



Pediyatrik Kanserlerde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT

PET/CT in Evaluation of Treatment Response in Pediatric Cancers

© Nedim Cüneyt Murat Güldaldı

Ankara Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Eęitim Klinięi, Ankara, Türkiye

Öz

Çocukluk çağında en sık görülen malignitelerden nöroblastoma, lenfoproliferatif maligniteler, kemik ve yumuşak doku sarkomlarında F-18 florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografinin özellikle tedavi takibindeki rolü ve erişkin maligniteleri ile farklılıkları değerlendirilmiştir. Bu derlemede pediyatrik 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/BT, çocuk, pediyatrik, 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/BT) 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/BT'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/BT görüntülemenin optimum zamanda yapılması, hastanın tedavisini aksatmayacak şekilde organize edilmesi ve, klinisyen ile yakın temas içerisinde bulunularak 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 pediyatrik beyin tümörlerinde PET/BT'nin uygulama ve tedavi takibindeki yerini bu derlemeye dahil etmedik.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Nedim Cüneyt Murat Güldaldı, Ankara Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Eęitim Klinięi, Ankara, Türkiye

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

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

1. Nöroblastoma

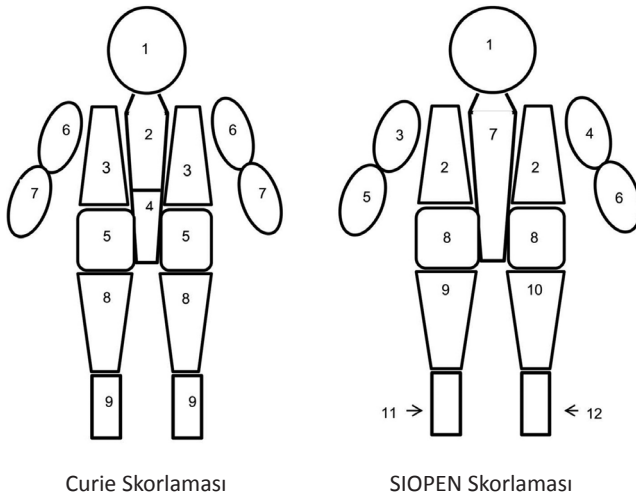
Nöroblastomlar, çocukluk çağı maligniteleri içerisinde %7'lik grubu oluşturur ve pediatrik yaş grubunda ekstrakraniyal solid tümörler içerisinde en sık görülenidir. Çocuklarda tüm kanser sebepli ölümlerin %15 kadarından sorumlu olduğu bilinmektedir. Adrenal medulla öncelikli olmak üzere nöral katlantının 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 oluşturmuştur. 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 florodeoksiglikoz (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 SIOOPEN 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 metazlarda >%50 azalma, kemik lezyon sayısında >%50 azalma, 1'in üzerinde kemik iliği tutulum yeri olmaması
Miks cevap	Yeni lezyon yok, primer veya metatik 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



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

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 lenfatiklerinde, 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 peptidleri ile yapılan PET/BT çalışmaları ile STSR-2, STSR-3, STSR-5 alt gruplarına ait sentezlenen peptidler kullanılabilen 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 görülememiştir. 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

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 kullanılabilirliği 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	Tutululum ≤ mediasten aktivitesi
Skor 3	Tutululum > mediasten ≤ karaciğer aktivitesi
Skor 4	Tutululumda karaciğere göre orta derecede artış
Skor 5	Tutululumda 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 yanıtızlık 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 gözükmeleri 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 manifieste 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 dokusunu 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 gözükmektedir. Bu aşamada tetkikten 24 saat önce yağdan zengin, karbonhidrattan fakir diyet uygulaması ile kahverengi yağ dokusuna olan substrat tercihinin değiştirilmesi 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.

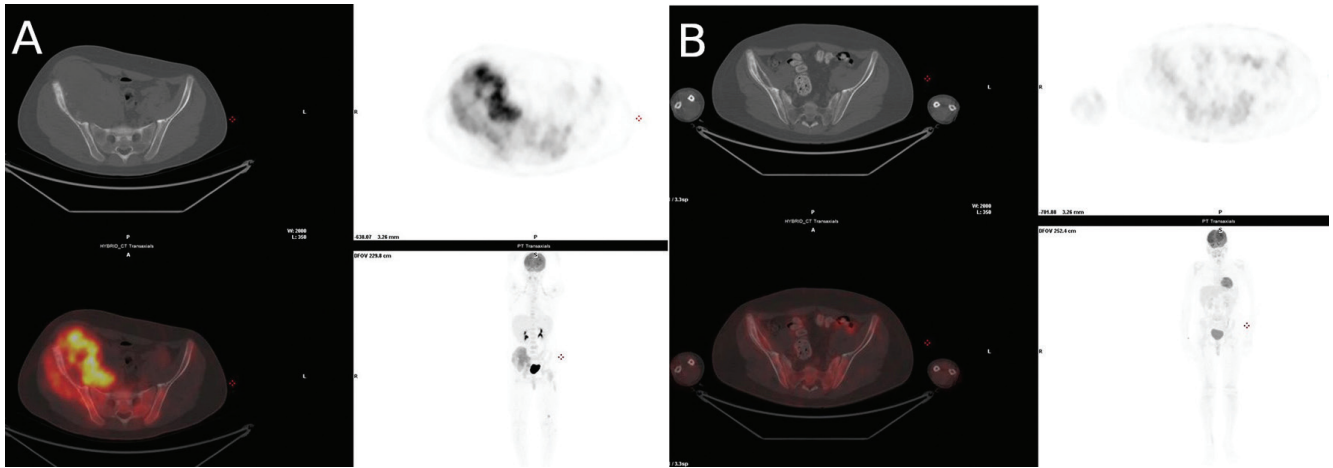
3. Pediatrik Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları

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 hastalısız 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

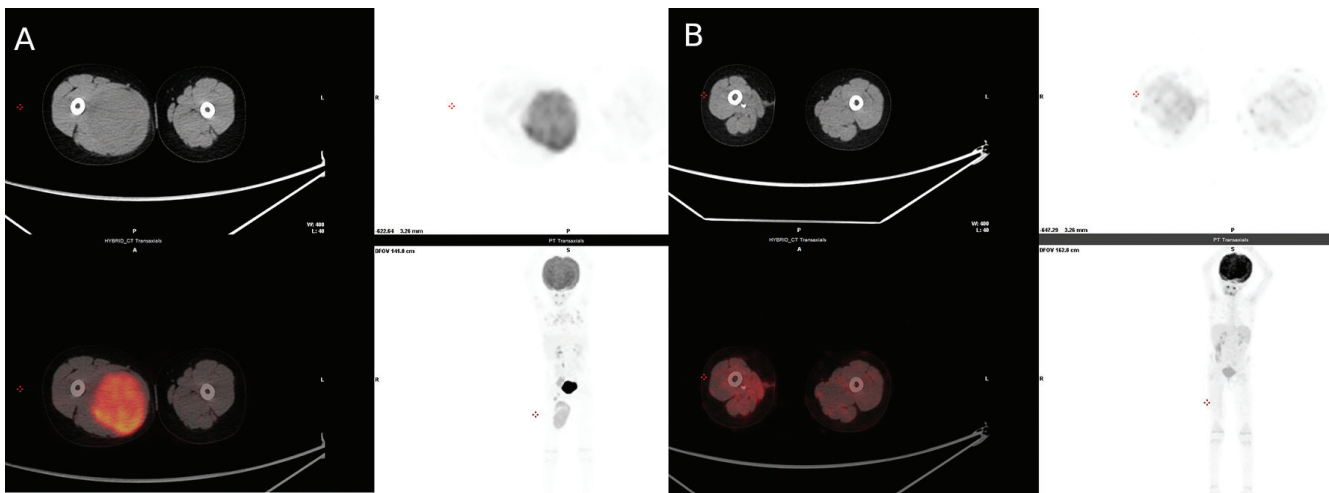


Şekil 2. On dört yaşında erkek hasta. A. Tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde; sağ hemipelvisi tutan Ewing sarkom için yapılan PET/BT tetkikinde sağ iliak kanat ve iskiuma uzanan yumuşak doku komponentli hipermetabolik kitle. Ayrıca sol femur başı asetabüler bölge, sol femur distali, sol uyluk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

Pediatrik 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 yapılabilmelidir. 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 güvenirliliği 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, Bilaska 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.