tomography Biomarker Study. *Oncologist* 2020;25:e1158-e1169.
71. Ulaner GA, Goldman DA, Corben A, et al. Prospective Clinical Trial of 18F-Fluciclovine PET/CT for Determining the Response to Neoadjuvant Therapy in Invasive Ductal and Invasive Lobular Breast Cancers. *J Nucl Med* 2017;58:1037-1042.
72. Lindholm P, Lapela M, Någren K, Lehtikainen P, Minn H, Jyrkkio S. Preliminary study of carbon-11 methionine PET in the evaluation of early response to therapy in advanced breast cancer. *Nucl Med Commun* 2009;30:30-36.
73. Contractor KB, Kenny LM, Stebbing J, et al. [11C]choline positron emission tomography in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:5503-5510.
74. Contractor KB, Kenny LM, Stebbing J, et al. Biological basis of [11C]choline-positron emission tomography in patients with breast cancer: comparison with [18F]fluorothymidine positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2011;32:997-1004.
75. Ming Y, Wu N, Qian T, et al. Progress and Future Trends in PET/CT and PET/MRI Molecular Imaging Approaches for Breast Cancer. *Front Oncol* 2020;10:1301.
76. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer: relationship to response to therapy. *J Nucl Med* 2002;43:500-509.
77. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Changes in blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med* 2003;44:1806-1814.
78. Humbert O, Riedinger JM, Vigneaude JM, et al. 18F-FDG PET-Derived Tumor Blood Flow Changes After 1 Cycle of Neoadjuvant Chemotherapy Predicts Outcome in Triple-Negative Breast Cancer. *J Nucl Med* 2016;57:1707-1712.
79. Koh WJ, Rasey JS, Evans ML, et al. Imaging of hypoxia in human tumors with [F-18]fluoromisonidazole. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:199-212.
80. Peeters SG, Zegers CM, Lieuwes NG, et al. A comparative study of the hypoxia PET tracers [18F]HX4, [18F]FAZA, and [18F]FMISO in a preclinical tumor model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:351-359.



Jinekolojik Kanserlerde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT

PET/CT in The Evaluation of Treatment Response in Gynecological Cancers

Esra Arslan, Göksel Alçın, Tamer Aksoy

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Jinekolojik kanserler dünyada en yaygın olarak görülen dördüncü kanser türü olarak sıralanmaktadır. Tedavi yanıtını değerlendirmek için hastalığın evresi ve histopatolojik alt tiplerinde farklılık gözlenmekle birlikte serviks, over, endometrial ve vulva-vajen kanserli hastalarda F-18 florodeoksiglikoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (PET/BT) tedavi yanıtının tahmininde ve belirli durumlarda ise tedavi protokolünün yeniden gözden geçirilmesinde ve düzenlenmesinde belirgin fayda sağladığı görülmektedir. Farklı tedavilerin FDG tutulumunda değişim göstermeleri, görüntülemenin zamanlaması, muayene sıklığı ve sağkalım avantajı üzerindeki etkisi değerlendirilmeli ve hasta bazında tartışılmalıdır. Artan kanıtlar ışığında F-18 FDG PET/BT fonksiyonel görüntülemesinin jinekolojik kanser tanıları hastalarda bir izleme aracı olarak önemli bir rolü olduğu gözlenmektedir. Bu derlemede jinekolojik malignitelerde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi aşamasında metabolik bir görüntüleme yöntemi olan F-18 FDG PET/BT'nin rolünü irdelemeyi amaçladık. Ancak bu modalitenin klinik yararlarını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu aşikardır.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, over kanseri, endometrium kanseri, vulva-vajen kanseri, PET/BT, tedaviye yanıtı değerlendirme

Abstract

Gynecological cancers are ranked as the fourth most common type of cancer in the world. Although there are differences in the stage of the disease and histopathological subtypes to evaluate the treatment response, F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) in patients with cervix, ovarian, endometrial and vulva-vaginal cancer seems to provide significant benefit in estimating the treatment response and, in certain cases, in the revision and regulation of the treatment protocol. The change in FDG uptake after different treatments, time of imaging, frequency of examination, and the effect on survival advantage should be evaluated and discussed on a patient basis. In the light of increasing evidence, it is observed that F-18 FDG PET/CT functional imaging has an important role as a monitoring tool in patients with gynecological cancer. In this review, we aimed to examine the role of F-18 FDG PET/CT, a metabolic imaging method, in the evaluation of response to treatment in gynecological malignancies. However, it is clear that more studies are needed to determine the clinical benefits of this modality.

Keywords: Cervical cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, vulva-vaginal cancer, PET/CT, treatment response evaluation

Giriş

Dünyada jinekolojik kanserler en yaygın görülen dördüncü kanser türü olarak sıralanmaktadır. Bu grup içerisinde ise en sık rastlanan jinekolojik kanser türü, serviks kanseridir (SK). İkinci en sık gözlenen jinekolojik kanser alt tipi ise endometrium kanseridir (EK). Jinekolojik

kanserler içinde en sık ölüme yol açan da over kanseridir (OK). Vulva kanseri, vajen girişinden kaynaklanan kanserler ve tüplerden kaynaklanan kanserlere oranla daha az rastlanan jinekolojik kanser türüdür. SK dünya çapında yılda yaklaşık 520.000 olguyla ve 265.000 ölümlle seyreden dördüncü en yaygın kanser nedenidir (1).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Esra Arslan, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: dresraarslan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9222-8883

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Dünyada Papanicolaou testi ile aktif tarama sayesinde artık klinik öncesi süreçte teşhis edilebilmektedir. Ayrıca insan papilloma virüsünün (HPV) etken olduğu HPV alt tipleri 16 ve 18'in SK'nin %99'una neden olabildiği bulunmuştur (2). HPV aşısının uygulanması ile hastalık insidansı büyük ölçüde azaltılmıştır. Dünya çapında kullanılan klinik evreleme sistemi Uluslararası Jinekoloji ve Kadın Hastalıkları Federasyonu'nun (FIGO) sistemidir. Günümüzde anatomik ve metabolik bilgiler sağlayan bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) gibi modaliteler belirgin faydalı olmakta ve hasta yönetimini etkilemektedir. SK'nin birçok evresinde tedavi seçeneği kemoradyasyondur ve PET/BT tedavi planlamasına da yardımcı olmaktadır.

OK en sık karşılaşılan jinekolojik kanserler içerisinde olup, jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerde birinci, kadınlardaki kansere bağlı ölümlerde ise beşinci sırada yer alır (3). Hastalığın bu kadar ölümcül olmasındaki en büyük sebep sessiz ilerlemesinden dolayı, hastalığın çok geç evrede saptanabilmesidir. Tanı anında hastaların %75'inde batin içerisinde yaygın hastalık mevcuttur. OK'de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde Gynecological Cancer Intergroup tarafından Ca-125 tümör belirteci ile BT'nin kullanılması önerilmektedir (4).

EK gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser olup, gelişmekte olan ülkelerde ise ikinci sıradadır (5). En yaygın histolojik tip olan endometrioid tümörler, iyi bir prognoza sahip olma eğiliminde olup tipik olarak anormal uterin kanamayla erken evrede ortaya çıkar ve hastaların yaklaşık %70'i başvuru anında evre I hastalığa sahiptir (6). EK'nin diğer histolojik tipleri (örneğin: seröz, berrak hücreli) ve diğer uterus malignite tipleri kötü prognoz ile ilişkilidir. Seröz ve berrak hücreli karsinomda, miyometriyal invazyon, vasküler invazyon ve peritoneal karsinomatozis oranı daha yüksektir (7). Prognoz tümörün evre ve derecesi ile ilişkili olup evre I %80-90, evre II %70-80 ve evre III-IV hastalıkta %20-60'lık 5 yıllık genel sağkalıma sahiptir (8).

Vulva-vajen kanseri ise tüm genital kanserlerin %4-5'ini, jinekolojik kanserlerin de %1'ini oluşturur. Vulva kanserinde lenf nodu (LN) metastazını saptamada F-18 FDG PET/BT yeterince duyarlı değildir ancak yüksek özgüllüğü sayesinde pozitif LN saptanması halinde cerrahiden kaçınılarak hastaların kemoradyoterapi (KRT) tedavisine yönlendirilmesine olanak sağlar. F-18 FDG PET/BT, vulva kanseri yönetiminde olumlu etki yapabilir fakat yanlış pozitif bulguları (LN ve uzak metastaz için) nadir olmadığından sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Vajen kanserinde ise F-18 FDG PET/BT primer tümör ve LN'ları ile ilgili bilgi vermekle birlikte daha geniş serili araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tüm malign tümörlerde olduğu gibi jinekolojik hastalığın histopatolojik alt türünün belirlenmesi ve görüntüleme yöntemleri ile en hızlı ve doğru biçimde evrelendirilerek uygun tedavi olanaklarının hasta bazında değerlendirilmeye alınması gerekmektedir. Bu tedavi sürecinde ise tedaviye yanıtı değerlendirilerek gerek tedavinin uygunluğunu gerekse uzun dönemde prognoz tayinini belirleyebilmek hem klinisyen hem de hasta için büyük önem arz etmektedir. Bu derlemede jinekolojik kanserlerin tedaviye yanıtı değerlendirilmesinde F-18 FDG PET/BT'nin yeri ve önemini incelemeye çalışacağız.

Jinekolojik Kanserlerde Tedaviye Yanıt Değerlendirmede ve Takipte Nüks Saptamada F-18 FDG PET/BT'nin Yeri ve Önemi

F-18 FDG PET/BT

F-18 FDG PET/BT birçok tümör tipinde kullanıldığı üzere jinekolojik tümörlerde de lokoreyonel LN tutulumu, uzak metastaz, rekürrens tayini ile evreleme/yeniden evreleme, tedavi yanıtı değerlendirilmede prediktif önemini kanıtlayan vazgeçilmez bir görüntüleme modalitesidir. Yöntemin bilinen bazı teknik ve hasta ilişkili kısıtlamaları da mevcuttur. Örneğin akut enfeksiyon ve enflamasyon ya da tedaviye sekonder gelişen enflamasyonlar ile ilişkili yalancı-pozitif tutulum veya düşük F-18 FDG tutulum paterni gösteren bazı subtiplerde yalancı-negatiflik göstermesi bu kısıtlamaların başında gelmektedir. Yöntemin minimal invaziv ve kolay uygulanabilir avantajını koruyarak, tek seferde ve aynı taramada, standardize edilmiş tutulum değerine (*standardized uptake value* - SUV) alternatif olarak volümetrik parametreler olan metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) ile değerli sonuçlar elde edilmesi mümkün olabilmektedir.

Serviks Kanserinde Tedavi Yanıtını Değerlendirmede F-18 FDG PET/BT

SK tanısı konulduğundan itibaren histopatolojik alt tipin belirlenmesi, yaş, doğurganlık durumu ve çocuk sahibi olma isteği, hastanın genel sağlık durumu, tümörle ilgili majör faktörler (tümörün yaygınlığı, invazyonun derinliği ve genişliği, LN metastazı varlığı ve lokasyonu, vasküler invazyon, histolojik tip ve grade, tümörün çapı, hacmi ve yayılım şekli) sorgulanmalı ve tüm bu bilgiler ışığında tedavi planlaması hasta bazında yapılmalıdır. SK'nin doku tanısı konulduğunda, tetkikler yapılmalı ve FIGO evreleme sistemine göre evrelenmelidir.

SK'nin uygun şekilde evrelemesini yapabilmek için yayılım paterni bilinmelidir. Komşu yapılara direkt yayılım, lenfatik yayılım (pelvik, ana iliyak, paraaortik, nadiren supraklavikuler), hematojen yayılım (ileri evrelerde izole organ metastazları) açısından değerlendirilerek tedavi seçenekleri hastaya ve tümöre ait faktörler detaylı biçimde incelendikten sonra hastaya özel tedavi seçeneklerinden (primer cerrahi, primer KRT, kombine tedavi, destek tedavi) biri seçilir.

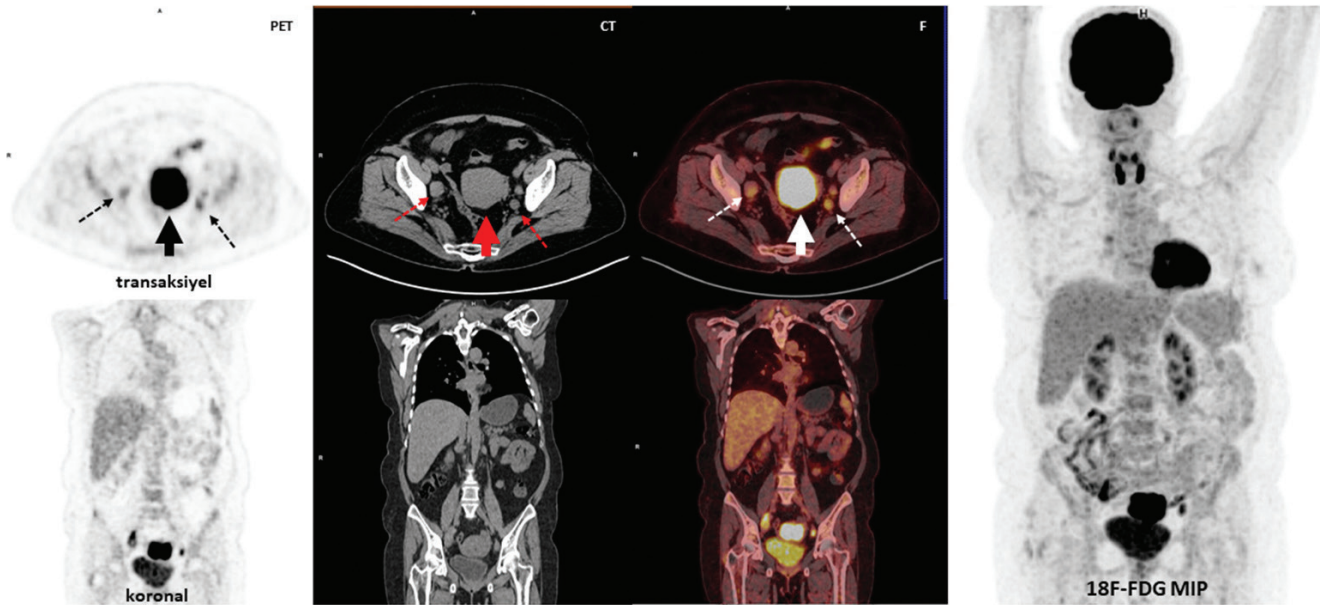
SK'yi iki majör gruba ayırmak tedavi seçeneklerinde önemli bir kolaylık sağlamaktadır: Erken evre SK (primer tedavi cerrahi), ileri evre SK (primer tedavi KRT, cerrahi veya destek tedavisi).

F-18 FDG PET/BT'nin primer tümörün saptanmasında ve tümör hacminin değerlendirilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Primer tümörün metabolik aktivitesini ifade eden metabolik parametrelerden en yaygın olarak kullanılanı maksimum SUV değeri (SUV_{maks}) olup, birçok çalışmada SK tanılı hastalarda prognostik bir gösterge olduğu gösterilmiştir. Yagi ve ark. (9) F-18 FDG PET/BT ile değerlendirip ardından ameliyat ettikleri evre IA2-IIB SK olan 59 hastayı içeren çalışmalarında, tümör SUV_{maks} 'ı yüksek olan hastaların daha düşük genel (OS) ve progresyonsuz sağkalıma (PFS) sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu yüksek

SUV_{maks} değerleri ayrıca LN metastazları, ileri evre, lenfovasküler invazyon ve daha büyük tümörler ile de ilişkili bulunmuştur (10). LN metastazını saptamada F-18 FDG PET/BT'nin rolünü değerlendirecek olursak LN metastazı varlığının uzun dönem hastalısız süreç açısından önemli bir prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir. SK'de, LN metastazları sıklıkla pelvik ve paraaortik LN'leri içermektedir (Şekil 1).

Kidd ve ark. (11) prospektif çalışmalarında yoğun FDG tutulumlu LN izlenen hastaların aynı evre ancak FDG negatif LN saptanan hastalara kıyasla daha kötü sonuçlara sahip olduğunu göstermişlerdir. Seksen üç hasta ile yapılan bir diğer çalışmada yine Kidd ve ark. (12) pelvik LN SUV_{maks} 'ının SK tedavi yanıtı, nüks ve sağkalım açısından prognostik bir biyobelirteç olduğunu göstermişlerdir. Uzak visseral metastatik hastalığı saptamada F-18 FDG PET/BT ile tüm vücut tarama çok değerlidir. Tümörün metastazları akciğerlere, karaciğere, karaciğer kapsül yüzeyine, kemik iliğine ve barsak serozal yüzeylerine hematojen yolla yayılabilmektedir (Şekil 2).

Liu ve ark. (13) ileri evre hastalığı, LN metastazı ve şüpheli tekrarlayan hastalığı olan olgularda kemik metastazlarının değerlendirilmesi açısından F-18 FDG PET/BT'nin MRG ve BT'den üstün olduğunu göstermişlerdir. Loft ve ark. (14) 119 hasta ile yaptıkları



Şekil 1. Elli dört yaş serviks kanseri tanılı hasta; evreleme amaçlı yapılan F-18 FDG PET/BT'de uterin serviksi tama yakın dolduran ve endometrial kaviteye doğru uzanım gösteren çok yoğun F-18 FDG tutulumu gösteren malign kitlesel lezyon (kalın siyah, kırmızı ve beyaz oklar) ile bilateral internal iliyak lenfatik lojlarda yoğun F-18 FDG tutulumu gösteren metastatik lenf nodları (noktalı siyah, kırmızı ve beyaz oklar)

PET: Pozitron emisyon tomografisi, MIP: Maksimum yoğunluk projeksiyonu, FDG: Florodeoksiglukoz, BT: Bilgisayarlı tomografi, F: Füzyon

çalışmada metastatik hastalığı saptamada F-18 FDG PET/BT'nin diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla üstünlüğünü irdemişlerdir. F-18 FDG PET/BT tedavi planlama öncesinde kullanımının yanı sıra RT planlama ve radyasyon dozu belirlemek için de kullanılabilir (15).

Eksternal RT ve Brakiterapi

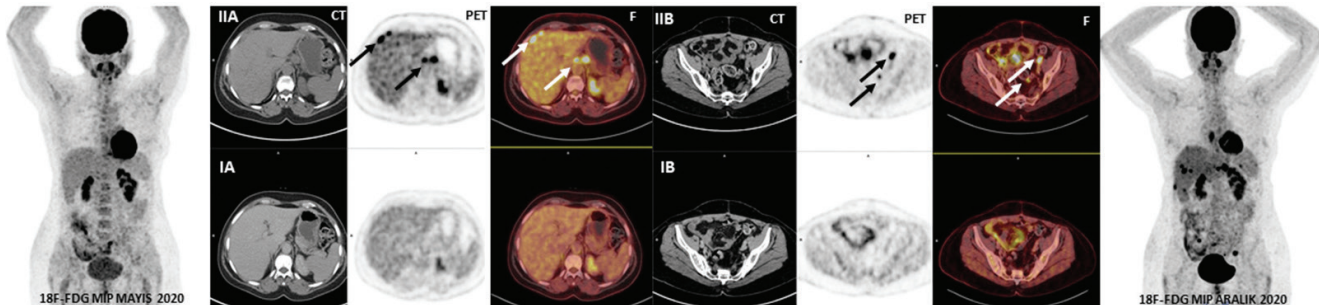
Eksternal radyasyon, ancak pelvise sınırlı tümör ve lokorejyonel LN tutulumu durumunda pelvise verilebilir. RT planlama konturları, FDG-pozitif tümör bölgelerini spesifik olarak hedeflemek ve tümörle ilintili olmayan-bitişik sağlıklı organlardaki dozu azaltmak için F-18 FDG PET/BT görüntüleri üzerinden yapılabilir (15).

Kim ve ark. (16) inisiyal F-18 FDG PET/BT kılavuzluğunda brakiterapi planlaması yaptıkları 116 hastalık çalışmada SUV_{maks} ortalama SUV_{ort} , MTV ve TLG içeren parametreleri hesaplayarak, özellikle SUV_{maks} 'daki >50 olan değişiklikliğin RT ile tedavi edilen SK hastalarında uzun dönem sağkalım sonuç tahminlerini iyileştirmeye yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir (17). İntrakaviter brakiterapi de radyografi, BT, MRG ve F-18 FDG PET/BT gibi teknikler kullanılarak yapılabilir (18). Tümörün F-18 FDG PET/BT'deki metabolik aktivitesi, intrakaviter aplikatörlerin BT görüntüsü üzerine doğrudan bindirilerek doz hesaplamaları elde edilebilir. Metabolik aktivitedeki değişiklikler, RT sırasında PET/BT kullanılarak izlenebilir (17,19).

Lokal ileri SK'de tümöre ve LN'lere yönelik RT ve eşzamanlı intravenöz sisplatin grubu KT ajanları uygulanarak tedavi edilebilmekte ve 5 yıllık OS oranları literatürde %67 ila %80 arasında değişmektedir (20). Voglimacci ve ark. (21) paraaortik LN tutulumu olmayan lokal ileri SK'de tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT'deki metabolik parametreleri KRT'ye yanıt ve sağkalımı açısından 93 hastada değerlendirdikleri

çalışmalarında primer tümör SUV_{maks} 'ın tedaviye yanıt için invaziv olmayan bir prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir. F-18 FDG PET/BT, tedavinin etkinliğini değerlendirmek ve gerekli takip aralığını belirlemek için genellikle KT-RT tamamlandıktan 3-7 ay sonra yapılır (18). Tedaviye yanıt prognozla ilgilidir (Şekil 3).

Kidd ve ark.'nın (22), tedavi sonrası SUV_{maks} ve MTV'yi incelediği çalışmalarında 4. hafta SUV_{maks} ölçümlerinin yanıtın değerlendirilmesi için en iyi zaman aralığını temsil ettiğini bulmuşlardır. Schwarz ve ark. (23) RT, brakiterapi ve eşzamanlı KT'den sonra 92 hastanın retrospektif analizini yaptıkları çalışmalarında tedaviden sonraki 3 aylık SUV_{maks} 'ın sağkalımı öngörebildiğini bulmuşlar ve hastaların %70'inde tam metabolik, %15'inde kısmi metabolik yanıt (MY) ve %6'sında ise progresse hastalık saptamışlardır. Lucia ve ark.'nın (24) çalışmasında ise 21 lokal ileri SK tanılı KT-RT uygulanmış hastada tedavi öncesi ve nüks sırasında yapılan F-18 FDG PET/BT görüntüleri incelendiğinde başlangıçtaki yüksek tutulum ve MTV ile tekrarlayan MTV'ler arasında orta-iyi seviyede uyum gözlenmiştir. Siva ve ark. (25) klinisyenin kararı ile 3-12. aylarda (ortalama 5 ay) tedavi sonrası F-18 FDG PET/BT ile görüntülenen 105 hastayı inceledikleri çalışma ile tam MY varlığının, OS'nin güçlü bir öngörücüsü olduğunu göstererek tedavi sonrası tam MY olan hastalarda konservatif takip yapılabilir sonucuna varmışlardır (26). Herrera ve ark. (27) tedavi öncesi SUV_{ort} ve TLG ≥ 5 parametrelerinin kısmi MY açısından olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Tümör nüksü, başlangıçta tedavi edilen hastalığın tedaviye yanıt vermesinden en az 6 ay sonra tümörün gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (28). Lokal ileri SK hastalarının 1/3'ünde genellikle iki yıl içinde nüks hastalık gelişir (27). Wong ve ark. (29), F-18 FDG PET/BT'nin lokal



Şekil 2. Altmış dokuz yaş serviks kanseri tanılı hasta; operasyon sonrası takibinde Mayıs 2020 tarihli F-18 FDG PET/BT çalışmasında (IA ve IB) gözlenmeyen ancak Aralık 2020 tarihli F-18 FDG PET/BT çalışmasında yeni gelişmiş (IIA ve IIB) abdominal ve pelvik kesitlerde belirgin olarak gözlenen multipl metastatik implant lezyonlar (siyah ve beyaz oklar)

PET: Pozitron emisyon tomografisi, MIP: Maksimum yoğunluk projeksiyonu, FDG: Florodeoksiglukoz, BT: Bilgisayarlı tomografi, F: Füzyon

rekürrens ve uzak metastazları saptamada doğru bir araç olduğu sonucuna varmışlardır. Brooks ve ark. (30) 3 aylık değerlendirmelerinde tedaviye tam yanıt veren asemptomatik hastaları izleyen prospektif çalışmalarında PET/BT'nin kurtarma tedavisinden potansiyel olarak fayda sağlayabilecek hastalarda tümör nüksünü ve asemptomatik ve artan tümör belirteçleri bulunan hastalarda metastazları tespit edebildiğini göstermiştir. Chong ve ark. (31) ise F-18 FDG PET/BT ile tam tedavi yanıtı bulunan ancak takiplerde açıklanamayan tümör belirteç yüksekliği [karsinoembriyonik antijen (CEA) veya skuamöz hücreli karsinom antijeni (SCC-Ag)] bulunan olguları değerlendirdikleri çalışmalarında PET/BT'nin yüksek duyarlılığa ve yüksek NPV'ye sahip olduğunu göstermişlerdir.

F-18 FDG PET/BT'nin yalnızca nüksü saptamadaki gücü değil aynı zamanda klinik yönetimi etkilediği ve tedavi planlarını değiştirebildiği çalışmalarda gösterilmiştir. Chung ve ark.'nın (32) çalışmalarında negatif F-18 FDG PET/BT bulguları saptanan hastaların daha iyi bir PFS ve OS'ye sahip olduğu, hastaların %24,2'sinde PET'in tedavi planını değiştirdiği ve tedavi sonrası PET/BT'nin önemli prognostik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Birleşik Krallıkta gerçekleştirilen bir meta-analizde ise PET/BT'nin tekrarlayan hastalığın değerlendirilmesi için uygun maliyetli olmadığı ortaya konulmuş olmakla birlikte, PET/BT maliyeti düştüğü taktirde, tekrarlayan veya kalıcı hastalığı olan hastalarda daha fazla çalışma ile terapötik etkinliği gösterilebilirse öneriler değişebilir şeklinde bir yorumda bulunulmuştur (33,34).

Primer tümörde RT'nin neden olduğu enflamatuvar yanıt hipermetabolik olabilir. Bu nedenle, takip PET/BT, bu değişikliklerin azalmasına izin vermek için genellikle RT tamamlandıktan 8-12 hafta sonra gerçekleştirilir (35). Ancak bazı durumlarda enflamasyon aylarca

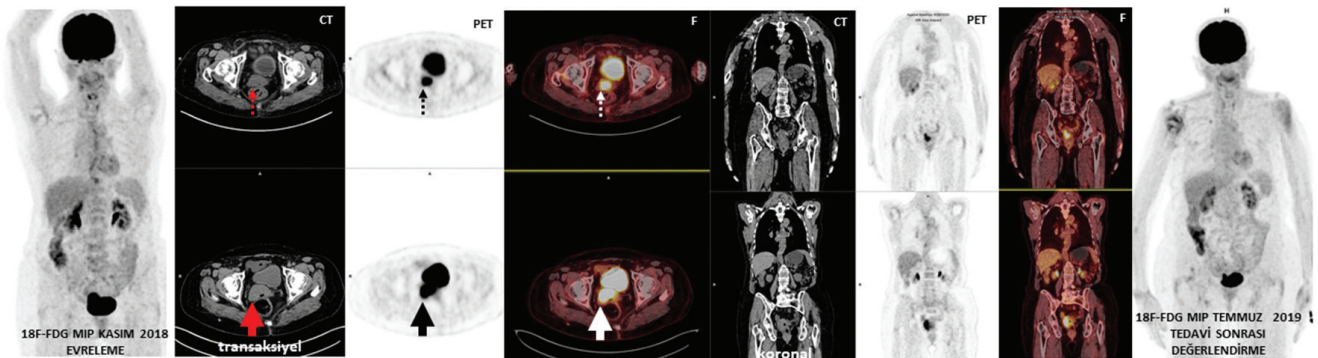
sebat edeceğinden ileri değerlendirme için biyopsi gerekebilmektedir. RT ve KT'nin enterit, proktit, fistül ve striktür gibi gastrointestinal yan etkileri de PET/BT'de hastalığın ilerlemesi olarak karıştırılmaması gereken tuzaklara neden olabilir.

Over Kanserinde Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG PET/BT

Epitelial OK'de iki ana tedavi protokolü vardır; bunlar debulking cerrahisi sonrası adjuvan KT ile neoadjuvan KT sonrası debulking cerrahi ve sonrasında adjuvan KT uygulamalarıdır (36,37). Sistemik KT ileri evre OK'lerde rutin olarak verilmekte olup, KT uygulanan hastaların yaklaşık %33'ünde daha sonradan kemorezistans gelişir. Bu sebeple cevapsızlık gelişen hastaların en erken dönemde saptanarak diğer tedavi rejimlerinin başlanması gerekmektedir.

OK'li hastaların çoğu tanı anında ileri düzey hastalığa sahip olup, sıklıkla debulking cerrahisi öncesi platin ve taksan bazlı neoadjuvan KT alırlar (38,39).

F-18 FDG PET/BT neoadjuvan KT'ye yanıtı ile yanıtsız hastaları ayırmada faydalı bir yöntem olup neoadjuvan KT öncesi ve sonrası olmak üzere iki defa F-18 FDG PET/BT uygulaması gerekmektedir (40). Avril ve ark.'nın (41) 33 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 1. ve 3. siklus KT sonrası yapılan F-18 FDG PET/BT incelemeleri ile tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT incelemeleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucuna göre 1. ve 3. siklus sonrasında F-18 FDG PET/BT metabolik cevabı ile genel sağkalım arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Aynı zamanda tedaviye cevap verenlerde 1 siklus sonrasında SUV değerinde >%20, üç siklus sonrasında ise >%55 oranında bir düşüş olduğu belirtilmiştir. Ayrıca MY verenlerin ortanca genel



Şekil 3. Yetmiş üç yaşında serviks kanseri tanılı hasta; Kasım 2018 tarihli evreleme amaçlı yapılan F-18 FDG PET/BT çalışmasında (kalın siyah, kırmızı ve beyaz oklar) gözlenen metastazlarda tedaviye yanıt değerlendirilmesi amacıyla Temmuz 2019 tarihinde yapılan F-18 FDG PET/BT'de anatomik ve metabolik açıdan kısmi yanıt izlenmiştir (noktalı siyah, kırmızı ve beyaz oklar)

PET: Pozitron emisyon tomografisi, MIP: Maksimum yoğunluk projeksiyonu, FDG: Florodeoksiglukoz, BT: Bilgisayarlı tomografi, F: Füzyon

sağkalım sürelerinin tedaviye yanıt vermeyenlere göre daha uzun olduğu belirtilmiştir.

Hynninen ve ark. (42) 49 evre III-IV OK tanılı hasta üzerinde F-18 FDG PET/BT'nin tedavi yanıtını değerlendirmedeki rolü üzerine yaptıkları çalışmalarında; hastalara 6 siklus platin/taksan KT uygulamasından 3-4 hafta sonra yapılan F-18 FDG PET/BT incelemelerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada, RECIST 1.1 kriterlerine göre tam yanıt saptanan 28 hastada (%34) Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterlerine göre F-18 FDG PET/BT ile tedavi sonunda artmış aktivite tutulumu saptamışlardır. Bu hastaların pek çoğunun takibinde, F-18 FDG PET/BT'de aktivite tutulumu gözlenen lokasyonlar rekürrens ile uyumlu saptanmıştır (Şekil 4).

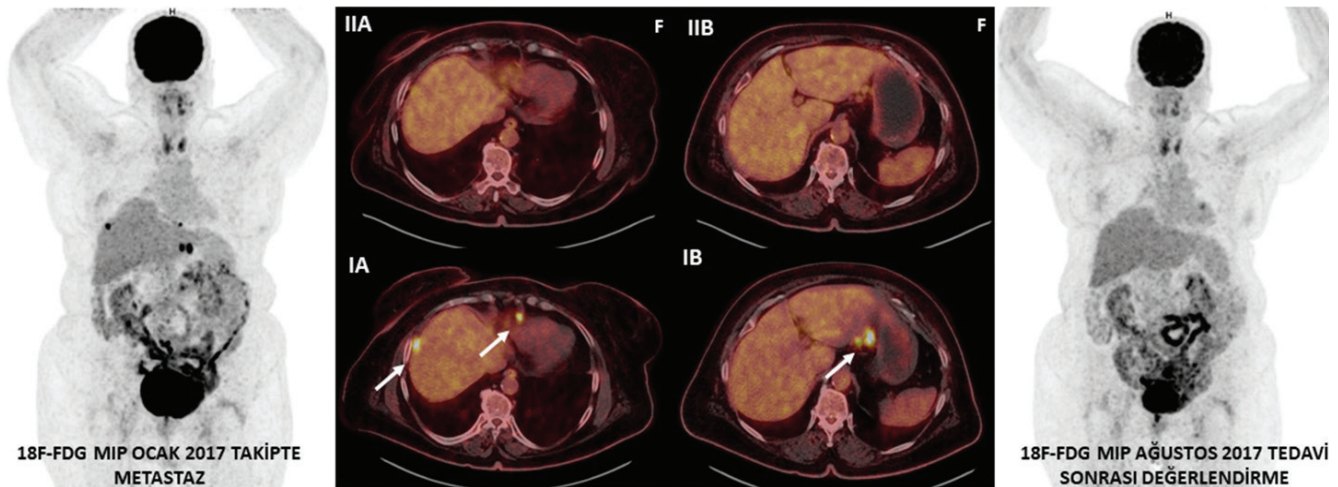
Otuz bir hasta üzerinde yürüttükleri çalışmada Sironi ve ark. (43) F-18 FDG PET/BT'nin OK'de tedavi yanıtını öngörmede etkin bir yere sahip olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada 41 hastanın 32'sinde F-18 FDG PET/BT'nin lezyonları histolojik olarak doğru tespit ettiği gösterilmiştir. On dört hastanın da 12'sinde ise persiste tümöral lezyon olmadığı F-18 FDG PET/BT ile doğru olarak saptanmıştır. Benzer şekilde Chuang ve ark. (44) yaptıkları çalışmada; birinci sıra KT uygulandıktan sonra F-18 FDG PET/BT ve kontrol laparotomi yapılan iki farklı hasta grubu arasında progresyonsuz sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır. Bu sonuçlara dayanarak yazarlar, her iki tekniğin de yüksek prognostik değeri olduğunu ve birbirlerine alternatif olarak kullanılabileceklerini belirtmişlerdir (45).

Epitelial OK'li pek çok hastada tanı anında batin içi yaygın hastalık mevcut olup, bu batin içi lezyonların cerrahi olarak çıkarılması sağkalım açısından ana prognostik faktörler arasında yer alır. Yaygın hastalığa sahip bu inoperabl hastalarda neoadjuvan KT uygulaması sonrasında debulking cerrahi uygulanabilir. Obermair ve Sevela (45) çalışmalarında neoadjuvan KT'ye zayıf MY (başlangıç F-18 FDG PET/BT incelemesine göre SUV_{maks} değerindeki azalma $<57\%$) gösteren hastaların histopatolojik cevapsız grup olduğunu ve bu hasta grubunda interval debulking cerrahi yerine ikinci sıra KT rejimine geçilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, OK'lerde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde her ne kadar öncelikle kontrastlı BT incelemesi ile Ca-125 değerlerinin kullanılması önerilse de, adjuvan veya neo-adjuvan KT uygulanan hastalara ikincil sıra KT rejimlerine geçilmesi için prognostik bilgiler vermesi F-18 FDG PET/BT incelemesinin önemli avantajıdır.

Endometriyum Kanseri Evreleme ve Tedavi Yanıt Değerlendirmede PET/BT

Endometriyal karsinom (EK) tanılı olgular, FIGO evreleme ve tümör, lenf nodu, metastaz sınıflandırma sistemine göre cerrahi olarak evrelendirilir. Bilateral salpingo-ooferektomi ile total abdominal histerektomi endometriyal karsinom tedavisi için standarttır. Preoperatif dönemde lokal hastalık yaygınlığını değerlendirmede pelvik MR kullanılmaktadır.



Şekil 4. Altmış yaş over kanseri tanılı hasta; tümör belirtecinde (Ca-125) progresyon nedeniyle nüks-metastaz araştırması amacıyla yapılan F-18 FDG PET/BT'de batin içerisinde en belirginleri hepatogastrik ve perihepatik alanlarda olmak üzere multipl hipermetabolik implantlar saptandı (IA ve IB). Kemoterapi sonrası tedavi yanıt değerlendirme amaçlı yapılan F-18 FDG PET/BT çalışmasında implantlarda belirgin metabolik regresyon saptandı (IIA ve IIB)

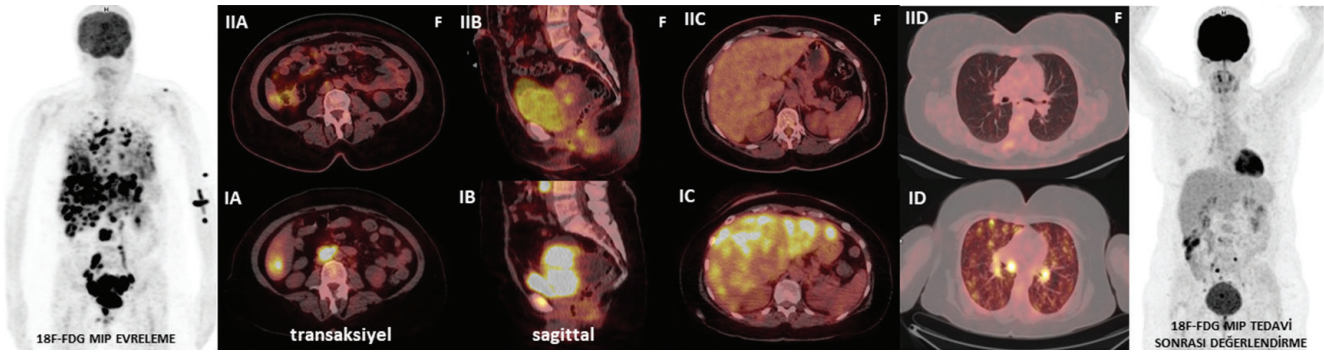
PET: Pozitron emisyon tomografisi, MIP: Maksimum yoğunluk projeksiyonu, FDG: Florodeoksiglukoz, BT: Bilgisayarlı tomografi, F: Füzyon

Ayrıca yüksek grade karsinomlarda ve cerrahi evrelemesi inkomplet olgularda toraks-batın-pelvis BT değerlendirme ile metastatik hastalığın dışlanması önerilmektedir (8). F-18 FDG PET/BT uterusu sınırlı hastalığın değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmamakla birlikte miyometriyal invazyon derinliğini ve endoserviks uzanımı makul ölçüde iyi saptayabilmektedir. Metastatik lenf nodlarının tespitinde yüksek özgüllüğe sahip olup özellikle boyutu 10 mm ve üzeri LN'lerde duyarlılığı çok yüksek olduğundan, evreleme amaçlı yapılacak paraaortik lenfadenektomiye yol gösterici olabilir (46). Düşük riskli EK'de tanı anında metastaz şüphesi olan seçilmiş olgularda ve yüksek riskli grupta F-18 FDG PET/BT klinik semptomlara, fiziksel bulgulara veya anormal laboratuvar bulgularına dayalı olarak hastalığın yaygınlığını değerlendirmek için kullanılabilir (47).

Uterusa sınırlı hastalıkta primer tedavi cerrahi olup medikal inoperabl olan hastalara ise cerrahiye alternatif olarak RT uygulanmaktadır. Şüpheli ekstrasuterin hastalığı bulunan medikal inoperabl olgularda lokorejyonel hastalık varlığında ise RT'ye ek olarak sistemik KT/brakiterapi tedavide kullanılmaktadır (48). Adneks veya LN tutulumu olan ekstrasuterin hastalıkta tek başına RT/genişletilmiş RT uygulanabilir (49). Bununla birlikte, sistemik tedavi, ekstrasuterin hastalığı olan hastalarda adjuvan tedavinin temeli olarak kabul edilir. Uzak metastatik hastalık varlığında ise sistemik KT ve/veya RT'ye ek olarak brakiterapi önerilmektedir. Lokorejyonel ve uzak metastatik hasta grubunda tedavi sonrasında yanıt değerlendirme yapılarak operabilitenin tekrar değerlendirilmesi ve uygunsa cerrahi yapılması önerilmektedir. Ayrıca uzak metastatik grupta KT sonrası tedavi yanıtı değerlendirmesi yapılarak tedavi yanıtına göre RT tedavi şemasına eklenebilir. Benzer şekilde serviks tutulumu histopatolojik olarak pozitif saptanan medikal inoperabl grupta RT ve brakiterapiye ek olarak KT sonrası tedavi yanıtı değerlendirme yapılarak cerrahi açısından uygunsa olguların opere edilmesi önerilmektedir. Cerrahi olarak inkomplet evrelendirilen evre 1A grade 3, evre 1B grade 1-2 ve 60 yaş ve üstü, lenfovasküler alan invazyonu olmayan olgularda görüntüleme sonrası vajinal brakiterapi önerilmektedir. Evre 1B grade 3 ve evre 2 grade 1-3 hastalıkta RT ve/veya brakiterapi adjuvan tedavide önerilmekte olup, evre 3-4 hastalıkta ise adjuvan tedavi olarak sistemik KT'ye ek olarak RT/brakiterapi göz önünde bulundurulmalıdır (48).

Neoadjuvan KT'nin ileri evre OK'deki rolü, ileri evre EK'den çok daha fazla çalışılan bir alan olmasına rağmen halen tartışılmaktadır. Neoadjuvan tedavinin EK'deki etkisini araştıran yakın tarihli çalışmalarda ise servikal invazyonlu olgularda neoadjuvan RT'nin cerrahiye bağlı morbiditeleri azalttığı ve iyi lokal kontrol sağlayabildiği bildirilmiştir (50). Başka bir çalışmada Khouri ve ark. (51) OK'den farklı olarak, EK için neoadjuvan KT uygulanan hastaların hiçbirinde tam yanıt saptanmadığı ve neoadjuvan KT sırasında hastaların %41'inde progresyon saptandığını bildirilmiştir. Bogani ve ark. (52) çalışmasında neoadjuvan KT'nin anrezektabl evre IVB seröz EK'li hastalarda değerli bir tedavi yöntemi olabileceği vurgulanmıştır. Serviks ya da parametriumu uzanan lokal ileri EK'li olgularda neoadjuvan brakiterapinin hastalığın klinik ve patolojik evresini düşürdüğü belirtilmiştir (53). Philp ve ark. (54) çalışmasında ise neoadjuvan KT'nin, primer debulking için uygun olmayan ileri evre EK'li hastalarda interval sitoredüktif cerrahiye izin vermek için uygun bir tedavi seçeneği olduğu, KT'den sonra ameliyat olan hastalarda, progresyonsuz ve genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiği belirtilse de neoadjuvan KT sonrası cerrahi yapılmayan grupta ise sağkalımın kötü olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak literatürde neoadjuvan tedavi, OK ya da SK'de olduğu gibi kabul görmüş bir seçenek olmadığından EK'de neoadjuvan tedavi yanıtı değerlendirme amaçlı F-18 FDG PET/BT'nin kullanımı ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Metastatik hastalık nedeniyle KT ve/veya RT alan hastalarda tedavi yanıtı ise diğer malignitelerde olduğu gibi değerlendirilmektedir (Şekil 5).

Tedavinin başarıyla tamamlanmasının ardından, asemptomatik hastaların tedavi sonrası görüntüleme ile takibini destekleyecek güçlü bir kanıt yoktur (55). Genel olarak hastalığın nüks etmesine ilişkin ilk şüphe büyük ölçüde klinik semptomlara dayanmaktadır. Primer tedavinin ardından çoğu hastada tam iyileşme gözlenirken, yüksek riskli EK'li hastaların yaklaşık %25-30'unda nüks gelişebilmektedir (56). Lokal pelvik nüks, pelvik ve paraaortik LN'ler, periton ve akciğerler nüks hastalığın tipik metastaz bölgeleridir (57). Nüks EK'de F-18 FDG PET/BT ile ilgili yapılan 11 çalışmanın meta-analizinde, F-18 FDG PET/BT ile hastaların %22-35'inde tedavi planında bir değişiklik olduğu bildirilmiştir (58). Başka bir çalışmada, nüks tespiti ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, BT veya MRG ile birlikte uygulanan F-18 FDG PET/BT'nin, tek başına BT veya MRG'den ve tümör belirteçlerinden daha başarılı olduğu gösterilmiştir (59). Ekstrasuterin hastalığı olan hastalarda, klinik yanıtın izlenmesinde serum Ca-125 belirteci yardımcı olabilir fakat yalancı pozitif ve negatiflikleri nedeniyle diğer klinik



Şekil 5. Elli üç yaşında hasta; karaciğerde hipodens lezyonlar saptanması nedeniyle primer odak araştırması amacıyla yapılan F-18 FDG PET/BT incelemede karaciğer her iki lobunda, bilateral akciğerde, batin içinde birkaç adet paraaortik lenf nodunda ve uterusu ekspansiyona yol açan kitlesel lezyonda yoğun hipermetabolik tutulumlar izlendi (IA, IB, IC ve ID). Histopatolojik olarak endometriyum karsinomu saptanan olguda 6 kür kemoterapi sonrası tedavi yanıt değerlendirme amaçlı yapılan F-18 FDG PET/BT çalışmasında primer ve metastatik lezyonlarında belirgin anatomik-metabolik regresyon saptandı (IIA, IIB, IIC ve IID)

PET: Pozitron emisyon tomografisi, MIP: Maksimum yoğunluk projeksiyonu, FDG: Florodeoksiglikoz, BT: Bilgisayarlı tomografi, F: Füzyon

bulguların yokluğunda rekürrensi OK'de olduğu kadar iyi düzeyde öngörmeyebilir. Başlangıçta Ca-125 yüksekliği bulunan seçilmiş olgularda takipte Ca-125 yüksekliğinde F-18 FDG PET/BT görüntüleme yapılabilir. Ancak şu anda EK için onaylanmış klinik kullanımda olan bir tarama testi yoktur (60).

Sonuç

Jinekolojik kanserler dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. F-18 FDG PET/BT kullanımı halen gelişmeye devam eden bir modalite olup, hastalığın tespiti, prognoz ve tedavi planlamasında önemli bir kullanım alanına sahiptir. Jinekolojik malignitelerin evrelemesi, takipte nüks ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi birçok endikasyon ile yaygın olarak kullanılmaktadır. NCCN, American College of Radiology ve United States Center for Medicare and Medicaid Services, SK'nin ilk değerlendirmesinde F-18 FDG PET/BT'nin faydasını kabul etmektedir (61,62). F-18 FDG PET/BT'nin kullanımıyla tedavinin hedefe yönelik planlaması ve RT'ye bağlı yan etkilerden komşu sağlıklı yapıları korunma şansı doğmaktadır.

Günümüzde daha az olsa da pelvik tümörlerin değerlendirilmesinde BT'ye daha üstün olarak tanımlanan ve halen kanıta dayalı çalışmaların devam ettiği bir diğer hibrid görüntüleme tekniği olan PET/MRG'de ADC parametresinin de eklenmesi ile birlikte SUV_{maks}, MTV ve TLG gibi PET'den elde edilen metabolik parametrelerin kullanılması ile hastalığın prognostik açıdan değerlendirilmesi ve tedavi planlaması üzerindeki etkisini artırmaya devam etmektedir.

Ayrıca Ga-68 NODAGA-RGD PET/BT (63), Cu-60 ATSM ve Cu-64 ATSM (64), Ga-68 DOTA-TMVP1 (65) gibi halen deneysel olarak kanıta dayalı birçok çalışmanın devam ettiği FDG harici PET görüntüleme ajanlarının geliştirilme çabası devam etmektedir. Özellikle değerlendirmenin zor olduğu peritoneal karsinomatozis OK'li olgularda ise Ga-68 DOTA-FAPI-04 PET/BT görüntülemesinin etkinliğini bildiren süregelen çalışmaların ön sonuçları yayınlanmaktadır (66). Tüm bu görüntüleme modalitelerinden elde edilecek bilgiler ışığında yakın gelecekte özellikle KT'ye dirençli metastatik olgular için sistemik teranostik tedavinin gündeme gelebilmesi açısından yeni ufukların açılabilirliğini ve günümüz için araştırma aşamasında olan yeni PET görüntüleme ajanlarının önümüzdeki yıllarda rutin olarak kullanıma girebileceğini umut etmekteyiz.

Kaynaklar

1. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Summary Report. Human Papillomavirus and Related Diseases Report WORLD, www.hpvcentre.net (2019).
2. Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28:iv72-iv83.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30.
4. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). Int J Gynecol Cancer 2011;21:419-423.

5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, 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.
6. Cancer Statistics Review, 1975-2018 - SEER Statistics, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/ (accessed June 6, 2021).
7. Peungjesada S, Bhosale PR, Balachandran A, Iyer RB. Magnetic resonance imaging of endometrial carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:601-608.
8. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104.
9. Yagi S, Yahata T, Mabuchi Y, et al. Primary tumor SUVmax on preoperative FDG-PET/CT is a prognostic indicator in stage IA2-IIIB cervical cancer patients treated with radical hysterectomy. *Mol Clin Oncol* 2016;5:216-222.
10. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer* 2007;110:1738-1744.
11. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol* 2010;28:2108-2113.
12. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Pelvic lymph node F-18 fluorodeoxyglucose uptake as a prognostic biomarker in newly diagnosed patients with locally advanced cervical cancer. *Cancer* 2010;116:1469-1475.
13. Liu FY, Yen TC, Chen MY, et al. Detection of hematogenous bone metastasis in cervical cancer: 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography versus computed tomography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2009;115:5470-5480.
14. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;106:29-34.
15. Haynes-Outlaw ED, Grigsby PW. The Role of FDG-PET/CT in Cervical Cancer: Diagnosis, Staging, Radiation Treatment Planning and Follow-Up. *PET Clin* 2010;5:435-446.
16. Kim N, Park W, Cho WK, et al. Early Metabolic Response Assessed Using 18F-FDG-PET/CT for Image-Guided Intracavitary Brachytherapy Can Better Predict Treatment Outcomes in Patients with Cervical Cancer. *Cancer Res Treat* 2020 Dec 9.
17. Grigsby PW. PET/CT imaging to guide cervical cancer therapy. *Future Oncol* 2009;5:953-8.
18. Mackay HJ, Wenzel L, Mileschkin L. Nonsurgical management of cervical cancer: locally advanced, recurrent, and metastatic disease, survivorship, and beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015:299-309.
19. Gold MA. PET in cervical cancer--implications for 'staging,' treatment planning, assessment of prognosis, and prediction of response. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:37-45.
20. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872-880.
21. Voglimacci M, Gabiache E, Lusque A, et al. Chemoradiotherapy for locally advanced cervix cancer without aortic lymph node involvement: can we consider metabolic parameters of pretherapeutic FDG-PET/CT for treatment tailoring? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:1551-1559.
22. Kidd EA, Thomas M, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Changes in cervical cancer FDG uptake during chemoradiation and association with response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:116-122.
23. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA* 2007;298:2289-2295.
24. Lucia F, Miranda O, Abgral R, et al. Use of Baseline 18 F-FDG PET/CT to Identify Initial Sub-Volumes Associated With Local Failure After Concomitant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer. *Front Oncol* 2020;10:678.
25. Siva S, Herschtal A, Thomas JM, et al. Impact of post-therapy positron emission tomography on prognostic stratification and surveillance after chemoradiotherapy for cervical cancer. *Cancer* 2011;117:3981-3988.
26. Zola P, Macchi C, Cibula D, et al. Follow-up in Gynecological Malignancies: A State of Art. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1151-1164.
27. Herrera FG, Breuneval T, Prior JO, Bourhis J, Ozsahin M. [(18)F]FDG-PET/CT metabolic parameters as useful prognostic factors in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 2016;11:43.
28. Heron CW, Husband JE, Williams MP, Dobbs HJ, Cosgrove DO. The value of CT in the diagnosis of recurrent carcinoma of the cervix. *Clin Radiol* 1988;39:496-501.
29. Wong TZ, Jones EL, Coleman RE. Positron emission tomography with 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose for evaluating local and distant disease in patients with cervical cancer. *Mol Imaging Biol* 2004;6:55-62.
30. Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009;112:104-109.
31. Chong A, Ha JM, Jeong SY, et al. Clinical Usefulness of (18) F-FDG PET/CT in the Detection of Early Recurrence in Treated Cervical Cancer Patients with Unexplained Elevation of Serum Tumor Markers. *Chonnam Med J* 2013;49:230-236.
32. Chung HH, Kim JW, Kang KW, et al. Predictive role of post-treatment [18F]FDG PET/CT in patients with uterine cervical cancer. *Eur J Radiol* 2012;81:817-822.
33. Meads C, Davenport C, Mafysiak S, et al. Evaluating PET-CT in the detection and management of recurrent cervical cancer: systematic reviews of diagnostic accuracy and subjective elicitation. *BJOG* 2014;121:398-407.

34. Auguste P, Barton P, Meads C, et al. Evaluating PET-CT in routine surveillance and follow-up after treatment for cervical cancer: a cost-effectiveness analysis. *BJOG* 2014;121:464-476.
35. Ulaner GA, Lyall A. Identifying and distinguishing treatment effects and complications from malignancy at FDG PET/CT. *Radiographics* 2013;33:1817-1834.
36. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115:1234-1244.
37. Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. Prognostic significance of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012;126:381-386.
38. Ben-Haim S, Eli P. 18F-FDG PET and PET/CT in the evaluation of cancer treatment response. *J Nucl Med* 2009;50:88-99.
39. Harry VN, Gilbert FJ, Parkin DE. Predicting the response of advanced cervical and ovarian tumors to therapy. *Obstet Gynecol Surv* 2009;64:548-560.
40. Avril N, Gourtsoyianni S, Rezek R. Gynecological cancers. *Methods Mol Biol* 2011;727:171-189.
41. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7445-7453.
42. Hynninen J, Laasik M, Vallius T, et al. Clinical Value of 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Response Evaluation after Primary Treatment of Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018;30:507-514.
43. Sironi S, Messa C, Mangili G, et al. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology* 2004;233:433-440.
44. Chuang CM, Chou YJ, Yen MS, et al. The role of secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian, tubal, and peritoneal cancers: a comparative effectiveness analysis. *Oncologist* 2012;17:847-855.
45. Obermair A, Sevela P. Impact of second look laparotomy and secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in ovarian cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:432-436.
46. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent uterine cancer: comparison with PET and enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:362-372.
47. Bollineni VR, Ytre-Hauge S, Bollineni-Balabay O, Salvesen HB, Haldorsen IS. High Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT in Endometrial Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J Nucl Med* 2016;57:879-885.
48. Motter A, Frederick P, Gaffney DK, et al. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 1.2021 Uterine Neoplasms NCCN Framework TM : Core Resources (Preliminary), <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. (2021, accessed May 11, 2021).
49. Stewart KD, Martinez AA, Weiner S, et al. Ten-year outcome including patterns of failure and toxicity for adjuvant whole abdominopelvic irradiation in high-risk and poor histologic feature patients with endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:527-535.
50. Brodeur MN, Samouëlian V, Dabi Y, Cormier B, Beauchemin MC, Barkati M. Neoadjuvant radiotherapy and brachytherapy in endometrial cancer with gross cervical involvement: a CHIRENDO research group study. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:78-84.
51. Khouri OR, Frey MK, Musa F, et al. Neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced endometrial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;84:281-285.
52. Bogani G, Ditto A, Leone Roberti Maggiore U, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for unresectable stage IVB Serous endometrial cancer. *Tumori* 2019;105:92-97.
53. Vargo JA, Boisen MM, Comerchi JT, et al. Neoadjuvant High-Dose-Rate Brachytherapy Followed By Extrafascial Hysterectomy for Locally Advanced Endometrial Cancer Clinically Extending to Cervix or Parametria. *Brachytherapy* 2015;14:S18.
54. Philp L, Kanbergs A, Laurent JS, Growdon WB, Feltmate C, Goodman A. The use of neoadjuvant chemotherapy in advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep* 2021;36:100725.
55. Reinhold C, Ueno Y, Akin EA, et al. ACR Appropriateness Criteria® Pretreatment Evaluation and Follow-Up of Endometrial Cancer. *J Am Coll Radiol* 2020;17:472-486.
56. Magrina JF, Zanagnolo V, Giles D, Noble BN, Kho RM, Magtibay PM. Robotic surgery for endometrial cancer: comparison of perioperative outcomes and recurrence with laparoscopy, vaginal/laparoscopy and laparotomy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32:476-480.
57. Kurra V, Krajewski KM, Jagannathan J, Giardino A, Berlin S, Ramaia N. Typical and atypical metastatic sites of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer Imaging* 2013;13:113-122.
58. Kadkhodayan S, Shahriari S, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol* 2013;128:397-404.
59. Saga T, Higashi T, Ishimori T, et al. Clinical value of FDG-PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer. *Ann Nucl Med* 2003;17:197-203.
60. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2013: a review of

- current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2013;63:88-105.
61. Siegel CL, Andreotti RF, Cardenes HR, et al. ACR Appropriateness Criteria® pretreatment planning of invasive cancer of the cervix. *J Am Coll Radiol* 2012;9:395-402.
62. Motter A, Frederick P, Gaffney DK, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Cervical Cancer v.1.2021, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (2020, accessed June 1, 2021).
63. Buchegger F, Viertl D, Baechler S, et al. 68Ga-NODAGA-RGDyK for $\alpha v \beta 3$ integrin PET imaging. Preclinical investigation and dosimetry. *Nuklearmedizin* 2011;50:225-233.
64. Lewis JS, Laforest R, Dehdashti F, Grigsby PW, Welch MJ, Siegel BA. An imaging comparison of 64Cu-ATSM and 60Cu-ATSM in cancer of the uterine cervix. *J Nucl Med* 2008;49:1177-1182.
65. Li F, Zhang Z, Cai J, et al. Primary Preclinical and Clinical Evaluation of 68Ga-DOTA-TMVP1 as a Novel VEGFR-3 PET Imaging Radiotracer in Gynecological Cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26:1318-1326.
66. Zhao L, Pang Y, Luo Z, et al. Role of [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of peritoneal carcinomatosis and comparison with [18F]-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:1944-1955.



Lenfomalarda Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT

PET/CT in the Evaluation of the Treatment Response in Lymphomas

© Gözde Yaman Mütevelizade

Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Hafsa Sultan Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Manisa, Türkiye

Öz

Flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), Non-Hodgkin ve Hodgkin lenfoma hastalarında evreleme, yeniden evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yüksek sensitivite ve doğruluğa sahip fonksiyonel ve metabolik bir görüntüleme yöntemidir. İnterim (iPET) ve tedavi sonu (ePET) PET/BT'de tedavi yanıtının objektif ve yüksek doğrulukla değerlendirilmesi hasta yönetiminin en önemli parametrelerinden biridir. Bu derlemede, lenfomalarda tedavi yanıtının PET/BT ile değerlendirilmesinde kullanılan standardizasyon çalışmaları, iPET ve ePET'in hasta yönetimindeki önemi, metabolik tümör belirteçleri ve tedavi sonrası PET/BT'de izlenebilecek tuzaklar değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, F-18 FDG PET/BT, tedavi yanıtı

Abstract

The Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is a functional and metabolic imaging modality with high sensitivity and accuracy for staging, restaging, and evaluation of response to treatment in Non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients. Objective and accurate evaluation of treatment response in interim (iPET) and end of treatment (ePET) PET/CT is one of the most important parameters of patient management. In this review, standardization studies used in the evaluation of treatment response with PET/CT in lymphomas, the importance of iPET and ePET in patient management, metabolic tumor markers and pitfalls that can be followed in PET/CT after treatment were evaluated.

Keywords: Lymphoma, F-18 FDG PET/CT, treatment response

Giriş

Globocan 2020 verilerine göre tüm dünyada Non-Hodgkin lenfoma (NHL) ve Hodgkin lenfoma (HL) yeni olgu sayıları sırasıyla 544.352 (%2,8) ve 83.087 (%0,4) olarak belirtilmiştir. Aynı verilere göre ülkemizde 2020 yılında 6.237 (%2,7) NHL, 1.520 (%0,65) HL olgusu saptanmıştır (1). Difüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) en sık görülen lenfomadır (2). Günümüzde birçok malign hastalıkta olduğu gibi HL ve NHL'de de evreleme, tedaviye yanıt değerlendirme ve rezidü/nüks tespitinde Flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (F-18 FDG PET/BT) başlıca role sahip fonksiyonel ve metabolik bir görüntüleme yöntemidir (3). PET'in lenfoma değerlendirmesinde konvansiyonel

görüntüleme yöntemlerine göre duyarlılığı ve özgüllüğünün daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4). Farklı histolojik tip lenfomalarda FDG duyarlılığı farklıdır. HL, DBBHL ve folliküler lenfoma (FL) gibi en sık görülen lenfoma subtiplerinin FDG afiniteleri genellikle yüksektir. Düşük gradlı lenfomalarda PET'in duyarlılığı düşüktür. Küçük lenfositik lenfomada, mantle hücreli lenfomada, mukoza ile ilişkili lenfoid doku (*mucosa-associated lymphoid tissue* - MALT) lenfomada, ektranodal marjinal zon ve bazı kutanöz lenfomalarda değişken FDG tutulumu nedeniyle PET/BT değerlendirilmesinde dikkatli olunmalıdır (5). Lenfomaların evrelemesinde "Gözden geçirilmiş Ann-Arbor evreleme sistemi" kullanılır (6).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Öğr. Gör. Uz. Dr. Gözde Yaman Mütevelizade, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Hafsa Sultan Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Manisa, Türkiye

E-posta: gzdyaman@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5986-8777

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

PET/BT, HL ve NHL'li hastalarda evreleme, yeniden evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yüksek sensitivite ve doğruluğa sahiptir. Hastalık tutulumuna sahip olup normal görünümdeki lenf nodları veya ekstra-nodal hastalık bölgeleri PET/BT ile tespit edilebilir (7). Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde lezyonların tedaviye yanıtı anatomik ve morfolojik (boyutsal) değişiklikler ile ifade edilir. Regresyon veya progresyonun sadece boyutsal olarak belirlenmesi ile aktif tümör, fibrozis, granülasyon/skar dokusu ve radyoterapiye bağlı değişiklikleri ayırt etmek mümkün olmayabilir. F-18 FDG PET/BT metabolik bir görüntüleme yöntemi olduğundan dokunun fonksiyonel durumu hakkında anatomik görüntüleme yöntemlerine göre daha faydalı bilgiler verir.

Lenfomalarda Tedaviye Cevap Değerlendirme Kriterleri

FDG afinitesi olan histolojik tip lenfomaların evrelemesinde başlıca kullanılan görüntüleme yöntemi olan PET/BT'nin tedaviye yanıt değerlendirmesinde kullanımı ile ilgili yıllar içerisinde bazı standardizasyon çalışmaları yapılmıştır. 1999 yılında "Uluslararası Çalışma Grubu (*International Working Group - IWG*)" NHL'de, BT ile görüntülemeye boyut değişimini kriter olarak kullanan ve tedavi yanıtını standardize eden bir rapor yayınlamıştır (8). 2007 yılında IWG kriterlerine PET/BT ilave edilmiş ve lezyonlarda FDG tutulumunun, mediastinal kan havuzu aktivitesi referans alınarak görsel olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Tedavi sonrası BT görüntülemeye rezidüel boyutu >2 cm olan ve FDG tutulumu mediastinal tutulumun üzerinde olan lezyonlar rezidüel aktif hastalık olarak değerlendirilmiştir (9). IWG kriterlerine PET/BT'nin eklenmesinin ardından lenfomaların tedavi sonu yanıt değerlendirilmesinde PET/BT birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak benimsenmiş, ayrıca kemosenitiviteyi değerlendirmek amacıyla erken (interim) PET/BT yapılması da önerilmiştir (10). 2009 yılında özellikle HL ve DBBHL hastalarında interim PET'in (iPET) tedavi başarısını öngörmeye güçlü bir prognostik belirteç olarak ortaya çıktığı, bu yüzden iPET'de standardize edilmiş yanıt kriterlerine ihtiyaç duyulduğu belirtilmiş ve vizüel analiz ile değerlendirilen 5 dereceli skorlama sistemi olan Deauville skorlaması (DS) yayınlanmıştır (Tablo 1) (11). 2014 yılında yayınlanan Lugano kriterlerinde, FDG'ye düşük veya değişken afinite gösteren lenfoma alt tipleri için değerlendirmede BT'nin tercih edilmesi gerektiği vurgulanmış, FDG tutulumu gösteren lenfomalarda hem iPET'de hem de tedavi sonrası çekilen PET/BT'de (ePET) DS ile yanıt

değerlendirilmesi önerilmiştir (12). Skor 1 ve 2 hem iPET hem de ePET'de tam metabolik yanıt (TMY); iPET'de FDG tutulumu azalan skor 4 ve 5 parsiyel metabolik yanıt (PMY) olarak değerlendirilmiştir. ePET'de FDG tutulumu azalan skor 4 ve 5 rezidüel hastalık; hem iPET hem de ePET'de FDG tutulumu artan veya yeni saptanan odağın izlendiği skor 4 ve 5 ise progresif metabolik hastalık (PMH) olarak kabul edilmiştir. iPET ve ePET'de belirgin FDG tutulum değişikliği izlenmeyen durum stabil hastalık (SH) olarak kabul edilir (Tablo 2). Skor 3 birçok açıdan tartışmalıdır. HL, DBBHL ve FL'de standart tedavi ile devam edildiğinde iPET'de izlenen skor 3'ün iyi prognoza sahip olduğunu söyleyen araştırmacılar olduğu gibi, skor 3'ün yetersiz yanıt olarak kabul edilmesini destekleyenler de bulunmaktadır. Bu nedenle skor 3'ün yorumlanması, değerlendirmenin zamanına, klinik bulgulara ve tedavi planına göre yapılmalıdır. Lenfoma ile ilgisi olmadığı düşünülen yeni FDG tutulum alanlarının varlığı DS sisteminde "skor X" olarak değerlendirilir. FDG tutulumunun fizyolojik olarak yoğun olduğu ekstranodal alanlarda ve Waldayer halkasında veya kemoterapi (KT) ve granulosit koloni stimulan faktör (G-SCF) ile aktive olan dalak ve kemik iliğinde FDG tutulumu karaciğer ve/veya mediastenden fazla izlenebilir. Bu durumda ilk lezyon bölgesine komşu doku fizyolojik tutulum bölgelerinden olsa bile lezyon bölgesinde görece düşük tutulum olması TMY olarak kabul edilir. HL tanısı olan bir hastaya PET/BT yapıldı ise kemik iliği biyopsisi yapılmasına gerek yoktur. Ancak DBBHL tanılı hastada PET negatif ise uyumsuz histolojiyi belirlemek amacıyla kemik iliği biyopsisi yapılması önerilir. Bu kılavuzlar özellikle tedavi tamamlanmadan prognoz ve tedavi yönetimi hakkında yeni bir yaklaşım sağlayabilen iPET yanıt değerlendirmesi açısından önemlidir. Günümüzde Deauville 5 dereceli skorlama kriterleri HL ve NHL'de hem iPET hem de ePET için tercih edilen

Tablo 1. Deauville skorlaması (DS)

Skor 1	FDG tutulumu yok
Skor 2	FDG tutulum düzeyi mediastene eşit veya az
Skor 3	Mediastenden fazla karaciğerden az veya karaciğere eşit tutulum
Skor 4	Herhangi bir bölgede karaciğere göre ılımlı artmış FDG tutulumu
Skor 5	Herhangi bir bölgede karaciğere göre belirgin artmış FDG tutulumu ve/veya yeni hastalık bölgeleri
Skor X	Lenfoma ile ilişkili olması muhtemel olmayan yeni FDG tutulum alanları
FDG: Florodeoksiglikoz	

bir yorumlama yöntemi olarak doğrulanmıştır. Ancak Lugano sınıflamasının sınırlılıklarından biri duyarlılık ve özgüllüğün %100 olmayıp spesifik lenfoma tiplerine göre değişkenlik göstermesidir (13,14).

Tümörlerde tedaviye yanıt değerlendirilmesi amacıyla yıllar içerisinde yanıt kriterleri geliştirilmiştir. 2009 yılında tümörlerin metabolik yanıtlarını da değerlendiren Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri (*PET response criteria in solid tumors* - PERCIST) yayınlanmıştır (15). Bu kriterler ile tedavi yanıtı değerlendirmesi, TMY, PMY, SH ve PMH olarak 4 kategoride sınıflandırılmıştır. PERCIST kriterlerinin basitleştirilmiş kılavuzu 2016 yılında yayınlanmıştır (16). 2017'de solid tümörlerde kullanılan RECIST 1.1 ile lenfomalarda yanıt değerlendirme kriterlerini birleştiren Lenfomada Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Lymphoma* - RECIL) kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 3). Lenfomalarda kullanılan standart yanıt kriteri olan Lugano ve önceki sınıflamalarda lezyonun iki boyutlu ölçümü yapılırken,

RECIL ve RECIST 1.1 kriterlerinde tek boyut ölçümü yapılır. RECIL grubu, tek boyutlu ölçümün, standart kriterlere benzer sonuçlar üreterek, lenfoma hastalarında tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılabileceğini varsaymıştır. Bu hipotezi 10 merkezin yer aldığı çok merkezli klinik denemeye kayıtlı 47.828 görüntüleme ölçümünü analiz ederek test etmişler ve yeni lenfoma yanıt kriterlerini geliştirmişlerdir (RECIL 2017). Bu kriterlerde tümör yükünün değerlendirilmesinde, maksimum üç hedef lezyonun en uzun çaplarının toplamının kullanılabileceği belirtilmiştir. Ölçüm yapılacak hedef lezyon sayısı Lugano kriterlerinde 6, RECIST 1.1'de 5 olarak önerilmiştir. RECIL kriterleri oluşturulurken araştırmacılar 3, 4, 5 veya 6 lezyon ölçümlerini değerlendirip, elde ettikleri analizleri karşılaştırmışlardır. 3 lezyon, tek ve çift boyutlu 6 lezyon verileri karşılaştırdığında %95 oranında aynı yanıt kategorisinde olduğunu bulmuşlardır (17). Berzaczky ve ark. (18) 54 NHL tanılı hastada hem iPET hem de ePET'de RECIL kriterlerini ve Lugano sınıflandırmasını

Tablo 2. Tedaviye yanıt değerlendirme kriterleri (Lugano kriterleri)

Yanıt değerlendirmesi	PET/BT bazlı yanıt (DS'ye göre)	BT bazlı yanıt
Tam yanıt	Tam metabolik yanıt: iPET ve ePET'de skor 1, 2 veya 3*	Lenf nodu UÇ ≤1,5 cm düzeyine küçülmesi ve ekstralatenfatik hastalık bölgesi olmaması
Parsiyel yanıt	Parsiyel metabolik yanıt: iPET'de bazal görüntülemeye göre FDG tutulumu azalan skor 4 veya 5 Rezidüel hastalık: ePET'de bazal görüntülemeye göre FDG tutulumu azalan skor 4 veya 5 (tedavi başarısızlığı)	6 lezyondan elde edilen TÇÇ'de ≥%50 azalma Dalak boyutunun >%50 küçülmesi
Yanıt yok/stabil hastalık	Metabolik yanıt yok/stabil hastalık: iPET veya ePET'de bazal görüntülemeye göre belirgin FDG tutulum değişikliği izlenmeyen skor 4 veya 5	6 dominant lezyondan elde edilen TÇÇ'nin bazal görüntülemeye göre <%50 azalması ve progresif hastalık kriteri olmaması
Progresif hastalık	Progresif metabolik hastalık: Bazal görüntülemeye göre FDG tutulumu artan skor 4 veya 5 ve/veya yeni odak varlığı	En az bir kriter karşılanmalı: • DÇÇ artışı • UÇ >1,5 cm • DÇÇ'nin en düşük ölçümden ≥%50 artması • KÇ veya UÇ'nin en düşük ölçüme göre artışı (≤2 cm lezyonlar için en az 0,5 cm; >2 cm lezyonlar için en az 1 cm artışı) • Splenomegali varlığında dalak boyutunda bazal boyut büyümesine göre >%50 artış olması veya öncesinde splenomegali yoksa bazaline göre en az 2 cm boyut artışı • Herhangi bir çapta >1,5 cm olan yeni lenf nodu gelişmesi veya yeni ektranodal alan (>1,0 cm) izlenmesi

*Skor 3: Özellikle iPET'de negatif olarak değerlendirilir ve iyi prognoza sahip olduğu kabul edilir. Ancak skor 3'ün yetersiz yanıt olarak kabul edilmesini destekleyenler de bulunmaktadır, DS: Deauville skorlaması, UÇ: Uzun transvers çap, KÇ: Kısa çap, DÇÇ: Dik çapların çarpımı (UÇ ve dik çapın çarpımı), TÇÇ: Çarpılmış çaplar toplamı (farklı lezyonların dikey çapların çarpımının toplamı) (DÇÇ değerler toplamı)

karşılaştırmışlar ve hastaları 2 yıl takip etmişlerdir. Bu çalışmada, RECIL kriterlerinin tedavi yanıtı değerlendirme açısından daha iyimser bir değerlendirme sağladığı, Lugano sınıflandırmasının daha az zaman aldığı ancak ikisinin birbirine üstünlük sağlamadığı, RECIL ve Lugano sınıflandırmalarının tedavi yanıtı değerlendirmesi için karşılaştırılabilir bir performansa sahip oldukları belirtilmiştir.

Lenfoma hastalarında benimsenen yanıt kriterleri geleneksel KT rejimlerini içeren tedavilerin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Son zamanlarda immünomodülatör ajanlar, geniş bir lenfoma histolojisi yelpazesinde etkileyici aktivite göstermiştir. Fakat bu ajanlar kullanılarak yapılan tedaviler sürecinde klinik bulgularında bozulma olmadan progresif hastalık ile uyumlu görüntüleme bulguları ile karşılaşılabılır. Bu bulguları PH olarak düşünmek, hastaların gerçekten

Tablo 3. RECIL (Response Evaluation Criteria in Lymphoma) kriterler

Tam yanıt	Tüm hedef lezyonların kaybolması ve lenf nodlarının uzun aksı 10 mm FDG-PET'de normalleşme (Deauville: 1-3) Kemik iliği tutulumu olmaması Yeni lezyon olmaması
Parsiyel yanıt	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında $\geq$ %30 küçülme olup tam yanıt kriterlerinin karşılanmaması FDG-PET pozitif (Deauville :4-5) Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması
Minör yanıt	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında $\geq$ %10 küçülme ($<$ %30) Herhangi bir FDG-PET bulgusu Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması
Stabil hastalık	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında $<$ %10 küçülme veya Hedef lezyonların uzun çapları toplamında $\leq$ %20 büyüme Herhangi bir FDG-PET bulgusu Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması
Progresif hastalık	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında $>$ %20 büyüme Tedavi sonrası $<$ 15 mm ölçülen küçük lenf nodlarında en az 5 mm boyut artışı ve uzun çapın 15 mm'yi geçmesi Herhangi bir FDG-PET bulgusu Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olması veya olmaması durumu
FDG: Florodeoksiglikoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi	

fayda gördükleri bir tedaviden erken çıkarılmasına yol açabilir. Bufenomen, solid tümörlerde iyitanımlanmıştır ve lenfomada da görülmektedir. Bu sorunu lenfoma immünomodülatör terapisi bağlamında ele almak için, klinik çalışmalarda bu ajanları alan hastalarda mevcut yanıt kriterlerini değiştirip öneriler sağlamak üzere bir çalıştay düzenlenmiş ve 2016 yılında, Lugano kriterlerine entegre edilen immünoterapilere yönelik immünomodülatör tedavi kriterlerine lenfoma yanıtı (*lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria* - LYRIC) yayınlanmıştır. Belirsiz yanıt (BY) terimi, biyopsi veya sonraki görüntüleme ile alevlenme/yalancı progresyon veya gerçek PH olarak doğrulanana kadar bu tür lezyonları tanımlamak için kullanılmaya başlanmıştır. LYRIC kriterlerinde tam yanıt ve parsiyel yanıt koşulları Lugano kriterleri ile aynıdır. Sadece progresif hastalık kısmı değişmiş ve hastalarda belirtilen 3 koşuldaki 1 veya daha fazlası var ise hasta BY olarak kabul edilmiştir (Tablo 4). BY tanımlaması tedavi yönetiminde esneklik ve hastalara tedaviye devam edebilme şansı sağlar. BY kategorisinde kabul edilen hasta 12 hafta içerisinde gerçek PH veya psödoprogresyon kararı açısından tekrar değerlendirilmelidir (19). İmmünoterapi, hem solid hem de HL ve NHL gibi hematolojik tümörler için umut verici bir tedavi stratejisidir. Bu ortamda zorluk, immünoterapi yanıtını değerlendirmek için uygun bir görüntüleme yöntemi belirlemektir. PET/BT'nin özellikle erken değerlendirmedeki rolü, olası atipik yanıtları (hiperprogresyon ve psödoprogresyon) ve PET/BT görüntülerinde ortaya çıkabilecek immün ilişkili yan etkileri hesaba katarak terapötik stratejilere rehberlik etmek için araştırılmaktadır. F-18 FDG tümör hücreleri için spesifik değildir tümör hücreleri dışında bağışıklık hücrelerini de hedef alır ve malign hücreler

Tablo 4. LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria) belirsiz yanıt (BY) kriterleri

BY (1)	Tedavinin ilk 12 haftası içinde herhangi bir zamanda klinik bozulma olmadan toplam tümör yükünde $\geq$ %50 artış (6 adet ölçülebilir lezyondan TÇÇ hesaplanır)
BY (2)	- Toplam tümör yükünde $<$%50 artış (6 adet ölçülebilir lezyondan TÇÇ hesaplanır) - Yeni lezyon görülmesi veya, - Tedavinin herhangi bir zamanında mevcut lezyon veya lezyonlarda $\geq$%50 büyüme olması (DÇÇ ile hesaplanır)
BY (3)	Bir veya daha fazla lezyonda lezyon sayısı ve boyutunda değişiklik olmaksızın FDG tutulumunun artması
FDG: Florodeoksiglikoz, TÇÇ: Çarpılmış çaplar toplamı (farklı lezyonların dikey çapların çarpımının toplamı) (DÇÇ değerler toplamı), DÇÇ: Dik çapların çarpımı (UÇ ve dik çapın çarpımı)	

ile immünoterapinin neden olduğu enflamasyonu ayırt etmeyi zorlaştırır. Bu nedenle immünoterapi yanıtını değerlendirmek için LYRIC kullanılması önerilmektedir. Ferrari ve ark.'nın (20) literatür derlemesinde belirttikleri gibi şimdiye kadar elde edilen sonuçlar umut vericidir ve erken değerlendirmede bile PET/BT'nin immünoterapi yanıt değerlendirilmesindeki prognostik değeri önemli olarak kabul edilmektedir.

İnterim (iPET) ve Tedavi Sonu (ePET) PET/BT'nin Yeri

iPET ve ePET, HL ve NHL değerlendirmesinin merkezine yerleşmiş olan görüntüleme yöntemleridir. Son 10 yılda HL'de PET bazlı interim değerlendirme ile ilgili yapılan meta-analizlerde doğruluğu, duyarlılığı, özgüllüğü ve pozitif öngörü değeri yüksek bulunmuştur. Ara görüntülemenin KT'ye yanıt verenler ile vermeyenleri güvenilir bir şekilde ayırt etme başarısı yanıtı göre uyarlanmış tedavi rejimlerine yol açmıştır. iPET'in NHL'deki yeri ile ilgili yapılan çalışmalarda değişken sonuçlar bulunmuş ama genel olarak tanıl ve prognostik doğruluk oranları HL'den düşük saptanmıştır (17,21). Yapılan çalışmalar ePET'in iPET'e kıyasla tedavi sonucunu tahmin etmede daha başarılı olduğunu göstermiştir. Aynı tedaviyi sürdürüp sürdürmemeyi belirlemek için mümkün olan en erken zamanda bilgi toplamanın avantajları genellikle ağır basmaktadır. Son yıllarda hakim olan eğilim bu nedenle interim değerlendirmeyi desteklemiştir. İki kür KT sonrası çekilen iPET'in optimal olarak belirlendiği HL'den farklı olarak, NHL'de ara yanıt değerlendirmesinin zamanlaması konusunda bir fikir birliği yoktur (22).

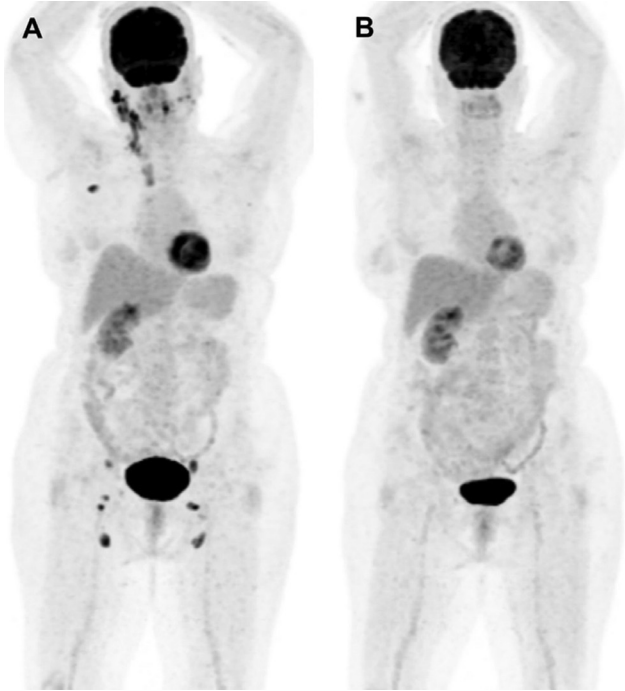
ePET hastalısız sağkalımın en iyi göstergesidir ve agresif lenfomalar ve FL'de tam remisyona için standart bir tanım haline gelmiştir. Bu standart tanımın oluşturulması, DS'nin geliştirilmesiyle mümkün olmuştur (23). iPET değerlendirmesinin, daha yoğun rejimlere yükseltmeyi teşvik ederek yüksek riskli hastalarda sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiğini ve düşük riskli hastalarda gereksiz tedaviden kaçınarak toksisiteyi azalttığını gösteren kanıtlar vardır (24). Erken tedavi yanıt değerlendirmenin pratik avantajlarından yoksun olmasına rağmen tedavi sonu değerlendirme genel olarak üstün teşhis ve prognostik doğruluk göstermiştir. Zijlstra ve ark. (25) yaptıkları metaanalizde 15 çalışmadaki toplam 408 HL hastasının verilerini değerlendirmiş ve tedavi sonu görüntülemenin duyarlılığını %84 ve özgüllüğünü %90 olarak bulmuşlardır. Barnes ve ark. (26), HL'de ePET'in iPET'e göre daha iyi bir prognostik faktör olduğunu, iPET

pozitif olan hastaların bile tam remisyona gösterebileceğini belirtmişlerdir. iPET pozitif olan hastaların yaklaşık yarısında tedavi değişikliği olmamasına rağmen ePET negatif olarak sonuçlanmış ve iPET negatif olan hastalar ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre iPET, düşük riskli hastalarda progresyonsuz sağkalım (PFS) veya genel sağkalım açısından öngöründe bulunmazken, ePET'in bu açıdan daha başarılı sonuçlar ortaya koyduğu belirtilmiştir. HL'de olduğu gibi NHL'de de iPET pozitif olsa bile ePET'in daha güvenilir bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir. NHL'de ePET'in doğruluğu yapılan meta-analizlerle değerlendirilmiştir. Zijlstra ve ark. (25) 350 NHL hastasında duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %72 ve %100; Terasawa ve ark. (27) 254 NHL hastasında duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %33-77 ve %82-100 olarak belirtmişlerdir. İleri evre ve erken evre HL hastalarında iPET ve 9 yıllık sağkalım karşılaştırılmış, iPET'in negatif veya pozitif oluşu ile PFS arasında anlamlı ilişki olduğu ve HL'de 2 kür adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin sonrası çekilen PET/BT'nin prognostik değeri açıkça gösterilmiştir (28). Artık, iPET'in kemosensitivite göstergesi olarak kabul edilebileceği açıktır. Negatif bir iPET iyi PFS, pozitif iPET daha kötü PFS ile ilişkilidir (29). Ancak ortak görüş iPET negatif olsa da tedavi sonrası mutlaka PET/BT çekilmesi gerekliliğidir. DBBHL ve ileri evre HL ile yapılan çalışmalar 2 kür KT sonrası yapılan iPET'in hızlı yanıt verenlerle yavaş yanıt verenlerin ayrımı açısından iyi bir sonuç öngörücüsü olduğunu belirtmişlerdir. iPET, uluslararası prognostik skorlardan (IPI) bağımsız bir prediktördür ve kemosensitivitenin belirteci olarak düşünülebilir (Şekil 1).

PET/BT, DBBHL dahil olmak üzere NHL'lerin bazı alt tiplerinde kemik iliği tutulumunu belirlemede kemik iliği biyopsisi kadar hassastır (23). Tedavi ile kemik iliğine ait değişikliklerin düzelmesi zaman alabilmektedir. Lenf nodlarında metabolik yanıt elde edilip kemik iliğinde fokal devam eden FDG tutulumu varsa MR, biyopsi veya daha sonra tekrarlanan PET/BT ile değerlendirilebilir. Bu kriterler ile lenfomaların çoğunluğunu oluşturan (yaklaşık %70) HL, DBBHL ve FL'li hastaların yer aldığı geniş serilerde değerlendirmeler yapılmış; periferik T-hücreli lenfomalar, ektranodal natural killer T-hücreli lenfomalarda da (NK/T) DS kullanımı önerilmiştir (30,31).

DBBHL heterojen bir hastalık olup R-CHOP (rituksimab-siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) standart tedavi rejimidir. Ancak, hastaların %12,7-15'i R-CHOP'ye primer dirençli olup, diğer KT'lere de çapraz direnç gösterebilirler. Bu hastaları erken dönemde tanımak ve onlara yeni

ve daha etkili terapötik stratejiler sunmak önemlidir. Düşük pozitif öngörü değeri nedeniyle iPET'in DBBHL değerlendirmesindeki işlevi tartışmalı olmaya devam etmektedir. DBBHL hastalarında iPET'de, $\Delta\text{SUV}_{\text{maks}}$ gibi prognostik değerlendirme yöntemleri rapor edilmiş olmasına rağmen, DS daha kolay kullanıma sahiptir. ePET'den farklı olarak iPET'in yararı üzerine ve özellikle pozitif-negatif tanımlamalarına ait tartışmalar devam etmektedir. Çalışmaların çoğu Lugano Kriterlerine göre DS 4 ve 5'i pozitif kabul ederken, bazı araştırmacılar sadece DS 5'in pozitif kabul edilmesi gerektiğini desteklemektedirler. Bu nedenle Xie ve ark. (32) iPET'in tahmin başarısını artırmak amaçlı bir değerlendirme modeli üzerinde çalışmışlardır. Başlangıç ve 4 kür KT sonrası maksimal SUV değerindeki azalma olarak tanımladıkları $\Delta\text{SUV}_{\text{maks}}$ 'ı, Deauville kriterleri ile değerlendirmişler. DS 4 olan hastalarında heterojen tedavi sonu tam yanıt oranları saptadıkları için Deauville ile $\Delta\text{SUV}_{\text{maks}}$ 'ı kombine kullandıkları modifiye-Deauville modelini geliştirmişlerdir. Araştırmacılar DS 4 ve $\Delta\text{SUV}_{\text{maks}} > \%70$ olan hastalar ile DS 1-3 olanları negatif grup olarak kabul etmişler, DS 4 ve $\Delta\text{SUV}_{\text{maks}} \leq \%70$ olan hastalar ile DS 5 olanları pozitif gruba almışlar ve sonuç olarak Modifiye-Deauville modeli

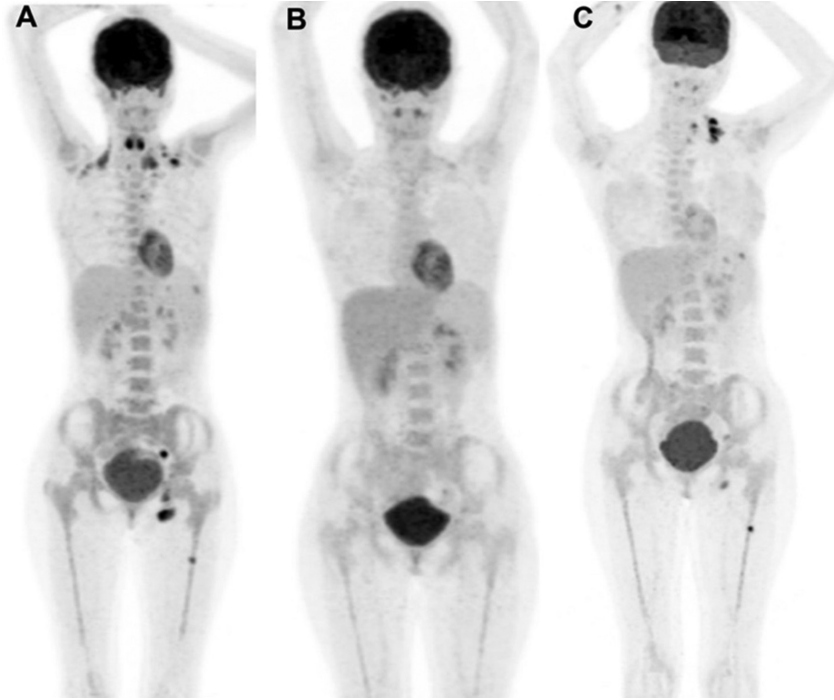


Şekil 1. Non-Hodgkin lenfoma tanılı hastada bazal (A) ve iPET (B) MIP görüntüleri; iPET'de kemosenitif hastalık ve tam metabolik yanıt (DS 1) mevcuttur

MIP: Maksimum yoğunlukta projeksiyon, DS: Deauville skorlaması

kullanarak KT'ye zayıf yanıt veren hastaları daha iyi ayırt edebildiklerini ve bu hastaları erken saptayıp riske göre uyarlanmış bireyselleştirilmiş terapötik stratejiler ile DBBHL hastalarında klinik sonuçların iyileşebileceğini belirtmişlerdir (32). PET/BT'ye dayalı yanıtı uyarlanmış tedavi, iPET pozitif olan ileri evre HL hastalarında sonuçları iyileştiriyor gibi görünse de, relapsların çoğu iPET negatif olan hastalarda meydana gelmiş olup, bu yaklaşımın sınırlamalarını göstermektedir (Şekil 2) (33). Zaman ve ark.'nın (34) çalışmalarına dahil ettikleri DBBHL tanılı iPET'i negatif olan (DS 1-3) 185 hastanın %34'ünde takipte rekürrens gelişmiştir. Negatif iPET'i olan hastaların bazal PET'lerinde $\text{SUV}_{\text{maks}} > 22,6$ eşik değerinin bağımsız bir prognostik belirteç olabileceği, erken cevaba rağmen, özellikle başlangıç $\text{SUV}_{\text{maks}} > 22,6$ olan hastaların yakın takibe ihtiyacı olduğunu belirtmişlerdir (34). Negatif iPET'i olan 393 HL hastası ile yapılan bir çalışmada, 39 hastada pozitif ePET saptanmıştır. Negatif iPET sonrası izlenen pozitif ePET'i olan hastaların pozitif iPET'i olan hastalara kıyasla tedaviye daha kötü cevap verdiğini belirtmişlerdir (29). Tokola ve ark. (35) iPET'de DS ≥ 4 olan DBBHL hastalarını pozitif kabul etmiştir. Pozitif iPET'i olan 35 hastaya histopatolojik değerlendirme yapılmış ve sadece 9 hastada lenfoma ile uyumlu sonuç gelmiştir. Bu çalışmaya göre iPET'in yanlış pozitiflik oranı oldukça yüksek bulunmuş, iPET'in sadece biyopsi için tarama amacıyla çekilebileceğini, pozitif iPET'in biyopsi ile doğrulanması gerektiği belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca biyopsi sonucu negatif gelen pozitif iPET'i olan hastaların prognozunun, negatif iPET'i olan hastaların prognozu ile benzer şekilde iyi olduğunu saptamışlardır (35).

Otolog kök hücre transplantasyonu olan hastalarda fonksiyonel görüntülemenin relaps ve refrakter hastalığı öngörmeye yeri olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Poulou ve ark.'nın (36) meta-analizinde incelenen çalışmalar HL ve NHL'de kurtarma ve yüksek doz KT sonrası, ancak transplantasyon öncesi yapılan PET/BT'nin transplantasyon başarısını öngörmeye rolü olduğunu göstermiştir. Çalışmalar arasında belgelenen klinik heterojeniteye rağmen, meta-analiz verileri lenfomalı hastalarda nakil öncesi PET/BT'nin prognostik etkisini doğrulamıştır. Nakil öncesi negatif PET/BT'si olmayan hastalarda ölüm riskinin dört kat, progresyon riskinin üç kat daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. PET/BT sağkalım ve progresyon riskini tahmin etmek için kullanılabilir olsa da pozitif PET sonucunun transplantasyondan dışlama kriteri olarak kullanılmaması gerektiğini vurgulamışlardır.



Şekil 2. Hodgkin Lenfoma tanılı hastada bazal (A), iPET (B) ve ePET (C) MIP görüntüleri; iPET’de kemosenitif hastalık (tam metabolik yanıt) izlenmesine rağmen ePET Deauville skor 5 ile uyumludur
MIP: Maksimum yoğunlukta projeksiyon

Metabolik Tümör Belirteçleri

Tarihsel olarak, metabolik olarak aktif hastalık hacimlerini ölçmeye olan ilgi, üç ana amaç tarafından yönlendirilmiştir: lezyonel dozimetri için kullanılabilecek verileri türetmek, hasta prognozunu tahmin etmek ve tedaviye yanıtı ölçmek.

Lenfomada prognoz tayini için IPI sistemi kullanılmaktadır. Ancak klasik prognostik faktörler, yüksek riskli hastaları seçmede ve tedavi başarısını öngörmekte başarılı değildir ve tümör yükünü tahmin edememektedir. Bu sebeple yeni prognostik faktörlere, tümör yükünün net olarak belirlenmesine ve tedaviye yanıtın erken ve doğru değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) gibi tümör yükünü ölçmek için kullanılan kantitatif metabolik prognostik parametrelerin klinik, biyolojik ve moleküler bilgilerle birleştirilmesi daha iyi bir hasta sınıflandırmasına olanak sağlayıp, kişiselleştirilmiş tedavi için yol gösterici olabilmektedir (5). Gupta ve Singh (37) DBBHL hastalarında evreleme PET’inde hesaplanan MTV’nin prognostik önemini değerlendirmiş ve iPET’deki yanıt ile karşılaştırmışlardır.

Evreleme PET’indeki MTV’nin prognozu öngörme duyarlılığının %86,6, negatif öngörü değerinin %93,3; iPET’in duyarlılığının %13,3 ve negatif öngörü değerinin %66,2 olduğunu belirtmişler, evreleme PET’indeki MTV’nin duyarlılığı ve negatif öngörü değerinin iPET’den daha üstün bir prognostik gösterge olduğunu öne sürmüşlerdir (37). Zucca ve ark.’nın (38) 138 DBBHL hastasının dahil edildiği çalışmasında evreleme ve 2. kür KT sonrası 11-14. gün arasında iPET yapılmış, MTV, SUV_{maks} ve TLG ölçümleri değerlendirilmiştir. Volumetrik PET parametrelerinin evrelemede sahip oldukları prognostik geçerliliği iPET’de de koruduğuna ve interim parametrelerin başlangıçta elde edilenlerle entegrasyonunun, tek başına uluslararası indekslerden daha iyi performans gösteren prognostik modellere yol açarak tanımlamayı iyileştirebileceğini belirtmişlerdir (38). Deauville yanıt kriterleri, rezidüel tümörün fizyolojik referans alanları ile görsel karşılaştırmasına dayanan bir skorlama sistemidir. Ancak, PET yanıtı bir süreçtir ve görsel değerlendirmeler optik illüzyonlarla bozulabilir. Optik illüzyonları ortadan kaldırıp ve DS’yi sürekli bir ölçeğe genişletmek amacıyla Hasenclever ve ark. (39) tarafından yeni bir yarı otomatik kantifikasyon

yöntemi (qPET) geliştirilmiştir. qPET, tümörün en yüksek metabolizmaya sahip dört vokselin SUV_{pik} değeri ile karaciğer SUV_{ortalama} değerinin bölümüdür. qPET değeri en yüksek rezidüel tutulumu olan lezyon için kaydedilir. Yazarlar DS ve qPET değerlerini 898 pediatrik HL hastasının iPET görüntülerinde karşılaştırmış ve qPET'in kullanılabilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Daha sonraki yıllarda aynı araştırma ekibi bu yöntemin erişkin HL hastalarında da kullanılabilirliğini 450 hastada araştırmışlar (RAPID trial) ve erişkin hastalar için de uygun bir metod olduğunu saptamışlardır (40).

Sonuç olarak en anlamlı ve eyleme geçirilebilir bilgi, muhtemelen tek başına herhangi bir parametreden ziyade klinik, görüntüleme ve biyolojik faktörlerin bir kombinasyonundan gelecektir. Yapılan çalışmalarda, iPET görüntülemeye değerlendirilen tedavi yanıtı ile MTV'nin bir kombinasyonu, prognostik grupların daha iyi ayrılmasına yol açmıştır (41).

Tedavi Sonrası PET/BT'nin Tuzakları

Lenfomaların iPET ve ePET değerlendirilmeleri sırasında yanlış pozitif sonuçlara neden olabilecek bazı durumlar vardır. Bu durumların bilinmesi ve tanınması hasta yönetimi açısından oldukça önemlidir. Dubreuil ve ark. (42) lenfoma hastalarında tedavi sırasında veya sonrasında görülebilecek başlıca yanlış pozitiflik nedenlerini sunmuşlardır.

Mevcut Enfeksiyon/Enflamasyon: iPET ve ePET'de en sık görülen tuzak olup genellikle akciğer enfeksiyonu şeklinde karşımıza çıkar. Enfeksiyon varlığında FDG paterni genellikle hafif ve yaygın olup, BT görüntülerinde genellikle küçük peribronşiyal opasiteler izlenir. Rituksimab veya bleomisine sekonder oluşabilecek interstisyel akciğer hastalığı da iyi tanınmalıdır.

Timus Hiperplazisi: KT'den sonra sıklıkla ilk 6 ayda ortaya çıkabilir. Çoğu hastada timik tutulum ters V paterni gösterir ancak nadiren orta hatta fokal tutulum odağı izlenebilir.

Granülomatosis: Persistan hiler ve mediastinal hipermetabolik lenf nodları izlenebilir. Sık görülmesi nedeniyle hasta sarkoidoz açısından araştırılmalıdır. Ayrıca immünoterapi ile indüklenen granülomatosis de akılda tutulmalıdır.

Non-spesifik Lenf Nodları: Tedaviye yanıt değerlendirmesinde lenfoma dışı (reaktif) lenf nodu tutulumları açısından dikkatli olunmalıdır. Özellikle servikal, aksiller ve inguinal bölgelerde izlenen lenf nodu tutulumları hastanın mevcut yanıt durumu, başlangıç tutulumları ve kliniği ile birlikte değerlendirilmelidir.

Non-spesifik Gastrointestinal Tutulum: Mide, duodenum ve barsaklarda, peristaltizm, mukozal yapılar veya lenfositik hücre konsantrasyonu nedeniyle fizyolojik tutulum izlenebilir.

Kahverengi Yağ Dokusu Aktivasyonu: Soğuk kaynaklı ve diyetle bağlı termojenez doku aktivasyonuna yol açarak supraklaviküler, mediastinal ve perirenal bölgelerde yoğun FDG tutulumunu indükleyebilir.

Yağ Nekrozu: Mezenterik yağ nekrozu oldukça nadir görülen bir durumdur. Mezenterik alanda düşük yoğunluklu dokuya karşılık gelen FDG tutulumu durumunda yağ nekrozu düşünülmelidir. Diğer alanlarda tam yanıt gösteren bir hastada mezenterik lenf nodları varlığı pannikülit açısından anlamlı olabilir.

Lenfoma Transformasyonu: PET/BT'de yetersiz yanıt ve metabolik olarak progrese lezyon var ise lenfoma transformasyonu olasılığı da düşünülmelidir. Bu dönüşüm genellikle başlangıçtaki hastalık bölgesinde ortaya çıkar. Başlangıç lezyon/lezyonlarında tam yanıt ancak başka bir lokalizasyonda yeni odak varlığı şeklinde de izlenebilir.

İmmünoterapi: Günümüzde giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanan bu tedavi modalitesinin yarattığı lenfosit infiltrasyonuna bağlı yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu tedaviler ayrıca granülomatosis, artrit, hepatit, pankreatit, hipofizit ve kolite neden olabilir.

Sonuç

Lenfoma için daha etkili tedavilerin kullanılması ve görüntülemeye daha hassas ve spesifik teknolojilerin gelişmesi, evreleme ve yanıt kriterleri açısından güncelleme gereksinimlerine yol açmıştır. Bu gelişmeler açık ve evrensel olarak uygulanabilir olmalı ve çalışmalar arasında hastaların ve sonuçların karşılaştırmasını kolaylaştırmalıdır. PET/BT görüntülerinde kademeli olarak vizüel değerlendirmeden kantitatif değerlendirmeye doğru bir kayma eğilimi bulunmaktadır ancak günümüz pratiğinde halen en yaygın kullanılan DS ve Lugano kriterleridir. İmmünoterapi yanıtını değerlendirirken LYRIC'den yararlanılmalı ve tedavinin yol açabileceği olası yanlış pozitif sonuçlar açısından dikkatli olunmalıdır.

Sonuç olarak lenfoma hastaları PET/BT ile değerlendirilirken yapılan araştırmaların bir sentezi olarak:

- Her hastaya evreleme PET/BT'si mutlaka çekilmelidir.
- İki kür KT sonrası iPET ile erken değerlendirme ve tedavi bitiminde ePET yapılmalıdır.
- Hem iPET hem de ePET'de Deauville, Lugano ve RECIL gibi standartlaşmış kriterler kullanılmalıdır.

• PET/BT değerlendirilirken yardımcı metabolik parametrelerden yararlanılabilir.

• PET/BT çekimleri eşit fiziksel ve teknik koşullarda çekilmeli, değerlendirme aynı metodlar kullanılarak ve klinik bulgulardan yararlanılarak yapılmalıdır.

Kaynaklar

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-249.
- Eude F, Toledano MN, Vera P, Tilly H, Mihailescu SD, Becker S. Reproducibility of Baseline Tumour Metabolic Volume Measurements in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Is There a Superior Method? *Metabolites* 2021;11:72.
- Jhanwar YS, Straus DJ. The role of PET in lymphoma. *J Nucl Med* 2006;47:1326-1334.
- Kirby AM, Mikhaeel NG. The role of FDG PET in the management of lymphoma: what is the evidence base? *Nucl Med Commun* 2007;28:335-354.
- Meignan M. VI. FDG-PET as a biomarker in lymphoma: from qualitative to quantitative analysis. *Hematol Oncol* 2015;33:38-41.
- Türk Hematoloji Derneği. Lenfoma tanı ve tedavi kılavuzu. İstanbul, Ekim 2020.
- Khalifa N, Fawzy A. The Comparative analysis of PET/CT and Contrast CT in the Evaluation of Patients with Lymphoma. *Egyptian J Nucl Med* 2010;2:8-17.
- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1244.
- Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571-578.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-586.
- Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1257-1260.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068.
- Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, et al. Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol* 2015;33:2523-2529.
- Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med* 2013;54:683-690.
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1:122-150.
- O JH, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology* 2016;280:576-584.
- Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol* 2017;28:1436-1447.
- Berzaczky D, Haug A, Staber PB, et al. RECIL versus Lugano for Treatment Response Assessment in FDG-Avid Non-Hodgkin Lymphomas: A Head-to-Head Comparison in 54 Patients. *Cancers (Basel)* 2019;12:9.
- Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016;128:2489-2496.
- Ferrari C, Maggialelli N, Masi T, et al. Early Evaluation of Immunotherapy Response in Lymphoma Patients by 18F-FDG PET/CT: A Literature Overview. *J Pers Med* 2021;11:217.
- Ha CS, LeBlanc M, Schöder H, et al. Potential impact of consolidation radiation therapy for advanced Hodgkin lymphoma: a secondary analysis of SWOG S0816. *Leuk Lymphoma* 2020;61:2442-2447.
- Moghbel MC, Mittra E, Gallamini A, et al. Response Assessment Criteria and Their Applications in Lymphoma: Part 2. *J Nucl Med* 2017;58:13-22.
- Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2017;390:298-310.
- Press OW, Li H, Schöder H, et al. US Interim Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol* 2016;34:2020-2027.
- Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006;91:522-529.
- Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, et al. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22:910-915.
- Terasawa T, Nishashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med* 2008;49:13-21.
- Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, et al. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:4-12.

29. Rigacci L, Puccini B, Broccoli A, et al. Clinical characteristics of interim-PET negative patients with a positive end PET from the prospective HD08-01 FIL study. *Ann Hematol* 2020;99:283-291.
30. Khong PL, Huang B, Lee EY, Chan WK, Kwong YL. Midtreatment ¹⁸F-FDG PET/CT Scan for Early Response Assessment of SMILE Therapy in Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Prospective Study from a Single Center. *J Nucl Med* 2014;55:911-916.
31. Li YJ, Li ZM, Xia XY, et al. Prognostic value of interim and posttherapy ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with mature T-cell and natural killer cell lymphomas. *J Nucl Med* 2013;54:507-515.
32. Xie W, Liu MK, Jiang XF, et al. Improved prediction of chemoresistance in patients with diffuse large B-cell lymphoma through a new interim positron emission tomography-computed tomography evaluation model. *Acta Oncol* 2021;1-9.
33. Stephens DM, Li H, Schöder H, et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019;134:1238-1246.
34. Zaman MU, Fatima N, Zaman A, Zaman U, Zaman S, Tahseen R. Progression Free Survival and Predictor of Recurrence in DLBCL patients with Negative Interim ¹⁸FDG PET/CT Using Standardized Imaging and Reporting Protocols. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21:2343-2348.
35. Tokola S, Kuitunen H, Turpeenniemi-Hujanen T, Kuittinen O. Interim and end-of-treatment PET-CT suffers from high false-positive rates in DLBCL: Biopsy is needed prior to treatment decisions. *Cancer Med* 2021;10:3035-3044.
36. Poulou LS, Thanos L, Ziakas PD. Unifying the predictive value of pretransplant FDG PET in patients with lymphoma: a review and meta-analysis of published trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:156-162.
37. Gupta N, Singh N. To evaluate prognostic significance of metabolic-derived tumour volume at staging ¹⁸-fluorodeoxyglucose PET-CT scan and to compare it with standardized uptake value-based response evaluation on interim ¹⁸-fluorodeoxyglucose PET-CT scan in patients of non-Hodgkin's lymphoma (diffuse large B-cell lymphoma). *Nucl Med Commun* 2020;41:395-404.
38. Zucca E, Cascione L, Ruberto T, et al. Prognostic models integrating quantitative parameters from baseline and interim positron emission computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma: post-hoc analysis from the SAKK38/07 clinical trial. *Hematol Oncol* 2020;38:715-725.
39. Hasenclever D, Kurch L, Mauz-Körholz C, et al. qPET - a quantitative extension of the Deauville scale to assess response in interim FDG-PET scans in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1301-1308.
40. Georgi TW, Kurch L, Hasenclever D, et al. Quantitative assessment of interim PET in Hodgkin lymphoma: An evaluation of the qPET method in adult patients in the RAPID trial. *PLoS One* 2020;15:e0231027.
41. Schöder H, Moskowitz CH. Metabolic Tumor Volume in Lymphoma: Hype or Hope? *J Clin Oncol* 2016;34:3591-3594.
42. Dubreuil J, Salles G, Bozzetto J, et al. Usual and unusual pitfalls of ¹⁸F-FDG-PET/CT in lymphoma after treatment: a pictorial review. *Nucl Med Commun* 2017;38:563-576.



Pediatric Cancers Treatment Response Evaluation in PET/CT

PET/CT in Evaluation of Treatment Response in Pediatric Cancers

© Nedim Cüneyt Murat Gülaldı

Ankara Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Eğitim Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Çocukluk çağında en sık görülen malignitelerden nöroblastoma, lenfoproliferatif maligniteler, kemik ve yumuşak doku sarkomlarında F-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografinin özellikle tedavi takibindeki rolü ve erişkin maligniteleri ile farklılıkları değerlendirilmiştir. Bu derlemede pediatrik hastalar için özellikli olarak dikkat edilmesi gereken unsurlar vurgulanmıştır. Tetkikin bahsi geçen malignitelerdeki güçlü olduğu yanları ve tedavi yönlendirmesindeki indeks ve skorların kullanımı tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: PET/CT, çocuk, pediatrik, malignite, kanser, tedavi yanıtı

Abstract

The role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography in the treatment follow-up and its differences from adult malignancies were specified in neuroblastoma, lymphoproliferative malignancies, bone and soft tissue sarcomas, which are the most common childhood malignancies. In this review, the elements that need special attention for pediatric patients are highlighted. The strengths of the examination in the aforementioned malignancies and the use of indices and scores in guiding treatment are discussed.

Keywords: PET/CT, children, pediatric, malignancy, cancer, treatment response

Giriş

Çocukluk çağı tümörlerinde pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/CT) kullanımı öncelikle evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde son 10 yılda giderek artan bir oran ve yaygınlıkla kullanılmaktadır. Lenfoproliferatif hastalıkların takibi ve tedavi stratejisinin hali hazırda devam eden protokollerle hasta bazında ele alınarak gerek kemoterapi rejimlerindeki değişikliklere yol açması ve gerekse radyoterapi alternatiflerinin eklenmesi noktasında PET/CT'den alınan sonuçlar klinisyene yön vermektedir. Bu sebeple çocukluk yaş grubunda malignitelerin tedavi yanıtını değerlendirirken daha toksik kemoterapötik ajanların tedavilere eklenmesi, daha az toksik olanlar ile değiştirilmesi veya hastanın radyoterapiye bağlı radyasyon maruziyetini artırabilecek

seçeneklerin eklenmesine yol açacağından PET/CT görüntülemenin optimum zamanda yapılması, hastanın tedavisini aksatmayacak şekilde organize edilmesi ve, klinisyen ile yakın temas içerisinde bulunarak sorunlu noktaların değerlendirilmesinde destek alınması büyük önem arz etmektedir. Bu derleme içerisinde öncelikle çocukluk çağına özgü olarak daha sık görülen ve tedavi yanıtı değerlendirmede klinisyenin nükleer tıp hekiminden beklentilerini karşılamada önemli noktaları vurgulamak istediğimiz nöroblastoma, yumuşak doku sarkomları ve lenfoproliferatif maligniteler üzerinde duracağız. Evreleme ve tedavi yanıtı değerlendirme süreci açısından erişkin yaş grubu versiyonlarından belirgin farklılık göstermeyen pediatrik beyin tümörlerinde PET/CT'nin uygulama ve tedavi takibindeki yerini bu derlemeye dahil etmedik.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Nedim Cüneyt Murat Gülaldı, Ankara Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Eğitim Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: ngulaldi@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1478-5294

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

1. Nöroblastoma

Nöroblastomlar, çocukluk çağı maligniteleri içerisinde %7'lik grubu oluşturur ve pediatrik yaş grubunda ekstrasaniyal solid tümörler içerisinde en sık görülenidir. Çocuklarda tüm kanser sebepli ölümlerin %15 kadarından sorumlu olduğu bilinmektedir. Adrenal medulla öncelikli olmak üzere nöral katlantının sempatoadrenal yolak seyri boyunca yerleşim gösterir (1). Kemik iliği, kemik, lenf nodları, karaciğer ve deri tutulumları uzak metastazların gözlenebileceği yerler olup, özellikle takip ve tedavi yanıtı değerlendirmede dikkatle bakılması gereken lokalizasyonlardır. Moleküler görüntüleme alanında yaşanan hızlı değişimler, yeni hibrid modalitelerin ve radyofarmasötik ajanların kullanılmasının evreleme ve özellikle tedavi cevabının belirlenmesinde değişikliklere yol açması beklenmektedir. Modifiye Uluslararası Nöroblastoma Cevap Kriterleri (*International Neuroblastoma Response Criteria*) grubuna ait tanımlar Tablo 1'de verilmiştir (2). Bu 6 grup içerisinde tedavi cevapları birbiri içerisine geçebilmekte olup özellikle çok iyi parsiyel cevap grubu ile parsiyel cevap grubu arasında fark olmadığı ve miks cevap ile cevapsız grubun birbirinden ayırt edilemediğine dair eleştiriler olmuştur. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi nöroblastomada öncelikle elde olan mevcut anatomik ve fonksiyonel görüntüleme verilerine dayanılarak yapılmış ve uzun yıllar manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve iyot (I)-123 MIBG sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. Ancak günümüzde F-18 florodeoksiglukoz (FDG) ve Ga-68 DOTA peptidlerle yapılan görüntülemenin hastalığın farklı agresiflik derecelerini ve somatostatin reseptör (STSR) ekspresyonlarını ortaya çıkarması ve ek katkı yaratması sonucu hem kullanım alanları ve zamanı, hem de tedavi yanıtı belirlemede kullanımlarının sürekli güncellenmesini gerektirmektedir. MIBG'nin I-124 ile işaretlenerek PET/BT ile görüntülenmesinin sağlanması

ile de I-123 ile olan düşük sayım istatistikleri ve gama kamera teknolojisinden kaynaklanan dezavantajından kaçınmak ve dolayısı ile mevcut hastalığı çoğu zaman daha yukarı evreleme ve daha kötü tedavi cevabı olarak değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir (3). Özellikle sık tekrarlayan görüntüleme ve I-131-MIBG tedavisinden alınan normal doku doz maruziyetlerini minimize etmek amacıyla dozimetri çalışmalarında daha uygun bir ajan gibi gözüken I-124 MIBG'nin yaygın kullanım alanı bulamamasında siklotron ürünü olması ve doz azaltılmasına rağmen iyot-123 MIBG'ye oranla çocuklarda yaklaşık 3 katına varan doz maruziyeti önemli olmuş ve daha fazla lezyon gösterebilme ve daha kaliteli görüntü oluşturabilme özelliğini gölgelemiştir (4,5). Nöroblastoma hastalarında tedavi cevabının belirlenmesinde kullanılan bu tanımlamaların kantitatif değerlendirilmesi klinisyen için önem arz etmektedir. Zira kullanılan kemoterapötiklerin, radyoterapinin ve immünoterapi ilaçlarının toksisitesinden kaçınmak, etkin olan tedaviyi sürdürmek ve mali olarak rasyonalize etmek amacıyla klinisyenler tarafından genellikle tercih edilen Curie skorlamasına göre ve bölge bazında detaylı bildirilen toplam skor değerleri üzerinden takibi yapılmaktadır. Güncel olarak kabul gören 2 skorlama yöntemi SIOPEN ve Curie skorlaması olarak bilinmektedir. Daha yaygın olarak kullanılan Curie skorlamasına göre hastalık tutulumuna ait primer ve metastatik alanların değerlendirilmesi 12 anatomik bölge ve 1 yumuşak doku tutulumu üzerinden yapılmaktadır (Şekil 1) (6,7). Yukarıda bahsi geçen ve PET/BT teknolojisini kullanan yeni modalite ve radyofarmasötikler ile bu semikantitatif skorlama sistemi temelde değiştirilmeden segment başına hastalık invazyonu gösteren alanların sayısı ve büyüklüğünde artış saptanması ile skorlamada tedavi öncesi elde edilen daha yüksek değerler tedavi cevabını belirlemede de başlangıçta yaygın ama sonrasında kısmi veya tam cevap veren hastaların daha objektif tespitine

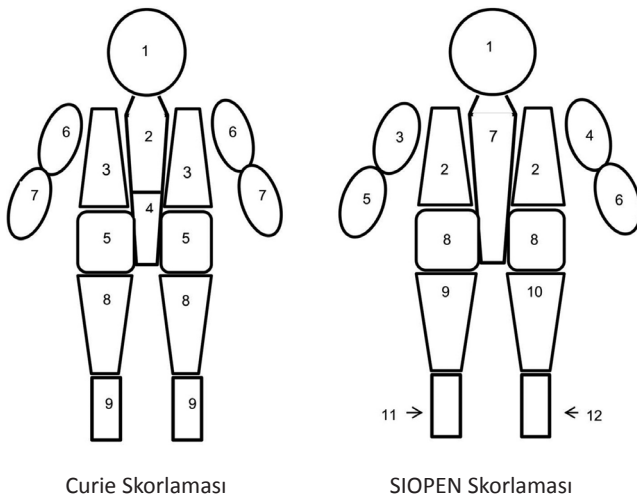
Tablo 1. Uluslararası nöroblastoma cevap kriteri grubu sınıflaması

Tedavi Cevabı	Primer Tümör	Metastaz Yeri
Tam cevap	Tümör yok	Metastaz yok, normal katekolamin düzeyi
Çok iyi parsiyel cevap	%90-99 küçülme	Metastaz yok, normal katekolamin düzeyi, rezidüel kemik değişiklikleri +
Parsiyel cevap	>%50 küçülme	Tüm metastazlarda >%50 azalma, kemik lezyon sayısında >%50 azalma, 1'in üzerinde kemik iliği tutulum yeri olmaması
Miks cevap	Yeni lezyon yok, primer veya metastatik lezyonların bir kısmında >%50 anatomik küçülme, mevcut lezyonların bir kısmında <%50 küçülme, mevcut lezyonlarda <%25 (histopatolojik transformasyon)	
Cevapsız	Yeni lezyon yok, mevcut lezyonlarda <%50 küçülme fakat <%25 artış	
Progresif hastalık	Yeni lezyon +, lezyon ölçümlü >%25 artış, yeni pozitif kemik iliği tutulumu	

yardımcı olacaktır. Zira tedavi öncesi tüm hastalık yerlerinin vizualize edilmediği ve düşük saptanan Curie skoru değişikliklerini de daha az sensitif veya gerçek tümör yükünü göstermeyen görüntüleme yöntemleri ile değerlendirmek hatalı sonuçlar verecektir. Nöroblastom görüntülemesinde kullanılan ve PET/BT ile görüntülenen radyofarmasötik ajanların tedavi cevabı etkinliğini belirlemede I-123-MIBG tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) görüntülemeye olan katkıları hastalığın farklı süreçlerinde ve histopatolojilerinde değişiklik gösterebilmektedir. Nöroblastom görüntülemesi için belirlenen güncel kılavuzlarda F-18 FDG PET/BT tetkikinin esas olarak MIBG tutulumu negatif veya oldukça zayıf gerçekleşen veya diğer radyolojik görüntülemeler ile daha yaygın hastalığı olduğu şüphesi bulunan hastalarda yapılması önerilir (8). Ayrıca günümüzde kemik tutulumlarının değerlendirilmesinde de tüm vücut kemik sintigrafisinin yerini alacak gibi gözükmemektedir. I-123-MIBG ile yapılan tedavi takipleri yoğun kemoterapi tedavi rejimi bitimini takiben 3-4 ay sonra, ara değerlendirme de 2 ay sonra yapılırken F-18 FDG tutulumu gösteren lezyonlar kemoterapi rejiminden 3 hafta sonra değerlendirilebilmektedir. MIBG tutulumunun sebat etmesi, ancak hastalığın diğer klinik ve görüntüleme bulgularında gerileme saptanması nöroblastom tanısı konulan primer lezyonun ganglionöromlara dönüşüm göstermesi sonucu görülebilir. Bu durumda PET/BT ajanları ile yapılan değerlendirme tedavi yanıtı veya en azından malignite açısından progresyon

olmadığının gösterilmesinde ek katkı sağlar. Diğer tüm tümör takiplerinde karşılaşılan yalancı pozitiflik yaratan durumlar burada da geçerli olacaktır. Tedavi süresince gelişen reaktif kemik iliği aktivitesi görülmesi veya granülosit stimule edici faktör alan hastalarda kemik iliği metastazlarını ayırd etmek için fokal tutulumun saptandığı durumlarda kemik iliği biyopsisi gerekebilmektedir (9). Yine F-18 FDG'nin enflamatuvar lezyonlarda tutulması, fizyolojik olarak tükürük bezlerinde, Waldeyer halkası lenfatiklerde, miyokard, timus, karaciğer, dalak dokusunda ve gastrointestinal sistemde birikmesi bu alanlarda veya komşuluklarında gözlenebilecek aktivitelerin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Ancak her koşulda başlangıçta F-18 FDG tutulumu gösteren nöral krest tümörünün tedavi cevabında tümör rekürensisi ile daha güvenilir sonuçlar vereceği ve histopatolojik benign transformasyonda yalancı tutulum olmayacağından MIBG ile birlikte yorumlanması değerli olacaktır.

Nöroblastom olgularının primer tümör ve metastazlarının %77-89'u STSR ekspresyonu göstermektedir (10,11). Ga-68 DOTA peptidler ile yapılan PET/BT çalışmaları ile STSR-2, STSR-3, STSR-5 alt gruplarına ait sentezlenen peptidler kullanılabilmekte ve üçüne ait benzer sonuçların bildirilmesi sebebiyle de ulaşılabilen DOTA-peptid grubu ile görüntülemenin yapılması ve pozitif olguların tedavi takiplerinin de bu şekilde devam edilmesi önerilmektedir. Literatürde henüz yeni olgunlaşan ve evreleme ve tedavi takibinde sınırlı verilerin iletildiği STSR görüntülemenin bizim grubumuzda da I-123 MIBG ile benzer alanlarda tutulum gösterdiği dikkatimizi çekmiş olup, özellikle I-131 MIBG tedavisinin olası yan etkileri ve radyasyon güvenlik problemleri nedeniyle Lu-177 ve Ac-225 işaretli DOTA bileşikleriyle tedavinin belki de MIBG tedavisinin yerini alabilecek ve sonrasında yapılan görüntüleme ile de tedavi takibi ve etkinliği değerlendirilebilecektir. Gerçi düşük olgu sayıları ile yapılan sınırlı Lu-177 DOTA peptid tedavilerinde beklenen fayda görülemedi. Özellikle Gains ve ark.'nın (12) faz II çalışması olarak yürüttükleri bu tedavide yeterli düzelleme görülmemiş ancak bu durumun düşük hasta sayısı ve objektif cevap alınmasını engelleyen başka faktörlere bağlı olabileceği ve tedavinin etkisiz olduğu anlamı taşıması gerektiği şeklinde yorumlanmıştır. Reseptör ekspresyonu genellikle tümörün diferansiyasyon derecesi ile paralel seyretmekte olup, MIBG tutulumu ile özünde benzer karakteristik taşır. MIBG'den daha fazla lezyon saptayan çalışmalar aynı tümörün farklı modalite ile taranmasından veya diferansiye tümörler arasında STSR



Şekil 1. Curie skorlaması ile hastalık yayılımının semikantitatif değerlendirilmesi. Segment içerisinde tutulum yoksa 0, Segment içi 1 tutulum varsa 1, Segment içi 1'den fazla tutulum varsa 2, Segmentin >%50'den fazlasını tutan yaygın tutulum varsa 3 olarak skorlanır

ve norepinefrin transport mekanizmaları arasındaki farktan kaynaklanıyor olabilir (11).

F-18 FDOPA kullanılarak da katekolamin metabolizması takip edilebilmektedir. Nöroblastom için oldukça iyi bir alternatif olmasına rağmen halen, MIBG ile zayıf tutulum gösteren veya MIBG negatif olan olgularda Ga-68 DOTA peptid ajanlara alternatif olarak kullanılabileceği bildirilmektedir. I-123 MIBG SPECT/BT'yi ve F-18 FDOPA PET/BT ile karşılaştıran bir çalışmada özellikle yumuşak doku metastazlarını saptama sensitivitesi %50'ye karşın %92 olarak bildirilmiştir. Tedavi cevabında da nüks belirleme sensitivitesi hasta bazında primer lezyon, yumuşak doku ve osteomedüller metastaz oranları I-123 MIBG için sırasıyla %72, %33 ve %38 iken, F-18 FDOPA'da %83, %75 ve %54 olarak bulunmuştur. Bu da tedavi yanıtında özellikle yumuşak doku metastazları olan olguların nüks takibinde F-18 FDOPA'nın I-123 MIBG'ye daha üstün olduğunu düşündürmektedir (13).

MIBG'nin florlu analogu olan ve bu sayede PET/BT görüntülenmesine imkan veren diğer bir ajan olan F18-metaFlorobenzil guanidin'in (F-18 mFBG), MIBG ile aynı mekanizmayı kullanarak tümör ve metastaz hücrelerinde tutulduğu gösterilmiştir. Preklinik bir çalışmada *in vivo* tümör tutulumunun I-123 MIBG'ye göre 3-4 kat fazla olduğu bildirilmiştir (14). Böylece I-131 MIBG tedavisinden fayda görecektir hastaların belirlenmesi ve bu tedavi sonrası etkinliğin takibinde I-123 MIBG görüntülemeye göre hedef/zemin oranı daha yüksek görüntüler elde edilmesi mümkün olabilecektir.

2. Lenfoproliferatif Maligniteler

Çocukluk kanserleri içerisinde 3. sıklıkta görülen kanser türüdür. Daha çok 10 yaş üstü çocuklarda ve adolesanda görülen tip olan Hodgkin lenfoma (HL) bu grubun %55'ini oluşturur. En sık görülen histopatolojik alt gruplar; nodüler sklerozan, miks sellüler ve lenfositik predominant tiplerdir. Dokuz yaş altı çocuklarda sıklıkla non-Hodgkin lenfoma grubu (NHL) görülür. En sık Burkitt lenfoma, difüz büyük B hücreli lenfoma, lenfoblastik lenfoma ve anaplastik büyük hücre lenfoması olarak histopatolojik alt gruplarda görülür. NHL grubu hastalar

HL'ye göre nispeten daha kısa 5 yıllık sağkalım süresine sahiptir (HL %91, NHL %72).

Çocukluk yaş grubu lenfoproliferatif hastalıkların takibinde rutin klinik kullanımda olan F-18 FDG PET/BT görüntüleme, büyük oranda erişkin yaş grubundaki lenfoproliferatif hastalıkların takip ve tedavi etkinliğini değerlendirme özelliklerine benzer şekilde yorumlanmaktadır. Bu derlemede öncelikle pediatrik gruba özgü dikkat edilmesi gereken kısımlar ve özellikle tedavi yanıtı değerlendirilmesinde majör değişikliklere yol açabilecek durumlar belirtilecektir.

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi genel kabul görmüş sınıflandırması ile Deauville skorlaması ile yapılır. Bu skorlama ile lezyonların metabolik aktivite tutulumları tedavi takiplerinin yapıldığı 2-3 kür kemoterapi sonrası ara değerlendirme ve kemoterapi rejiminin sonlanması sonrası yapılan tedavi sonu değerlendirme amacıyla 5 skor üzerinden gruplandırılır (Tablo 2). Bu skorlama sistemi ile lezyonların takibi vizüel olarak hasta bazında ve hastanın kendi mediyastinal ve karaciğer tutulumlarına göre düzenlenmekte, böylece tedavi süresince etkilenen fizyolojik organ tutulumlarının bir nevi referans olarak kullanılması sağlanmaktadır. Bu değerlendirme yönteminin, özellikle pozitif öngörü değerini vizüel incelemeye göre %44,4'ten %72,7'ye yükselttiği bildirilmiştir (15). Negatif öngörü değerlerinde belirgin farklılık saptanmamıştır. Düşük riskli hastalık; masif kitle içermeyen evre IA veya IIA, orta riskli hastalık; masif kitle ile seyreden evre IA, IIA veya masif kitle varlığına bakılmaksızın evre IIB, IIA, IIIA, veya IVA, yüksek riskli hastalık; evre IIIB veya IVB olarak sınıflandırılır. İzlem stratejisi tedavi esnasında ve bitiminde elde edilen PET/BT sonuçları ile bu risk gruplarına göre belirlenir. Pediatrik grupta lenfoma hastalarının oldukça iyi tedavi yanıtının olması, tekrarlayan tetkikler ve radyoterapi kullanımı sonrasında gelişen sekonder malignite riskini artırmıştır. Uluslararası Çocuk Onkoloji Grubu AHOD 0031 Trial çalışmasına göre ara değerlendirmede hızlı cevap alınan düşük ve orta risk grubu hastalarda radyoterapi alan ve almayan grupta nüks gelişmeksizin oluşan sağkalım sürelerinde fark bulunmamıştır (16). Erken kemoterapi cevabı alınan hastaların belirlenmesi hem tedavi etkinliğini ve sonrasında aynı tedaviye devam etmeyi rasyonalize etmekte, hem de morbiditenin artmasına sebep olabilecek radyoterapinin gereksiz kullanımını kısıtlayacaktır. Ayrıca Deauville skorlama sisteminin sonuçları ve klinik kararlara etkisi tetkikin yapıldığı döneme göre de dikkate alınmalıdır. Özellikle

Tablo 2. Deauville skorlama sistemi

Skor 1	Zemin aktivitesi üzerinde aktivite yok
Skor 2	Tutulum ≤ mediasten aktivitesi
Skor 3	Tutulum > mediasten ≤ karaciğer aktivitesi
Skor 4	Tutulumda karaciğere göre orta derecede artış
Skor 5	Tutulumda karaciğere göre belirgin artış

yorumlamada zorluk yaşanan ve çoğu zaman tedavi stratejisinde değişiklik yapmayı gerektiren skor 3 olarak bildirilen lezyonlar ara değerlendirmede tam yanıt sınıfında iken, tedavi sonunda takibi gerektiren ve nüks açısından riskli kabul edilecek alanlar içerisinde kabul edilir. Keza ara değerlendirmede metabolik aktivite tutulumunda azalma ile birlikte seyreden skor 4 ve 5 kemosensitif hastalık olarak ele alınırken, aynı durum tedavi bitiminde evreleme PET/BT tetkikine göre azalmış tutulum izlense bile tedaviye yanıtızsızlık olarak değerlendirilip, daha agresif tedavi rejimlerine geçmeyi gerektirir (17).

Pediatrik lenfoma hastalarında tedavi yanıtını değerlendirmede evreleme aşamasından başlayarak çocuklarda daha sık rastlanan ve genellikle lenfatik sistemin parçası olan bazı metabolik aktivite tutulum alanlarının bilinmesi ve bu anatomik alanların hastalık süresince reaktif yanıt verebileceği, aynı zamanda da hastalık tutulum yerleri de olabileceği bilinerek klinisyen uygun şekilde yönlendirilmelidir. Bu alanlardan en sık karşılaşılanı Waldeyer halkası lenfatikleridir. Kendisi de lenfatik sistemin parçası olması sebebiyle boyun bölgesi lenf nodlarını tutan hastalıkta ve çocuk yaşı küçüldükçe özellikle palatin ve farengeal tonsillerin metabolik olarak oldukça aktif gözükmesi sık rastlanan bir durumdur. Genellikle simetrik olması dolayısı ile reaktif geliştiği daha rahat raporlanabilirse de örneğin diyaframın üst kesimindeki tek aktivite alanı olması durumunda ve evrelemeyi değiştirme potansiyeli varsa tedavi rejiminin değişme ihtimali sebebiyle histopatolojik tanı önerilebilir. Neyse ki bu durum yani tek bölgede yoğun tutulum sık görülmemektedir.

Tedavi takip noktalarında güçlük çekilen diğer bir alan anterior mediyastende yerleşik timus dokusudur. Yaygın ve ekspansif karakterdeki lenf nodları ile manifeste olan bir hastalıkta timus dokusu daha evreleme aşamasında aktif ve hiperplazik olarak gözlenirken, bazen başlangıçta düşük düzeyde tutulum gösteren timus dokusu kemoterapi ve granülosit stimule edici faktör kullanımı sonrasında hiperplaziye uğrayıp metabolik olarak aktifleşebilmektedir. Bu durumda genellikle tedavi cevabının alındığı diğer alanlar ve evreleme çalışması bunun bir timik alevlenmeye sekonder olduğunu düşündürürken, tersi durumda yine asimetriye bakılması, timus komşuluğundaki BT karşılığı saptanan ve timus kontur hattını aşan lenf nodlarının bulunması, timik doku tutulumunu düşündürür. Bu durumda tedavi yanıtının takibi de diğer tutulum bölgelerinde olduğu gibi yapılır. Ancak içerisinde bulunan reaktif komponent

mediastinal ve karaciğer aktivitesi ile kıyaslamayı da objektif olmaktan uzak kılar (18,19).

Tedavi yanıtının PET/BT ile belirlenmesinde kuşkusuz en önemli unsur hareketsiz, artefaktlardan uzak ve rehberlerde belirtilen koşulları sağlamış bir evreleme PET/BT tetkikini gerçekleştirmektir. Klinisyenler genellikle son 1 aylık döneme kadar hiçbir şikayeti olmayan bir çocuğa konulan lenfoma teşhisi ile hem çocuğu hem de aileyi hastalık kabullenme aşamasında teşhis ve tedavisinin planlandığı çok stresli bir dönemin içine sokmuş olmaktadır. İşte bu emosyonel stresin maksimum olduğu dönemde yapılan PET/BT tetkikinde hastalık tutulumunun da çok sık görüldüğü, servikal, supraklaviküler, aksiller, mediastinal alanlarda kahverengi yağ dokusuna ait yoğun aktivite, nadir olmayan sıklıkla gözükmekte ve zaten yapılan her işlemde hastaya verilen dozdan endişe ettiğimiz ortamda tekrar çekimlere gerek duyulmakta ve ek doz maruziyetine sebep olmaktadır. Birlikte çalıştığımız grupta sedatif etkisinden de faydalanarak hareketsiz çekim yapmamızı sağlayan ve sempatik sistem aracılı kahverengi yağ dokusu tutulumunu çok etkin bir şekilde ortadan kaldırdığını gözlemlediğimiz, rehberlerde klinikte güvenli kullanılacağı belirtilen i.v. diazem uygulamasını yapmaktayız (20,21). Tedavi takip aşamasında hastalık kabullenilmesinin şekillenip, daha önceden yaptırılmış olan PET/BT tetkikine aşinalığın artması ile stres kaynaklı kahverengi yağ dokusu tutulumu ender gözükmemektedir. Bu aşamada tetkikten 24 saat önce yağdan zengin, karbonhidrattan fakir diyet uygulaması ile kahverengi yağ dokusuna olan substrat tercihinin değiştirmek de bu amaç için kliniğimizde sık kullandığımız yöntemlerden birisidir (22).

Pediatrik hastalarda PET/BT’de kullanılan dozun düşük olması hastaya verilen aktivite miktarı ve zamanlarının erişkinden daha hassas girilmesini zorunlu kılmaktadır. Zira enjeksiyon materyallerinde kalan miktarın total enjekte edilen miktarın azımsanmayacak kadar büyük bir yüzdesine sahip olması maksimum standartlaştırılmış tutulum değerindeki (*maximum standardized uptake value - SUV_{maks}*) ölçümlerinde hataya neden olabilecektir. Tedavi yanıtının kıyaslamalı değerlendirildiği karaciğer ve mediyasten oranları da hatalı doz bilgi girişi sebebiyle gerçeği yansıtmayabilecektir.

Kemik iliği aktivitesi de tıpkı timus dokusu ve tonsil lenfatikleri gibi hastalık süresince yorumlamayı güçleştirecek şekilde artış gösterebilmektedir. Ancak genellikle difüz ve kemik iliği alanlarını takip eden tutulum reaktif etiyolojileri, fokal veya yamalı tutulumların kemik iliği invazyonu şeklinde değerlendirilmesi ve tedavi değişikliğine gidilecekse bu alanlardan histopatolojik

inceleme yapılması ve difüzyon MR ile birlikte incelenmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

Pediatrik lenfoma hastaları dirençli formlarında yoğun kemoterapi ve radyoterapi rejimlerinden sonra sıklıkla kemik iliği transplantasyonuna (KİT) gitmektedir. KİT öncesinde PET/BT ile o ana dek uygulanmış tedaviye tam cevabın ispatı gerekmektedir. Bu durumda evreleme ve tedavi sonu PET/BT tetkikleri ile karşılaştırma çok dikkatli yapılmalı, özellikle Deauville Skor 3 gösteren lezyon varlığı özenle rapor edilmelidir.

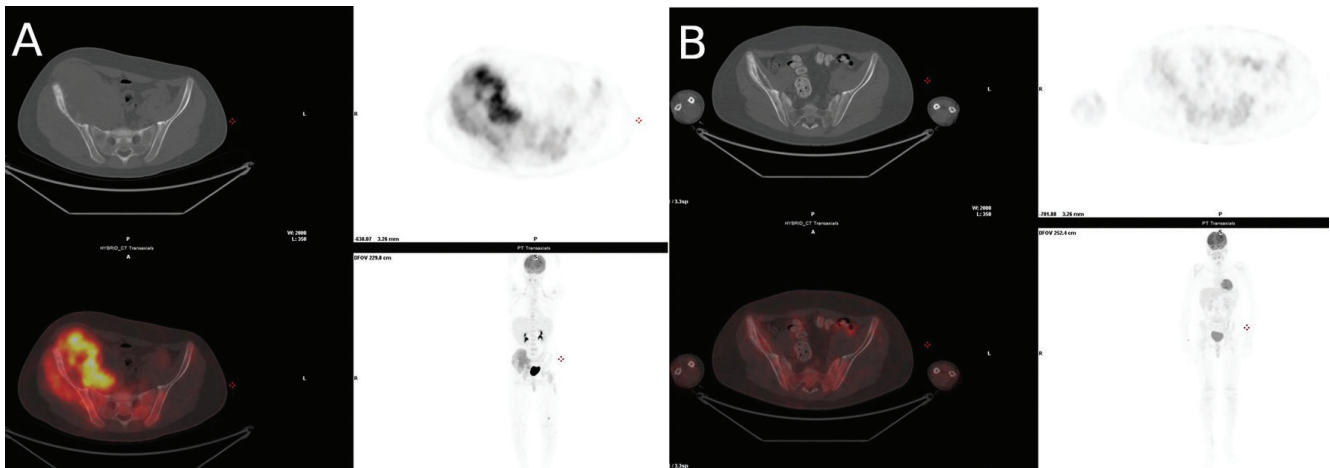
3. Pediatrik Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları

Çocukluk yaş grubunda en sık görülen sarkom tipleri Ewing sarkom, osteosarkom ve rabdomiyosarkomdur. Rabdomiyosarkom yumuşak doku, osteosarkom kemik, Ewing sarkom ise hem kemik hem de yumuşak dokudan köken alan sarkomlar olup, kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavi aşamalarında evreleme, prognoz belirleme ve tedavi yanıtını değerlendirmede F-18 PET/BT gittikçe daha sık kullanılmaktadır.

Ewing Sarkom: Yumuşak doku ve kemik iliği metastazları ile seyreden Ewing sarkomda, sıklıkla akciğer parankimi uzak organ metastazının görüldüğü ilk yerdir. PET/BT ile genellikle kemik iliği ve iskelet sistemi metastazları değerlendirilip, tedavi yanıtı takip edilebilmektedir. Ayrıca lezyon bölgesinin de kemoterapi sonrasında regresyona uğraması klinisyen için tedavi protokolünde doğru yolda olduğunun

ispatı olacaktır (Şekil 2). Kemik iliği metastazlarının daha öncelikli olması PET/BT görüntülemeyi hem lezyon deteksiyonunda hem de tedavi takibinde kemik sintigrafisine göre daha güvenilir kılmaktadır (23,24). Ancak kalvaryum metastazlarında F-18 FDG ile yüksek beyin aktivitesi komşuluğu sebebiyle net değerlendirme mümkün olmayıp, kemik sintigrafisi bu bölgede daha üstün olmaktadır (25). Ewing sarkomlu çocuklarda yapılan bir başka çalışmada tedavi öncesi ve sonrası yapılan PET/BT tetkikinde bakılan metabolik indeks değerleri ile sağkalım süreleri arasında belirgin bağlantı kurulamamışken, tedavi öncesi lezyon SUV_{maks} değerlerinin çalışılan grupta 11,6'nın üzerinde olmasının hem nüks açısından hem de hastalıksız sağkalım süresini kısaltması açısından kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (26). Ayrıca tedavi sonrası bakılan SUV_{maks} değerlerinin 2,5'in üzerinde olmasının da hastalığın kötü prognozu açısından belirteç olarak görülmüştür (27).

Osteosarkom: Pediatrik osteosarkom hastalarında metastatik kemik lezyonlarının saptanmasında PET/BT'nin, kemik sintigrafisinden daha iyi olduğu bildirilmiştir. Uzak metastazın en sık görüldüğü akciğer lezyonlarının saptanmasında ise kontrastsız BT'ye üstünlüğünün halen daha büyük serilerle ispatlanmasına ihtiyaç bulunmaktadır (28). Bu hastalarda genellikle rutin olarak cerrahiden önce neoadjuvan sistemik kemoterapi uygulanması, lokal nüksü önlemek açısından kullanılmaktadır. Bu amaçla kemoterapi sonrası PET/BT ile değerlendirmede SUV_{maks} değerlerinin tedavi öncesi değerlere oranı ile elde olunan cevap

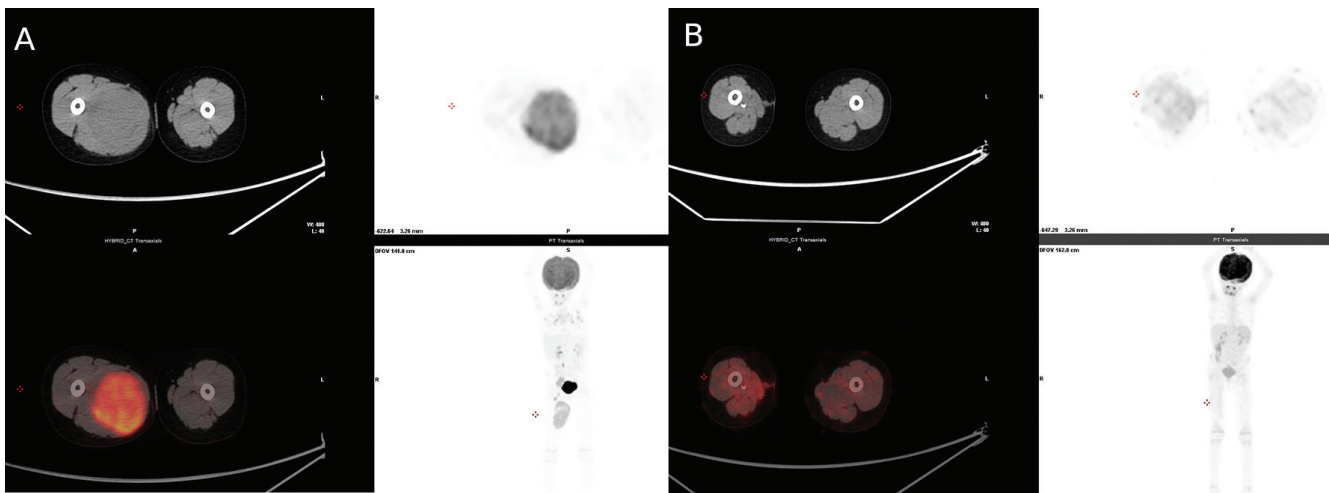


Şekil 2. On dört yaşında erkek hasta. A. Tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde; sağ hemipelvisi tutan Ewing sarkom için yapılan PET/BT tetkikinde sağ iliak kanat ve iskiuma uzanan yumuşak doku komponentli hipermetabolik kitle. Ayrıca sol femur başı asetabüler bölge, sol femur distali, sol uyluk lateralinde de artmış FDG tutulumu gösteren kemik ve yumuşak doku lezyonları mevcuttur. B. Tedavi sonrası görüntülemelerde kemoterapiye tam yanıt gözükmemektedir

FDG: Florodeoksiglikoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

yüzdesinin histopatolojik nihai cevabı tahmin edebildiği gösterilmiştir (29,30). Neoadjuvan kemoterapi sonrası yanıt değerlendirilmesinin difüzyon ağırlıklı MR ile birlikte yapıldığı 15 yaş altında 14 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada, iyi histolojik cevabı öngörme SUV_{maks} farkının duyarlılık, özgüllük ve keskinlik değerleri %67, %87, %78 olarak bulunmuşken, difüzyon MR yayılım katsayısında bu değerler sırasıyla %83, %73, %78 olarak hesaplanmış ve her iki modalitenin kemoterapi etkinliğini saptama oranlarında birbiriyle karşılaştırılabilir değerleri sebebiyle birlikte kullanılmasının uygun olacağı belirtilmiştir (31). SUV_{maks} değerlerinde evreleme çalışmasına göre hesaplanan farkın oranı PET/BT ile osteosarkomun yanıt değerlendirmesinde en etkili parametre olarak gözükmetedir. Otuz dört çocuk osteosarkom hastasında PET metabolik aktivite parametrelerinin bakıldığı bir çalışmada SUV_{maks} , SUV_{pik} , metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizise bakılarak tedavi cevabını öngörmedeki etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada her ne kadar tedavi öncesi değerler histopatolojik cevabı öngörmeye anlamlı değilken neoadjuvan kemoterapiden 5 hafta sonra yapılan interim değerlendirme ve 10 hafta sonra yapılan tedavi sonu değerlendirmede tüm parametrelerin histopatolojik yanıtı, hastalısız ve genel sağkalımı öngörmeye bağımsız belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Özellikle tedavi öncesi MTV değerlerinin hastalısız sağkalım için güçlü bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (32) (Şekil 3).

Rabdomiyosarkom: Pediatrik rabdomiyosarkoma hastalarının yumuşak doku tutulumları genellikle tümör sınırlarının daha iyi belirlendiği difüzyon MR ve akciğer tutulumları da tıpkı Ewing ve osteosarkomda olduğu gibi kontrastsız toraks BT ile yapılmaktadır. Ancak rabdomiyosarkomun lenf nodlarına çok sık metastaz yapması ve kemik-kemik iliği metastazlarının da görülmesi sebebiyle PET/BT'nin konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine üstünlüğü mevcuttur. Tedavi öncesi SUV_{maks} değerleri ile ve 3 yıllık hastalısız sağkalım ve tam metabolik yanıt arasındaki korelasyon yukarıda anlatılan diğer sarkom türleri kadar açık ve tutarlı değildir (33,34). Bu hastalarda F-18 FDG PET/BT tetkiki, daha çok lenf nodu tutulum yaygınlığını belirlemede ve kemik iliğine ait metastaz olmaması durumunda belki kemik iliği biyopsisini engellemesi şeklinde kullanılabılırse de, halen klinisyenler kemik iliği biyopsisini tedavi başlangıcında PET/BT sonucu negatif gelse dahi yapmak ve emin olmak istemektedirler. Son zamanlarda Ga-68 DOTA FAPI-04 ile yapılan PET/BT çalışmaları, rabdomiyosarkomların tümör dokusunun belirgin dezmozplastik reaksiyon göstermesi sebebiyle F-18 FDG PET/BT'ye kıyasla kemik ve nodal lezyon saptama duyarlılığının daha üstün olduğunu göstermiştir. Kullanımı tedavi etkinliğini belirlemede en azından rabdomiyosarkom özelinde F-18 FDG'nin yerini alacak gibi gözükmetedir (35).



Şekil 3. Dört yaşında sağ uylukta rabdomiyosarkom tanılı kız hasta. A. Tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde; sağ uylukta hipermetabolik ekspansif karakterde yumuşak doku kitle lezyonu ve eşlik eden metastatik mediastinal ve pelvik lenf nodları. Her iki akciğer parankiminde de multipl metastatik nodüller mevcuttur. B. Tedavi sonrası sağ uyluktaki kitle lezyonun belirgin küçüldüğü ve metabolik aktivite tutulumunun kaybolduğu, diğer metastatik alanların da tam metabolik yanıt gösterdiği tespit edilmiştir

FDG: Florodeoksiglikoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

Sonuç

Pediatric tümörler içerisinde PET/BT'nin çocukluk yaş grubuna özgü farklılıklar içerdiği ve en sık görülen tipleri olan nöroblastoma, lenfoproliferatif maligniteler, yumuşak doku ve kemik sarkomlarında tedavi yanıtının değerlendirilmesi gittikçe artan bir şekilde klinik pratik içerisinde yer almakta ve toksik tedavilerden gereksiz olanları zamanında kesmek veya uygun hastaların belirlenerek daha agresif tedavilere geçiş için oldukça değerli bilgiler elde edilmektedir. Bu amaç için çocuklarda diğer görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi özellikle kümülatif doz açısından daha hassas olunması ve tek seferde maksimum kalitede çekim yapılması için tüm parametrelerin optimize edilmesi büyük önem taşımaktadır. Rehberler eşliğinde raporlanan tedavi yanıt skorlamasını etkileyen ve yalancı pozitif lezyonlara yol açabilen durumlar dikkatle incelenmeli, sadece görüntü üzerinden elde edilen bilgilerle değil, klinisyenin takipte gördüğü olumsuz durumlardan da haberdar olarak raporlama aşamasında doğru yönlendirme yapılabilir. Yakın bir gelecekte PET/BT iş istasyonlarına ek özel yazılımlar gerekmeden yapay zeka uygulamaları ve radyomiks data hesaplamalarına ait verilerin görüntüleme ekranında ve dolayısı ile rutin raporlamamızda yerini bulacağına inanıyoruz. Bu sayede özellikle pediatrik yaş grubundaki sarkom olgularında saptanan ve basit metabolik indekslerle bağlantı kurulmaya çalışılan ve bu sebeple de çelişkili sağkalım sonuçlarına yol açabilen durumlar ortadan kalkabilecektir. Böylece PET/BT ile pediatrik hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesi yapay zeka parametreleri ile hastalık bazında rasyonelize edilebilir ve daha da önemlisi kurumlar arası tekrarlanabilir sonuçlar ile güvenilirliği artabilir.

Kaynaklar

- Samim A, Tytgat GAM, Bleeker G, et al. Nuclear Medicine Imaging in Neuroblastoma: Current Status and New Developments J Pers Med 2021;11:270.
- Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol 1993;11:1466-1477.
- Aboian MS, Huang SY, Hernandez-Pampaloni M, et al. 124I-MIBG PET/CT to Monitor Metastatic Disease in Children with Relapsed Neuroblastoma. J Nucl Med 2021;62:43-47.
- Beijst C, de Keizer B, Lam MGEH, Janssens GO, Tytgat GAM, de Jong HWAM. A phantom study: Should 124 I-mIBG PET/CT replace 123 I-mIBG SPECT/CT? Med Phys 2017;44:1624-1631.
- Lee CL, Wahnische H, Sayre GA, et al. Radiation dose estimation using preclinical imaging with 124I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) PET. Med Phys 2010;37:4861-4867.
- Lewington V, Lambert B, Poetschger U, et al. 123I-mIBG scintigraphy in neuroblastoma: development of a SIOOPEN semi-quantitative reporting method by an international panel. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:234-241.
- Yanik GA, Parisi MT, Naranjo A, et al. Validation of Postinduction Curie Scores in High-Risk Neuroblastoma: A Children's Oncology Group and SIOOPEN Group Report on SIOOPEN/HR-NBL1. J Nucl Med 2018;59:502-508.
- Bar-Sever Z, Biassoni L, Shulkin B, et al. Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45:2009-2024.
- Kushner BH, Yeung HW, Larson SM, Kramer K, Cheung NK. Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients. J Clin Oncol 2001;19:3397-3405.
- Abongwa C, Mott S, Schafer B, et al. Safety and accuracy of 68Ga-DOTATOC PET/CT in children and young adults with solid tumors. Am J Nucl Med Mol Imaging 2017;7:228-235.
- Gains JE, Aldridge MD, Mattoli MV, et al. 68Ga-DOTATATE and 123I-mIBG as imaging biomarkers of disease localisation in metastatic neuroblastoma: implications for molecular radiotherapy. Nucl Med Commun 2020;41:1169-1177.
- Gains JE, Moroz V, Aldridge MD, et al. A phase IIa trial of molecular radiotherapy with 177-lutetium DOTATATE in children with primary refractory or relapsed high-risk neuroblastoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020;47:2348-2357.
- Piccardo A, Morana G, Puntoni M, et al. Diagnosis, Treatment Response, and Prognosis: The Role of 18F-DOPA PET/CT in Children Affected by Neuroblastoma in Comparison with 123I-mIBG Scan: The First Prospective Study. J Nucl Med 2020;61:367-374.
- Zhang H, Huang R, Cheung NK, et al. Imaging the norepinephrine transporter in neuroblastoma: a comparison of [18F]-MFBG and 123I-MIBG. Clin Cancer Res 2014;20:2182-2191.
- Sedig LK, Bailey JJ, Wong KK, Brown RKJ, Kaminski MS, Hutchinson RJ. Do Deauville Scores Improve the Clinical Utility of End-of-Therapy FDG PET Scans for Pediatric Hodgkin Lymphoma? AJR Am J Roentgenol 2019;212:456-460.
- Charpentier AM, Friedman DL, Wolden S, et al. Predictive Factor Analysis of Response-Adapted Radiation Therapy for Chemotherapy-Sensitive Pediatric Hodgkin Lymphoma: Analysis of the Children's Oncology Group AHOD 0031 Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;96:943-950.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.
- Qiu L, Chen Y, Wu J. The role of 18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT in the evaluation of pediatric Hodgkin's lymphoma

- and non-Hodgkin's lymphoma. *Hell J Nucl Med* 2013;16:230-236.
19. Brink I, Reinhardt MJ, Hoegerle S, Althoefer C, Moser E, Nitzsche EU. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy. *J Nucl Med* 2001;42:591-595.
 20. Vali R, Alessio A, Balza R, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline on Pediatric 18F-FDG PET/CT for Oncology 1.0. *J Nucl Med* 2021;62:99-110.
 21. Cousins J, Czachowski M, Muthukrishnan A, Currie G. Pediatric Brown Adipose Tissue on 18F-FDG PET: Diazepam Intervention. *J Nucl Med Technol* 2017;45:82-86.
 22. Williams G, Kolodny GM. Method for decreasing uptake of 18F-FDG by hypermetabolic brown adipose tissue on PET. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1406-1409.
 23. Arush MW, Israel O, Postovsky S, et al. Positron emission tomography/computed tomography with 18fluoro-deoxyglucose in the detection of local recurrence and distant metastases of pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:901-905.
 24. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jürgens H, Schober O. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1305-1311.
 25. Ruggiero A, Lanni V, Librizzi A, et al. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET/CT in the Staging and Assessment of Response to Chemotherapy in Children With Ewing Sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40:277-284.
 26. Salem U, Amini B, Chuang HH, et al. 18F-FDG PET/CT as an Indicator of Survival in Ewing Sarcoma of Bone. *J Cancer* 2017;8:2892-2898.
 27. Raciborska A, Bilska K, Drabko K, et al. Response to chemotherapy estimates by FDG PET is an important prognostic factor in patients with Ewing sarcoma. *Clin Transl Oncol* 2016;18:189-195.
 28. Cistaro A, Lopci E, Gastaldo L, Fania P, Brach Del Prever A, Fagioli F. The role of 18F-FDG PET/CT in the metabolic characterization of lung nodules in pediatric patients with bone sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:1206-1210.
 29. Kong CB, Byun BH, Lim I, et al. ¹⁸F-FDG PET SUVmax as an indicator of histopathologic response after neoadjuvant chemotherapy in extremity osteosarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:728-736.
 30. Davis JC, Daw NC, Navid F, et al. 18F-FDG Uptake During Early Adjuvant Chemotherapy Predicts Histologic Response in Pediatric and Young Adult Patients with Osteosarcoma. *J Nucl Med* 2018;59:25-30.
 31. Byun BH, Kong CB, Lim I, et al. Combination of 18F-FDG PET/CT and diffusion-weighted MR imaging as a predictor of histologic response to neoadjuvant chemotherapy: preliminary results in osteosarcoma. *J Nucl Med* 2013;54:1053-1059.
 32. Im HJ, Zhang Y, Wu H, et al. Prognostic Value of Metabolic and Volumetric Parameters of FDG PET in Pediatric Osteosarcoma: A Hypothesis-generating Study. *Radiology* 2018;287:303-312.
 33. Harrison DJ, Chi YY, Tian J, et al. Metabolic response as assessed by 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography does not predict outcome in patients with intermediate- or high-risk rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *Cancer Med* 2021;10:857-866.
 34. Norman G, Fayter D, Lewis-Light K, et al. An emerging evidence base for PET-CT in the management of childhood rhabdomyosarcoma: systematic review. *BMJ Open* 2015;5:e006030.
 35. Gennaro N, Marrari A, Renne SL, et al. Multimodality imaging of adult rhabdomyosarcoma: the added value of hybrid imaging. *Br J Radiol* 2020;93:20200250.



İmmünoterapide Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT

The Role of PET/CT in the Evaluation of Tumour Response to Immunotherapy

✉ Akın Yıldız^{1,2}, ✉ Zeliha Şahin², ✉ Aria Forouz¹

¹Memorial Bahçelievler Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Memorial-Medstar Antalya Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Antalya, Türkiye

Öz

Kanser tedavisinde son yıllarda giderek artan kullanım alanı bulan immünoterapi, çığır açıcı gelişmelere yol açmıştır. Yeni geliştirilen immün kontrol noktası inhibitörleri olarak adlandırılan monoklonal antikorlar, hem klinik yaklaşımları değiştirmiş hem de tıbbi görüntülemelerde çok farklı bulgular ortaya çıkarmıştır. Gerek oluşan immünolojik yanıtın gerekse yan etkilerin erken ve doğru değerlendirilmesi için tüm vücudun metabolik ve morfolojik değerlendirilmesine olanak sağlayan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (PET/BT) önemi artmıştır. İmmünite ilişkili enflamasyon nedeniyle mevcut yanıt kriterlerinin kullanılması yanıltıcı olabilmekte, yeni yaklaşımlara gereksinim duyulmaktadır. Bu derlemede, PET/BT'nin immünoterapi yanıtını değerlendirmedeki rolü ve oluşan sorunlara olası çözüm üretici potansiyelleri ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: İmmünoterapi, PET/BT, kanser, tedavi yanıtı

Abstract

Immunotherapy, which has been increasingly used in cancer treatment in recent years, has led to groundbreaking developments. Immune checkpoint inhibitors, new monoclonal antibodies for immunotherapy, have totally changed clinical approaches and revealed very unique patterns in medical imaging. The importance of positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT), which allows the metabolic and morphological evaluation of the whole body, has increased for the early and accurate evaluation of both the immunological response and side effects. The use of existing response criteria may be misleading due to immune-related inflammation, and new approaches of assessing are needed. In this review, the role of PET/CT in evaluating immunotherapy response and potential solutions to emerging problems are discussed.

Keywords: Immunotherapy, PET/CT, cancer, treatment response

Giriş

Son yıllarda kanserin oluşum mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla yeni tedavi olanaklarının da önü açılmıştır. Özellikle kanser hücreleri tarafından bağışıklık sisteminin hatalı yönlendirildiğinin saptanması, immün sisteme etkili yeni ilaçların geliştirilmesinde önemli bir dönüm noktası olmuştur. Eksojen antijenler, aşılar ve bağışıklık sistemi modülatörleri gibi immünoterapi adı verilen immün sistemi kansere karşı uyarıcı yöntemler onlarca yıldır denenmektedir (1). Ancak son

zamanlarda, immün kontrol noktalarını hedefleyen antikorlar [immün kontrol noktası inhibitörleri (İKNİ)], kanser tedavilerinin doğal akışını tamamen değiştirmiştir (2). Bu çığır açıcı gelişme 2018'de Fizyoloji ve Tıp Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür (3). Klinik araştırma verileri, kontrol noktası inhibitörlerinin sıklıkla T-hücre infiltrasyonuna fazla maruz kalan ve somatik mutasyon yükü fazla olan tümörlerde etkin olduğunu ortaya koymuştur (4,5). İKNİ'ler, kanser hücreleri tarafından geliştirilen sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4 (CTLA-4), programlanmış ölüm

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Akın Yıldız, Memorial Bahçelievler Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 533 5757371 E-posta: akın.yildiz@memorial.com.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0038-1926

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

reseptörü 1 (PD-1) veya programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) proteinlerinin bağlantı noktaları ile etkileşimini bozan ve böylece kansere karşı adaptif immün yanıtı yeniden etkinleştiren monoklonal antikordur (6). Hedef noktalara ulaşan monoklonal antikordur kanser hücrelerinin fagositoza uygun hale getirilmesini ve doğal öldürücü T hücrelerini, fagositleri, kompleman sistemini aktive ederek kanser hücrelerinin tahrip edilmesini sağlamaktadırlar (7).

İmmünoterapinin bilinen diğer formları arasında Bacillus Calmette-Guérin aşısı gibi aktif immünoterapiler ve kimerik antijen reseptör T hücre tedavileri sayılabilir (8).

İKNİ'ler, kanser hücrelerini doğrudan hedef alan standart kemoteraplere önemli katkı sağlamış, bazı kanserlerde sağkalımda anlamlı artışlar görülmüş ve zamanla bazı kanserlerde ilk basamakta uygulanmaya başlanmıştır (9). İKNİ ve diğer ilaçlarla tedavi edilen 11.640 hastayı içeren 19 çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde, İKNİ tedavisi alanların %25'inde, diğer tedavilerin ise %11'inde progresyonsuz sağkalım oranları rapor edilmiştir (10).

İlk önce 2011 yılında ipilimumab (anti-CTLA-4), ardından nivolumab ve pembrolizumab (anti-PD-1) metastatik melanom için onay olarak kullanıma girmiş, sonrasında birçok tümör için uygulanmaya başlanmıştır. PD-1 ligandına karşı atezolizumab, durvalumab, avelumab gibi yeni antikordur tedavide yer bulmaya başlamışlardır (9,11). Tüm hastalar tek antikora yanıt vermediğinden, farklı antikor ve kemoterapi, antianjiyojenik veya hedefe yönelik tedavilerle kombinasyonlar denenmektedir (12). Ayrıca radyasyon, neo-antijenler olarak da bilinen tümör antijenlerinin salınımını indüklediğinden, hastaların apiskopal etkiden de yararlandığı, İKNİ'nin radyoterapi ve radyonüklid tedavilerle kombine edilmesinin sağkalıma ek katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (13).

İKNİ'lerin kullanıldığı kanserler; malign melanom, akciğer kanseri, renal hücreli karsinom, Hodgkin lenfoma, ürotelyal karsinom, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu, Merkel hücreli karsinom, kutanöz skuamöz hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom, mide ve özefagial karsinom, endometrium kanseri, üçlü negatif meme kanseri, refrakter veya nüks primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma, mikro-satellit instabilite veya yüksek ya da uyumsuz onarım gösteren herhangi bir histolojiye sahip solid tümörlerdir. Bu tedavinin kanser türünden bağımsız olması, patolojide bloke edici ligandların ekspresyonu düşük (<%1) de olsa etkili olabilmeleri nedeniyle endikasyon alanları

hızla genişlemiştir (14). Tipik olarak, İKNİ'ler her 2 ila 3 haftada bir intravenöz olarak verilmektedir (15).

İKNİ tedavileri hastaların ancak %20-40 kadarında antikora ve kanser tipine göre değişen oldukça heterojen yanıtlar oluşturmakta, kalıcı tam yanıt (TY) sınırlı bir hasta grubunda görülmektedir. Ayrıca yaşamı tehdit eden önemli immünolojik yan etkiler (İYE) oluşturabilmektedirler (16). Bu nedenle görüntüleme yöntemleri, doğru hasta seçimi, yanıtın erken dönemde saptanması, yeniden planlanması ve yan etkilerin anlaşılabilmesi açısından son derece önemlidir. Yanıt değerlendirmede standart olarak metabolik aktivite, sayı ve/veya boyut değişiklikleri biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Ancak immünoterapilerde yanıltıcı bulgular ortaya çıkabilmekte ve buna bağlı olarak standart yanıt kriterlerinin tedaviyi yönlendirmedeki değeri azalmaktadır (17).

F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) tümör canlılığını saptamada yüksek duyarlılığa sahip bir yöntem olmakla birlikte hem farklı İKNİ'lerle tedavide hem de farklı maligniteler ve hastalık evrelerinde elde edilen bulgular oldukça heterojendir (17,18).

Bu derlemede, temel olarak İKNİ tedavisi alan hastalarda PET/BT görüntülemenin yanıt değerlendirilmesindeki güncel yaklaşımlara katkısı ve potansiyelleri ele alınacaktır. Bazen immünoterapi olarak da anılan tümöre özgü antijenlere veya tirozin kinaz inhibitörlerine karşı antikordur gibi hedefe yönelik tedaviler konu bütünlüğünü sağlamak açısından kapsam dışı bırakılmıştır.

Görüntülemede Yanıt Değerlendirme Kriterleri

Kanserde tedaviye yanıt kriterleri ilk kez BT, sonrasında manyetik rezonans görüntülemede (MRG) morfolojik olarak boyutsal değişim ve yeni lezyon varlığı temelinde geliştirilmiştir. Bu amaçla, 1981 yılında Dünya Sağlık Örgütü kriterleri iki boyut ölçümü üzerinden uygulanmaya başlanmış, uzun bir aradan sonra daha kapsamlı ölçekler içeren Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* - RECIST, 2000) geliştirilmiş ve 2009 yılında RECIST 1.1 ile güncellenmiştir (19).

Metabolik yanıt için öncelikle 1999 yılında Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu (*European Organization for Research and Treatment of Cancer* - EORTC) kriterleri tanımlanmıştır. EORTC kriteri, tek bir lezyonun maksimum standartlaştırılmış tutulum

değerindeki (*maximum standardized uptake value* - SUV_{maks}) oransal değişim temeline dayanmaktadır (20). Sonrasında daha standart yaklaşım getirebilmek amacıyla Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri (*PET Response Criteria in Solid Tumors* - PERCIST) geliştirilmiştir (21). PERCIST'nin başlıca yenilikleri, tümör yanıtının değerlendirilmesi için SUL (standardized uptake value corrected for lean body mass, yağsız vücut kütlesi ile normalize edilmiş SUV) kullanımı, karaciğere göre normalizasyon ve en fazla beş lezyonda (organ başına iki adede kadar) ölçüm önermesidir (21,22).

Standart olarak TY, parsiyel yanıt (PY), stabil hastalık (SH) ve progresif hastalık (PH) sınıflandırmaları ile tedavi yönlendirilmektedir. Metabolik yanıtı değerlendirirken TY veya progresyon olarak tanımlamalar oldukça başarılı sonuçlar vermektedir. Tam metabolik yanıt, önemli bir karar verdirici kriterdir. Benzer şekilde yeni lezyonların ortaya çıkması da olumsuz gidişin iyi bir göstergesidir. Ancak, geleneksel yanıt değerlendirmelerinin önemli sınırlaması, sitotoksik ilaçlar dışındaki tedavilerde oluşabilen özgün yanıt paternlerinin hatalı yorumlanmasına yol açabilmeleridir (23).

İKNI'ler, tümör mikroçevresini uyarak glikoz taşıyıcı (GLUT) mRNA ve GLUT proteinlerini düzenlemekte, immünolojik anti-tümör etkinin bir sonucu olarak lokal glikoz metabolizmasında ve tümör boyutunda artış oluşturmaktadır (24). Özellikle tedavinin erken aşamalarında hem kanser hücrelerinin hem immün sistemin eş zamanlı aktif olduğu süreçte enflamasyonun ve immünolojik etkilerin tabloya eklenmesi söz konusudur.

İmmünoterapilerde ortaya çıkan özgün yanıt paternleri; yeni lezyonlar olmaksızın başlangıç lezyonlarında yanıt; toplam tümör yükünde yavaş, sabit bir düşüşün ardından yanıt; toplam tümör yükündeki artıştan sonra yanıt; sonradan kaybolan yeni lezyonların varlığında yanıt biçimindedir. Tüm paternlerde sağkalımla anlamlı ilişki saptanmıştır (25,26). Bu kompleks tablo, sağkalım açısından yararlı olabilecek bir tedavinin erken kesilmesi, doz değişimi, yeni ajanların veya lokal tedavilerin protokole eklenmesi gibi önemli plan değişikliklerine neden olabilmektedir (23). Bu nedenle, immünoterapi alan hastalarda yanıt değerlendirmesi için yeni yaklaşımlar zorunlu hale gelmiştir.

İmmünoterapide görülebilen atipik yanıt paternlerine uyum sağlamak amacıyla morfolojik RECIST kriterleri, önce iki boyutlu immünite ilişkili yanıt kriterlerine daha sonra tek boyutlu immün ilişkili RECIST (*Immune-related RECIST*, irRECIST ve

iRECIST) kriterlerine uyarlanmıştır (18,26). Metabolik değerlendirmede de PERCIST ve EORTC kriterlerinin kullanıldığı çalışmalarda tutarlı sonuçlar alınamamıştır. EORTC kriterlerinin kullanıldığı ilk çalışmada iki kür sonrası erken değerlendirmenin öngörü sağlayabildiği iddia edilmiş olmakla birlikte saptanan yeni lezyonlar nedeniyle yanıltıcı sonuçlar oluşmuştur (27). FDG PET/BT ile elde edilen metabolik parametrelerle, rezeke edilmiş tümör örneklerinde PD1/PD-L1 ekspresyonu ve CD8+ tümör infiltre edici lenfositlerin varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yüksek ekspresyon gösterenlerde daha iyi immünoterapi yanıtı saptanmıştır (28). RECIST, PERCIST and EORTC kriterlerinin karşılaştırmalı kullanıldığı bir çalışmada metabolik ve morfolojik kriterler arasında erken dönemde gözlemciler arası uyumun düşük, geç dönemde yüksek olduğu bulunmuştur (29). Metabolik yanıt genellikle morfolojik yanıtın önce gelmektedir. Morfolojik kriterler genel olarak yanıt değerlendirilmesi için yetersiz kalmakta ve klinik etkiyi görebilmek için daha fazla zaman gerektirmektedir. Tablo 1'de metabolik yanıt için önerilen kriterler topluca verilmiştir. Yanıt kriterlerinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, tedavi yanıtını öngörmeye İKNI tedavisinin 4. ayında PERCIST'nin %70, EORTC'nin ise %65 doğruluk oranlarına ulaşabildiği, ancak bulguların klinik yararları ilişkili olduğu gösterilmiştir (29). Daha başarılı bir değerlendirme için kombine morfolojik ve metabolik parametrelerin kullanıldığı "immün kontrol noktası tedavisine erken yanıt öngörü kriterleri" (PET/CT *Criteria for Early Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy*, PECRIT) önerilmiştir (29).

Benzer şekilde PET/BT için ise PERCIST kriterlerine "doğrulanmamış progresif metabolik hastalık" kategorisi eklenerek solid tümörlerde immün PET yanıt kriterleri (immune PET Response *Criteria in Solid Tumors*, iPERCIST) yaklaşımı ileri sürülmüştür (30).

iPERCIST'de immünite ilişkili erken değişimler göz önüne alınmış ve 4-8 hafta sonra ikinci bir görüntülemeyi gerektiren doğrulanmamış metabolik progresyon (dMH, uMPD) ve doğrulanmış progresif metabolik hastalık (dPMH, CPMD) kategorileri tanımlamıştır. Bu tanımlamalar morfolojik olarak oluşturulmuş iRECIST kriterleri ile benzerdir.

Ayrıca PERCIMT, deuville, malign melanom için imPERCIST ve Hodgkin lenfoma immünoterapi yanıtı için lenfoma immünomodülatör tedavi yanıtı (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria - LYRIC) gibi farklı yanıt değerlendirme kriterleri önerilmiştir (17).

Tablo 1. İmmünoterapide metabolik yanıt kriterleri

Kriterler	Kategoriler				
	Görüntülme zamanı	Tam yanıt	Parsiyel yanıt	Stabil hastalık	Progresif hastalık
EORTC 1999	Tanımlanmamış	F-18 FDG tutulumunun zemin aktivite düzeyine azalması	>%15-25 azalma	Diğerlerine uymayan	>%25 artış
PERCIST 2009	Tanımlanmamış	F-18 FDG tutulumunun zemin aktivite düzeyine azalması	-SUL'de $\geq$ %30 azalma -Minimum 0,8 SUL ölçülebilir lezyonlarda	Diğerlerine uymayan	-SUL _{pik} 'de $>$ % 30 artış -Minimum 0,8 SUL birimi ölçülebilir lezyonlarda
PECRIT 2017	3-4 hafta sonra	-Hedef lezyonların ve metabolik aktif tümörlerin tümünün kaybolması -Yeni lezyon yok -Hedef lenf nodlarında $<$ 10 mm küçülme	• SUL'de $\geq$ %30 azalma • HL'de $\geq$ %30 çap toplamında azalma	-RECIST 1.1 ile diğerlerine uymayan -En aktif lezyonun SUL _{pik} değeri Klinik yarar varsa $>$ 15,5 Klinik yarar yoksa $<$ 15,5	-SUL _{pik} 'inde $>$ %30 artış -Minimum 0,8 SUL birimi ölçülebilir lezyonlar
PERCMT 2018	3 ay sonra	-Tüm FDG + lezyonların kaybolması -Yeni FDG + lezyon yok	-Bazı FDG + lezyonların kaybolması -Yeni FDG + lezyon yok	Diğerlerine uymayan	-Fonksiyonel çapı $\leq$ 10 mm olan $\geq$ 4 yeni lezyon - Fonksiyonel çapı $>$ 10 mm 3 ve üzeri yeni lezyon - Fonksiyonel çapı $>$ 15 mm iki veya daha fazla yeni lezyon
imPERCIST5 2019	3 ay sonra	-Metabolik olarak aktif tüm tümörlerin kaybolması	-Hedef lezyonlarda SUL _{pik} 'de $>$ %30 azalma -SUL'de $>$ 0,8 SUL azalma	Diğerlerine uymayan	-SUL _{pik} 'inde $>$ %30 artış, -Tümör SUL _{pik} 'inde $>$ 0,8 SUL birim artış, -Enfeksiyon/tedavi etkisine bağlı değil tümöre bağlı artış
iPERCIST 2019	2 ay sonra	-Hedef lezyonlarda metabolik aktivitenin kaybolması	-Hedef lezyonlarda F-18 FDG SUL pikinde $>$ %30 azalma	Diğerlerine uymayan	-SUL _{pik} 'de $>$ %30 artış veya -yeni F-18 FDG pozitif lezyonların ortaya çıkışı: doğrulanmamış PMH -4-8 hafta sonra ikinci bir PET görüntüleme gereklidir. Bulgularda artış varsa doğrulanmış PMH

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği, PERCIST: Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri, PECRIT: İmmün Kontrol Noktası İnhibitör Tedavisine Yanıtın Tahmini, PERCMT: PET İmmünoterapi için Yanıt Değerlendirme Kriterleri, SUL: Yağsız vücut kitlesine göre standardize edilmiş tutulum (lean body mass), HL: Hedef lezyon, PMH: Progresif metabolik hastalık

PERCMT kriterlerinde ilk kez yanıt için fonksiyonel çap (PET/BT füzyon görüntülerinde ölçülen lezyon boyutu) kullanılmış, 3. ayda yapılan tetkikte saptanan 4'e kadar izlenebilen yeni lezyon sayısının klinik yarar ile %90'ın

üzerinde ilişkili olduğu öne sürülmüştür (31). PERCMT, klinik yarar öngörüsünde EORTC kriterlerinden önemli ölçüde daha yüksek duyarlılık gösterirken (%93,6'ya karşı %64,5), özgüllüğü (%70'e karşı %90) düşük bulunmuştur (32).

İmmünoterapiye uyarlanmış yanıt sınıflamasında (imPERCIST5) progresif hastalığın yeni lezyonların ortaya çıkmasıyla değil, SULpik toplamındaki %30'un üzerindeki artışla tanımlanması gerektiği vurgulanmıştır (33). Castello ve ark. (34) İKNI tedavisi verilen küçük hücreli dış akciğer kanserli hastalarda progresif olarak sınıflandırılan hastaların %69'unun imPERCIST'ye göre SH veya PY olarak değerlendirilebildiğini saptamışlardır. Morfolojik imRECIST ile metabolik imPERCIST karşılaştırmasında uyumluluğun düşük olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, yeni lezyonlardan elde edilen SULpik toplamının çap ölçümünden daha güvenilir görüldüğü ve 8 hafta gibi kısa bir sürede tedavi yanıtının saptanmasına olanak tanıdığı görülmüştür. Dolayısıyla, imPERCIST5 ile değerlendirmenin İKNI tedavisinin hatalı olarak erken kesilmesini önleyebileceğini öne sürmüşlerdir (34).

Lenfoma için Lugano kriterleri immünoterapi yanıtına göre modifiye edilmiş, LYRIC uygulanması önerilmiştir. LYRIC, yanıtta gecikme ve immünoterapiye bağlı alevlenme olasılığını göz önüne alıp yeni bir kategori olarak belirsiz yanıtı içermekte, 12 hafta sonra ikinci görüntülemeyi gerektirmektedir (35).

Ancak tanımlanan tüm bu kriterlerin hiçbirisi prospektif olarak doğrulanmamıştır ve küçük hasta grup çalışmalarına dayanmaktadır. Ayrıca, değerlendirme zamanı, referans standartları, tümör yükü, sonuç ölçütlerindeki ve yanıt sınıflandırmasındaki farklılıklar, bu kriterlerin klinik rutinde uygulanabilirliğini sınırlandırmaktadır.

İmmünoterapide FDG PET/BT Görüntülemeye Yanıt Formları

Standart Yanıt Formları

Şekil 1'de İKNI tedavilerinde görülebilen standart ve atipik yanıt paternleri gösterilmiştir.

Tam Yanıt

Tüm lezyonlarda FDG tutulumunun kaybolması ve yeni lezyonun olmaması, morfolojiden bağımsız olarak tam metabolik yanıt anlamına gelir. Karşılaştırma için bazal çalışma gereklidir. Yanıt için görüntüleme iki veya üç kür sonrası (8-9 hafta) yapılır. Takip görüntüleme 6-12 hafta sonra uygulanır.

Parsiyel Metabolik Yanıt

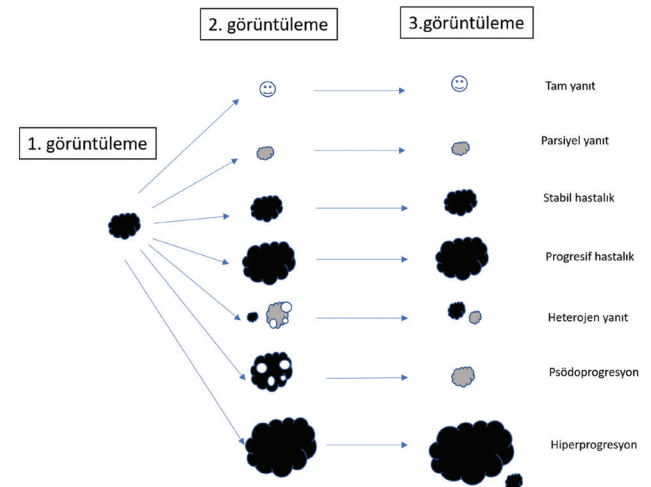
Lezyonlarda uygulanan kritere göre değişen %15 veya %30'dan fazla azalan FDG tutulumunu ifade eder. Bu ölçüm kullanılan kritere göre, vücut yüzey alanına normalize edilmiş ortalama SUV veya yağsız vücut kütlesine normalize edilmiş SUV_{pik} kullanılarak yapılabilir.

Progresif Hastalık

FDG tutulumunda (tümör boyutu dikkate alınmadan) EORTC'ye göre %25, PERCIST'ye göre %30'luk artış, görsel olarak belirgin metabolik aktivite artışı veya yeni hipermetabolik lezyon gibi bulguların varlığı olarak tanımlanır. Ancak, bu bulgular immünoterapi için ilk yanıt değerlendirmesi aşamasında, 8. haftada oluşan geçici enflamasyon nedeniyle progresyon anlamına gelmeyebilir. Bu nedenle karar vermeden önce üçüncü kez yapılacak görüntüleme ile değerlendirme önerilmektedir. Tedaviye başladıktan sonra yapılan ilk görüntülemeye artmış FDG tutulumu olan bir lezyon veya yeni bir lezyonun ortaya çıkması doğrulanmamış metabolik progresyon olarak kabul edilir ve 4-8 hafta sonra üçüncü görüntüleme yapıp ilk görüntüleme ile karşılaştırılarak yanıt kararı doğrulanır (23).

Stabil Hastalık

PH veya kısmi yanıt olarak nitelendirilemeyen tümör yükündeki artış veya azalma olarak tanımlanır (25). İmmünoterapi bağlamında, SH, toplam tümör yükünde yavaş bir düşüşün ardından gelişebilen farklı bir yanıt modeli olarak ele alınmaktadır. İmmünoterapi yanıtı olarak SH klinik fayda göstergesi olarak kabul edilmektedir (31). Stabil görünen tablonun tümör yükünde azalma öncesi bağışıklık sisteminin tümörü



Şekil 1. İmmün tedavi öncesi (1), 6 hafta (2) ve 12 hafta sonra (3) görülebilecek tipik ve atipik yanıt paternleri görülmektedir. Ara değerlendirmede iPERCIST'e göre ikinci görüntülemeye immün doğrulanmamış ancak 3. görüntülemeye doğrulanmış progresyon kriterlerinin anlamları da ifade edilmiştir

PERCIST: Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri

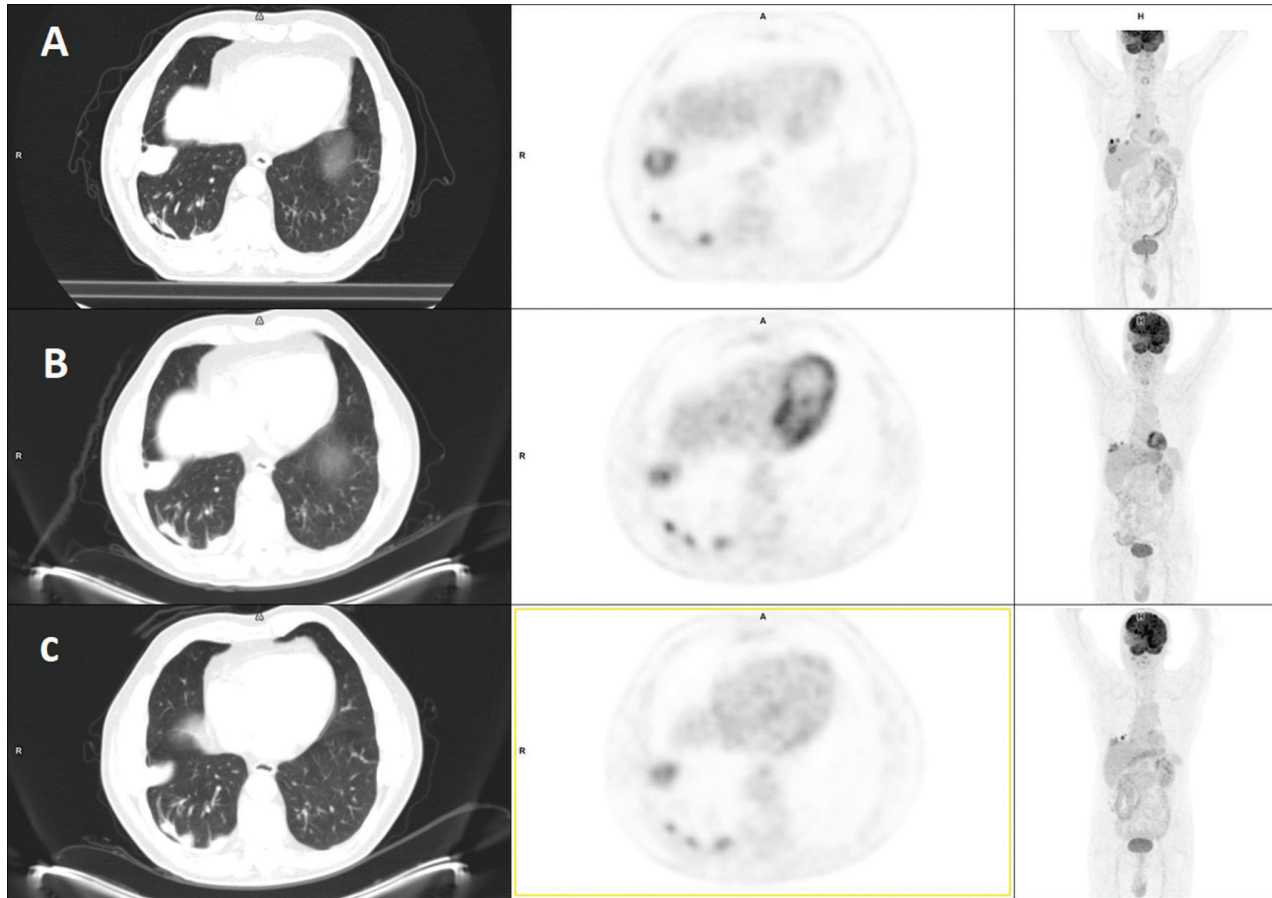
kontrol etmek için T hücrelerini aktive ettiği dönemi yansıttığı düşünülmektedir (36).

Atipik Yanıt Formları

Psödoprogresyon

Yanıt öncesinde hastalık ilerlemesini düşündüren bulgularla ortaya çıkan paterndir. Erken yanıt değerlendirmede (2-3 kür veya 4-8 hafta) artan metabolizma 12. haftada yapılan geç tetkikte azalır. Olası gerçek progresyondan ayırım yapılamadığından kurtarma kemoterapisinde geç kalmamak için en geç 12. haftada ikinci tetkik yapılmalıdır (30). Şekil 2’de önce psödoprogresyon olarak değerlendirilen sonraki görüntülemelerde gerçek progresyon olduğu doğrulanan olgu örneği verilmiştir.

Psödoprogresyon, yanıtın erken aşamasında T hücre yanıtının oluşturduğu “alevlenme fenomeni” temsil etmektedir. Psödoprogresyon, ilk olarak malign melanom tanılı anti-CTLA-4 ajanları alan hastalarda ve yaklaşık %15 oranında bildirilmiştir (25). Melanom dışı kanserlerde, özellikle anti-PD1/PD-L1 ajanlarının kullanımı ile daha düşük psödoprogresyon olguları (<%3) görülmüştür. Genel olarak ortalama insidansı %10’un altındadır (18). Psödoprogresyon sadece hastanın eşzamanlı klinik durumu iyileşme gösteriyorsa düşünülmelidir. Klinik durumu düzelmeyen veya kötüye giden hastalarda eşzamanlı görüntülemelerde hastalık progresyonu varsa immünoterapi kesilmelidir. Bu tip hastalarda progresyona rağmen tedaviye devam etmek farklı alternatiflere de engel olur. Belirgin hastalık progresyonu olan hastalarda,



Şekil 2. Renal hücreli kanser tanılı 74 yaşındaki erkek hastada, sağ akciğerde izlenen metastatik nodüller (C) nedeniyle başlanan nivolumab sonrası alınan maksimum yoğunlukta projeksiyon (MIP) ve aksiyel toraks görüntülerinde tedavi sonrası ilk PET/BT’de (B) başlangıca göre stabil veya immün doğrulanmamış metabolik progresif hastalık olarak değerlendirilebilecek lezyonlarda, üçüncü görüntülemelerde (A) belirgin artış ve gelişen yeni nodüller ve mediastinal lenf nodları nedeniyle doğrulanmış progresif hastalık yorumu yapılmıştır

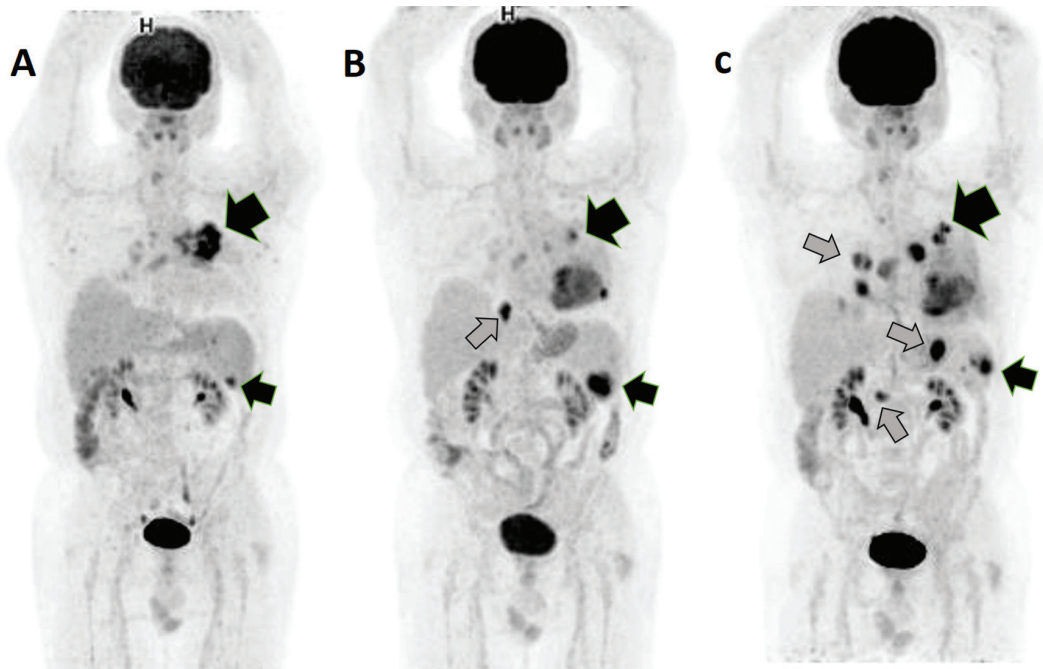
PET/BT: Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi

enflamasyona bağlı olduğu düşünülen organlardaki patolojik bulgular hariç tutularak, yeni lezyonların sayısı ve yeri rapor edilmelidir. Fonksiyonel çapı 1 cm'den küçük olan dört veya daha fazla yeni lezyonun veya fonksiyonel çapı 1 cm'den fazla olan üç veya daha fazla yeni lezyonun ortaya çıkmasının, muhtemelen psödoprogresyondan ziyade gerçek bir progresyona bağlı olduğu kabul edilmektedir. Tüm hedefe yönelik tedavilerde, özellikle İKNI tedavisinde lezyon metabolizmasında erken dönemde artış olabilir. Bu etkiler, bağışıklık hücresi infiltrasyonunu, hücre içi ve vazojenik ödem, enflamasyon, tümör içi kanama nedeniyle oluşabilir.

Heterojen Yanıt

Heterojen ya da uyumsuz (dissosiyasyon, mikst, diskordant) yanıt paterninde bazı lezyonlarda boyut veya aktivite artışı görülürken bazılarında azalma izlenir (Şekil 3). Sıklığı psödoprogresyon ile benzer olup, ortalama %10 kadardır ve %7-26 arasında değişen oranlarda görülmektedir (18). Progresif hastalığa göre daha iyi sağkalım oranları vardır ve tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (37,38).

Humbert ve ark.'nın (38) çalışmasında PERCIST ile yapılan değerlendirmede hastaların yarısından fazlasında psödoprogresyon ve heterojen yanıt saptanmış, her iki patern de sonuçta immünoterapiye olumlu yanıt olduğu görülmüştür. Heterojen yanıtın patofizyolojik mekanizması bilinmemektedir. Genetik olarak farklı tümör klonlarından oluşan multipl metastazların varlığı, metastaz dokusunun mikroçevresi (kemik ve beyin gibi) ve/veya tümörün immünojenik çevresinin farklılıklarına bağlı gelişebileceği düşünülmektedir (39). Bu yanıt paterni, ilk veya ikinci görüntülemelerde izlenebilir. Hangisinde bu paternin heterojeniteyi ifade ettiği bilinmemektedir. Heterojen yanıtı BT ile değerlendirmek güçtür, PET/BT tüm lezyonları tek planda maksimum yoğunlukta projeksiyon görüntüsü ile değerlendirme olanağı vermesi ile kolaylık ve üstünlük sağlar. Metastatik hastalığın bir kısmı stabilken, ardışık görüntülemelerde oligo-metastatik lezyonların sürekli progresyonu izlenirse lokal ablatif tedaviler eklemek prognoz açısından yararlı olabilir. Farklı metastatik lezyonların ardışık olarak geçici immün aktivasyonu, psödoprogresyona yakın ama farklı



Şekil 3. Akciğer yassı hücreli kanser tanılı 66 yaşındaki erkek hastada kemoterapi ile progresyon izlenince atezolizumab başlanmış (PDL1=%10), heterojen yanıt bulguları izlenmiştir. İlk PET/BT MIP tüm vücut görüntülerinde (A), akciğer kitlesi (büyük ok), dalak metastazı (küçük ok) izleniyor. İkinci görüntülemelerde (B) primer akciğer kitlesinde belirgin yanıt izlenirken metastazlarda sayı ve boyut artışı, yeni karşı akciğer metastazı (gri ok), üçüncü görüntülemelerde (C) ise primer ve metastazlarda boyut ve aktivite artışı yanında yeni lezyonlar (gri oklar) izleniyor. Ancak üçüncü görüntülemelerde de bazı lezyonlar ikinciye göre regrese olarak izleniyor

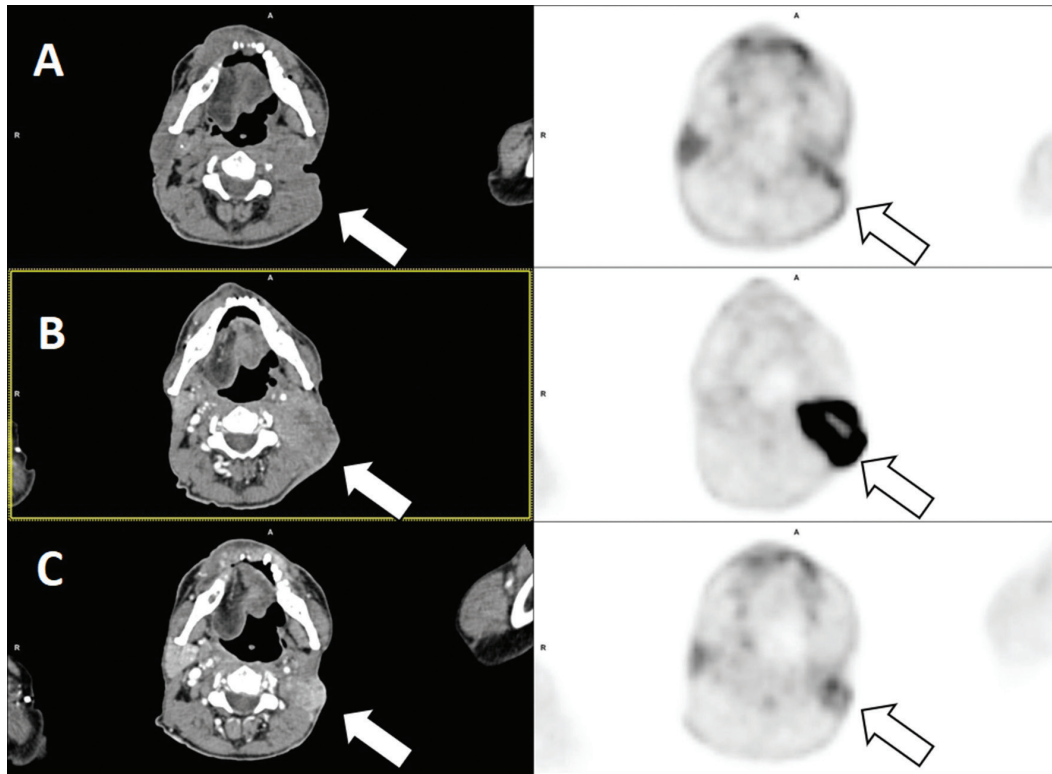
PET/BT: Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum yoğunlukta projeksiyon

paterndir. Bu paternde, lokal tedaviye gerek kalmadan immünoterapinin sürdürülmesi önerilmektedir (39,40). Heterojen yanıt, standart yanıt kriterlerinde tanımlı değildir. Görüldüğü kadarıyla tanımlama sorunu nedeniyle klinik pratikte yeterli önem verilmemektedir. PERCIST'den uyarlanarak bazı lezyonlarda <%30 artış bazılarında %30 azalma görülmesi biçiminde ifade edilebileceği önerilmiştir (39).

Hiperprogresyon

Hiperprogresyon patofizyolojisi hala bilinmeyen diğer bir atipik yanıt paternidir. Henüz tanımı üzerinde de bir fikir birliği olmamakla birlikte genel olarak tümör büyüme kinetiğinin hızlanması olarak ifade edilebilir (41). Hiperprogresyon, morfolojik olarak tümör boyutunda iki kattan fazla artışı olarak tanımlanabilir, ancak metabolik karşılığı henüz kriter olarak belirlenmemiştir (Şekil 4a). Yeni lezyonların ortaya çıkması hiperprogresyonda diğer progresif durumlara göre daha az görülmektedir.

Ortalama %7 (%4-29) oranında rastlanır (41). Kötü prognozu gösterir ve genellikle yaygın agresif hastalık bulgularına eşlik eder. Hem BT hem PET ile kolaylıkla saptanabilir (42). Bu hastalarda ilk birkaç ayda genel sağkalım diğer olgulara göre düşük olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle erkenden tanımlanabilmesi önemlidir. Ancak hiperprogresyonu öngörebilen bir biyobelirteç mevcut değildir. Yeterince araştırılmamış bir yanıt modelidir ve altta yatan patofizyoloji tam olarak bilinmemektedir. Başlıca beş temel hipotez öne sürülmüştür: (a) Düzenleyici T hücre artışı, (b) T hücrelerinin tükenmesi, (c) Protümörjenik immün alt kümelerinin modülasyonu, (d) onkojenik yol aktivasyonu ve (e) anormal enflamasyon (43). Hiperprogresyon histolojik tipten bağımsızdır. Melanom hastalarında %9, baş boyun kanserlerinde %29 oranlarına ulaşabilmektedir. Öncelikle anti-PD-1/PD-L1 ajanlarının kullanımıyla ilgilidir ancak anti-CTLA-4 tedavisine bağlı olarak oluşabilmektedir (43). Bazı risk



Şekil 4a. Solda dil kökü yassı hücreli kanseri tanısı ile tedavi sonrası takipte olan 62 yaşındaki erkek hastada sol parotis glandı lojunda gelişen kitle nedeniyle yeniden evreleme amaçlı PET/BT görüntüleme yapılmıştır (C). Biyopside nüks yassı hücreli kanser saptanmıştır. Dört kür nivolumab sonrası alınan ikinci görüntülemeye (B) kitlede belirgin boyut ve aktivite artışı saptanmış (beyaz ok) ve hiperprogresyon olabileceği düşünülmüş, yeniden kemoradyoterapi verilmiştir. Üçüncü görüntülemeye (A) tedavi sonrası enflamatuar hipermetabolizma görülmektedir. Hasta remisyon kabul edilerek takip edilmektedir

PET/BT: Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi

faktörleri söz konusudur; ileri yaş (>65 yaş), başlangıçta ikiden fazla metastatik lezyon ve lokal nüks. Yüksek mortalite (3-6 aylık medyan genel sağkalım) nedeniyle tedavi protokol değişikliğinin zamanında yapılması önemlidir.

İmmünite İlişkili Yan Etkiler ve İmmün Aktivasyon Bulguları

İmmün Aktivasyon Bulguları

İmmünoterapi sürecinde oluşan immün sistem aktivasyon bulgularının klinik yararı öngörmede güçlü biyolojik göstergeler olabileceği ileri sürülmektedir (44). İmmün aktivasyonunun biyolojik belirteçleri olarak lenf nodu, dalak ve kemik iliği gibi primer veya sekonder lenfoid organ ve dokuların metabolik aktivitelerinin kullanılabileceği gösterilmiştir. Yanıt veren hastalarda dalak ve/veya kemik iliği metabolik aktivitesinin önemli oranda daha yüksek olduğu gözlenmiştir (45). Kanser immünoterapi yanıtının barsak mikrobiyotasının miktar ve çeşitliliği ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır (46). Yüksek fizyolojik kolonik FDG tutulumunun düşük bakteri yükü ile ilişkili olduğu ve bu metabolik bilginin öngörü için kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bunun bakterilerce oluşturulan serbest yağ asidi azalması ile kolonik hücrelerinin glikoz metabolizmasına yönelmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür (47).

İmmünolojik Yan Etkiler (İYE)

İmmünoterapiler, immün sistemi yeniden aktive ederek yeni tip toksisite profillerinin gelişmesine açmıştır. İKNİ'ler, geleneksel sitotoksik kemoterapiye oranla nispeten hafif düzeyde toksisite göstermekle birlikte, bazıları ölümle sonuçlanan İYE geliştirebilmektedir. Bu tedaviler immün aktiviteyi artırarak, çeşitli doku ve organlarda immünolojik dengeyi değiştirerek etki oluştururlar. Ancak kesin olarak nedenleri tanımlanamamıştır. Tedavi süresince veya tedavinin kesilmesinden sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkabilirler. İnsidansları ve şiddetleri kullanılan moleküllere bağlı olarak değişebilmektedir (48). Genel olarak hastaların yaklaşık %50'sinde görülmekte, %14'ünde ise 3-4. derecede İYE meydana gelmektedir (49). Etkilerin doz ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (50). Anti-CTLA-4 tedavisinde (%80), anti PD-1 (%27) ve anti-PDL-1 (%17) antikora göre daha fazla yan etki gözlenmiştir. Bu farklılık CTLA-4'ün santral lenfoid dokuda ve erken dönemde oluşması, PD-1'in ise periferik immün reaksiyonla ilişkili olup geç dönemde oluşmasına bağlanmıştır. En yüksek yan etkiler kombinasyon

tedavilerinde görülmektedir (51,52). İYE lokalizasyonları moleküllere göre değişebilmektedir; ipilimumab ile daha çok kolit ve hipofizit görülürken, anti-PD-1 antikorlarla çoğunlukla pnömonit ve tiroidit saptanır. Çoğu yan etki hafif derecede olmasına rağmen, yaşamı tehdit edici olanlar erken aşamada tanınmalı ve tedavi edilmelidir (53,54). Etkilerin ortaya çıkış zamanı doku ve organlara göre değişim gösterebilmektedir. Dermatolojik etkiler 2-3 hafta içinde, gastrointestinal veya hepatik etkiler 6-7 hafta içinde, pulmoner etkiler 9 hafta içinde ve endokrin ile ilgili etkiler 9-11 hafta içinde ortaya çıkabilirler (55). Anti-CTLA-4 ilaçları ile bu tür belirtiler diğer antikorlardan biraz daha erken ortaya çıkma eğilimindedirler. Öte yandan İYE'lerin daha olumlu bir prognoz ve daha yüksek yanıt oranlarını işaret ettiğini gösteren klinik veriler vardır. Bu bulguların varlığı tedavi yanıtı açısından olumlu öngörü sağlamaktadır (56,57,58). PET/BT'de en az bir İYE (en sık kolit ve artrit) görüntüleme bulguları geliştiren hastaların, olmayanlara göre önemli ölçüde daha uzun progresyonsuz sağkalıma sahip olduğu bildirilmiştir (45). FDG PET/BT, immün yanıtın dinamik adaptasyonunu gösteren bir tüm vücut modalitesi olması nedeniyle, yaşamı tehdit edebilen kolit, pnömonit ve pankreatit gibi önemli yan etkilerin görüntülenmesini sağlamak açısından da önem taşımaktadır (15). PET/BT yorumlamasında olası tuzaklara da yol açabilen bu bulgular genellikle subklinikler veya hafif düzeyde klinik bulgu verirler (15,59). Bu nedenle, klinik olarak anlamlı İYE yakınmaları olmasa bile bağışıklıkla ilgili görüntüleme bulgularının tanınması ve rapor edilmesi önemlidir (54). İYE'ler birçok organ sistemini ilgilendirebilmektedir ve yan etki yönetimi sitotoksik ilaçlardan kaynaklanan yan etkilerden tamamen farklıdır. Herhangi bir organ sistemi etkilenebilmekle birlikte, en yaygın olarak gastrointestinal sistem, endokrin organlar, deri ve karaciğerde görülür. Daha az sıklıkla, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler, pulmoner, kas-iskelet sistemi ve hematolojik sistemler tutulur (52,54).

Endokrin Yan Etkiler

Tiroidit en sık görülenidir (%5-23) (Şekil 4b). Olguların çoğu asemptomatiktir ancak hipertiroidizm semptomlarına neden olabilen akut enflamatuvar ağrısız tiroidit şeklinde karşımıza çıkabilir. PET/BT'de tiroid bezi diffüz FDG tutulumu, BT'de genellikle normal boyut gözlenir, bazen servikal reaktif hipermetabolik lenf nodları saptanır (60).

Hipofizit, yaygın değildir, %0,5-7 oranında görülür ve daha sık anti-CTLA-4 sırasında veya ikili tedaviler sırasında görülür. Sıklıkla minimal semptomatik olup

yorgunluk, baş ağrısı ve görme alanı değişiklikleri gibi bulgular saptanır. Sürrenal yetmezlik şeklinde de klinikte ortaya çıkabilir. PET/BT’de, hipofizde hipermetabolizma ve veya boyut artışı görülebilir (60).

Pnömonit

Pnömonit %1-10 oranında görülür ve anti-PD-1 ilaçlarla ve kombinasyon tedavisinde daha sık karşılaşılar (61). Şekil 4b’deki olguda pnömoniti de içeren multiple immün yan etki gösterilmiştir. Hastaların üçte biri asemptomatik olmakla birlikte şiddeti oldukça değişkendir. Radyoterapi, fibrozis ve önceki anti- PD-1 pnömonisi varlığı pnömonit riskini artırır. Sıklık sırasına göre kriptojenik organize pnömoni (çok odaklı buzlu cam opasiteleri ve periferik konsolidasyonlar biçiminde), non-spesifik interstisyel pnömoni (periferik buzlu cam opasiteleri biçiminde), hipersensitivite pnömonisi (buzlu cam ve sentrilobüler nodüller biçiminde) veya kötü prognozlu akut interstisyel pnömoni ya da akut solunum sıkıntısı sendromu (yaygın buzlu cam görünümüleri biçiminde) tablolar oluşabilir (62). PET/

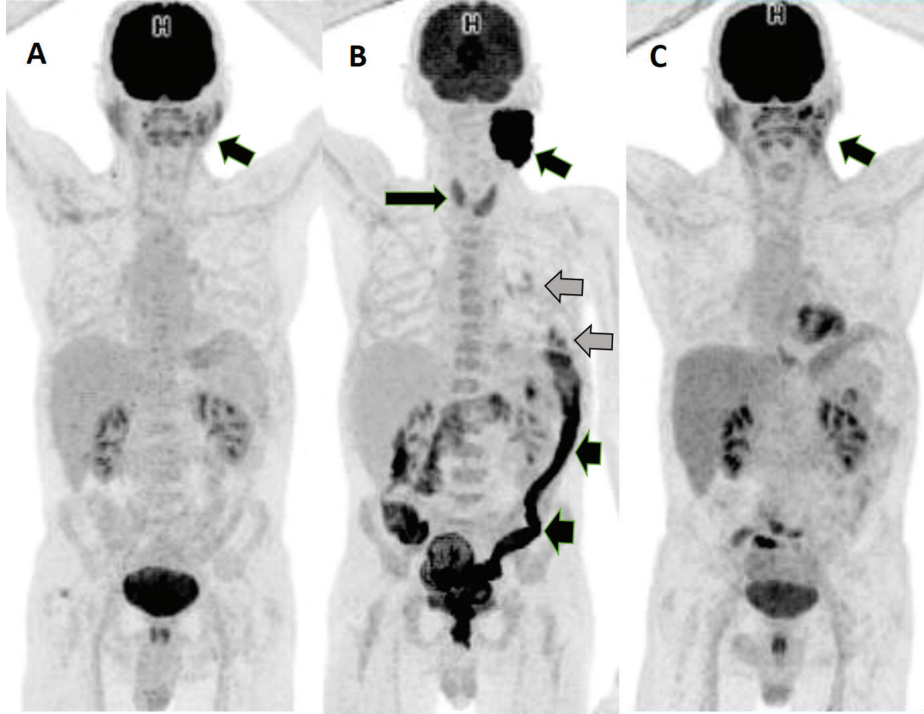
BT’de, hipermetabolik pulmoner opasiteler, lenf nodları ve plevral sıvı izlenebilir. Enfeksiyöz pnömoni ve tümöral infiltrasyon ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır (63).

Gastrointestinal Yan Etkiler

Kolit ve buna bağlı diyare daha çok kombinasyon tedavilerinde görülür (%50), tek başına anti-CTLA-4 tedavisinde de %22 oranında izlenir (Şekil 4b) (61,63). Görüntüleme bulgusu genellikle izlenmez ancak diffüz veya segmental duvar kalınlaşması ve hipermetabolizma saptanırsa non-spesifik olmakla birlikte bazen hayatı tehdit edebilen bir yan etki olması nedeniyle rapor edilerek uyarıcı olunması gerekir (36).

Hepatit

Hepatik toksik etkiler İKNI tedavisinin nispeten sık (%19) görülen yan etkilerindendir. Sıklıkla asemptomatik olup laboratuvar verileri ve klinik bulgular varsa karaciğer metastazlarına bağlı bulgulardan ayırım için görüntüleme bulguları yararlı olabilir. Diffüz veya lokalize heterojen hipermetabolizma, hepatomegali, periportal ödem saptanabilen bulgulardır (61).



Şekil 4b. Şekil 4a’da kesitsel görüntüleri olan hastada nivolumab tedavisi öncesi tüm vücut MIP görüntülerinde (A) lokal nüks tümör izlenmektedir (siyah ok), nivolumab tedavisinin 4. küründen sonra 12. haftada yapılan (B) FDG PET/BT’de kolit (siyah kısa oklar), pnömonit (gri oklar) ve tiroidit (siyah uzun ok) bulgularının hiperprogresif hastalık tablosunda eşlik ettiği görülmektedir. Kriterlere göre hiperprogresyon olarak değerlendirilmiş olmakla birlikte izlenen yaygın immün yan etkiler, primer lezyonda da yoğun immün reaksiyon nedeniyle oluşan değişikliklere bağlı olabileceğini düşündürmektedir

PET/BT: Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi, FDG: Florodeoksiglukoz, MIP: Maksimum yoğunlukta projeksiyon

Pankreatit

Pankreatit sık görülen bir bulgu değildir (%4). Görüntüleme bulguları peripankreatik yağ dokusunda dansite artımı, volüm artışı veya diffüz hipermetabolizma biçimindedir.

Adrenal

Hafif düzeyde diffüz volüm artışı ve hipermetabolizma biçiminde görülebilir. Nadir bir bulgudur.

Kas-İskelet Sistemi Yan Etkileri

Artrit, tenosinovit, gibi kas-iskelet sistemi yan etkileri semptomatik olarak yaygın olmakla birlikte görüntülemelerde sık saptanmazlar (%1-7). Miyozit ve fasiit daha nadirdir (<%1). Şekil 5'te yaygın miyozit bulguları gözlenen parsiyel iyi yanıtı olgu örneği verilmiştir. Diğer romatolojik bulgular da izlenebilir (61). PET/BT'de izlenen hipermetabolizma genellikle simetrik ve birden fazla yumuşak doku veya eklemi tutar (64).

Sarkoid Reaksiyon veya Sarkoidoz

İKNİ ile oluşan bu granülomatöz reaksiyonun görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte hastaların %5-7 kadarında olduğu tahmin edilmektedir (65).

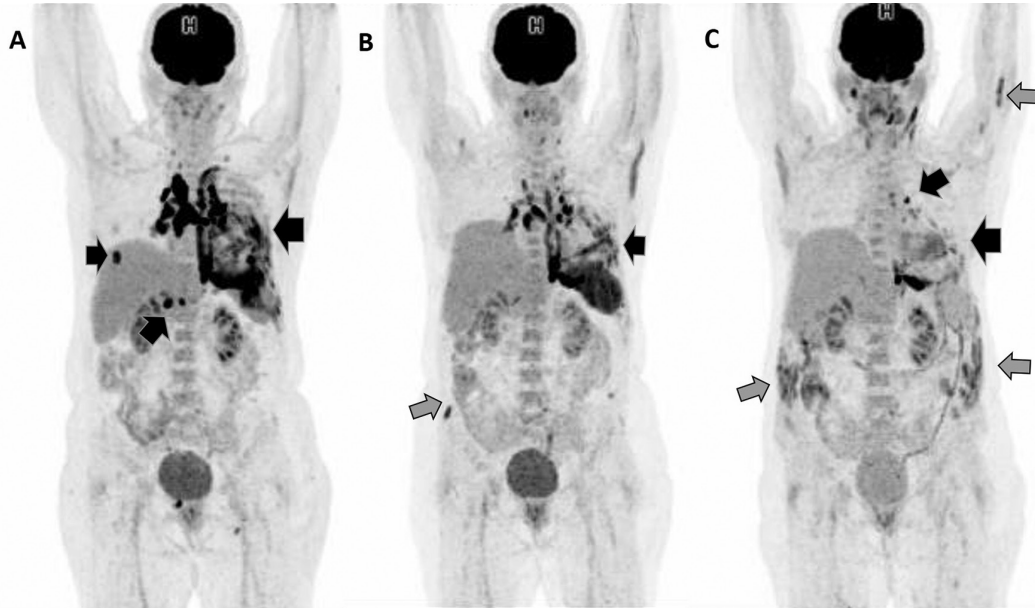
Akciğerler, lenf nodları, deri, kardiyovasküler sistemi ve merkezi sinir sistemini ilgilendiren hipermetabolik odaklar biçiminde görülebilir. Sıklıkla hipermetabolik mediastinal ve bilateral hiler simetrik lenf nodları izlenirken bazen servikal veya abdominal lenf nodları, perilenfatik pulmoner nodüller, fokal akciğer infiltrasyonu bulgularına rastlanabilir (65,66). Erken veya geç dönem görüntülemelerde sarkoid reaksiyon bulgularının varlığı genel olarak olumlu yanıt ile birliktedir (67).

Bağıışıklılıkla ilgili çok çeşitli yan etkiler, multidisipliner, işbirlikli yönetim gerektirir. Tüm vücut metabolik aktivitesini tarama olanağı veren PET/BT önemli avantaj sağlar.

İmmün Yanıt Değerlendirmede PET/BT Görüntülemelerde Yeni Yaklaşımlar

Doku Analizi ve Radiomics

Geleneksel evreleme ve yanıt kriterlerinden ayrı olarak tümörün dokusal özelliklerinin fenotipik analizi yanıt ve prognoz tahmini için yeni olanaklar sağlamıştır. Doku analizi tümör iç yapısındaki heterojenite farklılıklarına ait kompleks görüntü verilerinin sistematik,



Şekil 5. Metastatik malign melanoma tanılı 64 yaşındaki kadın hastada yaygın plevral ve akciğer metastazları ve mediastinal lenf nodları izlenmekte olup cometinib ve vemurafenib tedavisine ipilimumab eklenmiş progresyon saptanmış ve 6 kür nivolumab verilmiştir. İlk FDG PET/BT MIP görüntüleri (A) nivolumab öncesindeki yaygın hipermetabolik metastatik lezyonları göstermektedir (siyah oklar). Nivolumab sonrası alınan ilk yanıt değerlendirmede (B) parsiyel yanıt izlenirken (siyah ok) karın duvarı kaslarında izlenen miyozite bağlı hipermetabolizma (gri ok) dikkati çekmektedir. Üçüncü görüntülemelerde (C) tümör yanıtı belirgindir (siyah oklar), miyozit bulguları yaygınlaşmış ve aktivite artmıştır (gri oklar). Hastaya steroid tedavisi eklenmiştir

PET/BT: Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi, FDG: Florodeoksiglukoz, MIP: Maksimum yoğunlukta projeksiyon

bilgisayar destekli olarak değerlendirmesidir. Öncü bir çalışmada vemurafenib ve ipilimumab ile tedavi edilen malign melanomlu ve akciğer kanserli hastalarda doku analizinin klinik parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiş ve ümit verici sonuçlar bildirilmiştir (48). İmmünoterapi yapılan hastalarda FDG PET/BT’de elde edilen radiomics (iRADIOMICS) diğer klinik standartlara (iRECIST ve PD-L1 immünohistokimyası) kıyasla metastatik KHDK’nin pembrolizumaba yanıtını ve sağkalımı öngörme açısından üstün bulunmuştur (68). Yüksek tümör hacmi, tümör lezyonu glikolizi (TLG) ve heterojenite özellikleri (“skewness” ve “kurtosis”) olan hastaların immünoterapiye olumsuz yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (69). İKNİ ile tedavi edilen metastatik melanom hastalarında kan biyobelirteçleri (LDH + S100) ve F-18 FDG PET/BT radiomics verilerinin psödoprogresyonu erken dönemde öngörmede umut verici bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür (70).

Spesifik Radyofarmasötikler ve İmmüno-PET

İmmün aktivasyonun oluşturduğu enflamatuvar reaksiyonun FDG PET/BT ile yanıltıcı bulgular verebilmesi nedeniyle daha spesifik radyofarmasötik ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Monoklonal antikorların yüksek özgüllüğünü PET teknolojisinin duyarlılığı ile birleştiren bu yeni tanısal yaklaşım immüno-PET olarak adlandırılmaktadır (71). Özellikle zirkonyum-89 (Zr-89), optimal enerji çözünürlüğü ve uzun yarılanma ömrü nedeniyle immüno-PET için uygun bir radyonüklid olarak değerlendirilmektedir. Klinik öncesi veriler ve ilk ön klinik deneyimler, immüno-PET çalışmalarının tedavi öncesi hasta seçiminde ve ilgili ajana karşı kazanılmış direncin erken dönemde saptanmasında yararlı olduğunu göstermiştir (72). Bu ajanlardan Zr-89 nivolumab, Zr-89 pembrolizumab, Zr-89 atezolizumab ve interlökin-2’yi hedefleyen ajanların tedaviden yarar görebilecek hastaların seçimine yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (73). Zr-89 atezolizumab ile ilgili ilk insan çalışmaları umut verici sonuçlar göstermiştir (74). PD-(L)1 PET/BT, hem bireyler arasında hem tümör odakları arasında yüksek düzeyde heterojen tutulum gösterdiği saptanmıştır. Bir başka immün hedef, sitotoksik CD8+ tarafından salgılanan proteaz granzim B’dir (GZP). Ga-68 NOTA-GZP ile görüntüleme, preklinik modellerde yüksek doğrulukla immünoterapiye yanıtın öngörüsünü sağlamıştır (75). Sintigrafik olarak Tc-99m işaretli interlökin-2 (Tc-99m-HYNIC-IL2) ile melanom hasta grubunda tümör infiltre edici lenfositler görüntülenmiş ve progresyonla psödoprogresyon ayırımında yararlı

olabileceği bildirilmiştir (76). Anti-PD1 immünoterapi alan metastatik melanomlu hastalarda yanıtın erken bir göstergesi olarak FLT-PET/BT’nin kullanılabileceği olgu serisinde rapor edilmiştir (77). F-18 BMS-986192, F-18 ile işaretli adnektin, PDL-1’e yönelik sentezle elde edilmiş bir moleküldür, akciğer ve kolon kanserinde deneysel çalışmalarda kullanılmış, faz 1-2 çalışmalarda elde edilen ön sonuçlar PDL-1 ekspresyonunu gösteren uygun bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymuştur (78). Ancak bu çalışmalar umut verici olmakla birlikte genellikle hayvan deneyi ve az sayıda insan çalışmalarıdır.

PET/MR

Geleneksel PET tabanlı parametrelere ek olarak, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrastlı MR gibi MRG ile elde edilen fonksiyonel parametreler umut vericidir (79). Seith ve ark. (79), malign melanom hastalarında FDG PET/MR’nin 2 haftalık tedaviden sonra erken bir zamanda, üçüncü aydaki yanıtı öngörebildiğini göstermişlerdir (80). Ancak, PET/MR için standart yanıt kriterlerinin olmaması ve çalışma sayısı azlığı, multiparametrik MR parametrelerinin henüz tutarlı bir analizinin bulunmaması nedeniyle daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Derin Öğrenme Modellerinin Kullanılması

FDG-PET ile akciğer adenokarsinomunda derin öğrenme modeli ile elde edilen sitolitik aktivite skoru, doku RNA dizilimi ile eşleştirilerek hastaların immün profili non-invaziv olarak değerlendirilmiş, verilerin İKNİ tedavi sonuçlarının öngörüsü için kullanılabileceği belirtilmiştir (81).

Radyoimmünoterapi ile İmmün Duyarlılığın Artırılması

İmmün tedavilerin başarısının beklenenin altında olması konusunda yaygın kabul edilen görüş tümör mikroçevresindeki enflamasyonun düşük düzeyde olması veya lenfosit infiltrasyonu ve/veya aktivasyonun yetersiz olmasıdır. Bunu artırmak için çok yeni bazı deneysel çalışmalarda Lutesyum-177 işaretli PD-L1 ve Lu-177-DOTA-folat CTLA-4 antikorları ile uygulanan radyoimmünoterapinin sinerjistik etki oluşturduğu, tümör mikroçevresini değiştirerek immünoterapi için daha uygun hale getirdiği gösterilmiştir. Radyoimmünoterapi için yeni bir potansiyel alan olarak kabul edilebilir (82,83).

PET/BT Çekimi ve Raporlamada Dikkat Edilmesi Gerekenler

İmmünoterapi yanıtı değerlendirilirken standart PET/BT protokollerinden farklı bazı önemli noktalar vardır.

Hipofiz ile ilgili immün yan etkileri değerlendirebilmek için beyin veya özellikle kafa tabanı çekim alanına dahil edilmelidir. Malign melanomda alt ekstremitte lezyonu varsa tüm vücut çekim alanına dahil edilmelidir. Metabolik ve morfolojik optimal değerlendirme için tedavi öncesi mümkünse intravenöz kontrastlı BT ile kombine bazal PET/BT uygulanması önerilmektedir (15). Kullanılan rejime bağlı olarak genellikle iki veya üç kür tedavi sonrası yani immünoterapinin başlamasından 8 veya 9 hafta sonra ilk tetkik yapılması uygundur (15). FDG PET/BT görüntülemenin tanısallık katkısı genellikle semptomlarla başvuran, BT’de morfolojik yanıt vermeyen ve immün yan etkiler gözlenen hastalarda önemlidir. Metabolik yanıtın varlığında morfolojik progresyon olsa da klinik yarar varsa, klinisyenlerin yanıt yönünde karar vermesi desteklenmelidir. İmmünoterapi sonlandırılmadan önce tekrar FDG-PET/BT ile yanıt görüntüleme yapılması uygun olacaktır. İmmünoterapi ajanı, siklus sayısı ve son tedavi tarihi rapor edilmelidir. Metformin ve benzeri antidiyabetiklerle diffüz kolonik hipermetabolizma kolit tablosu açısından yanıltıcı olabileceğinden öyküde sorulmalıdır (15). Değerlendirmede hedef lezyonların boyut ve metabolik aktiviteleri, yeni lezyonların sayısı ve lokalizasyonları, primer tümör direnç alanına olup olmadığı rapor edilmelidir. Ayrıca immünite ilişkili bulgular ve immün yan etkiler araştırılmalıdır. Özellikle yaşamı tehdit edebilen kolitis ve pnömonitis bulgularını araştırmak önemlidir. Bu bulguların tedavi öncesi var olup olmadığı ve süreç içinde ortaya çıkış zamanı da immünite ilişkisini saptamak açısından önemlidir (15).

Metabolik Parametrelerle İlgili Yeni Çalışmalar

GelenekselSUV_{max} ölçümlerineekolarak,immünojenik reaksiyon dışındaki metabolik aktif tümör volümü (MATV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) hesaplanabilir. iRECIST kriterlerinde MATV kullanılmaktadır. Ancak, MATV ve doku analizi gibi yöntemler rekonstrüksiyon parametrelerine duyarlı olduğundan, özellikle farklı merkezlerden gelen verilerin değerlendirilmesine dikkat edilmelidir (84). Metabolik volümün morfolojik volüme oranının alınması [MMVR] ve total tümör yükü hesabı için tüm vücut metabolik tümör volümü hesabı diğer bazı parametrik yaklaşımlardır (85).

Sonuç

Onkoloji pratiğinde devrim yaratan İKNi’nin humoral ve hücrel immün sisteme ve kanser hücrelerine dolaylı etkileri hem tedavide şaşırtıcı sonuçlara hem de görüntülemeye alışılmadık bulgulara yol açmıştır.

Bu nedenle gerek tedavi yanıtı değerlendirmede gerekse immünojenik etki ve yan etkileri maligniteden ayırt edebilmede yeni güçlükler ortaya çıkmış, yeni araştırmalar tetiklemiş, yeni yaklaşımlar zorunlu olmuştur.

İKNi ile tedavi edilen hastalarda PET/BT tabanlı yanıt değerlendirmesi için iyi kalitede, geniş ölçekli çalışmalar ve prospektif randomize veriler henüz yeterli değildir. Çok sayıda araştırma olmasına rağmen, kanıtlar çoğunlukla retrospektiftir ve düşük hasta sayılarına sahiptir. Bu nedenle, şimdiye kadar, immünoterapi değerlendirmesine ilişkin optimal standart kriter oluşturulamamıştır, protokol ve raporlama biçimi tartışmalıdır. Hem tümör hem de bağışıklık hücreleri anatomik veya metabolik değişiklikleri etkilediğinden, görüntülerin nasıl yorumlanacağı konusu hala belirsizliğini korumaktadır. Buna karşın, bu yeni süreçte, PET/BT, gerek tüm vücutta oluşan immün yan etkileri erken tanıyabilmek ve tedavi yanıtını saptayabilmek, gerekse prognostik öngörü ve hasta seçimini doğru yapabilmek için morfolojik ve metabolik biyobelirteçleri sağlayabilecek en uygun modalite gibi görünmektedir. Mevcut kriterler içerisinde, özellikle iPERCIST ve imPERCIST5’in, yeni lezyonların oluşması ve bulguların ikinci görüntüleme ile doğrulanma gereksinimi gibi immüniteye bağlı yanıltıcı değişiklikleri ve PECRIT gibi klinik gidişi de göz önüne alan kriterlerin daha uygun öneriler içerdiği düşünülebilir. Güncel pratikte tüm bu özgün faktörlere dikkat ederek değerlendirme yapmak uygun olacaktır.

Yakın gelecekte deneyim arttıkça daha başarılı kriterler yanında hibrid modaliteler, doku analizi, radyomik, yapay zeka yöntemleri ve immüno-PET gibi daha özgün yöntemlerin güncel pratiğe girmesi, MATV, TLG gibi değerlendirme parametrelerinin tanısallık katkısının ortaya konulması yeni perspektifler sunabilecek gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Adams JL, Smothers J, Srinivasan R, Hoos A. Big opportunities for small molecules in immuno-oncology. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14:603-622.
2. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy*. *Science* 2013;342:1432-1433.
3. Li B, Chan HL, Chen P. Immune Checkpoint Inhibitors: Basics and Challenges. *Curr Med Chem* 2019;26:3009-3025.
4. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018;359:1350-1355.
5. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013;499:214-218.

6. Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol* 2018;18:153-167.
7. Goleva E, Lyubchenko T, Kraehenbuehl L, Lacouture ME, Leung DYM, Kern JA. Our current understanding of checkpoint inhibitor therapy in cancer immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126:630-638.
8. Unterrainer M, Ruzicka M, Fabritius MP, et al. PET/CT imaging for tumour response assessment to immunotherapy: current status and future directions. *Eur Radiol Exp* 2020;4:63.
9. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015;348:56-61.
10. Pons-Tostivint E, Latouche A, Vaflard P, et al. Comparative Analysis of Durable Responses on Immune Checkpoint Inhibitors Versus Other Systemic Therapies: A Pooled Analysis of Phase III Trials. *JCO Precis Oncol* 2019;3:1-10.
11. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol* 2007;19:813-824.
12. Wieder T, Eigentler T, Brenner E, Röcken M. Immune checkpoint blockade therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1403-1414.
13. Vanpouille-Box C, Formenti SC, Demaria S. Toward Precision Radiotherapy for Use with Immune Checkpoint Blockers. *Clin Cancer Res* 2018;24:259-265.
14. Zhang L, Sun L, Zhou Y, et al. Association of Survival and Immune-Related Adverse Events With Anti-PD-1/PD-L1 and Anti-CTLA-4 Inhibitors, Alone or Their Combination for the Treatment of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 13 Clinical Trials. *Front Oncol* 2021;11:575457.
15. Aide N, Hicks RJ, Le Tourneau C, Lheureux S, Fanti S, Lopci E. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy : Report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:238-250.
16. Liu M, Guo F. Recent updates on cancer immunotherapy. *Precis Clin Med* 2018;1:65-74.
17. Castello A, Lopci E. The Role of PET/CT in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors: State of Art. *Curr Radiopharm* 2020;13:24-31.
18. Decazes P, Bohn P. Immunotherapy by Immune Checkpoint Inhibitors and Nuclear Medicine Imaging: Current and Future Applications. *Cancers (Basel)* 2020;12:371.
19. Chalian H, Töre HG, Horowitz JM, Salem R, Miller FH, Yaghmai V. Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST Versions 1.1 and 1.0. *Radiographics* 2011;31:2093-2105.
20. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 1999;35:1773-1782.
21. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50:122-150.
22. Pinker K, Riedl C, Weber WA. Evaluating tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:55-66.
23. Costa LB, Queiroz MA, Barbosa FG, et al. Reassessing Patterns of Response to Immunotherapy with PET: From Morphology to Metabolism. *Radiographics* 2021;41:120-143.
24. Fu Y, Maianu L, Melbert BR, Garvey WT. Facilitative glucose transporter gene expression in human lymphocytes, monocytes, and macrophages: a role for GLUT isoforms 1, 3, and 5 in the immune response and foam cell formation. *Blood Cells Mol Dis* 2004;32:182-190.
25. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412-7420.
26. Wang GX, Kurra V, Gainor JF, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Cancer Therapy: Spectrum of Imaging Findings. *Radiographics* 2017;37:2132-2144.
27. Sachpekidis C, Larribere L, Pan L, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A, Hassel JC. 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;42:386-396.
28. Spigel DR, Chaft JE, Gettinger S, et al. FIR: Efficacy, Safety, and Biomarker Analysis of a Phase II Open-Label Study of Atezolizumab in PD-L1-Selected Patients With NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1733-1742.
29. Cho SY, Lipson EJ, Im HJ, et al. Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Using Early-Time-Point 18F-FDG PET/CT Imaging in Patients with Advanced Melanoma. *J Nucl Med* 2017;58:1421-1428.
30. Goldfarb L, Duchemann B, Chouahnia K, Zelek L, Soussan M. Monitoring anti-PD-1-based immunotherapy in non-small cell lung cancer with FDG PET: introduction of iPERCIST. *EJNMMI Res* 2019;9:8.
31. Anwar H, Sachpekidis C, Winkler J, et al. Absolute number of new lesions on 18F-FDG PET/CT is more predictive of clinical response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:376-383.
32. Sachpekidis C, Anwar H, Winkler J, et al. The role of interim 18F-FDG PET/CT in prediction of response to ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1289-1296.
33. Ito K, Teng R, Schöder H, et al. 18F-FDG PET/CT for Monitoring of Ipilimumab Therapy in Patients with Metastatic Melanoma. *J Nucl Med*. 2019;60:335-341.
34. Castello A, Rossi S, Toschi L, Lopci E. Comparison of Metabolic and Morphological Response Criteria for Early Prediction of Response and Survival in NSCLC Patients Treated With Anti-PD-1/PD-L1. *Front Oncol* 2020;10:1090.

35. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016;128:2489-2496.
36. Kwak JJ, Tirumani SH, Van den Abbeele AD, Koo PJ, Jacene HA. Cancer immunotherapy: imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events. *Radiographics* 2015;35:424-437.
37. Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. *Eur J Cancer* 2018;88:38-47.
38. Humbert O, Cadour N, Paquet M, et al. ¹⁸FDG PET/CT in the early assessment of non-small cell lung cancer response to immunotherapy: frequency and clinical significance of atypical evolutive patterns. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:1158-1167.
39. Humbert O, Chardin D. Dissociated Response in Metastatic Cancer: An Atypical Pattern Brought Into the Spotlight With Immunotherapy. *Front Oncol* 2020;10:566297.
40. Mushti SL, Mulkey F, Tang S, et al. Immune Response Evaluation and Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors Beyond Clinical Progression: Response Assessments for Cancer Immunotherapy. *Curr Oncol Rep* 2020;22:116.
41. Champiat S, Dercle L, Ammari S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017;23:1920-1928.
42. Kanjanapan Y, Day D, Wang L, et al. Hyperprogressive disease in early-phase immunotherapy trials: Clinical predictors and association with immune-related toxicities. *Cancer* 2019;125:1341-1349.
43. Champiat S, Ferrara R, Massard C, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:748-762.
44. Schwenck J, Schörg B, Fiz F, et al. Cancer immunotherapy is accompanied by distinct metabolic patterns in primary and secondary lymphoid organs observed by non-invasive *in vivo* ¹⁸F-FDG-PET. *Theranostics* 2020;10:925-937.
45. Sachpekidis C, Kopp-Schneider A, Hakim-Meibodi L, Dimitrakopoulou-Strauss A, Hassel JC. ¹⁸F-FDG PET/CT longitudinal studies in patients with advanced metastatic melanoma for response evaluation of combination treatment with vemurafenib and ipilimumab. *Melanoma Res* 2019;29:178-186.
46. Pinato DJ, Gramenitskaya D, Altmann DM, et al. Antibiotic therapy and outcome from immune-checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2019;7:287.
47. Boursi B, Werner TJ, Gholami S, et al. Physiologic colonic fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake may predict response to immunotherapy in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res* 2019;29:318-321.
48. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-264.
49. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010;11:155-164.
50. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev* 2008;224:166-182.
51. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4:1721-1728.
52. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-168.
53. Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:563-580.
54. Sosa A, Lopez Cadena E, Simon Olive C, Karachaliou N, Rosell R. Clinical assessment of immune-related adverse events. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918764628.
55. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncol* 2016;2:1346-1353.
56. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18:143-152.
57. Nobashi T, Baratto L, Reddy SA, et al. Predicting Response to Immunotherapy by Evaluating Tumors, Lymphoid Cell-Rich Organs, and Immune-Related Adverse Events Using FDG-PET/CT. *Clin Nucl Med* 2019;44:272-279.
58. Gilardi L, Colandrea M, Vassallo S, Travaini LL, Paganelli G. Ipilimumab-induced immunomediated adverse events: possible pitfalls in (18)F-FDG PET/CT interpretation. *Clin Nucl Med* 2014;39:472-474.
59. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev* 2017;58:70-76.
60. Chan KK, Bass AR. Autoimmune complications of immunotherapy: pathophysiology and management. *BMJ* 2020;369:m736.
61. Nishino M, Hatabu H, Sholl LM, Ramaiya NH. Thoracic Complications of Precision Cancer Therapies: A Practical Guide for Radiologists in the New Era of Cancer Care. *Radiographics* 2017;37:1371-1387.
62. Kottschade LA. Incidence and Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Undergoing Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep* 2018;20:24.
63. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1751-1763.

64. Chorti E, Kanaki T, Zimmer L, et al. Drug-induced sarcoidosis-like reaction in adjuvant immunotherapy: Increased rate and mimicker of metastasis. *Eur J Cancer* 2020;131:18-26.
65. Tetzlaff MT, Nelson KC, Diab A, et al. Granulomatous/sarcoid-like lesions associated with checkpoint inhibitors: a marker of therapy response in a subset of melanoma patients. *J Immunother Cancer* 2018;6:14.
66. Sachpekidis C, Larribère L, Kopp-Schneider A, Hassel JC, Dimitrakopoulou-Strauss A. Can benign lymphoid tissue changes in ¹⁸F-FDG PET/CT predict response to immunotherapy in metastatic melanoma? *Cancer Immunol Immunother* 2019;68:297-303.
67. Valentinuzzi D, Vrankar M, Boc N, et al. [18F]FDG PET immunotherapy radiomics signature (iRADIOMICS) predicts response of non-small-cell lung cancer patients treated with pembrolizumab. *Radiol Oncol* 2020;54:285-294.
68. Polverari G, Ceci F, Bertaglia V, et al. ¹⁸F-FDG PET Parameters and Radiomics Features Analysis in Advanced Nscl Treated with Immunotherapy as Predictors of Therapy Response and Survival. *Cancers (Basel)* 2020;12:1163.
69. Basler L, Gabryś HS, Hogan SA, et al. Radiomics, Tumor Volume, and Blood Biomarkers for Early Prediction of Pseudoprogression in Patients with Metastatic Melanoma Treated with Immune Checkpoint Inhibition. *Clin Cancer Res* 2020;26:4414-4425.
70. Wei W, Rosenkrans ZT, Liu J, Huang G, Luo QY, Cai W. ImmunoPET: Concept, Design, and Applications. *Chem Rev* 2020;120:3787-3851.
71. Filippi L, Nervi C, Proietti I, et al. Molecular imaging in immunoncology: current status and translational perspectives. *Expert Rev Mol Diagn* 2020;20:1199-1211.
72. Alauddin MM, Khawli LA. Advances in Immuno-PET for the Detection of Cancer and Assessment of Response to Therapy. *Curr Med Chem* 2021;28:647-672.
73. Bensch F, van der Veen EL, Lub-de Hooge MN, et al. ⁸⁹Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. *Nat Med* 2018;24:1852-1858.
74. Larimer BM, Wehrenberg-Klee E, Dubois F, et al. Granzyme B PET Imaging as a Predictive Biomarker of Immunotherapy Response. *Cancer Res* 2017;77:2318-2327.
75. Markovic SN, Galli F, Suman VJ, et al. Non-invasive visualization of tumor infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma undergoing immune checkpoint inhibitor therapy: a pilot study. *Oncotarget* 2018;9:30268-30278.
76. Yeh R, Trager MH, Rizk EM, et al. FLT-PET At 6 Weeks Predicts Response Assessed by CT at 12 Weeks in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. *Clin Nucl Med* 2020;45:267-275.
77. Donnelly DJ, Smith RA, Morin P, et al. Synthesis and Biologic Evaluation of a Novel ¹⁸F-Labeled Adnectin as a PET Radioligand for Imaging PD-L1 Expression. *J Nucl Med* 2018;59:529-535.
78. Galldiks N, Lohmann P, Werner JM, Ceccon G, Fink GR, Langen KJ. Molecular imaging and advanced MRI findings following immunotherapy in patients with brain tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020;20:9-15.
79. Seith F, Forschner A, Schmidt H, et al. 18F-FDG-PET detects complete response to PD1-therapy in melanoma patients two weeks after therapy start. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:95-101.
80. Park C, Na KJ, Choi H, et al. Tumor immune profiles noninvasively estimated by FDG PET with deep learning correlate with immunotherapy response in lung adenocarcinoma. *Theranostics* 2020;10:10838-10848.
81. Ren J, Xu M, Chen J, et al. PET imaging facilitates antibody screening for synergistic radioimmunotherapy with a ¹⁷⁷Lu-labeled αPD-L1 antibody. *Theranostics* 2021;11:304-315.
82. Guzik P, Siwowska K, Fang HY, et al. Promising potential of [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-folate to enhance tumor response to immunotherapy-a preclinical study using a syngeneic breast cancer model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:984-994.
83. Lasnon C, Enilorac B, Popotte H, Aide N. Impact of the EARL harmonization program on automatic delineation of metabolic active tumour volumes (MATVs). *EJNMMI Res* 2017;7:30.
84. Wei H, Jiang H, Song B. Role of medical imaging for immune checkpoint blockade therapy: From response assessment to prognosis prediction. *Cancer Med* 2019;8:5399-5413.
85. Kim BS, Kang J, Jun S, et al. Association between immunotherapy biomarkers and glucose metabolism from F-18 FDG PET. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:8288-8295.



Radyoterapi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT

PET/CT in the Evaluation of Radiotherapy Response

Neşe Torun

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Radyoterapi (RT) onkolojide pek çok kanserin tedavisinde tek başına veya kemoterapi ile birlikte kullanılmaktadır. RT'ye yanıtı değerlendirmede yaygın olarak kullanılan flor-18 florodeoksizükroz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) hastanın tedavi sürecinde ve seyrinde yol gösterici olup sağkalım ve prognozu belirlemede önemli role sahiptir. Tedaviye yanıt durumunda planlanan hedef hacim ve RT dozu azaltılabilir, dirençli tümörlerde tedavi yoğunluğu artırılabilir. PET/BT ile RT yanıtı değerlendirmede en önemli problem rezidü tümör ile radyasyona bağlı enflamasyon ve değişikliklerin ayırımı yapabilmektir. Tedaviye yanıtı değerlendirilmede metabolik ve anatomik yanıt birlikte değerlendirilebilir ya da metabolik değerlendirme yapılabilir. Metabolik değerlendirilmede görsel ve/veya kantitatif kriterler ve PET parametreleri kullanılmakla birlikte RT yanıtı değerlendirilmede standart kantitatif kriterler yoktur. Bu derlemede, radyasyon onkolojisi pratiğinde önemli rolü olan PET/BT'nin RT'ye yanıtı değerlendirilmedeki yerinden ve öneminden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Pozitron emisyon tomografi, radyoterapi, tedaviye yanıt

Abstract

Radiotherapy (RT) is used alone or in combination with chemotherapy in the treatment of many cancers in oncology. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), which is widely used in evaluating the response to RT, is a guide in the treatment process and course of the patient and has an important role in determining survival and prognosis. In case of response to treatment, the planned target volume and RT dose can be reduced, and treatment intensity can be increased in resistant tumors. The most important problem in evaluating the response to RT with PET/CT is to distinguish between residual tumor and radiation-induced inflammation and changes. In evaluating response to treatment, the metabolic and anatomical response can be evaluated together or a metabolic evaluation can be performed. Although visual and/or quantitative criteria and PET parameters are used in the metabolic evaluation, there are not standard quantitative criteria for evaluating response to RT. In this review, the place and importance of PET/CT, which has an important role in radiation oncology practice, in evaluating the response to RT will be discussed.

Keywords: Positron emission tomography, radiotherapy, treatment response

Giriş

Onkoloji alanında kullanılan tanısal görüntüleme yöntemleri ile tedaviye yanıtı değerlendirme 40 yıldan fazla süredir değişim göstermektedir. 1979 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) solid tümörlerde herhangi bir görüntüleme yöntemini belirtmeksizin tümörün çapının ölçülmesi ile belirlenmiş kriterleri yayınlamıştır. 2000 yılında yeniden düzenlenerek bilgisayarlı tomografi (BT),

manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleriyle tümörün en büyük ekseninde tek boyutlu çapı ölçülerek değerlendirilen Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - RECIST 1.0) belirlenmiş, 2009 yılında bu kriterler tekrar düzenlenerek RECIST 1.1 olarak yayınlanmıştır. DSÖ ve RECIST kriterleri; tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık, ve progresif hastalık olarak 4 kategoride sınıflandırılır (1). Ancak solid tümörlerin boyutunun küçülmesinin bazen

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Neşe Torun, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
Tel.: +90 322 327 27 27 E-posta: ntorun@hotmai.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5597-676X

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

beklenenden daha fazla zaman alması, nekrotik tümör veya fibrotik skarların rezidü canlı tümör dokusundan ayırt edilmesindeki kısıtlılıklar nedeni ile tümörün sadece morfolojik boyutlarının dikkate alınmasının gerçek tedavi yanıtını yansıtmadığı bilinmektedir. Bununla birlikte morfolojik bilgi dışında, tümörle ilgili metabolik değerlendirme ve dokudaki normal değişiklikler hakkında bilgi veren görüntüleme yöntemlerine ve tedaviye yanıt kriterlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Radyofarmasötik olarak F-18 florodeoksiglukozun (FDG) en çok kullanıldığı, eş zamanlı metabolik ve morfolojik görüntülemeye imkan sağlayan pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) hibrid görüntüleme yönteminin kullanıma girmesi ve yaygınlaşması ile tedavide metabolik yanıtı değerlendiren kriterlere ihtiyaç duyulmuş, 1999 yılında Avrupa Kanser Tedavi ve Organizasyon Komitesi kriterleri (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC*) ve 2009'da daha fazla geliştirilen Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri (*PET Response Criteria in Solid Tumors - PERCIST*) yayınlanmış, 2016 yılında PERCIST kriterleri basitleştirilerek tekrar yayınlanmıştır. Bu kriterler ile tedavi yanıtı değerlendirme tam metabolik yanıt (TMY), parsiyel metabolik yanıt (PMY), stabil metabolik hastalık, ve progresif metabolik hastalık olarak DSÖ ve RECIST de olduğu gibi 4 kategoride sınıflandırılmıştır (2).

Sistemik tedaviler gibi radyoterapi (RT) de pek çok kanserin tedavisinde önemli role sahiptir. RT'de amaç tedavi edilecek hedef hacimlere maksimum dozu verirken, normal dokuların minimum dozu almasını sağlamaktır. BT, MR gibi anatomik yöntemler tedavi edilecek lezyonların, korunacak organ ve dokuların yerini belirlemede temel role sahiptir ancak tek başına yeterli değildir. Metabolik görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. F-18 FDG PET/BT onkoloji pratiğinde pek çok kanserde yaygın olarak kullanılmaktadır. Başta akciğer, özefagus, baş boyun kanserleri, lenfomalar olmak üzere pek çok kanserde RT öncesi ve sonrasında tanı, evreleme, yeniden evreleme, tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli rol oynamaktadır.

Bu derlemede, radyasyon onkolojisi pratiğinde önemli rolü olan PET/BT'nin RT'ye yanıtı değerlendirmedeki yerinden ve öneminden bahsedilecektir.

Radyoterapi Sırasında PET/BT ile Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Eş zamanlı kemoterapi (KT) ve RT sırasında PET/BT ile değerlendirmenin amacı tümördeki metabolizma veya volüm değişikliklerine göre RT planını değiştirmektir

(adaptif RT). Tümörün metabolik olarak gerilemesinin gösterilmesi hastalığın prognozu açısından da bilgi vermektedir. Tümörün gerilemesi durumunda planlanan hedef hacim ve RT dozu azaltılabilir, dirençli tümörlerde ise tedavi yoğunluğu artırılabilir (toplam doz, RT hızı, kurtarma cerrahisi vs). RT planlamada hedef hacim yeniden tanımlanarak, toplam doza ilave ek doz (boost) veya sabit bir tedavi süresi ile fraksiyon başına doz artırılarak (hızlandırılmış boost) tümör yanıtına göre tekrar düzenleme yapılabilir. Bu adaptasyonlar, verilen dozların değişken yoğunlukta olduğu yoğunluk ayarlı RT sayesinde mümkündür (IMRT). Bu teknikte, biyolojik alt hacimleri hedefleyen heterojen doz dağılımları elde edilebilir. RT sırasında PET/BT ile tedaviye yanıtı değerlendirme uygun zamanda yapılmalıdır. Zaman aralığı oldukça dardır. PET/BT ile erken dönemde yapılan değerlendirme tümör yanıtını tespit edemeyebilirken, çok geç inceleme tedavi sonrası gelişen enflamasyondan dolayı RT planındaki olası önemli değişikliğin saptanmasını sınırlar (3,4).

Radyoterapi Sonrası PET/BT ile Tedaviye Yanıtı Değerlendirme

Sistemik tedavilerde olduğu gibi RT yanıtını değerlendirmede de morfolojik değişiklikleri temel alan RECIST kriterleri kullanılmaktadır. Ancak RT sonrası oluşan değişiklikler sistemik tedavilerden sonra oluşan değişikliklerden farklıdır. RT sonrasında rezidüel kitleler ve doku anormallikleri (fibrozis vs.) sıklıkla görülmekte ancak her zaman rezidüel hastalık anlamına gelmemektedir. Canlı tümör hücrelerini gösteremediğinden RT sonrası tedavi yanıtını değerlendirmede RECIST kriterlerinin yeri sınırlıdır (5). Örneğin baş boyun tümörlerinde rezidüel lenf nodları RT sonrası iyi tanınır, özellikle HPV ile ilişkili baş boyun kanserlerinde, tedavinin tamamlanmasının ardından kitlelerin gerilemesi aylarca devam edebilir (6). RT sonrası tedaviye yanıtı değerlendirmede rezidüel kitleler içinde canlı tümör varlığını veya yokluğunu belirleme zorluğu fonksiyonel görüntülemenin tedaviye yanıt değerlendirme protokollerine dahil edilmesi için güçlü bir gerekçe sağlar. F-18 FDG tutulumundaki azalma tümör volümündeki azalmadan daha önce olduğu için tedaviye yanıtı değerlendirmede metabolik yanıtı değerlendirmek önemlidir. Tümörler RT ye heterojen yanıt verirler. Anatomik görüntüleme yöntemleri ile heterojeniteyi değerlendirmek zordur. PET/BT ile değerlendirilen tümör yanıtında planlanmış hedef hacimler azaltılabilir, alt volümler belirlenebilir ve bu sayede risk altındaki organlar korunabilir (7,8). Tümör hücreleri RT'ye direnç geliştirebilir bu direnç gelişiminde

hipoksi, hücre proliferasyonunu gösteren PET ajanları (örneğin; F-18 floromisinidazol, F-18 florotimidin) kullanılabilir (9,10). Ayrıca RT sonrası tümör yanıtının değerlendirilmesi tedaviye yanıt dışında hastanın yönetiminin sonraki adımlarını da belirler (izlem, adjuvan veya kurtarma tedavisi, palyatif bakım, vs.). PET/BT'nin rutin kullanımı ile primer hastalığın biyolojik karakteri tanımlanarak RT yanıtı değerlendirilir, adaptif RT imkanı sunar ve sağkalım en üst düzeye çıkarılarak morbidite en aza indirilir (5). Ancak, RT sırasında veya sonrasında değerlendirilmede, RT'ye sekonder gelişen enflamasyon ve değişiklikler PET/BT ile tedaviye yanıtı değerlendirmeyi etkileyebilir. Bu nedenle RT'den optimal süre sonra PET/BT ile tedaviye yanıt değerlendirilmelidir (8).

PET/BT ile Radyoterapiye Yanıt Değerlendirme Zamanı

F-18 FDG PET/BT ile görüntülemenin ne zaman yapılacağı RT sonrası enflamasyonun azalma ve tümör yanıtının tamamlanma süresi göz önüne alınarak belirlenmelidir. Erken dönemde yapılması enflamasyona bağlı olarak doğruluğu ve pozitif öngörü değerini (PÖD) düşürecektir. Tedaviden sonraki ilk 6 ay içinde F-18 FDG PET/BT ile değerlendirilen skuamöz hücreli baş boyun kanserli (SCCBBK) hastalarda F-18 FDG PET/BT'nin rezidüel nodal hastalığı tespit etmede güvenilir olduğu, negatif bir taramanın daha ileri terapötik müdahale ihtiyacını ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir (11). Standart olarak RT'ye yanıtı değerlendirmede RT'nin tamamlanmasından 12 hafta sonra F-18 FDG PET/BT ile tarama önerilir (4,12). HPV ilişkili baş-boyun tümörlerinde ise tedavi yanıtının daha geç ortaya çıkmasından dolayı görüntülemenin 16. haftada yapılması önerilmektedir (13). Erken dönemde (12 hafta) tam yanıtın izlendiği HPV negatif SCCBBK de geç nökslerin saptanabilmesi için F-18 FDG PET/BT'nin 12. ayda tekrarı önerilir (14). RT devam ederken (interim değerlendirme) en başarılı sonuçların tedavinin başlangıcından 2 hafta sonra yapılan PET/BT görüntüleme ile elde edildiği bildirilmekle birlikte F-18 FDG PET/BT için henüz konsensus sağlanmış interim değerlendirme protokolü bulunmamaktadır (15,16).

F-18 FDG PET/BT'nin Negatif ve Pozitif Öngörü Değeri

Rezidüel anatomik lezyonların güvenilir şekilde değerlendirilmesi için fonksiyonel görüntülemenin negatif öngörü değeri (NÖD) yüksek olmalıdır. Ayrıca tedaviye yanıtı değerlendirmede PET/BT, tedavi ve ileri klinik araştırmalarda da kılavuz olarak kullanıyorsa

NÖD'nin yüksek olması önemlidir. Enflamatuvar değişikliklerde de F-18 FDG tutulumu nedeniyle PET/BT RT sonrası sınırlı bir pozitif öngörü değerine (PÖD) sahip olabilir, ancak bu F-18 FDG PET/BT'nin kullanımını engellemez çünkü yüksek NÖD karar vermede değerli olabilir. Bununla birlikte sınırlı olan PÖD'ün görüntülemeyi değerlendirmede kullanılması önemlidir (5). Örneğin SCCBBK de (kemo) RT sonrası F-18 FDG PET/BT ile 16. haftada tedaviye yanıtı değerlendirildiğinde primer tümörde duyarlılığı %100, özgülüğü %89, PÖD %43, NÖD %100 iken, lenf nodlarında duyarlılığı %100, özgülüğü %92, PÖD %63, NÖD %100 tespit edilmiş, tanısal doğruluğun yüksek olduğu bulunmuştur. TMY'de yüksek NÖD'ün yönetim kararına rehberlik edebileceği tespit edilmiştir. PÖD lokal rezidüel hastalık için sınırlı iken F-18 FDG PET/BT'nin ara değerlendirmede metastatik hastalığı saptamada güçlü bir tarama yöntemi olduğu belirlenmiştir (17).

Radyoterapiye Yanıt Değerlendirmede Kullanılan PET Parametreleri ve Kriterleri

PET/BT tedaviye yanıtı değerlendirmede görsel ve kantitatif değerlendirme imkanı sunar. Pratikte pek çok merkezde tedaviye yanıtı değerlendirmede görüntülerin rutin incelemesi, zemin aktiviteye göre artmış tutulum gösteren odakların değerlendirilmesi şeklindedir. Çoğunlukla görsel değerlendirme, standartlaştırılmış tutulum değerinin (*standardized uptake value* - SUV) kullanıldığı semikantitatif değerlendirme ile desteklenmektedir. Tedavi öncesi PET taramada tümörün yüksek metabolik aktivitesi daha kötü prognoz ile ilişkilidir ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilir. Tümör dokusunda tedavi sonrasında gözle görülebilir FDG tutulumu devam etse bile, metabolizmanın azalması tedaviye yanıtın iyi bir göstergesidir. SUV değeri birçok faktörden etkilenmesine rağmen (kan glikoz düzeyi, vücut kitle indeksi, enjeksiyondan sonra görüntüleme için geçen süre, parsiyel volüm etkisi vs.) bu faktörlerin birçoğu standardize edilebilir (18). Tüm PET cihazlarında ve farklı PET radyofarmasötiklerinde kullanılabilmesi, okuyucudan bağımsız olması, merkezler arası ölçülen değerlerin uyumlu olması ve prognoz hakkında bilgi vermesi SUV'un avantajıdır. Klinik pratikte en çok kullanılan maksimum SUV (SUV_{maks}) değeridir. Ortalama SUV (SUV_{ort}) tümör çevresinden çizilen ilgi hacmi (volume of interest) içerisindeki ortalama piksel değerini yansıtır ve klinik pratikte daha az kullanılmaktadır. SUV vücut ağırlığına göre hesaplanmakta olup vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arttıkça kanda ve normal dokuda SUV artmaktadır. Bu yüzden vücut kitlesi yerine ideal vücut

ağırlığı (SUV_{LBW}), yağsız vücut kitlesi (SUV_{BSA} veya SUL) veya vücut yüzey alanı (SUV_{LBW}) değerlerinin kullanılması SUV hesaplamasında problemleri büyük ölçüde ortadan kaldırmaktadır (19,20). Rutin raporlamada SUV_{maks} değeri kullanılırken EORTC kriterleri SUV_{ort} PERCIST kriterleri SUL değerlerine göre belirlenmiştir.

Tümör heterojenitesi nedeni ile tümörün metabolik yükünü daha iyi temsil edeceği düşünülen metabolik tümör volümü (MTV), total lezyon glikolizisi (TLG) gibi bazı volümetrik parametreler kullanılmaya başlanmıştır. MTV, lezyon çevresinden çizilen ilgi alanları (*region of interest* - ROI) ile ölçülen üç boyutlu total volümü göstermektedir. TLG ise MTV ile SUV_{ort} değerlerinin çarpımından elde edilmektedir. TLG ve MTV'nin pek çok kanserde etkinliği gösterilmiş olup bu parametrelerin prognostik ve/veya prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (21). Bu parametreler SUV_{maks} 'a göre tümörün metabolik yükünü daha iyi temsil ederler. F-18 FDG PET/BT ile tümör volümünün ölçümü, MR veya BT'ye göre avantajlara sahiptir. Özellikle, MTV ölçümü anatomik görüntüleme yöntemleri ile tümör hacmi ölçümünden daha kolay ve daha hızlıdır. Ayrıca anatomik görüntüleme yöntemleri KT veya RT sonrası canlı tümör kısmının küçülmesini yansıtmayabilir. Bununla birlikte, F-18 FDG PET/BT ile ölçülen volümetrik parametreler (MTV ve TLG) henüz standart klinik uygulamaya dahil edilmemiştir. Bunun nedeni, F-18 FDG PET/BT volümetrik ölçümlerinin SUV_{maks} 'dan farklı olarak tümörün doğru bir segmentasyonunu gerektirmesidir. Bu değerleri ölçmek için optimal segmentasyon yöntemi belirlenmemiştir (22).

Son yıllarda yapay zeka çalışmalarının artması ile "radiomics" kavramı ortaya çıkmıştır. Bu yöntem PET, BT, MR gibi yöntemleri kullanarak tümör fenotipinin matematiksel kantifikasyonunu sağlamakta ve dijital biyobelirteçler oluşturularak kişiselleştirilmiş tedavilere imkan tanımaktadır. Radiomics aşamalarında ilk olarak bir görüntüleme yöntemi ile görüntü elde edilir. İdeali aynı makine ve aynı protokolün kullanımıdır. Daha sonra elde edilen görüntü üzerinde ilgili bölgeye göre segmentasyon, veri iyileştirme, hazırlama, nitelik seçimi (feature selection), nitelik çıkarımı (feature extraction) son olarak, modelleme yapılır. Radiomics, tümörün özelliklerini göstererek uygulanan tedavinin etkinliğini, toksitesini belirler. Radyasyon tedavilerini kişiselleştirmede potansiyel olarak kullanılacak oldukça yeni ve gelişmekte olan bir araştırma alanı olup, konu ile ilgili çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (23).

PET ile tedaviye metabolik yanıtı değerlendirmede çeşitli kriterler ve skorlama yöntemleri kullanılmaktadır (EORTC, PERCIST, Peter Mac, Hopkins, Deauville ve Lugano kriterleri vs.). Peter Mac, Hopkins, Deauville kriterleri görsel, diğerleri kantitatif değerlendirme kriterleridir. RT'den sonra PET ile tedaviye metabolik yanıtı değerlendirmede ilk görsel yanıt kriterleri olan Peter Mac kriterleri 2003 yılında rapor edilmiştir (Tablo 1). EORTC kriterlerine benzer temele dayanan bu kriterler ile kantitatif değil, aktivite tutulumuna göre görsel değerlendirme yapılmıştır (24). Bu kriterler geliştirilerek bölgesel kan havuzu (baş-boyun tümörlerinde: internal juguler ven, akciğer ve serviks tümörlerinde mediasten) ve karaciğer aktivitesine göre akciğer, baş-boyun, serviks tümörlerinde Hopkins Kriterleri kullanılmış ve bu kanserlerde sağkalımı belirlemede başarılı olduğu gösterilmiştir (25,26,27). Hopkins kriterlerinin benzeri olan Deauville kriterleri lenfomalarda kullanılmaktadır. Henüz üzerinde uzlaşı bulunmamakla birlikte bu skalaların temel amacı rezidüel kitlelerde karaciğer düzeyinde FDG metabolizmasının enflamasyona bağlı izlenebileceği ve düşük FDG metabolizması gösteren bu rezidüel kitlelerin canlı doku içereceği anlamına gelmeyeceğini vurgulamaktır. RT sonrası PET/BT ile tedaviye yanıtı değerlendirmede metabolik ve anatomik yanıt birlikte değerlendirilebilir ya da metabolik değerlendirme yapılabilir. Görsel ve kantitatif değerlendirme yapılmakla birlikte RT'ye yanıtı değerlendirmede yerleşik kantitatif kriterler yoktur. Rezidüel kitleler değerlendirilirken PET paternleri dışında BT görüntüleri ile birlikte yorumlamak gerekliliği unutulmamalıdır. Hava bronkogramlarının kaybı, lineer sınırların kaybı, sınırların dışarıya doğru taşması (bulging), takip çalışmalarında kitle dansite/opasitesinde artış meydana gelmesi ve boyut artışı gibi bulgular olması lokal nüks veya rezidüel hastalık açısından yüksek riskli kabul edilmeli ve buna göre raporlanmalıdır (5,16).

Tablo 1. Peter Mac görsel değerlendirme kriterleri

FDG tutulum paterni	Yanıt sınıflaması
FDG tutulumu yok veya mediastene benzer	Tam yanıt
Diğer bölgelerde yeni hastalık olmaksızın tümörün FDG tutulumunda veya hacminde belirgin azalma	Parsiyel yanıt
Diğer bölgelerde yeni hastalık olmaksızın tümörün FDG tutulumunda veya hacminde değişiklik olamaması	Stabil hastalık
Tümörün FDG tutulumunda veya hacminde belirgin artış veya yeni lezyon izlenmesi	Progresif hastalık
FDG: Florodeoksiglukoz	

Beyin Tümörleri

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri primer ve metastatik tümörler olarak ikiye ayrılabilir. Beyin tümörlerinde tanı ve tedaviye yanıtı değerlendirmede MR kullanılmaktadır. MR'de kontrast artışının boyutu genellikle tedavi yanıtının bir göstergesi olarak kabul edilir (Macdonald kriterleri, RANO kriterleri). RT ve/veya KT'yi takiben, sıklıkla tedaviye bağlı değişiklikler sıklıkla tümör progresyonunu taklit edebilir. Tedaviden sonra tümör progresyonu olmaksızın kontrast tutulumunun artması psödoprogresyon olarak adlandırılır. Psödoprogresyonu, MR ile gerçek tümör progresyonundan ayırt etmek zordur. Tedaviye bağlı bu tür değişiklikler erken (genellikle KRT tamamlandıktan sonraki ilk 12 hafta içinde) veya geç dönemde (RT'den birkaç ay veya yıllar sonra) meydana gelebilir. PET, anatomik görüntüleme (BT veya MR) ile değerlendirilemeyen beyin tümörlerinde tanı, tedavi ve prognozla ilgili metabolik ve moleküler değerlendirmeye katkıda bulunur (28,29). F-18 FDG onkolojide en sık kullanılan, deneyimi en fazla olan PET ajanıdır. F-18 FDG normal beyin dokusunda özellikle gri cevherde (serebral korteks) ve subkortikal yapılarda (thalamus, bazal ganglionlar) fizyolojik olarak tutulur. Enjeksiyon sırasında yüksek kan şekeri seviyeleri, tümörün ve normal gri cevherin F-18 FDG tutulumunu azaltır, ancak lezyon tespitini etkilemeyebilir (30). Beyinde fizyolojik F-18 FDG tutulumu nedeni ile duyarlılık düşük olsa da özellikle agresif tümörlerde glikolizin aşırı uyarılması nedeni ile beyin metastazları kolaylıkla saptanabilir. Ancak fizyolojik tutulum tedaviye bağlı değişikliklerin doğru tanımlanmasını ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tanısız doğruluğu sınırlar. F-18 FDG PET/BT intrakraniyal tümörlerde RT sonrasında rezidü tümör ile radyasyon nekrozunu ayırmada kullanılmaktadır. Ancak F-18 FDG enflamasyon bölgesinde lökositler tarafından tutulur. Bu da RT sonrasında oluşan enflamasyon yanıtı ile nüksü ayırmada başarının düşük olmasına neden olur. RT sonrası radyasyon nekrozu ve tümör ayırımında PET'in duyarlılığı %65 özgüllüğü, %80 iken FDG PET ile eş zamanlı MR uygulandığında duyarlılığı %86, özgüllüğü %80 olarak değerlendirilmiştir (31). F-18 FDG'nin tanısız doğruluğunun radyasyona bağlı değişiklikleri, gliom ve beyin metastaz rekürrensinden ayırt etmedeki tanısız doğruluğunun, gelişmiş MR ve amino asit PET dahil olmak üzere diğer görüntüleme yöntemlerinden daha düşük olduğu gösterilmiştir (28,32). İstisnai durumlardan birisi F-18 FDG tutulumu yüksek olan primer SSS lenfomalarıdır. Bu nedenle primer SSS lenfoma şüphesi olan hastalar mutlaka PET/BT ile değerlendirilmelidir (33). Glial tümörler erişkinlerde

en sık görülen primer malign beyin tümörleridir. Yıllık insidansı 4-5/100.000'dir (29). Gri cevherde F-18 FDG yüksek fizyolojik tutulumu ve enflamasyonda değişken tutulumu nedeni ile glial tümörlerin görüntülenmesinde aminoasit PET'den daha sınırlı rol oynar. F-18 FDG PET en sık tümör rekürrensini radyasyon nekrozundan ayırt etmede ve glial tümörleri SSS lenfomasından veya fırsatçı enfeksiyonlardan ayırmada kullanılır. Grade 3-4 gliomaları diğer malign beyin tümörlerinden ayırmada yararlı olabilir. SUV_{maks} değeri SSS lenfomalarında glial tümörlerden daha yüksektir. SUV_{maks} değeri benzer olduğu için grade 3-4 gliomalar ile beyin metastazlarını ayırt etmek F-18 FDG PET ile zordur. Ayrıca apse, fungal enfeksiyonlar, nörosarkoidoz, gibi malign olmayan hastalıkları ayırt etmede özgüllüğü sınırlıdır (32). Glikoz metabolizması dışında beyin tümörlerini görüntülemeye amino asit, lipid metabolizmasını, proliferasyon, hipoksi, kan akımı veya anjiogenezi gösteren PET ajanları değerlendirilmiştir. Aminoasit görüntülemeye kullanılan PET ajanları [C-11 metiyonin (C-11 MET), floroetil-L-tirozin (F-18 FET), floro-L-DOPA (F-18 FDOPA)] tümör dokusunda yüksek, normal beyin dokusunda düşük tutulum gösterdiklerinden dolayı beyin tümörlerini görüntülemeye F-18 FDG'ye oranla daha değerlidir. Bir meta-analizde beyin tümörlerinin teşhisinde F-18 FET PET'in F-18 FDG PET'den çok daha iyi performans gösterdiği belirtilmiştir (34). Pek çok çalışmada özellikle grade 3-4 gliomalarda KT, KRT, stereotaktik brakiterapiye yanıtı değerlendirmede C-11 MET, F-18 FET, F-18 FDOPA PET görüntülemenin faydalı olduğu gösterilmiştir. Amino asit PET verileri, amino asit tutulumunda ve/veya metabolik olarak aktif tümör hacminde azalmanın, tedaviye yanıtın uzun dönem sonuçlarının işareti olduğunu göstermektedir. Glioblastom hastalarında F-18 FET PET, KRT'yi takiben ilk 12 haftada psödoprogresyon tanısını kolaylaştırabilir. Tedaviye bağlı değişiklikler ve tümör progresyonu ayırımında özgüllüğü ve duyarlılığı yüksektir. Grade 3-4 gliomaların aksine grade 2 tümörlerde tedaviye yanıtı değerlendirmede amino asit PET çalışmaları sınırlıdır (32).

Akciğer Kanseri

Lokal, ileri evre, inopere küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT) standart tedavi yöntemidir ve genel sağkalım düşüktür. Evrelemede ve tedavi sonrası yanıtı değerlendirmede FDG PET/BT kullanılmakta olup, KRT sonrası önemli prognostik değere sahiptir. ACRIN 6668-RT0G 0235 2013 prospektif çalışmasında evre III KHDAK olan 173 hastada KRT'den 14 hafta sonra yapılan PET/BT'nin prognostik

değeri araştırılmış daha yüksek tümör SUV'ları (SUV_{pik} veya SUV_{maks}), daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (35). ACRIN 6668-RTOG 0235 2015'te ikinci çalışmasında tedavi sonrası rezidüel bölgesel lenf nodlarında ölçülen yüksek metabolik aktiviteyi kötü bölgesel ve lokal yanıt ile ilişkilendirilmiştir (36). Bir meta-analiz çalışmasında RT öncesi ve sonrası primer tümör SUV_{maks} değerinin RT ile tedavi edilen KHDAK'lı hastaların sonucunu öngörebildiği, RT öncesi SUV_{maks} değeri yüksek olan hastalarda genel sağkalım ve lokal kontrolün daha kötü olduğu gösterilmiştir (37). RT sonrası erken yanıtın değerlendirildiği bir çalışmada RT öncesi ve RT'den 2 hafta sonra PET görüntüleri değerlendirildiğinde, 2 yıl üzerinde yaşayan hastalarda tümördeki SUV_{maks} ve SUV_{ort} değerlerindeki değişikliklerin anlamlı olarak farklı olduğu gösterilmiştir. EORTC kriterlerine göre PMY olarak %15 kriteri uygulandığında SUV_{ort} değeri %15'ten fazla azaldığında 2 yıllık sağkalım %92, %15'ten az azaldığında ise %33 saptanmıştır (15). KHDAK'de PET ile KRT'ye yanıtı değerlendirmede (RT den 1,5 ve 4 ay sonra) kantitatif (EORTC, PERCIST 1.0) ve görsel değerlendirme kriterlerinin (Peter Mac, Deauville kriterleri) sağkalıma etkisi incelendiğinde 4 yanıt kriterinin prediktif değerinin yüksek olduğu gösterilmiş olsa da (Kappa değeri: EORTC 0,76, PERCIST 0,76, Peter Mac 0,87 ve Deauville 0,84) okuyucular arası uyumun görsel değerlendirmede daha iyi olduğu saptanmıştır. RT sonrası radyasyon pnömonisi ve radyasyona bağlı akciğer değişikliklerini değerlendirme, tam ve tam olmayan metabolik yanıtı ayırmada görsel değerlendirme kriterlerinin daha etkili olduğu gösterilmiştir (38). İnterim F-18 FDG PET/BT, KHDAK'de lokal kontrol ve sağkalımın bir göstergesidir ama rutin klinik prosedür olarak önerilmemektedir, PET sonuçlarına dayalı adaptif RT kullanımı açısından daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. NCCN 7.2019 klavuzu KHDAK'de PET'i interim değerlendirmede ve tedaviden hemen sonra rutin kullanımda önermemekte, radyasyona bağlı enflamasyondan dolayı yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için PET'in RT'den en erken 3 ay sonra yapılmasını tavsiye etmektedir. Radyasyona bağlı akciğer hasarı 15 aya kadar sürebilir. Bu nedenle enflamasyonu tümör rekürrensinden ayırt etmede aralıklı olarak, semikantitatif F-18 FDG PET/BT ile değerlendirme yararlı olabilir (3).

Özefagus Kanseri

Özefagus kanserlerinin genel olarak prognozu kötüdür ve çoğu tümör, tanı anında lokal ileri evredir (T3 veya üzeri). Lokal ileri evre kanserlerde standart tedavi KRT'dir. Tedaviye yanıtı göre prognoz oldukça farklıdır. Bir

meta-analizde, KRT'den 3 hafta sonra saptanan TMY'nin yüksek genel sağkalım [HR=0,51, %95 güven aralığı (GA): 0,40-0,64, $p<0,00001$] ve hastalısız sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (HR=0,47, %95 GA: 0,38-0,57, $p<0,00001$) (39). KRT sonrası TMY olan hastalarda tam patolojik yanıt ve sağkalımın korelasyonu gösterilmiş olsa da, veriler heterojendir ve bazı çalışmalarda KRT sonrası tam metabolik ve patolojik yanıt arasında korelasyon saptanmamıştır (40,41). KRT sonrası, cerrahi öncesi interim FDG PET/BT ile değerlendirme interim metastatik hastalığı belirleyerek (%17'ye kadar) gereksiz cerrahiye önleyebilir (5). KRT sonrası TMY olan hastalarda tedaviye nasıl devam edileceği tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda cerrahiye gerek olmadığı gösterilse de, birçok çalışma TMY olsa dahi cerrahi yapılmasını önermektedir (42,43). KRT sonrası tam metabolik yanıt olan hastalarda pozitif biyopsi KRT'nin yetersiz olduğunun ve cerrahinin faydalı olacağının bir göstergesidir. KRT sonrası negatif PET ve negatif biyopsi cerrahinin gereksiz olduğunu düşündürse de, kalıcı mikroskobik hastalık riski nedeni ile cerrahinin rutin olarak yapıp yapılmayacağı tartışmalıdır. Birçok çalışma, KRT sonrası biyopsisi negatif olan hastaların çoğunun özefajektomi örneğinde rezidüel tümör hücrelerini göstermiştir. Endoskopik biyopsinin NÖD sadece %30 civarındadır (44). Bazı çalışmalar özefagus kanserinde, FDG PET'in uzak metastazların tespiti dışında, preoperatif tedaviye yanıtı değerlendirmede sınırlı etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğu KRT sırasında veya KRT'nin tamamlanmasından hemen sonra uygulanmıştır. Bu tümöre özgü metabolik değişiklikleri gizleyen radyasyonun enflamatuvar etkisine bağlı olabilir. RT ve KRT sıklıkla özefagusta lokal enflamatuvar reaksiyonlar oluşturur. Bu da yanlış pozitif sonuçlara neden olur ve FDG PET'in tedaviye erken yanıtı değerlendirmede kullanımını sınırlar.

NCCN 2.2021 klavuzu F-18 FDG PET/BT'yi interim değerlendirmede rutin kullanımda önermez iken definitif ve neoadjuvan KRT sonrası önermektedir. Klavuz enflamasyona bağlı yanlış pozitif sonuçları azaltmak için tedavinin tamamlanmasından en erken 5-8 hafta sonra F-18 FDG PET/BT ile değerlendirmeyi tavsiye etmektedir. F-18 FDG PET/BT mikroskobik rezidüel hastalığı ayırt edemediğinden, tedavi sonrası TMY saptanan hastalarda cerrahi öncesi biyopsi önerilmektedir (3).

Sonuç

- RT sonrası PET/BT ile değerlendirilen tedavi yanıtı prognozu, sağkalımı ve hastanın yönetimini belirlemede önemlidir.

• RT'ye yanıtı PET/BT ile değerlendirmede yerleşik kantitatif kriterler yoktur. Birçok parametre kullanılmakla birlikte klinik pratikte metabolik yanıtı değerlendirmede en çok kullanılan semikantitatif parametre SUV_{maks} 'dır. Radyasyon tedavilerini kişiselleştirmede potansiyel olarak kullanılabilecek radiomics gibi yapay zeka çalışmaları umut vadetmektedir.

• RT'ye bağlı değişiklikleri ve rezidüel hastalığı belirlemede FDG PET/BT'de görsel değerlendirme çok önemlidir. Metabolik değerlendirme ile birlikte mutlaka anatomik değerlendirme yapılmalıdır.

• Kılavuzlar interim PET'i henüz RT yanıtı değerlendirmede rutin kullanımda önermemektedir. Ancak adaptif RT'de önemi nedeni ile, kullanımının artacağı düşünülmektedir.

• RT'ye sekonder gelişen enflamasyon ve değişikliklerden dolayı PET/BT ile değerlendirme, RT'den optimal süre sonra yapılmalıdır. İnterim değerlendirmede tam bir konsensus sağlanamasa da, tedavinin başlangıcından 2 hafta, neoadjuvan, definitif tedavide standart olarak RT'nin tamamlanmasından 12 hafta sonra (en erken 5-8 hafta sonra), tedavi yanıtı geç ortaya çıkan tümörlerde ise daha ileri dönemde F-18 FDG PET/BT ile değerlendirme yapılmalıdır.

Kaynaklar

- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50 Supp 1:122-150.
- Decazes P, Thureau S, Modzelewski R, Damilleville-Martin M, Bohn P, Vera P. Benefits of positron emission tomography scans for the evaluation of radiotherapy. *Cancer Radiother* 2020;24:388-397.
- Vera P, Mezzani-Saillard S, Edet-Sanson A, et al. FDG PET during radiochemotherapy is predictive of outcome at 1 year in non-small-cell lung cancer patients: a prospective multicentre study (RTEP2). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1057-1065.
- Cliffe H, Patel C, Prestwich R, Scarsbrook A. Radiotherapy response evaluation using FDG PET-CT-established and emerging applications. *Br J Radiol* 2017;90:20160764.
- Huang SH, O'Sullivan B, Xu W, et al. Temporal nodal regression and regional control after primary radiation therapy for N2-N3 head-and-neck cancer stratified by HPV status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:1078-1085.
- Castadot P, Geets X, Lee JA, Grégoire V. Adaptive functional image-guided IMRT in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: is the gain in dose distribution worth the effort? *Radiother Oncol* 2011;101:343-350.
- Decazes P, Thureau S, Dubray B, Vera P. How to use PET/CT in the evaluation of response to radiotherapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2018;62:152-164.
- Khan R, Seltzer M. PET Imaging of Tumor Hypoxia in Head and Neck Cancer: A Primer for Neuroradiologists. *Neuroimaging Clin N Am* 2020;30:325-339.
- Marcu LG. Imaging Biomarkers of Tumour Proliferation and Invasion for Personalised Lung Cancer Therapy. *J Pers Med* 2020;10:222.
- Helsen N, Van den Wyngaert T, Carp L, Stroobants S. FDG-PET/CT for treatment response assessment in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of diagnostic performance. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1063-1071.
- Helsen N, Roothans D, Van Den Heuvel B, et al. 18F-FDG-PET/CT for the detection of disease in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *PLoS One* 2017;12:e0182350.
- Liu HY, Milne R, Lock G, et al. Utility of a repeat PET/CT scan in HPV-associated Oropharyngeal Cancer following incomplete nodal response from (chemo)radiotherapy. *Oral Oncol* 2019;88:153-159.
- VandenWyngaert T, Helsen N, Carp L, et al. Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography After Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head-and-Neck Squamous Cell Cancer: The ECLYPS Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3458-3464.
- van Elmpt W, Ollers M, Dingemans AM, Lambin P, De Ruyscher D. Response assessment using 18F-FDG PET early in the course of radiotherapy correlates with survival in advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2012;53:1514-1520.
- Atasever T, Demirci E, Soydağ Ç, Burak Z, Ucmak G, Bozkurt MF. F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu: Tedavi Yanıtının Belirlenmesi. *Nucl Med Semin* 2020;4:358-369.
- Prestwich RJ, Subesinghe M, Gilbert A, Chowdhury FU, Sen M, Scarsbrook AF. Delayed response assessment with FDG-PET-CT following (chemo) radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Radiol* 2012;67:966-975.
- Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med* 2006;47:1059-1066.
- Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff AW, Wahl RL. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology* 1999;213:521-525.
- Karapolat İ. Akciğer Kanseri Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG PET/BT Görüntüleme. *Nucl Med Semin* 2018;4:43-51.
- Yildirim BA, Torun N, Guler OC, Onal C. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in

- esophageal carcinoma patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Nucl Med Commun* 2018;39:553-563.
22. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging* 2018;52:5-15.
 23. Bibault JE, Xing L, Giraud P, et al. Radiomics: A primer for the radiation oncologist. *Cancer Radiother* 2020;24:403-410.
 24. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1285-1292.
 25. Goel R, Moore W, Sumer B, Khan S, Sher D, Subramaniam RM. Clinical Practice in PET/CT for the Management of Head and Neck Squamous Cell Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:289-303.
 26. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1285-1292.
 27. Sheikhbaheai S, Mena E, Marcus C, Wray R, Taghipour M, Subramaniam RM. 18F-FDG PET/CT: Therapy Response Assessment Interpretation (Hopkins Criteria) and Survival Outcomes in Lung Cancer Patients. *J Nucl Med* 2016;57:855-860.
 28. Werner JM, Lohmann P, Fink GR, Langen KJ, Galldiks N. Current Landscape and Emerging Fields of PET Imaging in Patients with Brain Tumors. *Molecules* 2020;25:1471.
 29. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28:1963-1972.
 30. Law I, Albert NL, Arbizu J, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [¹⁸F] FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:540-557.
 31. Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 2001;96:191-197.
 32. Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol* 2016;18:1199-1208.
 33. Gupta M, Gupta T, Purandare N, et al. Utility of flouro-deoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic and staging evaluation of patients with primary CNS lymphoma. *CNS Oncol* 2019;8:CNS46.
 34. Dunet V, Pomoni A, Hottinger A, Nicod-Lalonde M, Prior JO. Performance of 18F-FET versus 18F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol* 2016;18:426-434.
 35. Machtay M, Duan F, Siegel BA, et al. Prediction of survival by [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer undergoing definitive chemoradiation therapy: results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:3823-3830.
 36. Markovina S, Duan F, Snyder BS, Siegel BA, Machtay M, Bradley JD. Regional Lymph Node Uptake of [(18F)] Fluorodeoxyglucose After Definitive Chemoradiation Therapy Predicts Local-Regional Failure of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of ACRIN 6668/RTOG 0235. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:597-605.
 37. Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2014;9:834-842.
 38. Turgeon GA, Iravani A, Akhurst T, et al. What (18)F-FDG PET Response-Assessment Method Best Predicts Survival After Curative-Intent Chemoradiation in Non-Small Cell Lung Cancer: EORTC, PERCIST, Peter Mac Criteria, or Deauville Criteria? *J Nucl Med* 2019;60:328-334.
 39. Schollaert P, Crott R, Bertrand C, D'Hondt L, Borghet TV, Krug B. A systematic review of the predictive value of (18)FDG-PET in esophageal and esophagogastric junction cancer after neoadjuvant chemoradiation on the survival outcome stratification. *J Gastrointest Surg* 2014;18:894-905.
 40. Elliott JA, O'Farrell NJ, King S, et al. Value of CT-PET after neoadjuvant chemoradiation in the prediction of histological tumour regression, nodal status and survival in oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2014;101:1702-1711.
 41. Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A, et al. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2002;13:361-368.
 42. Kukar M, Alnaji RM, Jabi F, et al. Role of Repeat 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Examination in Predicting Pathologic Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Adenocarcinoma. *JAMA Surg* 2015;150:555-562.
 43. Monjazebe AM, Riedlinger G, Aklilu M, et al. Outcomes of patients with esophageal cancer staged with [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET): can postchemoradiotherapy FDG-PET predict the utility of resection? *J Clin Oncol* 2010;28:4714-4721.
 44. Wu AJ, Goodman KA. Clinical tools to predict outcomes in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation: are we there yet? *J Gastrointest Oncol* 2015;6:53-59.



Onkolojik Hastalarda Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/MR

PET/MRI in The Evaluation of Treatment Response in Oncological Patients

Uğuray Aydos, Lütfiye Özlem Atay

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Onkolojide tedavi yanıtının değerlendirilmesi, hasta yönetimi ve tedavi protokollerinin modifikasyonu açısından oldukça önemlidir. Anatomik ve moleküler görüntüleme yöntemlerinden elde edilen parametreler onkolojide tedavi yanıtının öngörülmesinde ve izleminde klinik karar verme süreçlerini etkileyen önemli bir role sahiptir. Son yıllarda geliştirilen bir hibrit görüntüleme yöntemi olarak pozitron emisyon tomografisi/manyetik rezonans görüntüleme (PET/MR), MR'nin yüksek yumuşak doku kontrastı sayesinde tedavi yanıtının anatomik olarak değerlendirilebilmesini sağlarken, PET görüntülerinden elde edilen moleküler/metabolik bilgilerin multiparametrik MR'den elde edilebilen çeşitli fonksiyonel parametreler ile kombinasyonu, tümör biyolojisinin metabolizma, hücre yoğunluğu ve perfüzyon gibi farklı özelliklerine ait bütüncü bilgiler sağlayarak onkolojik tedavi yanıtının anatomik boyut değişimlerinden daha erken dönemde değerlendirilebilmesini mümkün hale getirmektedir. Çalışmalar, PET verilerinin çeşitli anatomik ve fonksiyonel MR verileri ile birlikteliğinin tedavi yanıtının daha bütünsel olarak değerlendirilmesinde ve hasta prognozunun öngörülmesinde PET/MR'nin ciddi bir potansiyel taşıdığını göstermektedir. F-18 işaretli florodeoksiglikoz (FDG) ve FDG dışı yeni moleküler radyofarmasötiklerle yapılan PET/MR'den elde edilen farklı parametrelerin, çeşitli malignite türlerinde farklı tedavi modalitelerinin etkinliğinin değerlendirilmesindeki rolünü inceleyen çok merkezli, geniş hasta popülasyonlu, karşılaştırmalı daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu derlemede PET/MR'nin onkolojik hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesindeki katkısının irdelenmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Onkoloji, tedavi yanıtı, PET/MR

Abstract

Evaluation of treatment response in oncology is very important in terms of patient management and modification of treatment protocols. Imaging parameters obtained from anatomical and molecular imaging modalities have an important role in predicting and monitoring treatment response, and can effect clinical decision-making processes in oncology. As a hybrid imaging modality developed in recent years, positron emission tomography/magnetic resonance imaging (PET/MRI) enables the anatomical evaluation of treatment response due to the high soft tissue contrast of MRI. Furthermore, the combination of metabolic/molecular information obtained from PET images with various functional parameters that can be obtained from multiparametric MRI provides complementary information about different features of tumor biology such as metabolism, cellular density and perfusion, and makes it possible to evaluate treatment response earlier than anatomical imaging. Previous studies show that PET/MRI has a serious potential in a more holistic assessment of treatment response and in predicting patient prognosis. Further multicenter and comparative studies with larger patient populations are necessary for examining the role of imaging parameters obtained from PET/MRI with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) or new molecular radiopharmaceuticals in evaluating the efficacy of different treatment modalities in various types of malignancies. In this review, it is aimed to evaluate the contribution of PET/MRI in therapy response assessment in oncological patients.

Keywords: Oncology, treatment response, PET/MRI

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Öğr. Üyesi Uğuray Aydos, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 535 821 81 93 E-posta: uguray23@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0582-5020

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Onkolojide tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve tedavi başarısının öngörülmesi, hasta yönetimi, tedavi protokollerinin planlanması ve adaptasyonu açısından oldukça önemlidir. Klinik değerlendirmenin yanında, özellikle çeşitli biyokimyasal testlerden ve doku örneklerinden elde edilen biyobelirteçler, onkolojik hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde araştırma sahasında ve klinikte sıklıkla kullanılmaktadır (1,2). Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte, biyobelirteçlere ek olarak çeşitli kantitatif veya görsel görüntüleme belirteçleri de onkolojide hasta yönetiminde yer almaya başlamıştır. Görüntüleme, onkolojik hastalarda hasta yönetimi ve klinik karar verme sürecinin çok önemli bir parçasıdır. Görüntüleme yöntemleri non-invaziv değerlendirme imkanı sunarken onkolojik hastalığın hasta bazında daha bütünsel değerlendirilmesi fırsatını da barındırmaktadır. Ayrıca, çeşitli görüntüleme yöntemlerinden elde edilen veriler, biyokimyasal ve doku kaynaklı biyobelirteçlerle birlikte kullanılarak, daha kişiselleştirilmiş bir onkolojik yaklaşıma ulaşılmasını sağlamakta, onkolojide tedavi yanıtının öngörülmesinde ve izlenmesinde daha doğru sonuçlara ulaşılmasına olanak sağlamaktadır (3). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi anatomik görüntüleme yöntemleri malign lezyonların tedavi sürecindeki boyut değişimi hakkında bilgi verirken, çeşitli patofizyolojik ve moleküler süreçleri izleyen nükleer tıp görüntüleme yöntemleri malign tümör odaklarının fonksiyonel açıdan değerlendirilmesini kolaylaştırmaktadır.

Onkolojik hastaların yönetiminde sıklıkla başvurulmuş pozitron emisyon tomografisi (PET), hastalığın primer evrelendirilmesinde ve rekürrens/nüks hastalık varlığının saptanmasında olduğu gibi, prognozun öngörülmesinde, tedavi başarısının öngörülmesinde, erken dönemde ve tedavi bitiminde yanıt değerlendirilmesinde de etkili bir moleküler görüntüleme yöntemidir. Hibrit PET/BT cihazlarının geliştirilmesiyle birlikte, PET görüntülemenin onkolojideki kullanımı daha da yaygınlaşmıştır (4). Son yıllarda farklı tümörleri ve farklı moleküler süreçleri hedefleyen çeşitli PET radyofarmasötikleri geliştirilmekle birlikte, nükleer onkolojide klinik kullanımda halen en yaygın kullanılan radyofarmasötik flor-18 işaretli florodeoksiglikozdur (F-18 FDG). F-18 FDG PET/BT onkolojide tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Anatomik ve moleküler görüntülemelerin birlikte yapılabilmesi, tedavi sürecinde malign tümör odaklarının hem boyutlarındaki hem

de metabolik aktivitelerindeki değişimlerin birlikte değerlendirilebilmesi imkanını vermektedir. Ayrıca, malign lezyonlarda metabolik aktivite değişikliklerinin anatomik değişimlerden daha önce saptanması, PET görüntüleme ile farmakodinamik tedavi yanıtının daha erken dönemde değerlendirilmesini sağlamakta, bu durum da fazla tedaviye bağlı toksisitelerden kaçınılmasında veya yetersiz tedavi protokollerinin daha erken dönemde değiştirilmesinde hasta yönetimini önemli ölçüde etkilemektedir (5).

PET/BT görüntülemenin dışında son yıllarda geliştirilen bir diğer hibrit görüntüleme yöntemi olan PET/MR, MR görüntülerinden elde edilen yüksek çözünürlüklü anatomik ve fonksiyonel veriler ile PET görüntülemekten elde edilen moleküler bilgilerin kombinasyonunu sağlama avantajına sahiptir (6). PET/MR, MR'nin yüksek yumuşak doku kontrastı sayesinde özellikle akciğer lezyonları dışındaki birçok yumuşak doku tümörünün, hematolojik malignitelerin, kemik iliği tutulumu varlığının değerlendirilmesinde PET/BT'ye üstündür (7). PET/MR'nin PET/BT'ye göre bir diğer avantajı ise içerdiği düşük iyonizan radyasyon dozudur. Tekrarlayan PET görüntülemelerine ihtiyaç duyan pediatrik ve adolesan hasta grubunda PET/MR, maruz kalınan radyasyon dozunu önemli oranda azaltmaktadır (7,8). İki görüntüleme modalitesinin birlikteliğinden elde edilen anatomik, fonksiyonel ve moleküler-metabolik veriler, onkolojik hastaların aynı görüntüleme seansı içerisinde bütünsel olarak değerlendirilmesini kolaylaştırmaktadır. Primer evreleme ve yeniden evreleme amaçlı yapılan onkolojik görüntülemelerde PET/MR'nin tanısal katkısı yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (9,10,11,12,13,14,15). PET/MR, PET görüntülemekten elde edilen moleküler-metabolik verilerin, MR'den elde edilen yüksek çözünürlüklü anatomik veriler ve fonksiyonel veriler ile kombinasyonunu sağlayarak farklı görüntüleme parametrelerini bir araya getirmekte, böylelikle bu görüntüleme modalitesinin özellikle beyin, baş-boyun tümörleri, meme kanserleri, abdominopelvik tümörler, hematolojik maligniteler, sarkomlar gibi onkolojik hastalıkların tedavi yanıtlarının erken ve geç dönemlerde değerlendirilmesine de katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu derlemede PET/MR'nin onkolojik hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesindeki yerinin tartışılması amaçlanmaktadır. Bu amaçla önce MR'nin tedavi yanıtı değerlendirmedeki rolü incelenecek, daha sonra ise PET ve PET/MR'nin onkolojik hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesindeki katkılarından bahsedilecektir.

MR Görüntülemenin Onkolojide Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesindeki Rolü

MR ile yüksek uzaysal çözünürlüklü ve yüksek yumuşak doku kontrastlı anatomik görüntüler elde edilebildiği gibi çeşitli fonksiyonel görüntülemeler ile tümörlerin farklı biyolojik özelliklerine ilişkin farklı görüntüleme parametreleri de elde edilebilmektedir. Onkolojide geleneksel olarak tedavi yanıtı değerlendirmesi için BT ve MR gibi anatomik görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilen tümör boyutlarındaki değişim esas alınır. Bu değerlendirmedeki temel mantık, kanser tedavisi sonucunda hücre ölümü gerçekleşeceği ve buna bağlı olarak tümöral lezyonlarında anatomik boyutların küçüleceği beklentisidir (2). Onkolojide tedavi yanıtının değerlendirilmesinde anatomik görüntüler kullanılarak yapılan temel değerlendirme, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - RECIST) kriterlerine göre yapılmaktadır. RECIST kriterleri, tedavi sürecinde hedef malign lezyonlardaki anatomik değişiklik düzeylerinin saptanmasına dayalı bir yöntem içermektedir. RECIST kriterleri ilk defa 2000 yılında yayımlanmış olup, 2009 yılında RECIST 1.1 kriterleri olarak revize edilmiştir (16). RECIST kriterleri maksimum beş hedef malign lezyonun standardize edilmiş anatomik ölçümlerine dayalı olup, bu anatomik değerlendirme kriterine göre onkolojik hastalarda tedavi yanıtı dört başlık altında gruplanmaktadır: i) tam yanıt, ii) parsiyel yanıt, iii) progresif hastalık, iv) stabil hastalık (Tablo 1). RECIST kriterlerine göre değerlendirilebilecek hedef lezyonların ince kesitli anatomik görüntüleme yöntemleri (BT veya MR) ile ölçülen boyutlarının en az 10 mm olması gerekmektedir. MR, düşük proton dansitesi nedeniyle akciğer parankiminde yerleşimli lezyonların değerlendirilmesinde kısıtlı kalmakla birlikte (6), yüksek yumuşak doku kontrastı sayesinde akciğer dışındaki birçok solid tümörün ve metastazlarının anatomik değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir. Güncel kılavuzlarda onkolojik tedavi yanıtı değerlendirmede en sık kullanılan görüntüleme kriteri olmakla birlikte, RECIST kriterlerinin birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki, RECIST kriterine göre yapılan anatomik değerlendirmenin, hedef tümöral lezyonların en uzun çapının ölçümüne dayanmasıdır. Tümör lezyonları karmaşık şekilleri olan üç boyutlu nesnelerdir ve tek bir boyut ölçümü lezyonlardaki değişimin tümünü her zaman yansıtmayabilir. İkinci olarak, anatomik değişim kriterleri sitotoksik mekanizmalarla çalışan tedavilerin değerlendirilmesinde yardımcı olsa da uzun dönemli terapötik fayda sağlamayı amaçlayan

sitostatik tedaviler sonrasında belirgin anatomik değişiklik görülmemesi nedeniyle kısıtlı kalabilmektedir. Üçüncü olarak, metastatik kemik lezyonlarında tedavi yanıtının değerlendirilmesi, anatomik görüntüleme ile oldukça zordur ve bu nedenle RECIST kriterlerinde kemik metastazları ölçülebilir hedef lezyonlar olarak yer almamaktadır (17). Son olarak, RECIST kriterleri anatomik-morfolojik değişimlere odaklansa da, bu değişimler zamansal olarak altta yatan tümör biyolojisine ait fizyolojik, hücresel ve moleküler değişimlerin daha geç bir belirtisidir (2,18). Hedef lezyonlardaki boyut değişimlerine odaklı bir yanıt değerlendirme kriteri, onkolojide tedavi etkinliğinin daha erken dönemlerde değerlendirilebilmesi açısından kısıtlı kalacaktır. Bu nedenle, tedaviye bağlı moleküler, hücresel ve metabolik değişikliklerin görüntülenmesi, onkolojik görüntülemelerde yeni ve güncel bir hedeftir.

Anatomik değerlendirme kriterleri ile ilgili birtakım kısıtlılıkların üstesinden gelmek için, tümörün fonksiyonel ve moleküler özelliklerini dikkate alan yeni görüntüleme parametreleri geliştirilmesi gündemdedir. MR, anatomik değerlendirme olanağı sunmasına ek olarak kontrastlı görüntüleme ve fonksiyonel sekansları ile tümör lezyonlarının tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde yeni görüntüleme belirteçleri sunmaya aday bir yöntemdir. MR ile yapılan bu fonksiyonel değerlendirmelerde sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri, difüzyon ağırlıklı MR görüntülemesidir (*Diffusion-weighted imaging* - DWI). Yüksek görüntü kontrastına sahip DWI, son yıllarda primer tümör ve metastatik yayılımlarının değerlendirilmesinde, kemik iliği tutulumlarının değerlendirilmesinde değerli bir görüntüleme modalitesi olarak öne çıkmaktadır (19). Ayrıca, bu fonksiyonel görüntüleme yöntemi klinik çalışmalarda tedavi yanıtı belirteci olarak da yer almaktadır (20,21). DWI, dokulara difüzyon yapan su moleküllerinin hareketliliğini yansıtmakta olup, mikroskopik düzeyde doku organizasyonu ve mimarisi hakkında bilgi verir. Su molekülleri rastgele izotropik difüzyon gösterirken, su moleküllerinin hareketi hücre içi ve dışında hücre membranları tarafından kısıtlanır. Böylelikle, DWI hücre yoğunluğu, hücresel organizasyon ve hücre membranı bütünlüğü gibi dokunun mikroyapısal özelliklerini yansıtır (18). DWI'da difüzyon hızı, görünür difüzyon katsayısı (*Apparent diffusion coefficient* - ADC) ile sayısallaştırılmaktadır. ADC, birim zamanda bir su molekülü tarafından kaplanan ortalama alan miktarını verir (mm^2/s) ve difüzyon ağırlığı içeren ve içermeyen sinyal intensiteleri ile difüzyon ağırlığının derecesini yansıtan difüzyon sensitizasyon faktörü (b

değeri) kullanılarak hesaplanır (22). Tümör dokusunda hücre yoğunluğu arttıkça ADC değeri azalırken, azalan hücre yoğunluğu artan ADC değerleri ile birliktelik gösterir (23,24). Etkili bir sitotoksik tedavinin ardından, tümörde hücre nekrozu gelişir, hücre membran bütünlüğü bozulur, hücresel yoğunluk azalır, proton difüzyonu artar ve bunlar sonucunda ADC değerinde artış görülür (18,25,26). Tümörün hücresel yoğunluk ve hücresel mimarisindeki değişiklikler tümör boyutlarında görülen değişikliklerden daha önce gerçekleştiği için DWI onkolojik tedavi etkinliğinin daha erken dönemde değerlendirilmesine yardımcı olabilmektedir. Ayrıca ADC değerinin, beyin tümörleri, meme kanseri, lenfoma ve sarkom gibi farklı malignite türlerinde tedaviye daha iyi yanıt verebilecek hastaları ayırt etmede prediktif bir değeri olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (27,28,29,30,31,32).

PET Görüntülemenin Onkolojik Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesindeki Rolü

F-18 FDG PET görüntülemenin onkolojik tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla kullanımı için ilk olarak 1999 yılında Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu (*European Organization for Research and Treatment of Cancer* - EORTC) kriterleri ortaya çıkmıştır (33). RECIST kriterlerinde mevcut bulunan bazı kısıtlılıkların aşılması amacıyla ise 2009 yılında F-18 FDG PET/BT görüntülemesinden elde edilen sayısal metabolik verilere dayalı Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri (*Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors* -PERCIST 1.0) geliştirilmiştir (34). Yazıda daha önce de bahsedildiği gibi, anatomik değerlendirmeye dayalı yanıt kriterleri özellikle, hastalığı stabilize etmeye çalışan, uzun dönemli terapötik yarar elde etmeye dayalı yeni kuşak tedavilerin değerlendirilmesinde ve metastatik kemik lezyonlarının

Tablo 1. Solid Tümörlerde RECIST, EORTC ve PERCIST Sistemlerine Göre Tedavi Yanıtını Değerlendirme Kriterleri

	RECIST	RECIST 1.1	EORTC	PERCIST 1.0
Bazal lezyonların ölçülebilirliği	En uzun çapı ≥ 10 mm olan lezyonlar	En uzun çapı ≥ 10 mm olan lezyonlar; kısa aksı ≥ 15 mm olan lenf nodları	Yüksek FDG tutulumu gösteren lezyonlar	SUL _{pik} değeri, karaciğer ortalama SUL + 2 x SD değerinin en az 1,5 katı olan bazal lezyonlar. Eğer karaciğer patolojik ise, kan havuzunun ortalama SUL değerinin 2 katından yüksek tutulumu olan lezyonlar
Objektif yanıt	Tam yanıt: 4 hafta ara ile yapılan çalışmada tüm hedef lezyonların kaybolması	Tam yanıt: Tüm hedef lezyonların kaybolması	Tam metabolik yanıt: Hedef lezyonlarda patolojik FDG tutulumunun tamamen kaybolması (çevre dokudan ayırt edilemeyen düzey)	Tam metabolik yanıt: Hedef lezyonlarda patolojik FDG tutulumlarının tamamen kaybolması (ortalama karaciğer aktivitesine eşit ya da düşük tutulum, veya geri plan-kan havuzu aktivitesinden ayırt edilemeyen düzey)
	Kısmi yanıt: Hedef lezyonların uzun çaplarında toplamda en az %30 azalma	Kısmi yanıt: Hedef lezyonların çaplarında toplamda en az %30 azalma	Kısmi metabolik yanıt: Hedef lezyonların SUV değerlerinde toplamda en az %25 azalma	Kısmi metabolik yanıt: SUL _{pik} değerinde en az %30 azalma veya SUL _{pik} değerinde 0,8 birim mutlak azalma
	Progresif hastalık: Hedef lezyonların uzun çaplarında toplamda en az %20 artış veya yeni tümöral lezyonların ortaya çıkması	Progresif hastalık: Hedef lezyonların çapında toplamda en az %20 artış veya, toplam çapta en az 5 mm net artış veya yeni tümöral lezyonların ortaya çıkması	Progresif metabolik hastalık: Hedef lezyonların SUV değerlerinde toplamda en az %25 artış veya enfeksiyon/ enflamasyon ile ilişkili olmayan, kanser için tipik yeni FDG tutulum odaklarının gelişmesi	Progresif metabolik hastalık: SUL _{pik} değerinde en az %30 artış veya SUL _{pik} değerinde 0,8 birim mutlak artış
	Stabil hastalık: Tam veya parsiyel yanıt ile progresif hastalık olmaması	Stabil hastalık: Tam veya parsiyel yanıt ile progresif hastalık olmaması	Stabil metabolik hastalık: Tam veya parsiyel metabolik yanıt ile progresif metabolik hastalık olmaması	Stabil metabolik hastalık: Tam veya parsiyel metabolik yanıt ile progresif metabolik hastalık olmaması
FDG: Florodeoksiglukoz, SUV: Standardize tutulum değeri, SUL: Yağsız vücut kütlelerine göre standardize edilmiş tutulum değeri				

tedavi sonrası değerlendirmesinde kısıtlı kalabilmektedir. F-18 FDG PET görüntülemelerden elde edilen tümör metabolizmasına ilişkin verilere dayanan PERCIST kriterlerinin bu kısıtlılıkların üstesinden gelebileceği düşünülmektedir. PET görüntüleme kullanılarak yapılan moleküler görüntüleme, tümör lezyonlarına ilişkin *in vivo* metabolik veriler sağlamaktadır. Tedaviye bağlı moleküler ve metabolik değişikliklerin anatomik boyut değişimlerinden daha önce gerçekleşmesi nedeniyle, F-18 FDG PET görüntüleme tedavi yanıtının daha erken dönemde değerlendirilebilmesi fırsatına sahiptir (2,5). Tedavi sonrası dönemde F-18 FDG PET görüntülemenin zamanlaması, yanlış pozitifliklerden kaçınmak amacıyla önem taşımaktadır. Radyoterapi sonrasında PET görüntülemesinin minimum 3 ay sonrasında yapılması önerilirken, kemoterapinin tamamlanmasından en az 2 hafta sonra PET görüntülemesi yapılması daha uygun olacaktır. Metabolik yanıt değerlendirme kriterleri, özellikle tümörün anatomik boyutlarında belirgin küçülmeye yol açmayan ancak moleküler ve metabolik değişikliklere yol açan sitostatik kemoterapilere yanıtın değerlendirilmesi için uygun araçlar sunmaktadır (35). PERCIST kriterlerine göre tedavi yanıtı değerlendirmesi, en yüksek F-18 FDG tutulumuna sahip maksimum beş hedef lezyonun sayısal tutulum değerindeki yüzdelik değişimlere göre dört kategoride yapılmaktadır: i) tam metabolik yanıt, ii) parsiyel metabolik yanıt, iii) progresif metabolik hastalık, iv) stabil metabolik hastalık. F-18 FDG PET görüntülemesi görsel değerlendirmeye ek olarak çeşitli semi-kantitatif görüntüleme parametrelerinin kullanılmasına da imkan vermektedir. Çizilen ilgi alanındaki radyonüklit konsantrasyonunun enjekte edilen radyoaktivite miktarı ve hasta vücut ağırlığına göre normalize edilmiş ölçümü olan standardize tutulum değeri (*standardized uptake value* - SUV), malign lezyonlarda görülen F-18 FDG tutulumlarının genel sayısallaştırılmış ifadesidir. Rutin klinik pratikte en sık kullanılan semi-kantitatif parametre, ilgi alanı içinde en yüksek tutulum gösteren voksele ait tutulum değerini ölçen maksimum SUV değeridir (SUV_{maks}). SUV_{maks} ilgi alanındaki tek bir vokselin ölçümü olduğu için istatistiksel değişimlere, gürültü gibi etkenlere daha açıktır. Çizilen ilgi alanı içerisindeki voksellerin ortalama tutulum değerini ifade eden ortalama SUV (SUV_{ort}) ve lezyonda en yüksek tutulum gösteren vokseli merkeze alarak çizilen 1 cm³ hacimli ilgi alanındaki voksel tutulum değerlerinin ortalaması olan SUV_{pik} parametreleri istatistiksel dalgalanmalara daha az duyarlı semi-kantitatif parametrelerdir (34). SUV parametrelerine ek olarak metabolik tümör hacmi (MTV), MTV ve

SUV_{ort} değerlerinin çarpımı ile elde edilen total lezyon glikolizi (TLG) gibi farklı metabolik sayısal görüntüleme parametreleri de mevcuttur. MTV ve TLG'nin prognoz tayininde katkısı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmekle birlikte, bu parametreler henüz yaygın klinik kullanım kazanmamıştır (36,37). PERCIST kriterlerinde önerilen semi-kantitatif görüntüleme parametresi ise yağsız vücut kütlesine göre normalize edilmiş standart tutulum değerleridir (SUL_{pik}). Bunun nedeni, onkolojik tedavi yanıtı değerlendirmede kullanılan sayısal metabolik görüntüleme parametrelerinin çeşitli faktörler açısından daha standart hale getirilmesi amaçlıdır. Tedavi süreci boyunca hastaların vücut ağırlıkları değişebilmekte, bu durum da tümöral lezyonların kantitatif ölçümünde hastadan kaynaklı nedenlerle değişimlere neden olabilmektedir (38).

Onkolojik tedavi yanıt değerlendirme kriteri olarak PERCIST kriterlerinin katkısı farklı malignite türlerinde gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda metabolik yanıt değerlendirme kriterlerinin progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve tedavi yanıtının öngörülmesinde diğer yanıt kriterlerine kıyasla üstün olduğu belirtilmektedir (39,40,41,42,43,44). PERCIST kriterleri ayrıca, anatomik yanıt değerlendirme kriterlerinin yetersiz kaldığı metastatik kemik lezyonlarının metabolik değerlendirilmesinde de hastaların klinik yönetimine yardımcı olmaktadır (45,46). RECIST ve PERCIST kriterlerini doğrudan karşılaştıran bir çalışmada, tedavi yanıtının belirlenmesi ve toplam yanıt oranları bakımından iki değerlendirme kriteri arasında yaklaşık %38'e ulaşan uyumsuzluk belirlenmiştir (47). Çalışmanın sonucunda tümör yanıtının değerlendirilmesinde PERCIST kriterlerinin kullanımının daha uygun olduğu belirtilmektedir. Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen, PERCIST kriterlerinin tedavi yanıtı değerlendirmede rutin klinik kullanımı halen kısıtlıdır. Birçok klinik çalışmada RECIST kriterleri kullanılmakta olup, F-18 FDG PET görüntülemenin rolü genellikle bazal değerlendirme ve progresif hastalığın görsel olarak saptanması ile sınırlıdır. PET görüntülemelerinde farklı merkezler arasında görüntüleme protokollerinde standardizasyonun az olması, kullanılan cihazların teknik özelliklerinin farklı olması, aynı hastada enjeksiyon sonrasında görüntüleme için geçen sürenin farklılık gösterebilmesi gibi etkenlerden dolayı, görüntülemelerden elde edilen sayısal parametrelerde önemli farklılıklar yaşanabilmektedir. Bu nedenle, PET görüntülemeleri için protokollerin standardizasyonu oldukça önem taşımaktadır (38,48,49). Bir başka önemli engel ise bazı kantitatif görüntüleme belirteçlerinin daha karmaşık görüntü işleme

teknikleri gerektirmesi ve günlük klinik pratikte iş yükünü artırabilmesidir. Kemo-radyoterapi alan akciğer kanseri hastalarında farklı sayısal (EORTC ve PERCIST) ve görsel (Peter Mac ve Deauville kriterleri) metabolik yanıt değerlendirme kriterlerini karşılaştıran bir çalışmada, genel sağkalımın öngörülmesinde kriterler arasında belirgin farklılık izlenmemiş olup, görsel değerlendirme kriterlerinin okuyucular arası daha yüksek uyuma sahip olduğu, tam metabolik yanıt veren ve vermeyen olguları ayırmada daha başarılı olduğu saptanmıştır (50). Rutin klinik pratikte daha kolay elde edilebildiği için, hasta prognozunu öngörmeye, tedavi etkinliğini ve patolojik tümör yanıtını değerlendirmede SUV_{maks} ölçümüne dayalı sayısal parametreler veya görsel değerlendirme kriterleri daha sık kullanılmaktadır (51,52,53,54). Bu konuda PERCIST kriterleri, SUV_{maks} ölçümüne dayalı değerlendirmeler ve görsel değerlendirmeler arası karşılaştırmalı nitelikte daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Onkolojik hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde F-18 FDG PET/BT görüntülemeye elde edilen kantitatif metabolik parametrelerin standardizasyonu ile ilgili 2020 yılında “*The Quantitative Imaging Biomarker Alliance*” profili gündeme getirilmiştir. F-18 FDG PET görüntülemelerinden elde edilen SUV ölçümlerinin çeşitli biyolojik (kan glikoz düzeyi, insülin seviyesi) ve teknik (F-18 FDG tutulum zamanı, kısmi hacim etkisi, tarayıcılar arası farklılık, rekonstrüksiyon yöntemleri) etkenler tarafından etkilendiği, bunun da güvenilir kantitatif değerlendirme imkanını azalttığı tezinden yola çıkan organizasyon, onkolojik tedavi yanıtının değerlendirilmesinde sayısal metabolik parametrelerin kullanımının standardizasyonu için birtakım önerilerde bulunmuştur. Bu önerilere göre, bir hastanın tedavi öncesi ve sonrası görüntülemelerinin mutlaka aynı cihazda yapılması, F-18 FDG tutulum zamanları arası farkın aynı hastanın bazal ve takip görüntülemeleri için minimum düzeyde tutulması gerekmektedir. Yazarlar, tedavi yanıtı değerlendirmede kısmi hacim etkisini azaltmak amacıyla hedef lezyon olarak çapı 2 cm’den büyük lezyonların ve düşük F-18 FDG tutulumu gösteren lezyonların takipte değerlendirilmesi zor olacağından SUV_{maks} düzeyi ≥ 4 g/mL olan lezyonların seçilmesini önermektedir. Yazarların bir diğer önerisi de parsiyel metabolik yanıt ve progresif metabolik hastalık tanımlamasında kullanılacak SUV_{maks} değişim değerlerine ilişkindir. Öneriye göre, aynı cihazda yapılan görüntülemeler sonrasında elde edilen sayısal değerlerde bile değişkenlik görülebilmesi nedeniyle, hedef lezyonların SUV_{maks} değerlerinde %39’dan düşük

bir artış veya %28’den düşük bir azalma stabil hastalıkla ilişkilendirilmektedir (55). Bu önerilerin tedavi yanıtı değerlendirmede etkinliğini inceleyen ve standart yöntemlerle karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

F-18 FDG PET görüntülemeye solid tümörlerde önerilen sayısal metabolik değerlendirme kriterleri dışında ayrıca lenfomalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesi için önerilen görsel değerlendirme kriterleri de bulunmaktadır. Lenfomalarda tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılan Lugano kriterleri, beş puanlı bir görsel değerlendirme skalası olan Deauville skorlarına dayanmaktadır (56). Deauville skorlamasında tümör lezyonlarındaki F-18 FDG tutulumu mediastinal kan havuzu ve karaciğer parankim aktivitesine göre değerlendirilmektedir: i) tutulum yok, ii) aktivite tutulumu mediasten kan havuzu aktivitesine eşit ya da kan havuzu aktivitesinden düşük, iii) aktivite tutulumu mediasten kan havuzu aktivitesinden yüksek ancak karaciğer parankim aktivitesinden düşük ya da parankim aktivitesine eşit, iv) aktivite tutulumu karaciğer parankim aktivitesinden hafif derecede yüksek, v) aktivite tutulumu karaciğer parankim aktivitesinden belirgin düzeyde yüksek veya lenfoma tutulumu ile uyumlu yeni gelişen lezyon varlığı. F-18 FDG PET/BT görüntülemesi, lenfomalarda primer evrelemede, erken dönem tedavi yanıtı değerlendirmesinde ve tedavi sonu değerlendirmede yaygın klinik kullanım kazanmıştır (57). Deauville skorlamasına göre, tam metabolik yanıt skor 1-3 için tanımlanırken, skor 4 ve 5 parsiyel yanıt, stabil hastalık ya da progresif hastalık ile uyumludur. F-18 FDG PET görüntülemenin erken dönemde ortaya çıkan metabolik değişiklikler ile ilgili bilgi sağlaması, bu yöntemin yanıt adaptasyonlu tedavi paradigmasında kullanımını kolaylaştırmış ve lenfomalarda tedavinin erken döneminde (1 veya 2 kür kemoterapi sonrasında) interim PET uygulamasını gündeme getirmiştir. İnterim F-18 FDG PET görüntülemesinde saptanan kısmi yanıt veya progresif hastalık tedavinin yoğunlaştırılması ve konsolidatif radyoterapi ile sonuçlanırken, tam metabolik yanıt görülmesi güncel tedavi planı ile devam edilmesi sonucunu ortaya çıkarmaktadır. F-18 FDG PET görüntüleme ile yapılan değerlendirme sonucunda hasta prognozu hakkında daha iyi bilgi elde edilirken, tedavi etkinliği ve tedaviye bağlı toksisite arasındaki denge daha iyi bir şekilde kurulabilmektedir (58,59,60). Lenfomalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde görsel kriter ve skorlara ek olarak, SUV_{maks} yüzdelik değişimi (ΔSUV_{maks}) gibi semi-kantitatif parametrelerden de yararlanılmaktadır (61). Difüz büyük B hücreli lenfoma tanılı hastalarda yapılan, görsel Deauville skorlamasını

ve SUV_{maks} değişimlerini (ΔSUV_{maks} için eşik değeri %66) karşılaştıran çalışmalarda, ΔSUV_{maks} ölçümünün okuyucular arasında daha yüksek uyum gösterdiği ve hasta prognozu ile daha yakın ilişki gösterdiği belirtilmektedir (62,63). Lenfomalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde F-18 FDG PET görüntülemeye dayalı görsel ve sayısal parametrelerin karşılaştırmalı etkinliğinin değerlendirildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Son yıllarda onkolojik tedavide öne çıkan tedavi modalitelerinden biri de immünoterapidir. Immünoterapi, immün sistem hücrelerinin aktivasyonu ve kanser hücrelerine karşı kullanılması stratejisi ile diğer tedavi modalitelerinden farklı özelliklere sahiptir (64). Klinikte daha sık kullanılan ana immünoterapi yaklaşımı, T-hücre immün fonksiyonlarının negatif düzenleyicisi olan (*cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4* - CTLA-4) ve “programmed cell death protein 1” ile (*programmed cell death protein ligand 1* - PD1/PD-L1) akşlarını hedef alan immün kontrol noktası inhibitörleridir (65). Anti CTLA-4 (ipilimumab) ve anti PD1/PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab) ajanları malign melanom, akciğer, baş-boyun ve mesane kanserlerinde kullanılmaktadır. Bu yeni tedavilerle ilgili önemli özelliklerden biri hipofizde, tiroid bezinde, deride, gastrointestinal sistemde, akciğerlerde, lenf nodlarında, dalakta, kemik iliğinde ve eklemlerde görülebilen immün ilişkili yan etkilerin varlığıdır. Ayrıca bir diğer önemli özellik de tedavi yanıt paternlerinin kemoterapilere göre farklılık göstermesi ve daha uzun sürelerde ortaya çıkabilmesidir. Immünoterapi sonrasında tedavi yanıtı öncelikle hastalık progresyonunu düşündüren bulgularla (lezyonlarda boyut artışı veya yeni lezyonların gelişmesi) başlayabilmekte, eğer hastanın klinik durumunda bir iyileşme varsa bu geçici progresyon durumu “psödoprogresyon” olarak adlandırılmaktadır. Bazı durumlarda ise tümör büyüme kinetiğinde bir hızlanmayla kendini gösteren “hiperprogresyon” ortaya çıkmaktadır. Hiperprogresyon ya da gerçek progresyon varlığında mevcut tedavi protokollerinin erken dönemde değiştirilmesi, hasta yönetimi açısından oldukça önemlidir (66). Immünoterapi sonrası yanıt değerlendirme amacıyla RECIST kriterlerinin yeni versiyonları olan irRECIST ve iRECIST gibi kriterler önerilmekle birlikte, F-18 FDG PET görüntüleme hem tedavi yanıtının metabolik olarak değerlendirilmesi hem de immün ilişkili advers etkilerin saptanarak genel immün yanıtın gözlemlenmesi için daha etkili bir yöntemdir. Bu amaçla, RECIST 1.1 kriterinde yer alan anatomik boyut değişimlerini ve SUL_{pik} değişimlerini içeren, morfolojik ve metabolik

kriterlerin kombinasyonuna dayalı Immün Kontrol-Noktası İnhibitör Tedavisi Yanıtının Erken Öngörüsü için PET/BT Kriterleri (*PET/CT Criteria for Early Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy* - PECRIT) kriterleri geliştirilmiştir (67). Immünoterapi yanıtının değerlendirilmesinde PET görüntülemeyi kullanan bir başka yeni kriter ise immünoterapiler için PET Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*PET Response Evaluation Criteria for Immunotherapy* - PERCINT) kriterleridir. PERCINT kriterleri, SUV değişimleri yerine progresif hastalık varlığını saptamak için yeni ortaya çıkan lezyonların sayılarının ve boyutlarının birlikte değerlendirilmesine dayalıdır (68). Bu iki kriterde de anatomik ve metabolik değerlendirmenin yanı sıra psödoprogresyon ve gerçek progresyon ayrımı için klinik iyileşme varlığı değerlendirmelerde yer almaktadır. Bu kriterlere ek olarak, Immünoterapiye göre modifiye edilmiş PERCIST (*Immunotherapy-Modified PERCIST* - imPERCIST), Immün PERCIST (*Immune PERCIST* - iPERCIST) ve lenfomalarda immün tedavi etkinliğini değerlendiren Lenfoma Immünoterapi Yanıt Kriterleri (*Lymphoma Response to Immunotherapy Criteria* - LYRIC) gibi farklı PET yanıt değerlendirme kriterleri bulunmaktadır (69). Bu kriterlerin ortak özellikleri, yeni gelişen lezyonların doğrudan progresif hastalık lehine değerlendirilmemesi, belirsiz yanıt veya doğrulanmamış progresif metabolik hastalık gibi ara kategorilerin değerlendirme sürecine dahil edilmesidir. Immünoterapi etkinliğinin F-18 FDG PET görüntüleme ile doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi, gerçek progresyonun psödoprogresyondan ayırt edilebilmesi için tedavi sonrasında optimum görüntüleme zamanının ne olacağına ilişkin kesin bir veri bulunmamaktadır. Ancak, yapılan çeşitli çalışmalarda 12 haftadan önce yapılan PET görüntülemelerinde psödoprogresyon bulgusunun daha sık olduğu, 12. haftadan sonraki görüntülemelerde ise bu sıklığın azaldığı belirtilmektedir. Immünoterapiye yanıt değerlendirilmesinde PET görüntülemenin rolünü, yeni yanıt kriterlerinin etkinliğini ve tedavi sonrası optimum görüntüleme süresini değerlendirecek çok merkezli, geniş hasta popülasyonlu yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Onkolojik Tedavi Yanıtı Değerlendirmede PET/MR

PET ve MR görüntülemelerinin eş zamanlı olarak yapılabilmesi, MR'nin anatomik ve fonksiyonel verileri ile PET görüntülemenin moleküler ve metabolik verilerinin birlikte değerlendirilmesi imkanını sunmaktadır (6). MR'nin yüksek yumuşak

doku kontrastı özelliği tümörlerin tedavi sürecindeki anatomik değişimlerini saptamaya yararken, tümörün hücresel yoğunluğunu gösteren ADC değerleri ile tümör hücrelerinin metabolik aktivitesini yansıtan SUV değerlerinin karşılaştırılabilmesi PET/MR ile mümkündür (70). Onkolojik tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PET/BT'nin rolüne ilişkin çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. PET/MR görüntülemenin yeni bir görüntüleme modalitesi olması ve sınırlı sayıda merkezde bulunması nedeniyle onkolojik tedavi yanıtı değerlendirmede eş zamanlı PET/MR'nin rolünü ve katkısını değerlendiren çalışma sayısı daha az olup, bu çalışmalar genellikle küçük sayıda hasta popülasyonları ile yapılmıştır. Literatürdeki çalışmaların büyük bir kısmı PET/BT ve multiparametrik MR görüntülemenin bulgularının karşılaştırmalı ve birlikte değerlendirildiği çalışmalar şeklindedir. PET/MR görüntülemenin onkolojik tedavi yanıtı değerlendirmesindeki rolünün ve katkısının daha iyi ortaya konulabilmesi için daha geniş hasta popülasyonlarıyla, solid tümörleri ve hematolojik maligniteleri kapsayan, farklı tedavi modalitelerini içeren karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

RECIST ve PERCIST kriterleri tümör lezyonlarının tedaviye gösterdiği değişimin farklı yönlerini incelemektedir. Meme kanseri tanılı hastalarda neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirildiği bir çalışmada, RECIST kriterleri kullanılarak yapılan anatomik değerlendirme ile daha yüksek özgüllük (%94,4) düzeyine ulaşılırken, PERCIST kriterleri ile yapılan metabolik değerlendirme ile daha yüksek duyarlılık (%100) düzeyine ulaşılmıştır (71). Çalışmaya göre, tedavi yanıtının belirlenmesinde iki farklı değerlendirme kriterinin birbirlerini tamamlayıcı nitelikte olduğu söylenebilir. Yumuşak doku sarkomu tanılı hastalarda neoadjuvan tedavi etkinliğinin PET/MR ile değerlendirildiği bir başka çalışmada ise PERCIST kriterine göre yapılan metabolik değerlendirmenin anatomik RECIST kriterine ve lezyonun kontrastlanma düzeyindeki değişimleri esas alan Choi kriterine göre yapılan değerlendirmelerden daha yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu belirtilmektedir (72). PET/BT görüntülemesi gibi simültane PET/MR görüntülemesi de tedavi yanıtında hem anatomik hem de metabolik yanıt değerlendirme kriterlerinin birlikte kullanımına fırsat sunmaktadır (Şekil 1). Ancak PET/MR, MR'nin yüksek uzaysal çözünürlüğü, yüksek yumuşak doku kontrastı ve DWI gibi fonksiyonel görüntüleme parametreleri ile PET/BT'nin kısıtlı olduğu alanlarda, belirgin FDG tutulumu göstermeyen yumuşak doku tümörlerinin ve

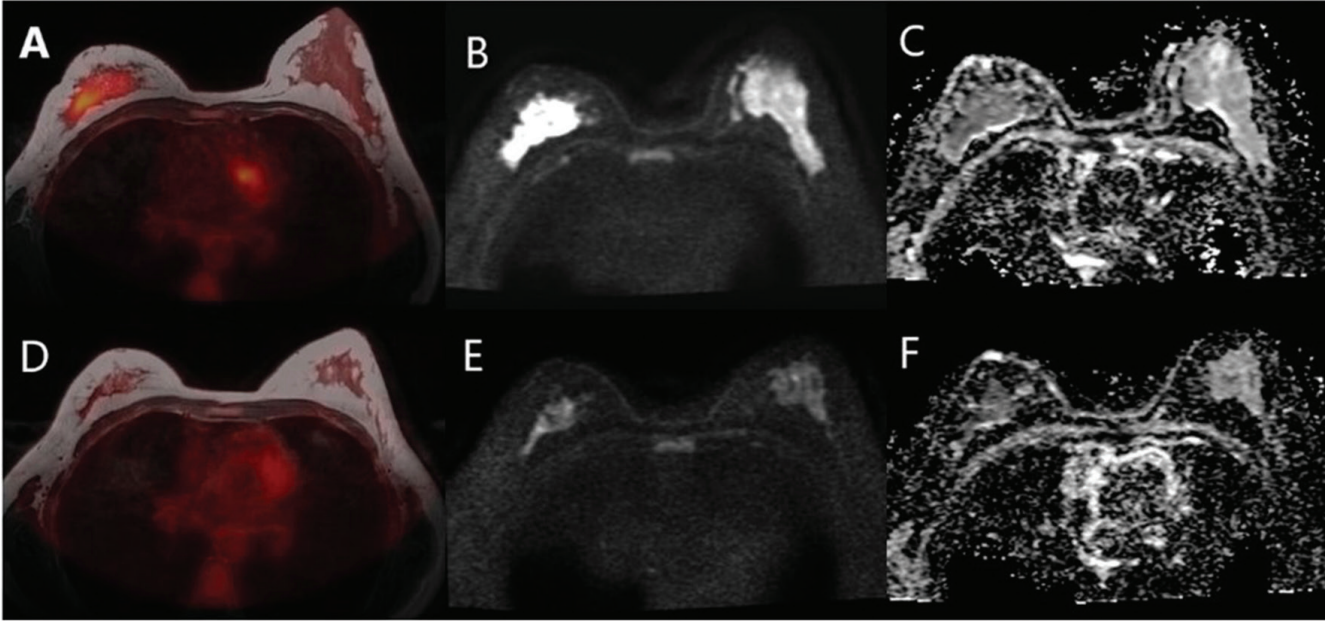
kemik iliği tutulumlarının saptanmasında tanıya katkı sağlamaktadır. Baş-boyun tümörlerinde radyoterapi sonrası dönemde yanlış-pozitif enflamatuvar F-18 FDG tutulumlarının ayırımında MR görüntülemenin yüksek yumuşak doku kontrastı tanıya yardımcı olmaktadır (73). Ayrıca DWI ile elde edilen ADC haritalaması, tümörün hücresel yoğunluğu hakkında sağladığı bilgi ile tedavi sonrası dönemde hem anatomik değerlendirmeye hem de metabolik değerlendirmeye katkı sağlamaktadır (Şekil 2 ve 3). Bunun yanında, özellikle beyin tümörlerinde anatomik MR görüntülemenin kısıtlı kaldığı tedavi sonrası skar dokusu/rezidüel-nüks hastalık ayırımında PET görüntülemenin sağladığı moleküler bilgi ile multiparametrik fonksiyonel MR verileri birbirlerini tamamlayıcı niteliktedir (74,75).

Serviks kanserli olgularda yapılan çeşitli çalışmalarda tümör metabolizması ve tümör hücresel yoğunluğuna ilişkin sayısal parametrelerin tedavi yanıtı ve hasta sağkalımı ile anlamlı ilişki gösterdikleri belirtilmiştir. Bu çalışmalara göre, yüksek SUV_{maks} ve düşük ADC değerleri kötü prognozla ilişkili olup, SUV ve ADC değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttur. Tedaviye yanıt veren olgularda tümör boyutlarında, SUV parametrelerinde ve dinamik kontrastlı incelemeye ilişkin sayısal perfüzyon parametrelerinde belirgin azalma izlenirken, ADC değerlerinde anlamlı artış izlenmiştir (76,77). Orofaringeal skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda PET/MR kullanılarak yapılan bir çalışmada tedavi öncesi görüntülemeden elde edilen ADC, MTV ve TLG parametrelerinin tam remisyon gösteren ve göstermeyen olguları öngörmeye başarılı olduğu saptanmıştır (78). Cerrahi rezeksiyon yapılan baş-boyun kanserli olgularda cerrahi sonrası rekürrensi öngörmek amacıyla cerrahi öncesi PET/MR görüntüleme parametrelerinin kullanıldığı bir çalışmada rekürrens olan olgularda daha yüksek "MTV/ortalama ADC" ve "TLG/ortalama ADC" değerlerinin saptandığı, bu parametrelerin cerrahi sonrası rekürrensi öngörmeye bağımsız prediktör olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma metabolik/volümetrik PET parametreleri ile tümör hücresel yoğunluğu gösteren ADC parametresinin birlikte kullanımı açısından dikkat çekicidir (79).

Lenfoma ve sarkom tanılı pediatrik ve genç erişkin hasta grubunda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tüm vücut DWI ve F-18 FDG PET/MR görüntülemeyi karşılaştıran bir çalışmada iki görüntüleme yöntemi arasında yüksek uyum olduğu, interim görüntülemeye tedaviye yanıt veren olgularda yanıt vermeyen olgulara göre anlamlı olarak daha düşük SUV_{maks} ve daha yüksek ADC değerleri görüldüğü belirtilmiştir

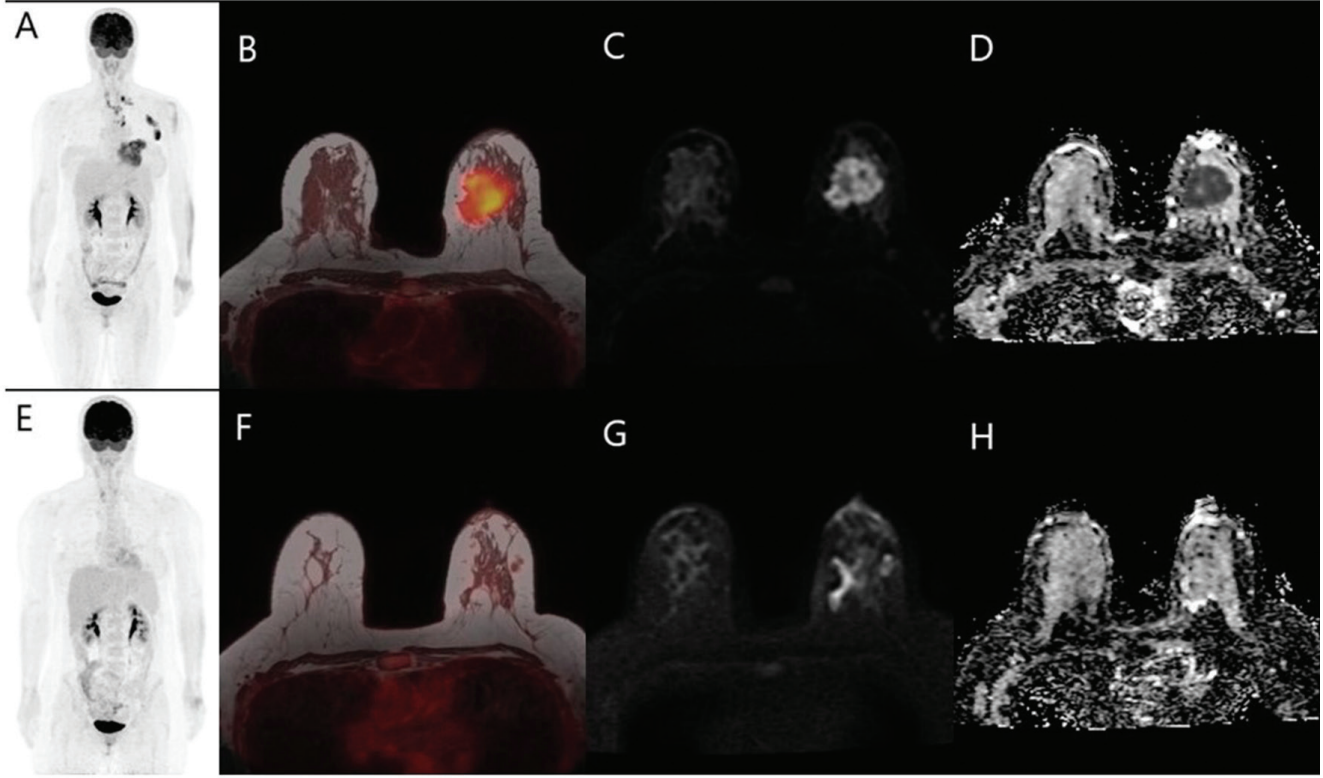
(80). Aynı çalışmada DWI ve PET/MR görüntüleme arası uyumsuzluk olan olgularda metabolik tümör yanıtının hücresel yanıtı göre daha erken geliştiği ve bu hastalarda interim değerlendirmenin diğer hastalara göre daha erken dönemde (4-8 haftaya karşın 8-12 hafta sonra) yapıldığı bildirilmiştir. Yapılan başka çalışmalarda da kemoterapinin ilk önce tümör glikoz metabolizmasını etkilediği, hücre ölümü ve buna bağlı artmış proton difüzyonunun daha sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (81,82). Neoadjuvan kemo-radyoterapi alan lokal ileri evre rektum kanserli olgularda F-18 FDG PET ve DWI parametrelerinin katkısını değerlendiren bir çalışmada ise tedavi sonunda farklı SUV parametrelerinin, MTV ve TLG değerlerinin tedaviye yanıt veren olgularda yanıt vermeyen olgulara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu, ADC değerlerinin ise daha erken dönemde interim değerlendirmede tedavi yanıtını öngörmede tanıya katkı sağladığı belirtilmiştir (83). Bu çalışmaya benzer şekilde, neoadjuvan kemo-radyoterapi alan

özefagus kanserli olgularda yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada tedavi bitiminde SUV ve TLG'de, ara değerlendirmede ise ADC değerinde izlenen değişimlerin patolojik tam yanıt veren olguları diğer olgulardan ayırt etmede yardımcı olduğu gösterilmiştir (84). Bu çalışmalarda elde edilen bulgular, tedavi yanıtının erken dönemde değerlendirilmesi için yapılan interim görüntülemelerde F-18 FDG PET ve DWI parametrelerinin birbirlerini tamamlayıcı nitelikte bilgi verebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca tedavi sürecinde tümörlerin metabolik aktivitesinde ve hücresel yoğunluğunda görülen değişimler, anatomik boyut değişimlerini incelemektedir. Neoadjuvan tedavi alan pankreas adenokarsinomu tanılı olgularda erken dönem (4. hafta) tedavi yanıtının PET/MR ile değerlendirildiği bir çalışmada, tedaviye yanıt veren ve vermeyen olgular arasında tümör boyutlarındaki değişim bakımından anlamlı farklılık görülmezken, yanıt gösteren olgularda primer tümöre ait MTV ve TLG değerlerinde daha belirgin azalma ve ADC



Şekil 1. Meme invaziv lobüler karsinomu tanılı hastanın neoadjuvan tedavi öncesi (A-C) ve sonrası (D-F) F-18 FDG PET/MR görüntüleri. Tedavi öncesi aksiyel T1-FDG PET füzyon görüntüsünde sağ memede patolojik aktivite tutulumu gösteren kitle lezyonu izlenmektedir (A). Neoadjuvan kemo-radyoterapi sonrası alınan aksiyel T1-FDG PET füzyon görüntüsünde sağ memede kitle boyutları küçülmüş olup, tam metabolik yanıt ile uyumlu görünüm mevcuttur (D). Aynı görüntüleme seansı içerisinde alınan fonksiyonel MR görüntülemesinde tedavi öncesi dönemde sağ memedeki kitle lezyonunda karşı sağlıklı meme dokusuna göre DWI'da (b:800) sinyal artışı (B) ve ADC haritasında belirgin difüzyon kısıtlaması dikkati çekmektedir (C). Tedavi sonrası alınan görüntülerde ise metabolik ve anatomik yanıt ile uyumlu biçimde sinyal artışı ve difüzyon kısıtlamasının belirgin olarak azaldığı izlenmektedir (E, F). Cerrahi sonrası histopatolojik değerlendirme patolojik tam yanıt ile uyumlu olarak raporlanmıştır

FDG: Florodeoksiglukoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans, ADC: Görünür difüzyon katsayısı, DWI: Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemesi



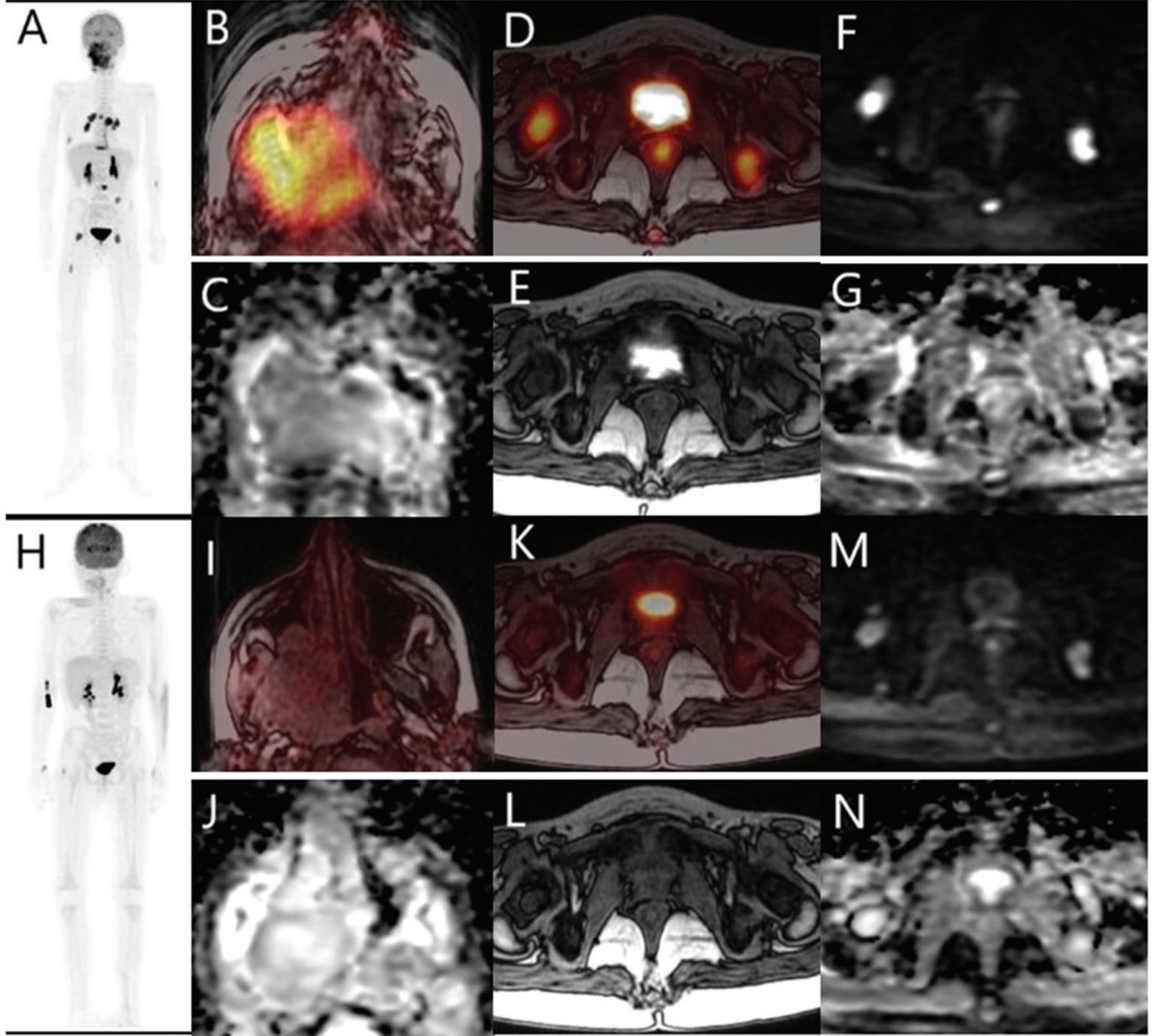
Şekil 2. Meme invaziv duktal karsinomu tanılı hastanın neoadjuvan kemoterapi öncesi (A-D) ve sonrası (E-H) F-18 FDG PET/MR görüntüleri. Hastanın tedavi öncesi dönemde MIP görüntüsünde sol memede kitleye ait patolojik FDG tutulumuna ek olarak bilateral supraklaviküler alanda, mediastende ve sol aksillada patolojik lenf nodları dikkati çekmektedir (A). Tedavi sonrası döneme ait MIP görüntülerinde ise patolojik FDG tutulumları kaybolmuştur (E). Hastanın meme koilleri kullanılarak alınan aksiyel T1 füzyon görüntüsünde tedavi öncesi dönemde yoğun FDG tutulumu gösteren kitle lezyonu izlenirken (B), tedavi sonrası dönemde kitlenin boyutları belirgin olarak küçülmüş ve tam metabolik yanıt ile uyumlu bulgular izlenmiştir (F). Alınan DWI (b:800) ve ADC görüntülerinde sol memede tanımlanan kitlede belirgin sinyal artışı ve difüzyon kısıtlaması izlenmektedir (C, D). Tedavi sonrası dönemde sol memede heterojen sinyal artışının azalmakla birlikte hafif düzeyde heterojen olarak devam ettiği (G), difüzyon kısıtlamasının ise kaybolduğu dikkati çekmektedir (H). Cerrahi rezeksiyon sonrası yapılan histopatolojik değerlendirme, patolojik tam yanıt ile uyumludur

FDG: Florodeoksiglukoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans, ADC: Görünür difüzyon katsayısı, DWI: Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemesi, MIP: Maksimum yoğunlukta projeksiyon

değerlerinde daha belirgin artış gözlenmiştir. Çalışma sonucunda MTV, TLG ve ADC parametrelerinin hasta sağkalımının öngörülmesine anlamlı katkı sağladığı da belirtilmiştir (85).

DWI parametrelerine ek olarak kontrastlı MR görüntülemeden elde edilen lezyon boyutu ve kontrastlanma paternlerine ilişkin bilgiler, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde metabolik PET verilerini tamamlayıcı nitelik gösterebilmektedir. Neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri tanılı hastalarda F-18 FDG PET ve dinamik kontrastlı MR görüntülemenin birlikte değerlendirildiği bir çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası görüntülemelerde SUL_{pik} değerlerinde

ve anatomik tümör boyutlarında görülen değişimin patolojik tam yanıt gösteren olgularda diğer olgulara göre daha yüksek düzeyde olduğu, SUL_{pik} değerindeki değişimin tedavi sonrası patolojik tam yanıtı öngörmeye bağımsız prediktör olduğu bildirilmiştir (86). Meme kanserli olgularda erken dönemde neoadjuvan tedavi etkinliğinin PET/MR ile değerlendirildiği bir başka çalışmada, patolojik tam yanıt gösteren olgularda tam yanıt göstermeyen olgulara göre TLG değerinde ve kontrastlı MR görüntülemeden elde edilen sinyal artış oranında (*signal enhancement ratio* - SER) daha belirgin azalma izlenmiştir. Çalışmada ayrıca patolojik tam yanıtı erken dönemde öngörmeye TLG'nin yüksek özgüllük



Şekil 3. Yüksek dereceli (Ki 67 indeksi %80) embriyonel rabdomyosarkom tanılı hastanın primer evreleme (A-G) ve tedavi yanıtı değerlendirme amacıyla (H-N) yapılan F-18 FDG PET/MR görüntüleri. Hastanın tedavi öncesi MIP görüntüsünde nazofarinkste kitlenin yanı sıra boyunda, mediastende patolojik tutulum gösteren lenf nodları ve kemik yapılarında multiple odakta metastatik lezyonları izlenmektedir (A). Tedavi sonrası MIP görüntüsünde ise patolojik aktivite tutulumlarının kaybolduğu dikkati çekmektedir (H). Nazofaringeal kitleye ait aksiyel T1 füzyon görüntüsü (B) ve ADC haritasında (C) yoğun FDG tutulumu ve difüzyon kısıtlaması izlenmektedir. Tedavi sonrasında ise kitlenin boyutlarının bir miktar küçülmesine karşın metabolik aktivitesinin tama yakın kaybolarak yer yer minimal düzeyde devam ettiği (I), difüzyon kısıtlamasının ise belirgin olarak kaybolduğu görülmektedir (J). Kitlenin cerrahi eksizyonu sonrasında yapılan histopatolojik incelemede Ki-67 indeksi %1 olarak saptanmıştır. Sağ femur ve sol iskiümde yerleşimli metastatik kemik lezyonlarının (E) tedavi öncesi dönemde yoğun FDG tutulumu (D), DWI'da (b:1000) sinyal artışı (F) ve ADC haritasında difüzyon kısıtlaması gösterdiği (G) izlenmektedir. Tedavi sonrasında kemiklerde anatomik lezyonlar devam etmekte olup (L), DWI sinyal artışı bir miktar azalmıştır (M). Kemik lezyonlarının FDG tutulumlarının ve difüzyon kısıtlama bulgularının ise tamamen kaybolduğu izlenmektedir (K, N)

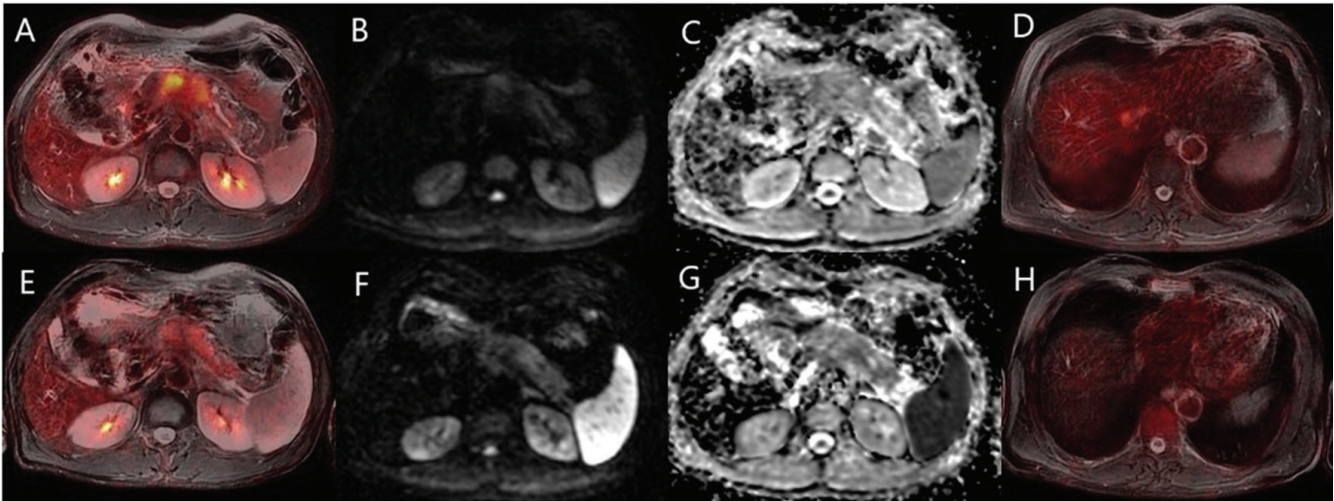
FDG: Florodeoksiglukoz, MR: Manyetik rezonans, ADC: Görünür difüzyon katsayısı, DWI: Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemesi, MIP: Maksimum yoğunlukta projeksiyon

gösterdiği, SER değerinin ise yüksek duyarlılık düzeyi ile metabolik görüntülemenin tanısal doğruluğunu artırmaya katkı sağladığı belirtilmektedir (87). PET/MR görüntülemenden elde edilen, tümör metabolizmasına, hücresel yoğunluğuna ve kontrastlanma paternine ilişkin parametreler tedavi yanıtının erken dönemde değerlendirilmesine ve tedaviye dirençli, yanıtı olmayan olgularda erken tedavi protokolü değişimine olanak vermektedir. Bu çalışmalar, MR ve PET verilerinin tedavi yanıtının öngörülmesinde ve izleminde birbirlerini tamamlayıcı nitelikte olduğunu göstermektedir. Eşzamanlı PET/MR, tümör biyolojisinin farklı yönlerine ve lezyon anatomisine ilişkin daha bütünsel bir bilgi sağlayarak erken dönemde tedavi yanıtının değerlendirilmesine ve öngörülmesine katkı sağlama potansiyeline sahiptir (Şekil 4).

Sonuç

Onkolojide tedavi yanıtının değerlendirilmesi, hasta yönetimi ve tedavi protokollerinin modifikasyonu açısından oldukça önemlidir. Çeşitli biyokimyasal ve histopatolojik belirteçlerin yanı sıra anatomik ve moleküler görüntüleme yöntemlerinden elde edilen parametreler

onkolojide tedavi yanıtının öngörülmesinde ve izleminde klinik karar verme süreçlerinin vazgeçilmez parçası haline gelmiştir. Son yıllarda geliştirilen bir hibrit görüntüleme yöntemi olarak PET/MR, MR görüntülemenin yüksek yumuşak doku kontrastı sayesinde tedavi yanıtının anatomik olarak değerlendirilebilmesini sağlarken, PET görüntülerinden elde edilen moleküler/metabolik bilgilerin multiparametrik MR görüntülerinden elde edilebilen çeşitli fonksiyonel parametreler ile kombinasyonu, tümör biyolojisinin metabolizma, hücre yoğunluğu ve perfüzyon gibi farklı özelliklerine ait bütünleyici bilgiler sağlayarak onkolojik tedavi yanıtının anatomik boyut değişimlerinden daha erken dönemde değerlendirilebilmesini mümkün hale getirmektedir. Tedavi yanıtının erken dönemde değerlendirilebilmesi, özellikle tedaviye dirençli olgularda tedavi protokollerinin daha hızlı bir şekilde modifikasyonunu kolaylaştırmaktadır. Yapılan çalışmalar, PET verilerinin çeşitli anatomik ve fonksiyonel MR verileri ile birlikteliğinin tedavi yanıtının daha bütünsel olarak değerlendirilmesinde, hasta prognozunun öngörülmesinde PET/MR görüntülemenin ciddi bir potansiyel taşıdığını göstermektedir. F-18 FDG ve FDG dışı yeni radyofarmasötiklerle yapılan PET/



Şekil 4. Pankreas adenokarsinomu tanılı hastanın tedavi öncesi (A-D) ve tedavi sonrası erken dönem yanıt değerlendirme amacıyla (E-H) yapılan F-18 FDG PET/MR görüntüleri. Tedavi öncesi dönemde aksiyel T2 füzyon görüntüde pankreas gövde ve kuyruk kesiminde izlenen kitlede patolojik FDG tutulumu (A), DWI'da (b:1000) sinyal artışı (B) ve ADC haritasında heterojen tarzda difüzyon kısıtlamaları (C) izlenmektedir. Primer evreleme görüntülemesinde ayrıca karaciğer kubbe kesiminde FDG tutulumu gösteren metastatik lezyon dikkati çekmektedir (D). 3 kür kemoterapi sonrası yapılan ara değerlendirmede pankreasta tanımlanan kitle lezyonunun boyutlarında ve metabolik aktivitesinde kısmi azalma izlenmekte olup bulgular parsiyel yanıt ile uyumludur (E). DWI (F) ve ADC haritasında (G) ise pankreasta kitle lezyonunda sinyal artışı ve difüzyon kısıtlamasının devam ettiği dikkati çekmektedir. Karaciğer kubbe kesiminde izlenen lezyonda tam metabolik yanıt izlenirken, anatomik olarak parsiyel yanıt izlenmiştir (H). Hastanın takiplerinde CA 19-9 ve CEA düzeylerinde artış görülmüş, tedavi süreci bitiminde yapılan PET/MR görüntülemesinde progresyon ile uyumlu bulgular saptanmıştır

FDG: Florodeoksiglikoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans, ADC: Görünür difüzyon katsayısı, DWI: Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemesi

MR görüntülemeden elde edilen farklı parametrelerin, çeşitli malignite türlerinde farklı tedavi modalitelerinin etkinliğinin değerlendirilmesindeki rolünü inceleyen çok merkezli, geniş hasta popülasyonlu, karşılaştırmalı daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:1134-1150.
- Gillman JA, Pantel AR, Mankoff DA, Edmonds CE. Update on Quantitative Imaging for Predicting and Assessing Response in Oncology. *Semin Nucl Med* 2020;50:505-517.
- O'Connor JP, Aboagye EO, Adams JE, et al. Imaging biomarker roadmap for cancer studies. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:169-186.
- Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000;41:1369-1379.
- Mankoff DA, O'Sullivan F, Barlow WE, Krohn KA. Molecular imaging research in the outcomes era: measuring outcomes for individualized cancer therapy. *Acad Radiol* 2007;14:398-405.
- Ehman EC, Johnson GB, Villanueva-Meyer JE, et al. PET/MRI: Where might it replace PET/CT? *J Magn Reson Imaging* 2017;46:1247-1262.
- Schäfer JF, Gatidis S, Schmidt H, et al. Simultaneous whole-body PET/MR imaging in comparison to PET/CT in pediatric oncology: initial results. *Radiology* 2014;273:220-231.
- Hirsch FW, Sattler B, Sorge I, et al. PET/MR in children. Initial clinical experience in paediatric oncology using an integrated PET/MR scanner. *Pediatr Radiol* 2013;43:860-875.
- Kuhn FP, Hüllner M, Mader CE, et al. Contrast-enhanced PET/MR imaging versus contrast-enhanced PET/CT in head and neck cancer: how much MR information is needed? *J Nucl Med* 2014;55:551-558.
- Cheng Y, Bai L, Shang J, et al. Preliminary clinical results for PET/MR compared with PET/CT in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Oncol Rep* 2020;43:177-187.
- Queiroz MA, Hüllner M, Kuhn F, et al. PET/MRI and PET/CT in follow-up of head and neck cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1066-1075.
- Nie J, Zhang J, Gao J, et al. Diagnostic role of 18F-FDG PET/MRI in patients with gynecological malignancies of the pelvis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0175401.
- Fiaschetti V, Calabria F, Crusco S, et al. MR-PET fusion imaging in evaluating adnexal lesions: a preliminary study. *Radiol Med* 2011;116:1288-1302.
- Grueneisen J, Nagarajah J, Buchbender C, et al. Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging for Local Tumor Staging in Patients With Primary Breast Cancer: A Comparison With Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol* 2015;50:505-513.
- Melsaether AN, Raad RA, Pujara AC, et al. Comparison of Whole-Body (18)F FDG PET/MR Imaging and Whole-Body (18)F FDG PET/CT in Terms of Lesion Detection and Radiation Dose in Patients with Breast Cancer. *Radiology* 2016;281:193-202.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
- Kimura M, Tominaga T. Outstanding problems with response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) in breast cancer. *Breast Cancer* 2002;9:153-159.
- Sorace AG, Elkassem AA, Galgano SJ, et al. Imaging for Response Assessment in Cancer Clinical Trials. *Semin Nucl Med* 2020;50:488-504.
- Klenk C, Gawande R, Uslu L, et al. Ionising radiation-free whole-body MRI versus (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT scans for children and young adults with cancer: a prospective, non-randomised, single-centre study. *Lancet Oncol* 2014;15:275-285.
- Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009;11:102-125.
- Dudeck O, Zeile M, Pink D, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging allows monitoring of anticancer treatment effects in patients with soft-tissue sarcomas. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:1109-1113.
- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161:401-407.
- Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002;16:172-178.
- Razek AA, Gaballa G, Denewer A, Nada N. Invasive ductal carcinoma: correlation of apparent diffusion coefficient value with pathological prognostic factors. *NMR Biomed* 2010;23:619-623.
- Siegel MJ, Jokerst CE, Rajderkar D, et al. Diffusion-weighted MRI for staging and evaluation of response in diffuse large B-cell lymphoma: a pilot study. *NMR Biomed* 2014;27:681-691.
- Kyriazi S, Collins DJ, Messiou C, et al. Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: assessing chemotherapy response with diffusion-weighted MR imaging--value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Radiology* 2011;261:182-192.
- Chenevert TL, McKeever PE, Ross BD. Monitoring early response of experimental brain tumors to therapy using diffusion magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res* 1997;3:1457-1466.
- Galbán CJ, Hoff BA, Chenevert TL, Ross BD. Diffusion MRI in early cancer therapeutic response assessment. *NMR Biomed* 2017;30:10.1002/nbm.3458.

29. Partridge SC, Zhang Z, Newitt DC, et al. Diffusion-weighted MRI Findings Predict Pathologic Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: The ACRIN 6698 Multicenter Trial. *Radiology* 2018;289:618-627.
30. Mayerhoefer ME, Karanikas G, Kletter K, et al. Evaluation of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Follow-up and Treatment Response Assessment of Lymphoma: Results of an 18F-FDG-PET/CT-Controlled Prospective Study in 64 Patients. *Clin Cancer Res* 2015;21:2506-2513.
31. Afaq A, Andreou A, Koh DM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for tumour response assessment: why, when and how? *Cancer Imaging* 2010;10:S179-188.
32. Oka K, Yakushiji T, Sato H, Hirai T, Yamashita Y, Mizuta H. The value of diffusion-weighted imaging for monitoring the chemotherapeutic response of osteosarcoma: a comparison between average apparent diffusion coefficient and minimum apparent diffusion coefficient. *Skeletal Radiol* 2010;39:141-146.
33. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 1999;35:1773-1782.
34. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):122S-150S.
35. Michaelis LC, Ratain MJ. Measuring response in a post-RECIST world: from black and white to shades of grey. *Nat Rev Cancer* 2006;6:409-414.
36. Lim R, Eaton A, Lee NY, et al. 18F-FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Nucl Med* 2012;53:1506-1513.
37. Chung HW, Lee KY, Kim HJ, Kim WS, So Y. FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict prognosis in patients with advanced lung adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:89-98.
38. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med* 2006;47:1059-1066.
39. Yanagawa M, Tatsumi M, Miyata H, et al. Evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: PET response criteria in solid tumors versus response evaluation criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2012;53:872-880.
40. Ding Q, Cheng X, Yang L, et al. PET/CT evaluation of response to chemotherapy in non-small cell lung cancer: PET response criteria in solid tumors (PERCIST) versus response evaluation criteria in solid tumors (RECIST). *J Thorac Dis* 2014;6:677-683.
41. Baratto L, Davidzon GA, Moghbel M, Hatami N, Iagaru A, Mittra ES. Comparison Between Different PET and CT-Based Imaging Interpretation Criteria at Interim Imaging in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Nucl Med* 2018;43:1-8.
42. Odawara S, Kitajima K, Katsuura T, Kurahashi Y, Shinohara H, Yamakado K. Tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with esophageal cancer assessed with CT and FDG-PET/CT - RECIST 1.1 vs. PERCIST 1.0. *Eur J Radiol* 2018;101:65-71.
43. Shang J, Ling X, Zhang L, Tang Y, et al. Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1945-1953.
44. Koshkin VS, Bolejack V, Schwartz LH, et al. Assessment of Imaging Modalities and Response Metrics in Ewing Sarcoma: Correlation With Survival. *J Clin Oncol* 2016;34:3680-3685.
45. Peterson LM, O'Sullivan J, Wu QV, et al. Prospective Study of Serial 18F-FDG PET and 18F-Fluoride PET to Predict Time to Skeletal-Related Events, Time to Progression, and Survival in Patients with Bone-Dominant Metastatic Breast Cancer. *J Nucl Med* 2018;59:1823-1830.
46. Riedl CC, Pinker K, Ulaner GA, et al. Comparison of FDG-PET/CT and contrast-enhanced CT for monitoring therapy response in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1428-1437.
47. Min SJ, Jang HJ, Kim JH. Comparison of the RECIST and PERCIST criteria in solid tumors: a pooled analysis and review. *Oncotarget* 2016;7:27848-27854.
48. 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.
49. Kurland BF, Peterson LM, Shields AT, et al. Test-Retest Reproducibility of 18F-FDG PET/CT Uptake in Cancer Patients Within a Qualified and Calibrated Local Network. *J Nucl Med* 2019;60:608-614.
50. Turgeon GA, Iravani A, Akhurst T, et al. What 18F-FDG PET Response-Assessment Method Best Predicts Survival After Curative-Intent Chemoradiation in Non-Small Cell Lung Cancer: EORTC, PERCIST, Peter Mac Criteria, or Deauville Criteria? *J Nucl Med* 2019;60:328-334.
51. Patz EF Jr, Connolly J, Herndon J. Prognostic value of thoracic FDG PET imaging after treatment for non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:769-774.
52. Vera P, Mezzani-Saillard S, Edet-Sanson A, et al. FDG PET during radiochemotherapy is predictive of outcome at 1 year in non-small-cell lung cancer patients: a prospective multicentre study (RTEP2). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1057-1065.
53. Groheux D, Hindié E, Giacchetti S, et al. Early assessment with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography can help predict the outcome of neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:1864-1871.
54. Humbert O, Cochet A, Riedinger JM, et al. HER2-positive breast cancer: 18F-FDG PET for early prediction of

- response to trastuzumab plus taxane-based neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1525-1533.
55. Kinahan PE, Perlman ES, Sunderland JJ, et al. The QIBA Profile for FDG PET/CT as an Imaging Biomarker Measuring Response to Cancer Therapy. *Radiology* 2020;294:647-657.
 56. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068.
 57. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3048-3058.
 58. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007;25:3746-3752.
 59. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:1786-1794.
 60. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374:2419-2429.
 61. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2011;118:37-43.
 62. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1312-1320.
 63. Schöder H, Polley MC, Knopp MV, et al. Prognostic value of interim FDG-PET in diffuse large cell lymphoma: results from the CALGB 50303 Clinical Trial. *Blood* 2020;135:2224-2234.
 64. Lheureux S, Denoyelle C, Ohashi PS, De Bono JS, Mottaghy FM. Molecularly targeted therapies in cancer: a guide for the nuclear medicine physician. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(Suppl 1):41-54.
 65. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-264.
 66. Aide N, Hicks RJ, Le Tourneau C, Lheureux S, Fanti S, Lopci E. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy : Report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:238-250.
 67. Cho SY, Lipson EJ, Im HJ, et al. Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Using Early-Time-Point 18F-FDG PET/CT Imaging in Patients with Advanced Melanoma. *J Nucl Med* 2017;58:1421-1428.
 68. Anwar H, Sachpekidis C, Winkler J, et al. Absolute number of new lesions on 18F-FDG PET/CT is more predictive of clinical response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:376-383.
 69. Iravani A, Hicks RJ. Imaging the Cancer Immune Environment and Its Response to Pharmacologic Intervention, Part 1: The Role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2020;61:943-950.
 70. Rakheja R, Chandarana H, DeMello L, et al. Correlation between standardized uptake value and apparent diffusion coefficient of neoplastic lesions evaluated with whole-body simultaneous hybrid PET/MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:1115-1119.
 71. Kitajima K, Miyoshi Y, Yamano T, Odawara S, Higuchi T, Yamakado K. Assessment of tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using MRI and FDG-PET/CT-RECIST 1.1 vs. PERCIST 1.0. *Nagoya J Med Sci* 2018;80:183-197.
 72. Grueneisen J, Schaarschmidt B, Demircioglu A, et al. 18F-FDG PET/MRI for Therapy Response Assessment of Isolated Limb Perfusion in Patients with Soft-Tissue Sarcomas. *J Nucl Med* 2019;60:1537-1542.
 73. Varoquaux A, Rager O, Dulguerov P, Burkhardt K, Ailianou A, Becker M. Diffusion-weighted and PET/MR Imaging after Radiation Therapy for Malignant Head and Neck Tumors. *Radiographics* 2015;35:1502-1527.
 74. Hojjati M, Badve C, Garg V, et al. Role of FDG-PET/MRI, FDG-PET/CT, and Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MRI in Differentiating Radiation Necrosis from Tumor Recurrence in Glioblastomas. *J Neuroimaging* 2018;28:118-125.
 75. Jena A, Taneja S, Jha A, et al. Multiparametric Evaluation in Differentiating Glioma Recurrence from Treatment-Induced Necrosis Using Simultaneous 18F-FDG-PET/MRI: A Single-Institution Retrospective Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:899-907.
 76. Sarabhai T, Tschischka A, Stebner V, et al. Simultaneous multiparametric PET/MRI for the assessment of therapeutic response to chemotherapy or concurrent chemoradiotherapy of cervical cancer patients: Preliminary results. *Clin Imaging* 2018;49:163-168.
 77. Nakamura K, Joja I, Kodama J, Hongo A, Hiramatsu Y. Measurement of SUVmax plus ADCmin of the primary tumour is a predictor of prognosis in patients with cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:283-290.
 78. Freihat O, Tóth Z, Pintér T, et al. Pre-treatment PET/MRI based FDG and DWI imaging parameters for predicting HPV status and tumor response to chemoradiotherapy in primary oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC). *Oral Oncol* 2021;116:105239.
 79. Kim YI, Cheon GJ, Kang SY, et al. Prognostic value of simultaneous 18F-FDG PET/MRI using a combination of

- metabolo-volumetric parameters and apparent diffusion coefficient in treated head and neck cancer. *EJNMMI Res* 2018;8:2.
80. Theruvath AJ, Siedek F, Muehe AM, et al. Therapy Response Assessment of Pediatric Tumors with Whole-Body Diffusion-weighted MRI and FDG PET/MRI. *Radiology* 2020;296:143-151.
 81. Su H, Bodenstein C, Dumont RA, et al. Monitoring tumor glucose utilization by positron emission tomography for the prediction of treatment response to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006;12:5659-5667.
 82. Cullinane C, Dorow DS, Kansara M, et al. An in vivo tumor model exploiting metabolic response as a biomarker for targeted drug development. *Cancer Res* 2005;65:9633-9636.
 83. Uslu-Beşli L, Mermut Ö, Yardimci AH, Gündoğan C, Gürsu RU, Çermik TF. Comparison of 18F-FDG PET/CT and DW-MRI in assessment of neoadjuvant radiochemotherapy response in locally advanced rectal cancer patients. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)* 2021;40:19-29.
 84. Borggreve AS, Goense L, van Rossum PSN, et al. Preoperative Prediction of Pathologic Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Esophageal Cancer Using 18F-FDG PET/CT and DW-MRI: A Prospective Multicenter Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106:998-1009.
 85. Wang ZJ, Behr S, Consunji MV, et al. Early Response Assessment in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Through Integrated PET/MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211:1010-1019.
 86. Tokuda Y, Yanagawa M, Fujita Y, et al. Prediction of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: comparison of diagnostic performances of dedicated breast PET, whole-body PET, and dynamic contrast-enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2021;188:107-115.
 87. Cho N, Im SA, Cheon GJ, et al. Integrated 18F-FDG PET/MRI in breast cancer: early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:328-339.



Nöroendokrin Tümörlerde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde Ga-68 DOTATATE PET/BT

Ga-68 DOTATATE PET/CT in the Evaluation of Therapy Response in Neuroendocrine Tumors

© N. Özlem Küçük, © Mine Araz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Ga-68 DOTA-DPhe-Tyr3-oktreotat (DOTATATE) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), nöroendokrin tümörlerin (NET) tanı ve takibinde en yaygın kullanılan fonksiyonel görüntüleme metodudur. NET'lerde tedaviler tümörün diferansiyasyon derecesi ve fonksiyonel durumuna göre değişiklik göstermekle birlikte çoğunlukla tümör hücreleri üzerinde ekspresyonu artmış somatostatin reseptörlerini hedef alan tedaviler kullanılmaktadır. Peptid reseptör radyonüklid tedavide (PRRT), bu yolak üzerinden etki eden ve NET'lerde en sıklıkla kullanılan sistemik tedavilerden biridir. Tedavi yanıtı değerlendirilmesinde düşük metabolizmalı, selim davranışlı ve yavaş büyüme gösteren bu tümörler için radyolojik ve fonksiyonel yöntemler halen tartışmalıdır. Bu derlemede, NET'lerde tedavi yanıtının, özellikle PRRT yanıtının değerlendirilmesinde Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin yeri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, Ga-68 DOTATATE PET, tedavi yanıtı

Abstract

Ga-68 DOTA-DPhe-Tyr3-oktreotat (DOTATATE) positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) is the most widely used functional imaging method in diagnosis and follow up of neuroendocrine tumors (NET). Although therapies differ according to the differentiation grade and functional state of the tumor, mostly therapies targeting the somatostatin receptors overexpressed on the tumor cells are used. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) is one of the most frequently used systemic therapies in NET's and acting on this cascade. Radiological and functional methods in evaluation of therapy response in these tumors with slow metabolism, benign behaviour and slow growing rate are still a matter of debate. In this review, the place of Ga-68 DOTATATE PET/CT in evaluation of therapy response, especially PRRT in NET's.

Keywords: Neuroendocrine tumor, Ga-68 DOTATATE PET, therapy response

Giriş

Ga-68 DOTATATE pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), nöroendokrin tümörlerin (NET) yüzeyinde eksprese edilen somatostatin reseptörlerinin görüntülenmesinde en yaygın kullanılan metottur (1,2). F-18 florodeoksiglukoz (FDG) PET/BT, orta ve yüksek grad'lı tümörlerin metabolik değerlendirilmesinde somatostatin görüntülemeye

komplementer olarak kullanılmaktadır (3). NET'lerde son yıllarda tedavi seçenekleri çoğalmış ve nispeten nadir rastlanan bu tümörlerde özellikle peptid reseptör radyonüklid tedavinin (PRRT) etkinliği, geniş hasta grubunda ancak yakın zamanda kanıtlanabilmiştir (4). Solid tümörlerde tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yerleşik olan yaklaşım ve Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* - RECIST, 2000) gibi kabul görmüş kriterler,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. N. Özlem Küçük, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 715 90 10 E-posta: kucuko68@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0717-8261

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

bu selim seyirli, düşük metabolizmalı ve yavaş büyüyen tümörlerde optimal tedavi yanıtını yansıtmamaktadır. Tümör boyutunda gerçekleşen minimal artış, stabil hastalık olarak değerlendirilebilmektedir. Semptomatik yanıt ve laboratuvar değerlerinde düzelme bazen tümör boyutunda hedeflenen küçülme sağlanamasa dahi elde edilebilmekte, klinik yanıt ile radyolojik yanıt arasında bir çelişkiye sebep olabilmektedir. İntratümöral nekroz ve tümör kanlanması azalma yanıtı değerlendirilmede bu aşamada göz önünde bulundurulmalıdır. Fonksiyonel görüntüleme bu aşamada faydalı olabilmektedir.

Solid tümörlerde radyolojik yanıt için geliştirilen RECIST kriterleri ile birlikte metabolik yanıtı değerlendirmeyi de içeren bir model olan Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri de kullanılmaktadır (5). FDG PET/BT çalışmasından elde edilen pik standart tutulum (SUL_{pik}), metabolik tümör volümü ve total lezyon glikolizisi parametrelerini temel alan bu kantitatif değerlendirme yöntemi henüz NET'lerde Ga-68 DOTATATE PET çalışması için doğrulanmamıştır. Ga-68 DOTATATE PET/BT'de görüntüleme prensibi, somatostatin reseptörleri aracılığıyla olduğundan, tedavi sonrası görüntülerinde aktivite tutulum yoğunluğundaki azalma tedavi yanıtı veya somatostatin reseptör kaybı (dediferansiyasyon) ile ilişkili olabileceğinden, değerlendirme tüm radyolojik, laboratuvar ve klinik bulgular ile korele olarak yapılmalıdır (6) (Resim 1). FDG PET/BT, klinik olarak progresyon düşünülen hastalarda dediferansiyasyon değerlendirilmesinde bu aşamada da faydalı olabilir (7).

Klinik Çalışmalar

Literatürde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin yerinin araştırıldığı çalışma sayısı bahsedilen sebepler nedeniyle oldukça azdır. Araştırmalar, genellikle PRRT yanıtı üzerine yoğunlaşmıştır.

2009 yılında yapılan ilk çalışmada PRRT yanıtının değerlendirilmesinde Ga-68 DOTATOC PET/BT ile BT/manyetik rezonans görüntüleme (MR) kıyaslanmıştır. Kırk altı NET hastasında yapılan bu çalışmada, uzun dönem radyolojik takipler göz önünde bulundurulduğunda, Ga-68 DOTATOC PET/BT'nin tedavi yanıtının anatomik görüntülemeye herhangi bir üstünlüğünün bulunmadığı ancak tedavi sırasında gelişen yeni metastatik odakların gösterilmesinde faydalı olabileceği savunulmuştur. Ga-68 DOTATOC PET/BT ile 1 hastada küçük akciğer metastazları, 3 hastada da karaciğerde progresif hastalık gösterilememiştir.

Ayrıca lezyon bazında standartlaştırılmış tutulum değeri (*standardized uptake value* - SUV) değişikliklerinin tedavi yanıtı değerlendirilmesinde herhangi bir katkısının bulunmadığı da gösterilmiştir (8).

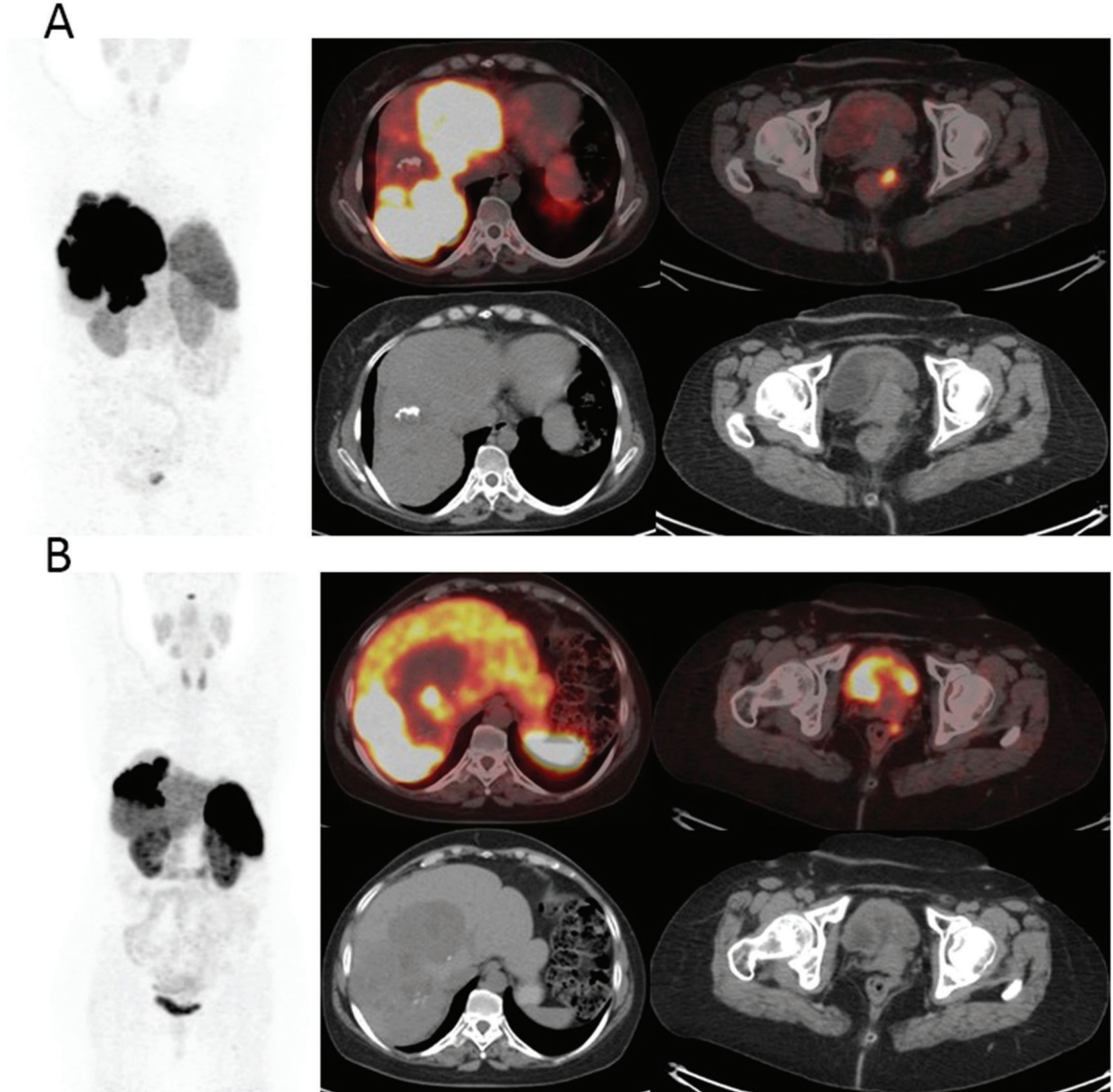
Haugh ve ark. (9) 2010 yılında PRRT verilen 33 iyi diferansiye NET hastasında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde Ga-68 DOTATATE PET/BT çalışmasının rolünü araştırmışlardır. Bazal Ga-68 DOTATATE PET/BT çalışmasından elde edilen SUV_{maks} tümör/dalak oranı ve bazal çalışma ile tedavi sonrası 3. ayda yapılan Ga-68 DOTATATE PET değerleri arasındaki fark (delta) değerlendirmeye alınmıştır. İlk PRRT siklusu sonrası SUV_{maks} -tümör/ SUV_{maks} -dalak oranında düşüş saptanan hastalarda progresyonsuz sağkalımın, bu oranın stabil kaldığı veya artış gösterdiği hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiştir (6 aya karşın median sağkalıma henüz ulaşılammış, $p=0,002$). SUV_{maks} değerlerinde azalma olan hastalarda ise diğerlerine göre progresyonsuz sağkalımda herhangi bir farklılık olmadığı saptanmıştır (14 aya karşın median sağkalıma henüz ulaşılammış, $p=0,22$). Regresyon analizinde ise takipte progresyonu öngörmeye tek bağımsız faktörün SUV_{maks} -tümör/ SUV_{maks} -dalak olduğu bulunmuştur. PRRT öncesinde semptomatik olan 17/33 hastada klinik iyileşme ile SUV_{maks} -tümör/ SUV_{maks} -dalak oranı korele bulunurken ($p<0,05$), SUV_{maks} değişikliği anlamlı bulunmamıştır ($p=0,10$). Kromogranin A ve nöron spesifik enolaz gibi tümör belirteçlerindeki değişiklikler ile SUV değerlerindeki değişiklikler, klinik iyileşme veya progresyona kadar geçen süre arasında da herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Her ne kadar prospektif çalışmalar ile desteklenmeye ihtiyaç duysa da, bu çalışmaya ait veriler sağkalım korelasyonu ile bu alanda yayınlanmış nadir objektif sonuçları bulundurması bakımından önem taşımaktadır (9).

Aynı çalışmada, SUV değerlerinin tedavi yanıtının değerlendirilmesinde herhangi bir katkısının bulunmayışının gerekçesi şöyle açıklanmıştır: radyofarmasötik plazmadan temizlenmesi tedaviden etkilenebileceği için SUV_{maks} değerleri etkilenebilir ve tedavi yanıtını yansıtmayabilir. Ayrıca tedavi sonrasında tümöral tutulum azalıp, fizyolojik tutulum alanlarında aktivite tutulumu arttığı için çalışmada SUV_{maks} 'a alternatif olabilecek başka bir indeks önerilmiş, SUV_{maks} -tümör/ SUV_{maks} -dalak oranı araştırılmıştır. Çalışmada tedavi ile dalakta aktivite tutulumunun arttığı gösterilmiştir. Eğer tümör tedaviden fayda gördüyse, radyofarmasötik tümöral dokudan fizyolojik tutulum alanlarına kayacak ve bu oran SUV_{maks} 'a göre daha belirgin şekilde değişecektir. Tedaviyle gelişen farmakodinamik değişiklikleri de

hesaba katan bu yöntem ile tedavi yanıtının objektif olarak değerlendirilebileceği savunulmuştur. Ancak tabii ki, bu yöntemin daha çok sayıda çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir (9).

Huizing ve ark. (10) yakın zamanda yayınlanan çalışmalarında 44 NET hastasında radyolojik

görüntüleme, serum kromogranin A düzeyleri ve Ga-68 PET/BT'nin sağkalımı öngörmedeki değerini araştırmışlardır. RECIST kriterlerine göre progresif hastalığı olan hastalarda stabil hastalık sağlananlara göre sağkalımın düşük olduğu gösterilmiştir. Choi kriterlerine göre stabil hastalığı olanlarda da parsiyel yanıt elde edilenlere göre sağkalım daha kısa bulunmuştur. Bazal



Resim 1. Kırk sekiz yaşında kadın hasta, grade 2 rektum NET, Ki-67 proliferasyon indeksi %2 olarak değerlendirilen hastanın tedavi öncesi GA-68 DOTATATE PET/BT çalışmasında (A) karaciğerde geniş alanı tutan yaygın multipl metastatik kitle lezyonunda ($SUV_{maks} : 33,0$) ve sol pararektal lenf nodunda ($SUV_{maks} : 9,5$) patolojik aktivite tutulumları izlenmiştir. Dört kür Lu-177 DOTATATE tedavisinden 6 hafta sonra yapılan Ga-68 DOTATATE PET/BT görüntülerinde (B) karaciğerdeki dev metastatik lezyonlarının boyutlarının ve aktivite tutulum yoğunluğunun belirgin gerilediği ($SUV_{maks} : 23,0$) ve sol pararektal lenf nodunda önceki çalışmaya göre daha düşük yoğunlukta ($SUV_{maks} : 4,2$) aktivite birikimleri izlenmiş olup, görünüm tedaviye kısmi yanıt ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir

PET/BT: Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi, SUV: Standart tutulum değeri, NET: Nöroendokrin tümörler

Ga-68 DOTATATE PET/BT çalışması ile kıyaslandığında SUV parametrelerindeki değişiklikler ile klinik sonuçlar arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Yine de bazı hastalarda tedavi sonrası 3. ayda ve 9. ayda çekilen Ga-68 DOTATATE PET/BT çalışmasında radyolojik görüntüleme yöntemlerince anlamlı kabul edilmeyen yeni odaklar saptanabilmiş ve progresif hastalık tanısı konabilmiştir (10).

Radiomics ve Veri Madenciliği Çalışmaları

Son yıllarda, konvansiyonel görüntüleme parametreleri ve tedavi yanıtı için kullanılan kriterler haricinde radiomics, veri madenciliği veya sentetik veri gibi başlıklar altında yeni parametreler geliştirilmiştir. Anatomik ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarından elde edilen ham verilerin sadece görsel değerlendirmede kullanılmasından öte, yeni teknolojilerin getirdiği yazılımlar aracılığıyla görüntünün ilerisinde matematiksel modellemeler yapılarak bu modellerin klinik değerlendirmelerde kullanılabileceği gösterilmiştir. Tümör içerisinde her alanda metabolizma aynı olmayıp, somatostatin reseptör dağılımı ve diferansiyasyon kitle içerisinde değişiklik gösterebilmektedir. İntratümöral heterojenite olarak tanımlanan bu durumun tümörün biyolojik davranışını etkilediği, dolayısıyla uygulanan tedavilere yanıtın da bu sebeple değişken olabileceği düşünülmektedir. Radyolojik görüntülemelerin yanı sıra fonksiyonel görüntülemeler üzerinden elde edilen bazı parametreler de bu anlamda yol gösterici olabilmektedir. Henüz kesin kabul edilen veriler bulunmasa da, çalışmalarda daha çok tedavi öncesinde çekilen bazal PET/BT çalışmasından elde edilen doku parametrelerinin prognostik önemi üzerinde durulmuştur. Werner ve ark. (11) çalışmasında bazal Ga-68 DOTATATE PET/BT'de, hesaplanan entropinin PRRT sonrası progresyonsuz ve genel sağkalımı öngörebildiği, konvansiyonel parametreler ile ise böyle bir tahmin yapılamadığı gösterilmiştir. Aynı çalışma grubunun daha yakın zamanda yayınladığı, G1/2 pankreatik NET hastalarında yürütülen çalışmada da entropi ile PRRT sonrası sağkalım süresi arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, bu çalışmada da konvansiyonel PET parametreleri ile böyle bir ilişki yakalanamamıştır (12).

Weber ve ark. (13) 2020 yılında yayınladıkları çalışmada, PRRT ile birlikte farklı tedavilere yanıtın değerlendirilmesi için Ga-68 DOTATOC PET/MR'yi değerlendirmişlerdir. Tedavi ile PET/MR çalışmasında hangi semikantitatif PET parametrelerinde değişiklik olduğu ve bazal çalışmada bu parametrelerden hangisinin tedavi yanıtını öngördüğü araştırılmıştır. Çalışmada,

hiçbir bazal PET parametresi PRRT yanıtını öngörmeye başarılı bulunmamıştır. Tedaviye yanıt veren hastalarda görünür difüzyon katsayısı haritalamasında lezyon volümünde ve entropide azalma gözlenmiştir. Dokuz hastada yapılan değerlendirme, çalışma grubunun küçük olması nedeniyle daha az güvenilir olmakla birlikte, literatürde bu konuda sınırlı veri bulunduğu dikkate değer bulunmuştur (13).

Fonksiyonel görüntülemeye radiomics parametreleri henüz klinik kullanıma adapte edilememiştir. Bunun en önemli sebebi fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında cihaz, çekim, rekonstrüksiyon ve görüntü işleme sonrası basamakların merkezler arası farklılıklar göstermesi nedeniyle parametrelerin tekrar edilebilir güvenilir sonuçlar vereceğinden emin olunamamasıdır. NET'ler gibi nadir görülen ve PRRT gibi sıklıkla uygulanmayan tedavilerde bu yeni yöntemlerin kliniğe adapte edilebilmesi için çok sayıda destekleyici çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (14).

Sonuç

NET'lerde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde optimal görüntüleme metodu henüz tartışmalıdır. Ga-68 DOTATATE PET/BT, özellikle PRRT sonrası yanıtın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Tümöral aktivite tutulum yoğunluğundaki değişiklikler kantitatif olarak sağkalımı öngöremese de, tümörün biyolojik davranışı hakkında fikir vermesi, tedavi sonrası radyofarmasötik dağılımındaki değişikliklerin yönlendirici olabilmesi ve radyolojik olarak patolojik değerlendirilmeyen, tedavi sonrasında erken dönemde gelişebilecek yeni odakların saptanabilmesi açısından değerlidir. Dediferansiyasyon ile gelişebilecek somatostatin reseptör ekspresyonunda ve aktivite tutulumunda azalma, tedavi yanıtı değerlendirilmesinde akılda bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Tirosh A, Kebebew E. The utility of 68Ga-DOTATATE positron-emission tomography/computed tomography in the diagnosis, management, follow-up and prognosis of neuroendocrine tumors. *Future Oncol* 2018;14:111-122.
2. Giovannini E, Giovacchini G, Borsò E, et al. [68Ga]-Dota Peptide PET/CT in Neuroendocrine Tumors: Main Clinical Applications. *Curr. Radiopharm* 2019;12:11-22.
3. Carideo L, Prosperi D, Panzuto F, et al. Role of Combined [68Ga]Ga-DOTA-SST Analogues and [18F]FDG PET/CT in the Management of GEP-NENs: A Systematic Review. *J Clin Med* 2019;8:1032.

4. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-135.
5. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):122S-150S.
6. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ¹⁸F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1588-1601.
7. Sheikhbahaei S, Sadaghiani MS, Rowe SP, Solnes LB. Neuroendocrine Tumor Theranostics: An Update and Emerging Applications in Clinical Practice. *AJR Am J Roentgenol* 2021;1-12.
8. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2009;50:1427-1434.
9. Haug AR, Auernhammer CJ, Wängler B, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT for the early prediction of response to somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010;51:1349-1356.
10. Huizing DMV, Aalbersberg EA, Versleijen MWJ, et al. Early response assessment and prediction of overall survival after peptide receptor radionuclide therapy. *Cancer Imaging* 2020;20:57.
11. Werner RA, Lapa C, Ilhan H, et al. Survival prediction in patients undergoing radionuclide therapy based on intratumoral somatostatin-receptor heterogeneity. *Oncotarget* 2017;8:7039-7049.
12. Werner RA, Ilhan H, Lehner S, et al. Pre-therapy Somatostatin Receptor-Based Heterogeneity Predicts Overall Survival in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Patients Undergoing Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Mol Imaging Biol* 2019;21:582-590.
13. Weber M, Kessler L, Schaarschmidt B, et al. Treatment-related changes in neuroendocrine tumors as assessed by textural features derived from ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/MRI with simultaneous acquisition of apparent diffusion coefficient. *BMC Cancer* 2020;20:326.
14. Liberini V, Huellner MW, Grimaldi S, et al. The Challenge of Evaluating Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: The Present and the Future. *Diagnostics (Basel)* 2020;10:1083.



Kolorektal Kanserlerde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT

PET/CT in Treatment Response Evaluation of Colorectal Cancer

© Nalan Alan Selçuk¹, © Emre Demirci¹, © Levent Kabasakal²

¹Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Dünya genelinde erkeklerde üçüncü ve kadınlarda ikinci sıklıkta görülen kanser türü olan kolorektal kanserlerde, lokal ileri evre hastalıkta ve metastatik hastalıkta tedaviye yanıtın doğru olarak değerlendirilmesi, organ koruyucu cerrahi açısından önemlidir. Florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT); manyetik rezonans, BT ya da ultrasonografiden farklı olarak, tümör canlılığını göstermektedir. Bu özelliği ile sitotoksik ya da sitostatik tedavilerde, diğer görüntüleme yöntemlerinden daha erken patolojik yanıtı öngörebilmektedir. Bu derlemede, kolorektal kanserlerde, FDG PET/BT'nin tedavi yanıtını değerlendirmedeki yeri hakkında güncel veriler ışığında özet bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, FDG PET/BT, tedavi yanıt

Abstract

Accurate assessment of response to treatment in locally advanced disease and metastatic disease of colorectal cancers, which is the third most common type of cancer in men and the second most common in women worldwide, is important in terms of organ-sparing surgery. Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) shows tumor viability differently magnetic resonance, CT or ultrasonography. With this aspect, PET/CT can predict pathological response much earlier than other imaging modalities for both cytotoxic and cytostatic treatments. In this review, it is aimed to provide summary information in the light of current data in evaluating the treatment response of FDG PET/CT.

Keywords: Colorectal carcinoma, FDG PET/CT, treatment response

Giriş

Kolorektal kanserler 2018 yılı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya genelinde erkeklerde en sık görülen üçüncü ve kadınlarda en sık görülen ikinci kanserdir. 2018 yılında 1,8 milyonun üzerinde yeni olgu bildirilmiştir (1). Ülkemizde ise en sık görülen üçüncü kanser tipi olup kanser ölümlerinde ikinci sırada yer almaktadır. Rektal kanserler ise tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktadır (2). Tanı alan 1 milyondan fazla hastanın yaklaşık yarısı hayatını kaybetmektedir. Kolorektal kanserlerin risk faktörleri arasında beslenme, genetik ve çevresel faktörler yer almaktadır. Yaşlı popülasyonun yanı sıra genç popülasyonda da görülmektedir. Genetik mutasyonlar ve

epigenetik dönüşüm ileri kuşak tümörlerin gelişiminde etken olabilmektedir (3). Kolorektal kanserlerin %80'den fazlası adenomatöz poliplerden kaynaklanmakta olup, adenomatöz poliplerin ise %1'den azı 1 cm'den küçüktür (4). Tanı anında olguların yaklaşık dörtte birinde metastatik hastalık gözlenmektedir (5). Temel tedavi seçeneği küratif cerrahi olmakla beraber metastatik ileri evre hastalıkta kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) gibi tedavi opsiyonları gündeme gelmektedir. Seçilmiş lokal ileri hastalığı olan hastalarda neoadjuvan KT ve sonrasında R0 rezeksiyonlar ile başarılı sonuçlar ortaya konmaktadır (6). Rezeksiyondan 2 yıl sonra hastaların 1/3'ünde lokal nüks veya uzak metastaz görülmektedir (7).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Nalan Alan Selçuk, Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: nalanselcuk@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3738-6491

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Etkin tedavi yöntemlerindeki gelişmeler, beraberinde tedavi yanıtının objektif ölçülmesi konusunu gündeme getirmektedir. Doğru ve tam evreleme hastalara küratif yaklaşım sunmaktadır. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) kolorektal kanserlerin evrelemesinde sıklıkla kullanılmasına rağmen sadece morfolojik bilgi sunmakta olup, küçük lenf nodlarını atlamaktadır. Nüks araştırılmasında BT kullanılmakta ancak ekstrahepatik intraabdominal lezyonların saptanmasında yüksek oranda yalancı pozitif sonuçlara sahiptir (8,9). Bu dezavantaj hem preoperatif evrelemede hem de takipte morfolojik ve fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olan florodeoksiglikoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT'nin önünü açmaktadır. Kolorektal kanserlerin küratif tedavi sonrası takip sürecini tanımlayan birçok kılavuz bulunmasına rağmen tedavi yanıtının en ideal yöntemle değerlendirilmesini öneren herhangi bir kılavuz bulunmamaktadır. Tedavi yanıtının klinik, görüntüleme yöntemleri ve/veya patolojik yöntemlerden hangisiyle değerlendirileceği ise tartışma konusudur. Pratikte bu yanıtın cevabı multimodalite yaklaşımıyla olmaktadır. FDG PET/BT'nin nüks ve metastatik hastalığı oldukça yüksek doğrulukla tespit edebildiği gösterilmiştir (10).

Bu derlemenin amacı kolorektal kanserlerde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PET/BT'nin rolünü ortaya koymaktır. Bu yazıda kolorektal kanserlerde tedavi yanıtının değerlendirilmesi evre II ve evre III hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) sonrası yanıt değerlendirilmesi ve metastatik kolorektal kanserli hastalarda yanıt değerlendirilmesi olarak iki başlıkta ele alınacaktır.

FDG PET/BT ile Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Kolon kanserlerinde evre I-III hastalarda en etkin tedavi yöntemi R0 rezeksiyon ve en az 12 adet lenf nodu eksizyonunu içermektedir. Evre III ve seçilmiş evre II hastalarda neoadjuvan KT ve akabinde cerrahi güncel tedavi opsiyonları arasında yer almaktadır (5). Metastatik kolon kanserlerinin tedavisinde ise Folfox, Xelox ya da Folfiri gibi sistemik kemoterapötikler kullanılmaktadır. Bu ilk basamak ilaçlara yanıt alınmadığı durumlarda ise epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörleri ve vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör inhibitörleri kullanılabilir (11). Metastatik kolorektal kanserde diğer bir tedavi seçeneği, çıkarılabilecek olan akciğer ve karaciğer lezyonlarının çıkarılması veya neoadjuvan KT ile küçülterek uygun hale getirildikten sonra cerrahiye sunulmasıdır. Bu bağlamda gerek metastatik hastalıkta gerekse lokal ileri kolon kanserlerinde tedavi yanıtının değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

KRT sonrası yanıt değerlendirmesinde kılavuzlar yeniden evreleme araçları olarak dijital rektal muayene (DRM), rektoskopi ve manyetik rezonans (MR) ile görüntülemeyi önermektedir. KRT'den sonra, tedavinin başlangıcından itibaren 12 haftalık bir aradan sonra değerlendirildiğinde hastaların %10 ila %40'ında klinik tam yanıt (cTY) elde edilebilmektedir.

Klinik tam yanıt, her ne kadar evrensel olmamakla beraber, DRM'de palpe edilebilen herhangi bir tümör veya düzensizlik olmaması, rektoskopide mukoza üzerinde gözle görülür herhangi bir lezyonun bulunmaması, primer tümör bölgesinde herhangi bir rezidü tümör olmaması, MR veya endorektal ultrasonografi (ERUS) ile görüntülemeye pozitif lenf nodu izlenmemesi ve non-invaziv yöntemlerle rezidü/skar ayrımı yapılamayan olgularda yapılan biyopside negatif sonuç saptanması olarak tanımlanmaktadır (12).

Ayrıca cTY'de başlangıçta yüksek olan karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyinin KRT'den sonra normal düzeye düşmesi (<5 ng/mL) gerekmektedir (13). Özellikle neoadjuvan tedavi sonrasında yeniden evrelemede tümör boyutu ve çevre doku invazyonunun gösterilmesinde difüzyon ağırlıklı MR üstün yumuşak doku kontrast çözünürlüğü nedeniyle yüksek tanısal değere sahiptir. Dinamik kontrastlı MR (DCE) ise neoadjuvan tedavi sonrası rezidüel tümör saptamada ya da özellikle olgularda faydalı olmaktadır (14). Postoperatif takipte ve uzak metastazların saptanmasında BT, MR ve US gibi konvansiyonel tanısal yöntemler yetersiz kalabilmektedir. Tümör belirteçleri ile izlem her zaman doğru yöntem olamamakta ve hastalığın yerini lokalize edememektedir (15).

FDG PET/BT'nin kolorektal tümörler için tanı, evreleme, nüks saptamada ve tedavi yanıtı değerlendirmede faydalı olduğu kanıtlanmıştır (16). PET/BT ile yanıt değerlendirmesinde morfolojik görüntülemenin yanı sıra glikoz metabolizmasının görsel ve/veya semikantitatif (standardize tutulum değeri - SUV) olarak ölçümü ile yapılmaktadır. PET/BT'nin bir diğer üstünlüğü ise tek seansta tüm vücut görüntüleme imkanı ile uzak metastazların saptanmasında diğer yöntemlere göre avantaj sağlamasıdır (17).

FDG PET/BT'nin, neoadjuvan KRT sonrası lokal ileri kolorektal kanserler ile lokal ya da sistemik tedavilerin kullanıldığı metastatik olgularda tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde, özellikle de erken tedavi yanıtı göstermede, diğer anatomik görüntüleme yöntemlerine oranla daha başarılı olduğu gösterilmiştir (18). İleri evre hasta grubunda tedavinin ikinci

haftasında (erken tedaviye yanıtının değerlendirilmesi/ kemosensitivite) çekilen FDG PET/BT ile histopatolojik yanıtın değerlendirildiği bir çalışmada, pozitif öngörü değerinin %80'in üzerinde olduğu bildirilmiştir. Kolon kanseri için neoadjuvan tedaviden ve rektum kanseri için KRT'den 4 hafta sonra PET/BT ile yanıt değerlendirilmesi önerilmektedir. Maffione ve ark. (19) tarafından yapılan bir meta-analizde rektal kanserler için neoadjuvan KRT'den 2 hafta sonra PET/BT ile doğru yanıt değerlendirmesi yapılabileceği gösterilmiştir. Bu cesaret verici bir bulgu olmakla beraber klinik uygulamada genellikle neoadjuvan tedaviden 4 hafta, ameliyattan ise 6 hafta sonra değerlendirilir. Kolonoskopi veya BT kolonografisi ile tespit edilen kolon kanserli hastaların büyük çoğunluğunda ileri hastalık gözlenmemektedir. Cerrahi sırasında bölgesel lenf nodu metastazı ve/veya uzak organ metastazı beklenen bir bulgu değildir. Operasyon sonrası PET/BT ile görüntüleme KT öncesi genellikle uygulanmaktadır.

Lokal ileri hastalıklı rektal kanserli olgularda tedavi yanıtı değişken olmakla birlikte yapılan çalışmalarda olguların yaklaşık %15 ile %25'inde tam yanıt gözlenirken, %50 ile %75 arasında ise kısmi yanıt izlendiği gözlenmektedir (20). FDG PET/BT ile patolojik tam yanıtın gösterilmesi gereksiz cerrahi işlemlerin önlenmesini sağlayacaktır. Güncel kılavuzlara baktığımızda FDG PET/BT'nin kullanımı sadece metastatik hastalıkta ve yanıt değerlendirilmesinde sınırlı kalmaktadır. KT ileri evre kolorektal kanserli hastalarda etkili palyatif tedavi, yaşam kalitesinde artış ve semptomatik tedavi imkanı sağlamaktadır. Sistemik KT bu grup hastalarda, tedavisiz hastalara göre sağkalımı iki katına çıkarmaktadır. Metastatik kolon kanserinde başlangıçta aylarla sınırlı olan sağkalım, günümüzde kombine KT'lerle 3 yıla ulaşmıştır. Kombinasyon KT'leri, biyolojik ajanlar ve hedefe yönelik tedavilerin eklenmesi ile belirgin sağkalım avantajı sağlanmıştır.

Klinik ve PET/BT ile tam yanıt gözlenen olgularda takip, tümör belirteçleri ve BT ile olmaktadır. Bu durumda takipte PET/BT önerilmemektedir. Neoadjuvan KRT sonrası lokal ileri kolorektal kanserli hastalarda tedavi yanıtı değerlendirilmesinde PET/BT ön plana çıkmaktadır (19). Genellikle takip serum CEA ile yapılmakta olup duyarlılığı yaklaşık olarak %60-90 arasındadır. CEA değerinde progresif yükselme (>2,5-5 ng/mL) gözlemlendiğinde PET/BT önerilmektedir (21,22). Serum CEA yüksekliğinde nüksün lokalizasyonunun tespitinde PET/BT konvansiyonel BT'den daha duyarlıdır (23). Huebner ve ark.'nın (24) yaptığı meta-analizde kolorektal tümörlerin nüks ve metastatik hastalık

tespiti için PET/BT duyarlılığının %97, özgüllüğünün %76 olduğu belirtilmiş olup karaciğer metastazlarının gösterilmesinde özgüllük %98'in üzerine çıkmaktadır. Ayrıca PET/BT rektal tümörlerde KRT sonrası, özellikle pelvis ve presakral bölgede nekroz/canlı tümör ayrımını da daha doğru olarak yapabilmektedir (25). Tedaviye yanıtının değerlendirilmesi ve yeniden evreleme için PET/BT kullanılmasının hastaların klinik yönetiminde yaklaşık %32 oranında değişikliğe neden olduğu gözlenmiştir (24). PET/BT preoperatif tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve metastaz veya nükse yönelik yapılan cerrahi veya girişimsel uygulamalardan sonra tercih edilmektedir (26). Ayrıca PET/BT ile yanıt değerlendirilmesinde, KT ve RT sonrası küratif cerrahi planı olan hastalarda gereksiz majör cerrahinin önüne geçilmiş olunur. Guillem ve ark. (27) yaptıkları çalışmada 15 rektal kanserli hastada FDG PET ile cerrahi öncesi RT ve 5-Fluorourasil tedavisinin yanıtını değerlendirmek için, hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonrası 4-5'inci aylarda PET/BT çekmişler, SUV, tümör volümü, total glikoliz oranı ve vizüel cevap skoru üzerinden değerlendirme yapmışlar ve cerrahi öncesi tüm hastalarda patolojik yanıt gözlemlenmiştir. Bu yanıt PET ile %100 iken BT de %78 oranında izlenmektedir. Bu çalışma FDG PET'in rektal tümörlü hastaların preoperatif değerlendirmesinde ilave bilgi verdiğini göstermiştir. Ancak, preoperatif bir stratejide F-18 FDG PET'in değerini belirlemek için, bu bulguları doğrulamak ve sfinkter koruyucu rektum kanseri cerrahisi için uygun hastaları belirlemeyi amaçlayan daha geniş hasta serileri ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bir başka çalışmada, rekürren kolorektal kanserli bir grup hastada RT'nin tamamlanmasından yaklaşık 6 hafta sonra tedavi yanıtı FDG PET ile değerlendirilmiş, tatmin edici palyatif sonuçlara rağmen, hastaların sadece %50'sinde tümör FDG tutulumunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu durum ise RT'den hemen sonra ortaya çıkan radyasyon hasarının neden olduğu enflamasyona bağlanmıştır. Bu sonuçlar ışığında RT'den en az 3-6 ay sonra PET/BT çekilmesi önerilmektedir (28).

PET/BT aynı zamanda lokal ileri evre ve metastatik kolorektal kanserlerin tedavi yanıtını erken öngörebilmektedir (29,30). Cascini ve ark. (29) KRT ve ardından cerrahi uygulanan 33 hastayı, tedavi öncesi ve KT'nin başlamasından 12 gün sonra PET/BT ile değerlendirmişlerdir. Yanıt verenlerde SUV'da ortalama %62 azalma izlenirken yanıt vermeyenlerde ise %22 azalma gözlemlenmiştir. SUV'da %52'lik bir azalma, yanıtın

teşhisi için %100'lük bir doğrulukla sonuçlanmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda preoperatif F-18 FDG PET'i olan 17 hastada, bulgular patolojik yanıtı daha az ön görmüştür.

FDG PET/BT'nin diğer avantajlı olduğu nokta, karaciğerin metastatik lezyonlarına uygulanan radyofrekans ablasyonu, intraarterial KT ve radyonüklit terapi (TAKE-TARE) gibi güncel lokal tedavi yöntemleri sonrası tedavi yanıtı değerlendirilmesidir. PET/BT tedavi sonrası ortaya çıkan enflamatuvar değişikliklerin nüks/rezidü tümör ayırımında BT'den daha doğru sonuç ortaya koyabilmektedir (31). Kennedy ve ark. (32) 208 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, TARE sonrası tedaviye yanıtı değerlendirmede FDG PET/BT'yi %91 oranında başarılı bulurken, BT'yi ancak %35 oranında başarılı bulmuştur.

BT ve MR'de boyut üzerinden analiz yapan Solid Tümörlerde Cevap Kriterleri'ne (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - RECIST) alternatif olarak, FDG PET/BT için de metabolik aktivitedeki değişikliğin temel alındığı Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri (*PET Response Criteria in Solid Tumors* - PERCIST) kriterleri geliştirilmiştir. Bununla birlikte, şu an için PERCIST, RECIST kadar yaygın kullanım alanına girmemiştir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

PET/BT ile Yanıt Değerlendirilmesinde Sıklıkla Karşılaşılan Sorunlar

FDG'nin fizyolojik barsak atılım mekanizması küçük lezyonların saptanmasında problem yaratabilmektedir. Özellikle terminal ileumda ve çekumda etkili olmak üzere mukozal, bakteriyel, lenfositik tutulumdan dolayı fizyolojik FDG tutulumu gözlenebilir. Fizyolojik SUV değerleri değişken düzeylerde olabilmektedir ($SUV_{maks}=6-8$) (33). Diğer bir fizyolojik FDG tutulumu ise özellikle diyabetik hastalarda metformin kullanımına bağlı olarak daha çok kolonda izlenir. Metformin kullanımı olmaksızın kolonda izlenen segmental veya diffüz tutulum ise daha çok enfeksiyöz veya enflamatuvar kolit lehinedir (34).

Sonuç

Özellikle ileri kolorektal kanserli hastalarda FDG PET/BT ile tedavi yanıtı değerlendirmesi ve hastalığın prognozu açısından umut verici sonuçlar ortaya konmuştur. Aynı zamanda hasta yönetiminde PET/BT, KT toksisitesinin azaltılmasında, tedavi protokolünün değiştirilmesinde ve etkisiz tedavinin maliyetini düşürmede de faydalı olabilmektedir.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO) GLOBOCAN database. Web sayfası: <https://gco.iarc.fr/>.
2. Aykan NF, Yalçın S, Turhal NS, et al. Epidemiology of colorectal cancer in Turkey: A cross-sectional disease registry study (A Turkish Oncology Group trial). *Turk J Gastroenterol* 2015;26:145-153.
3. Kelloff GJ, Schilsky RL, Alberts DS, et al. Colorectal adenomas: a prototype for the use of surrogate end points in the development of cancer prevention drugs. *Clin Cancer Res* 2004;10:3908-3918.
4. Gollub MJ, Schwartz LH, Akhurst T. Update on colorectal cancer imaging. *Radiol Clin North Am* 2007;45:85-118.
5. Rodriguez-Bigas MA. Surgical resection of primary colon cancer. In: Tanabe KK, Weiser M, Chen W, eds. UpToDate.
6. Jalil O, Claydon L, Arulampalam T. Review of Neoadjuvant Chemotherapy Alone in Locally Advanced Rectal Cancer. *J Gastrointest Cancer* 2015;46:219-236.
7. O'Connor OJ, McDermott S, Slattery J, et al. The Use of PET-CT in the Assessment of Patients with Colorectal Carcinoma. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:846512.
8. Pfannschmidt J, Bischoff M, Muley T, et al. Diagnosis of pulmonary metastases with helical CT: the effect of imaging techniques. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:471-475.
9. Wiering B, Ruers TJ, Krabbe PF, et al. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Ann Surg Oncol* 2007;14:818-826.
10. Kim NK, Baik SH, Min BS, et al. A comparative study of volumetric analysis, histopathologic downstaging, and tumor regression grade in evaluating tumor response in locally advanced rectal cancer following preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:204-210.
11. Clark JW, Grothey A. Systemic chemotherapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: treatment recommendations. In: Goldberg RM, Savarase DM, eds. UpToDate.
12. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, et al. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3873-3880.
13. Li QW, Zheng RL, Ling YH, et al. Prediction of tumor response after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer using (18)fluorine-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography-computed tomography and serum carcinoembryonic antigen: a prospective study. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:1448-1455.
14. Lee MA, Cho SH, Seo AN, et al. Modified 3-Point MRI-Based Tumor Regression Grade Incorporating DWI for Locally Advanced Rectal Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:1247-1255.

15. Herbertson RA, Scarsbrook AF, Lee ST, et al. Established, emerging and future roles of PET/CT in the management of colorectal cancer. *Clin Radiol* 2009;64:225-237.
16. Mittal BR, Senthil R, Kashyap R, et al. 18F-FDG PET-CT in evaluation of postoperative colorectal cancer patients with rising CEA level. *Nucl Med Commun* 2011;32:789-793.
17. Borasio P, Gisabella M, Billé A, et al. Role of surgical resection in colorectal lung metastases: analysis of 137 patients. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:183-190.
18. Pauwels EK, Coumou AW, Kostkiewicz M, et al. [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging in oncology: initial staging and evaluation of cancer therapy. *Med Princ Pract* 2013;22:427-437.
19. Maffione AM, Marzola MC, Capirci C, et al. Value of (18)F-FDG PET for Predicting Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:1261-1268.
20. Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, et al. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2014;113:158-165.
21. Glazer ES, Beaty K, Abdalla EK, et al. Effectiveness of positron emission tomography for predicting chemotherapy response in colorectal cancer liver metastases. *Arch Surg* 2010;145:340-345.
22. Fakih MG, Padmanabhan A. CEA monitoring in colorectal cancer. What you should know. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:579-587.
23. Metser U, You J, McSweeney S, et al. Assessment of tumor recurrence in patients with colorectal cancer and elevated carcinoembryonic antigen level: FDG PET/CT versus contrast-enhanced 64-MDCT of the chest and abdomen. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:766-771.
24. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000;41:1177-1189.
25. Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology* 2004;232:815-822.
26. Schlag PM, Amthauer H, Stroszczyński C, et al. Einfluss der Positronenemissionstomographie auf die chirurgische Therapieplanung beim colorektalen Rezidivtumor [Influence of positron emission tomography on surgical therapy planning in recurrent colorectal cancer]. *Chirurg* 2001;72:995-1002.
27. Guillem JG, Puig-La Calle J Jr, Akhurst T, et al. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum* 2000;43:18-24.
28. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, et al. PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med* 1991;32:1485-1490.
29. Cascini GL, Avallone A, Delrio P, et al. 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med* 2006;47:1241-1248.
30. De Geus-Oei LF, van Laarhoven HWM, Visser EP, et al. Chemotherapy response evaluation with 18F-FDG-PET in patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008;19:348-352.
31. Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, et al. Value of positron emission tomography with [F-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002;20:388-395.
32. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:412-425.
33. Roh SH, Jung SA, Kim SE, et al. The Clinical Meaning of Benign Colon Uptake in (18)F-FDG PET: Comparison with Colonoscopic Findings. *Clin Endosc* 2012;45:145-150.
34. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ, et al. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:235-246.



Prostat Kanserinde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde Ga-68 PSMA PET/BT

Ga-68 PSMA PET/CT in the Evaluation of Treatment Response in Prostate Cancer

© Kübra Nur Toplutaş¹, © Levent Kabasakal¹, © Özgül Ekmekçioğlu²

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Ga-68 prostat spesifik membran antijeni pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PSMA PET/BT), prostat kanserinde metastazların saptanarak hastaların evlenmesi, nükslerin tespiti ve tedavi planlanmasının doğru yapılmasına katkıda bulunan, hastalığın yoğunluğunu ve biyolojik dağılımını gösteren yüksek duyarlılığa sahip moleküler bir görüntüleme yöntemidir. Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi tanı ve tedavi temelli teranostik uygulamalara ön ayak olmakta ve dünya çapında kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Erken tanı-tedavideki tüm gelişmelere rağmen prostat kanseri hastalarının önemli bir kısmının metastatik seyretmesi ve hastalığın yüksek mortalite oranlarına sahip olması sebebiyle tedavi yanıtlarını doğru değerlendirmek, hastalığın seyri açısından çok önemlidir. Güncel kriterler hastalığın biyokimyasal ve anatomik ölçümlerini baz alarak tedavi yanıtını değerlendirmekte olup bu kriterler, aslında biyolojik davranışı heterojen olan prostat kanserinin gidişatını belirlemede yetersiz kalmaktadırlar. Ga-68 PSMA PET/BT özellikle kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını değerlendirmede büyük bir potansiyele sahip olup, mevcut biyolojik parametrelerinin standardizasyonuna ve multidisipliner- çok merkezli bilimsel çalışmalara gereksinim vardır. Bu derlemede güncel literatür ve deneyimlerimiz ışığında klinik pratiğe katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, PSMA, Ga-68 PSMA-PET/BT, tedavi cevabı

Abstract

Ga-68 prostate specific membrane antigens positron emission tomography/computerized tomography (PSMA PET/CT) imaging has shown outstanding results in the staging and restaging of prostate cancer and has taken its place in guidelines. However, the value in the assessment of treatment response has not yet been determined. The criteria by "Prostate cancer clinical trial working group" has been used to evaluate the treatment response of prostate cancer. However, the results of clinical trials based on these criteria are likely to be unreliable. Furthermore, the data we have are very limited and do not seem to be comparable due to both the treatments applied and the biological status of the disease. There is also a debate on clinical progression under treatment. The importance of timing for post-treatment scan and findings in treatment response should be defined with standardization and more studies are needed to determine the place of Ga-68 PSMA PET/CT in the evaluation of treatment response.

Keywords: Prostate cancer, PSMA, Ga-68 PSMA-PET/CT, therapy response

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Levent Kabasakal, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: kabasakal@tsnm.org **ORCID ID:** orcid.org/xxxxxxx

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Küçük molekülü prostat spesifik membran antijen (PSMA) inhibitörlerinin radyonüklitlerle işaretlenmesiyle yapılan tanı ve tedavi uygulamaları [tera(g)nostik] son 10 yıl içerisinde olağanüstü bir hızla yaygınlaşmış, özellikle Ga-68 ve daha az olarak da F-18 ile işaretlenmiş pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) veya PET/manyetik rezonans (MR) görüntülemesi, prostat kanserinin hem biyolojisini hem de kliniğini anlamamızda devrimsel sonuçlar oluşturmuştur (1). Ga-68 PET/BT görüntülemesi prostat kanseri ile ilgili disiplinlerde özellikle ürologlar tarafından hızla benimsenmiş ve hem evrelemede hem de biyokimyasal nüks oluşan hastalarda yapılan yeniden-evreleme uygulamaları beklenmedik bir hızla kılavuzlara girmiştir (2). Bunun temel nedeni Ga-68 PSMA PET/BT'nin çok sayıdaki hastanın belirlenen tedavi planlarında önemli değişiklik oluşturması hastalara daha etkili ve uygun tedavilerin uygulanmasını sağlamasıdır. Ancak, tedavi cevabının belirlenmesinde durum aynı değildir. Bu konuda halen tartışmalar devam etmektedir ve tedavi cevabı uygulamasının nasıl yapılabileceği belirlenememiştir. Bunun temel nedeni, daha önceden hiç olmadığı kadar hastaların klinik durumunun görülebilir hale gelmesi ve Ga-68 PSMA PET/BT ile görülebilir kılınan klinik durumun daha önceden rutin olarak uygulanan ölçüm yöntemleriyle [BT, MR, prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi, kemik sintigrafisi gibi] uyumsuzluk göstermesidir. Bu durum özellikle medikal onkologlarda ve klinik araştırma yapan ilaç endüstrisinde önemli kafa karışıklığına neden olmuştur. Ancak, klinik araştırmaların en azından bir kısmında Ga-68 PSMA PET/BT uygulamalarının yavaş da olsa bir ölçüm yöntemi olarak kullanılmaya başladığını görmekteyiz.

Ga-68 PSMA PET/BT bir metabolik görüntüleme yöntemi değildir. Bu nedenle tümör metabolizmasını göstermez. Ga-68 PSMA bir moleküler görüntüleme yöntemidir. Elde edilen görüntüler PSMA ifadesinin (ekspresyonunun) dağılım ve yoğunluğunun görüntülemesidir. PSMA ifadesini belirleyen temel durum tümör biyolojisi ile ilişkilidir. PSMA ifadesi ile tümör biyolojisi ilişkisi konusunda elimizde kısmi denilebilecek bilgiler mevcuttur. Ancak, prostat kanserinin biyolojik davranışı hastalığın seyri sırasında sürekli değişikliğe uğramaktadır. Tek başına prostat kanserinde PSMA ifadesi çok kaba bir tanımlamadır. PSMA ifadesinin hastalığın hangi evresinde nasıl olduğu, hastalığın seyri sırasında nasıl değiştiği ve kullanılan ilaçların PSMA ifadesi ve tümörün kendisinde ne gibi değişiklikler oluşturduğunun bilinmesi gerekir. Ayrıca

hastalığın biyolojik davranışının ve biyolojik özelliklerinin metastatik hastalıkta topyekün aynı olmadığı ve aynı hastada farklı metastatik lezyonların farklı biyolojik özellikler gösterebildiği unutulmamalıdır. Bu alanda alınması gereken çok yol olduğu, özellikle moleküler biyoloji alanında daha fazla bilgiye ihtiyaç olduğu açıktır.

Prostat Kanserinde Tedavi Cevabının Belirlenmesi

Özellikle medikal onkolojide kullanılan ilaçların etkinliğinin bilinmesi gerekir. İlaçlar hastalara etkin ise kullanılması ve değil ise boş yere kullanılmaması gerekir. Bu nedenle çeşitli ölçüm yöntemlerine gereksinim vardır. İlaçların etkinliğinin de bu ölçüm yöntemlerine göre tanımlanması gerekir. Klinik araştırmalarla belirlenen ilaç etkinliği, hastalığın, hastalıksız sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin tanımlanması gerekir. Üstelik bu sonlanım noktalarının belirlenebilmesi için hasta seçim kriterleri belirlenirken de benzer ölçüm yöntemlerine gereksinim vardır. Böylece bu ölçümlere göre başlangıç ve sonlanım noktaları değerlendirilip hastalığın durumu belirlenebilir. Diğer taraftan, ölçüm yöntemlerinin neler olduğunun ve ölçüm kriterlerinin neler olduğunun da belirlenmesine gereksinim vardır. Başlangıçta Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği yöntemler kullanılırken, ölçüm yöntemlerindeki teknolojik gelişmeye bağlı olarak 2000 yılında Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* - RECIST) daha sonra da daha da geliştirilerek 2009 yılında RECIST 1.1 kılavuzu ve florodeoksiglukoz (FDG) PET/BT ilave edilerek Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri (*PET Response Criteria in Solid Tumors* - PERCIST) yayımlanmıştır (3,4). Bu kriterler neredeyse tüm onkolojik klinik araştırmalarda çok yaygın olarak kullanılmış ve standart bir klinik ölçüm yöntemi haline gelmiştir. Bugün ilaçların kullanım yöntemleri ve süreleri bu ölçümlere göre yapılmaktadır. Eğer bu kılavuza daha yakından bakılırsa kemik lezyonları ölçümlenemez lezyonlar olarak değerlendirilmekte, FDG PET/BT ve BT görüntülemelerinin de kemik lezyonlarının ölçümüne katkıda bulunmadığını söylemektedir. Oysa prostat kanserinin klinik seyri sırasında sıklıkla gelişen kemik metastazları hastalığın seyrini belirleyen en önemli bulgulardan bir tanesidir. Eğer kemik lezyonlarının ölçümü yapılamıyor ise prostat kanserinin seyrinin ölçümü nasıl yapılabilir? Üstelik FDG PET/BT'nin yeri prostat kanserinde çok sınırlıdır. Bu nedenle PERCIST kriterleri de uygulanabilir gözükmemektedir. RECIST kriterlerinin prostat kanseri için yetersiz olması nedeniyle 2008 yılında Prostat Kanseri Klinik

Araştırma Çalışma Grubu (*Prostate Cancer Clinical Trial Working Group - PCWG*) 1999 yılında yayımladığı PCWG1 kılavuzunu güncelleyerek yayımlamış ve 2016 yılında PCWG3 yeniden güncellenerek yayımlanmıştır (5,6). PCWG2’de özellikle görüntüleme yöntemlerinde belirlenen kriterlerde PCWG3 kılavuzunda önemli değişikliğe gidilmemiştir. Günümüzde prostat kanserinin seyrinin ölçülmesinde halen PCWG3 kriterleri tüm klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. PCWG3 kılavuzunda PSA gibi tümör belirteçleri, hastada değişim gösteren klinik bulgular (örneğin ağrı) yanında prostat yatağı için endorektal MR görüntülemesi, lenf nodu ölçümü için BT veya MR, akciğer için BT ve kemik metastazlarının ölçümü için ise kemik sintigrafisi kullanılması önerilmektedir. Progresyon ölçümü için PSA düzeyi ve klinik değişimin yanında anatomik görüntülemelerde boyutsal değişim veya boyuta bağlı yeni gelişmiş lezyon (örneğin 1 cm’den küçük lenf nodları yeni gelişse bile patolojik kabul edilmemektedir) ve kemik sintigrafisinde yeni gelişmiş en az 2 lezyonun varlığının olması gereklidir. Günümüzdeki prostat kanseri klinik araştırmalarında hastalısız sağkalım ve progresyonsuz sağkalım bu ölçümlerle bakılarak hesaplanmaktadır. Oysa biz Ga-68 PSMA PET/BT görüntülerini değerlendiren nükleer tıp hekimleri olarak, bu klinik araştırmalarda elde edilen tek güvenilir verinin genel sağkalım verisi olduğunu, çünkü bu ölçümün de hiçbir görüntülemeye bakmaksızın yapıldığı için güvenilir olduğunu biliyoruz. Diğer verilerin ise güvenilmez olduğunu ve hastalığın klinik durumunun ne anatomik görüntülemeyle ne de kemik sintigrafisi ile doğru ölçülemediğini biliyoruz. Son 10 yıl içinde Ga-68 PSMA PET/BT’nin lenf nodu evrelemesinde boyuta bağlı kalmaksızın BT ve MR’den çok daha sensitif ve spesifik olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yayımlanmıştır (7). Kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında ise durum çok daha vahimdir. Kemik sintigrafisi bir metabolik görüntüleme yöntemidir ve hastalığa spesifik değildir. Metabolik düzelme ise kemik içerisinde aylar sürebilir. Ayrıca osteolitik lezyonlar kemik sintigrafisinde görülemeyebilirler. Görülen lezyonların da diğer görüntüleme yöntemleri veya biyopsi ile doğrulanması gerekir. Son 10 yılda yapılan çok sayıda çalışmada Ga-68 PSMA PET/BT’nin kemik sintigrafisine göre çok daha sensitif ve spesifik olduğunu ortaya koymuştur. Bu verilere göre aslında prostat kanserinde hastalığın klinik durumu ölçülememektedir. Bu nedenle başka görüntüleme yöntemlerine gereksinim vardır. Peki, Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri prostat kanserinin klinik durumunu ölçebilir mi? Elimizdeki veriler bugün bunun henüz tam olarak yapamayacağını göstermektedir. Bunu

değerlendirebilmek için hastalığın biyolojik evresi, bu evrelere göre PSMA ifadesindeki değişimler ve hastalığın evresine göre kullanılan ilaçların PSMA ifadesi üzerine etkisi ve çok az sayıdaki hastayla yapılmış az sayıdaki çalışmaların sonuçlarına bakmak gerekir.

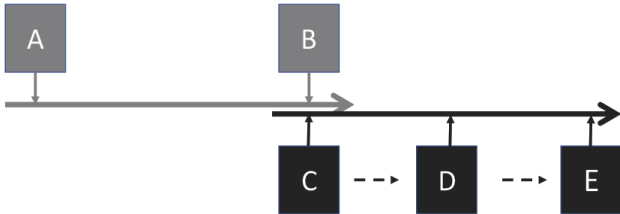
Prostat Kanseri

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser tipidir ve kansere bağlı ölümlerin 2. sıradaki sebebidir. Prostat kanseri tedavisinde 1941 yılında kastrasyonun etkisini bulan ve bu buluşuyla 1966 yılında Nobel ödülünü alan Charles Huggins devrim yaratmıştır (8). Kastrasyon prostat kanserinin tedavisinde uzun yıllar tek tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır. Ancak hastalık bir süre sonra kastrasyona dirençli hale gelip kastrasyon altındayken progresyon göstermektedir. Kastrasyona dirençli hale gelen hastalar için kısa süre içerisinde ölüm kaçınılmaz olmaktadır. 2000’li yılların ilk yarısına kadar hormon dirençli hastalık için herhangi bir ilave tedavi yöntemi bulunmaz iken son 15 yıl içerisinde hastaların yaşam süresini uzatan çok sayıda yeni ilaç bulunmuş olup halen başarıyla kullanılmaktadır (9). Prostat kanserinin klinik seyri özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda başlangıçta kastrasyona duyarlıyken, yaklaşık 2 yıl içerisinde kastrasyona duyarsız hale gelmekte ve halen çok sayıdaki tedavi çeşitliliğine rağmen hastalar yaklaşık 2 yıl içerisinde kaybedilmektedir. Prostat kanserinin kastrasyona duyarlı ve dirençli olması tümör biyolojisindeki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Çeşitli çalışmalar androjen reseptör ifadesi bulunması ve tedavi sırasında ortaya çıkan mutasyonlar ve androjen reseptör ifadesinin artmasına bağlı olduğu yönünde bulgular göstermiştir. Prognostik açıdan tümörün biyolojik davranışının değişmesinin yanında, tümörün başlangıç biyolojik özelliklerinin de önemli prognostik değeri vardır prostat kanserinin biyolojik özellikleri Gleason skorlamasına göre sınıflandırılır. Gleason skoru yüksek olan hastaların prognozunun düşük olanlara göre çok daha kötü olduğu bilinmektedir. Bunların yanında hastalığın klinik durumu da yani lokalize hastalık, oligometastatik hastalık, polimetastatik hastalık ve *de novo* metastatik hastalık gibi klinik durumlar da hastalığın prognozu açısından önemli bulgulardır. Her bir klinik durum için tedavide kullanılacak olan yöntemler ayrıdır. Bu nedenle PCWG3 hastalığın klinik durumunu açıklayan genel bir tanımlama yapmıştır (Şekil 1). Peki, her bir klinik durum için prostat kanserindeki PSMA ifadesi nasıl bir değişim göstermektedir? Tedavi yanıtının belirlenebilmesi için bu veriye ihtiyacımız vardır.

Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA)

1960'lı yılların ortasında N-asetil-aspartil-glutamat (NAAG) enzimi sinir sisteminde yaygın biçimde varlığı tespit edilen bir dipeptittir. Daha sonra bu enzim aksonlarda ve presinaptik veziküllerde de tespit edilmiştir (10). Çeşitli psikotik hastalıklarda bu enzimin yoğunluğunun yüksek olması nedeniyle tedavide kullanmak için bu enzimi inhibe eden moleküller geliştirilmiş ancak hiçbir inhibitör molekül klinik kullanıma girememiştir. 1990'lı yılların sonunda enzimin peptid yapısının belirlenmesiyle bu enzimin daha önce PSMA olarak adlandırılan glutamat karboksi peptidaz II ile aynı olduğu ortaya çıkmıştır. 2000'li yılların sonunda da bu inhibitör moleküllerin PSMA enzimini hedefleyebileceği düşünülerek çeşitli radyofarmasötikler geliştirilmiştir (11). Ga-68 PSMA dediğimiz küçük molekül esasında PSMA enzimine bağlanan bir inhibitördür.

PSMA normal olarak çok sayıda organ ve dokuda bulunmaktadır (12). En çok merkezi ve periferik sinir sistemi, lakrimal bezler, tükürük bezleri, böbrekler ve bağırsakların proksimal kısımlarında bulunur. Bunun yanında, prostat kanseri dışında çok sayıda tümörde de bulunabilmektedir. Erken dönemde yapılan çalışmalar prostat dışı tümörlerde PSMA ifadesinin tümör hücrelerinde değil neovaskülarizasyon alanlarında olduğunu düşündürmektedir. PSMA normal prostat dokusunda düşük yoğunlukta bulunurken prostat kanserinde çok yüksek yoğunlukta bulunmaktadır (13). Üstelik prostat kanserinin lenf nodu ve kemik metastazlarında daha da yoğun olarak bulunmaktadır. PSMA ifadesi prostat kanserinin Gleason skorlamasına bağlı olarak da değişim göstermektedir. Yüksek Gleason skorlu prostat kanserinde çok yüksek yoğunlukta bulunurken düşük Gleason skorlu prostat



Şekil 1. PCWG3 kılavuzunda tanımlanan prostat kanserinin klinik durumu. Her bir klinik durum için farklı tedavi seçenekleri tanımlanmış ve klinik araştırmaların bu klinik durumların tanımına göre planlanması istenmiştir. A: Lokalize kanser, B: Hormon duyarlı metastatik kanser, C: Hormon dirençli metastatik kanser, C:1. Basamak tedavi, D: 2. Basamak tedavi, E: 3. Basamak tedavi

PCWG: Prostat Kanseri Klinik Araştırma Çalışma Grubu

kanserlerinde daha düşük yoğunlukta bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar PSMA ifadesi yoğunluğu ile prognoz ve yaşam süresi arasında Gleason skorlamasından bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiştir (14). PSMA ifadesi hastalığın biyolojik davranışını gösteren önemli bir biyolojik özelliktir. Daha da önemlisi immünohistokimyasal çalışmalarla Ga-68 PSMA PET/BT'den elde edilen yarısayısal parametreler (Standardize edilmiş tutulum değeri - SUV) ile PSMA ifadesi arasında kuvvetli ilişki olduğunu göstermektedir (15). Ancak, Gleason skorlaması ve PSMA ifadesi arasındaki ilişki prostat kanserinin hormon duyarlı evreye geçtiğinde önemi kalmamakta ve Gleason skorlaması ne olursa olsun bu evredeki prostat kanserinde PSMA çok yoğun bulunmaktadır.

Hormon Duyarlı Hastalıkta Androjen Blokajının (ADT) PSMA İfadesi Üzerine Etkisi

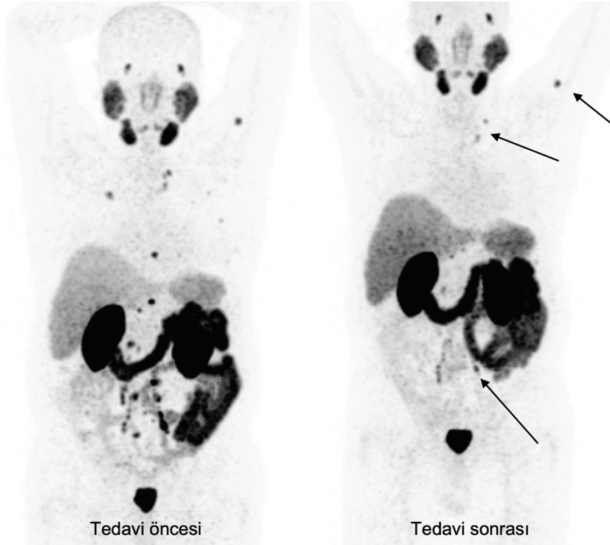
Her ne kadar son yıllarda kastrasyon duyarlı metastatik prostat kanserinde erken dönemde kemoterapi ve diğer abirateron asetat ve enzalutamid gibi 3. kuşak tedavi ilaçları kullanılmaya başlansa da erken dönemde ADT'nin etkinliği tartışmasızdır. Bu nedenle ADT tedavisinin PSMA ifadesi üzerindeki etkisinin bilinmesi gerekir. Üstelik bunun bir zaman süreci üzerindeki sonuçlarının bilinmesi tedavi cevabının değerlendirilmesinde Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinin zamanlamasının belirlenmesi için gereklidir. Yapılan çok az sayıda çalışmada ortaya çıkan sonuçlar tutarlı gözükmemektedir. Yapılan erken dönem çalışmalar ADT'nin PSMA ifadesini artırdığına yönelik bulgular göstermişken sonradan yapılan kimi çalışmalar da bunun böyle olmadığını göstermiştir (16,17,18). PSMA ifadesindeki değişim ADT kullanımının süresine de bağlı olarak değişim göstermektedir (19). İlk birkaç hafta içerisinde PSMA yoğunluğunda artış görülürken 4. haftada azalım göstermektedir. Bu nedenle erken dönemde yapılan Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde alevlenme (flare) görülebileceği ve yanlış olarak progresyon şeklinde değerlendirilebileceği düşünülmüştür. ADT tedavisinin daha da uzun kullanım sürelerinde PSMA ifadesi ve tümör boyutunda azalma gözlenmektedir. Ancak, bu azalmanın ADT tedavisinin apoptotik etkisiyle mi yoksa PSMA yoğunluğunun veya PSMA ifadesinin tamamen ortadan kalkmasıyla mı olduğu belirsizdir. Daha da önemlisi PSMA yoğunluğundaki değişiklikler PSA düzeyi ve diğer görüntüleme sonuçlarıyla uyum göstermemektedir (Şekil 2).

Hormon Dirençli Prostat Kanserinde Kemoterapi ve Androjen Blokajının (ADT) PSMA İfadesine Etkisi

Hormon dirençli prostat kanseri çalışmalarında da hormona duyarlı hastalarda yapılan çalışmalarla aşağı yukarı benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır. Özellikle enzatulamit tedavisinin PSMA ifadesini artırdığını ve hatta Lu-177 PSMA tedavisinde birlikte kullanımının tutulumu (uptake) artırdığını ve tedavinin daha etkin olabileceğini düşündüren bulgular olmakla beraber bunun aksini gösteren çalışmalar da vardır (20,21). Dosetaksel gibi kemoterapötikler ise PSMA ifadesini azaltmaktadır (22). Ama bu durumun sitotoksik etkiyle tümörün küçülmesine mi yoksa PSMA ifadesinin azalmasına mı bağlı olduğu belli değildir.

Ga-68 PSMA PET/BT Bulgularının Klinik Durum ile Uyumsuzluğu

Yapılan kimi retrospektif çalışmalarda Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri ve bu görüntülerden çıkarılan SUV değerleri, tümör hacmi ve tümör yükü gibi parametrelerin



Şekil 2. Altmış dokuz yaşında, metastatik hormon duyarlı prostat kanseri: Gleason skoru: 3+4=7, PSA: 6.61 ng/mL, HT+dosetaksel+abirateron asetat, tedavi sonrası PSA: 0,15 ng/mL, Ga-68 PSMA PET/BT'de kemik lezyonlarının büyük kısmı kaybolmuş, ancak birkaç tanesi hala düşük yoğunlukta PSMA ifadesi gösteriyor. Bu gerileme olarak değerlendirilip tedaviye devam mı edilmeli, yoksa farklı biyolojik özellikte metastatik lezyonlar var diyerek tedavi planı değiştirilmeli mi? Bu durum henüz açık değildir

PSA: Prostat spesifik antijen, PSMA: Prostat spesifik membran antijeni, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

tedavi cevabı değerlendirilmesinde kullanılabileceği ve tümör yükü ve tümör hacmindeki değişimlerin hastalığın klinik durumu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (23). Ancak yapılan çalışmalar Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinin zamanlaması hakkında tutarlı bir veri vermemektedir. Üstelik bu çalışmalarda kullanılan tedavi yöntemleri de tutarlılık göstermemektedir. Örneğin ADT tedavisinden sonra 4. haftadan itibaren PSMA yoğunluğunda azalma izlenirken radyoterapiden sonra en erken 4. aydan sonra PSMA yoğunluğunda azalma izlenmektedir. Bunların dışında Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesinde tedavi öncesi görülen lezyonlar kaybolurken tedavi sonrası yeni lezyonların ortaya çıktığı gözlenmektedir (24). Bu durumun klinik değerlendirilmesinin progresyon olup olmadığı belli değildir. Var olan lezyonların ortadan kalkmasına rağmen tedavi altında PSA düzeyinden bağımsız olarak yeni lezyonların ortaya çıkması, bu lezyonların biyolojik özelliklerinin farklı olduğunu tartışmasız olarak ortaya koymaktadır. Ancak, bu durumun klinik yansımalarının ne olduğu belirsizdir. Bu hastalarda nasıl bir tedavi değişikliği yapılması gerektiği bilinmemektedir.

Sonuç olarak prostat kanserinin tedavi cevabı değerlendirilmesi için kullanılan PCWG3 kriterleri sağlıklı bir değerlendirme için yetersizdir. Bu kriterlere bağlı olarak yapılan klinik araştırma sonuçlarının güvenilir olma olasılığı vardır. Başka değerlendirme kriterlerine gereksinim olduğu açıktır. Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemesi prostat kanserinin evrelemesinde ve yeniden evrelemesinde olağanüstü sonuçlar vermiş ve kılavuzlarda yerini almıştır. Ancak, tedavi cevabının değerlendirilmesindeki değeri henüz belli olmamıştır. Kullanılan ilaçlar ve hastalığın biyolojik evresine göre farklı sonuçlar alınabilmektedir. Tedavi sonrası uygulama zamanı ve Ga-68 PSMA PET/BT bulgularının tedavi cevabındaki önemi henüz tanımlanmamıştır. Elimizdeki veriler çok sınırlıdır ve gerek uygulanan tedaviler gerekse hastalığın biyolojik durumu nedeniyle karşılaştırılabilir gözükmemektedir. Ga-68 PSMA PET/BT'nin tedavi cevabının değerlendirilmesindeki yerinin belirlenebilmesi için standardizasyonun sağlanması ve daha çok temel bilim çalışmasına gereksinim vardır. Çok yakın zamanda Fanti ve ark. (25) standardizasyon ve değerlendirme için bir yöntem önerisi yayımlamıştır. Bu önerinin uygulama sonuçlarını ve tartışmalarını beklemek gerekir.

Kaynaklar

1. Bagguley D, Ong S, Buteau J, et al. Role of PSMA PET/CT imaging in the diagnosis, staging and restaging of prostate cancer. *Future Oncol* 2021;17:2225-2241.

2. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2020;77:403-417.
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
4. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):122S-150S.
5. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-1159.
6. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402-1418.
7. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020;395:1208-1216.
8. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol* 2002;168:9-12.
9. Sathianathan NJ, Koschel S, Thangasamy IA, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* 2020;77:365-372.
10. Neale JH, Yamamoto T. N-acetylaspartylglutamate (NAAG) and glutamate carboxypeptidase II: An abundant peptide neurotransmitter-enzyme system with multiple clinical applications. *Prog Neurobiol* 2020;184:101722.
11. Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, et al. 68Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J Med Chem* 2010;53:5333-5341.
12. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* 1997;3:81-85.
13. Wright GL Jr, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1995;1:18-28.
14. Hupe MC, Philippi C, Roth D, et al. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) on Biopsies Is an Independent Risk Stratifier of Prostate Cancer Patients at Time of Initial Diagnosis. *Front Oncol* 2018;8:623.
15. Demirci E, Kabasakal L, Şahin OE, et al. Can SUVmax values of Ga-68-PSMA PET/CT scan predict the clinically significant prostate cancer? *Nucl Med Commun* 2019;40:86-91.
16. Hope TA, Truillet C, Ehman EC, et al. 68Ga-PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience. *J Nucl Med* 2017;58:81-84.
17. Liu T, Wu LY, Fulton MD, Johnson JM, Berkman CE. Prolonged androgen deprivation leads to downregulation of androgen receptor and prostate-specific membrane antigen in prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2012;41:2087-2092.
18. Onal C, Guler OC, Torun N, Reyhan M, Yapar AF. The effect of androgen deprivation therapy on 68Ga-PSMA tracer uptake in non-metastatic prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:632-641.
19. Aggarwal R, Wei X, Kim W, et al. Heterogeneous Flare in Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Tracer Uptake with Initiation of Androgen Pathway Blockade in Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2018;1:78-82.
20. Lückerrath K, Wei L, Fendler WP, et al. Preclinical evaluation of PSMA expression in response to androgen receptor blockade for theranostics in prostate cancer. *EJNMMI Res* 2018;8:96.
21. Murga JD, Moorji SM, Han AQ, Magargal WW, DiPippo VA, Olson WC. Synergistic co-targeting of prostate-specific membrane antigen and androgen receptor in prostate cancer. *Prostate* 2015;75:242-254.
22. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, et al. Preliminary results on response assessment using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:602-612.
23. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT-derived metabolic parameters for determination of whole-body tumor burden and treatment response in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1862-1872.
24. Afshar-Oromieh A, Debus N, Uhrig M, et al. Impact of long-term androgen deprivation therapy on PSMA ligand PET/CT in patients with castration-sensitive prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:2045-2054.
25. Fanti S, Hadaschik B, Herrmann K. Proposal for Systemic-Therapy Response-Assessment Criteria at the Time of PSMA PET/CT Imaging: The PSMA PET Progression Criteria. *J Nucl Med* 2020;61:678-682.