



F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu: Tedavi Yanıtının Belirlenmesi

F-18 FDG PET/CT Practice Guideline in Oncology: Assessment of Treatment Response

1 Tamer Atasever¹, 2 Emre Demirci², 3 Çiğdem Soydal³, 4 Zeynep Burak⁴, 5 Gülin Uçmak⁵, 6 Murat Fani Bozkurt⁶, 7 İlknur Ak Sivriöz⁷

¹Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁶Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁷Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Tedavi yanıtının objektif olarak değerlendirilebilmesi onkoloji pratiğindeki en önemli parametrelerden biridir ve F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) bu endikasyonla yaygın olarak kullanılmaktadır. Metastatik hastalarda tüm lezyonların tek seansta hızlı bir şekilde değerlendirilebilmesine imkan vermesi, rezidüel kitlelerdeki canlılığın ortaya konabilmesi, boyut ölçümü ile limitli olmaması, kantitasyon yapılabilmesi ve okuyucular arası değerlendirme varyasyonlarının düşük olması gibi avantajları nedeniyle FDG PET/BT'nin tedavi yanıtı değerlendirilmesi için kullanımı her geçen yıl artmaktadır. Görüntülerin değerlendirilmesi ve yorumlamasındaki gerek standardizasyon gerekse farklı tümör ve bulguların yorumlanmasına kılavuz olması amacıyla birçok değerlendirme kriteri öne sürülmüştür. Bu kılavuz, temel olarak Nükleer Tıp hekimlerine çeşitli endikasyonlarda ve farklı tedavilere yanıtı değerlendirme amacıyla yapılan FDG PET/BT'nin yorumlanmasına ve raporlamada mümkün olduğunca standardizasyon sağlanmasına yardımcı olmayı hedeflemektedir.

Anahtar Kelimeler: FDG PET/BT, tedavi yanıtı, RECIST, PERCIST

Abstract

Assessing response to treatment is an important parameter in oncology practice and there is a growing body of evidence for use of F-18 fludeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) to evaluate response during or after the treatment. The use of FDG PET/CT for this indication is increasing due to its advantages such as enabling rapid evaluation of all lesions and body parts in a single session, assessing viability in residual masses, not being limited to size measurements and low inter-observer variability. Many evaluation criteria have been proposed for standardization and interpretation of PET/CT findings. This guideline aims to provide a brief overview of proposed criteria and assist Nuclear Medicine Physicians in interpreting FDG PET/CT findings for the evaluation of the response.

Keywords: FDG PET/CT, response assessment, RECIST, PERCIST

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Tamer Atasever, Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: tameratasever@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1524-2163

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Tümör tedavi yanıtını radyolojik olarak değerlendirmek amacı ile çeşitli kriterler son 50 yılda geliştirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kriterleri 1979 yılında yayınlanmıştır. Daha sonra, kriterler basitleştirilerek "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors" (RECIST 1.0) 2000 yılında ve tekrar düzenlenerek 2009 yılında RECIST 1.1 olarak yayınlanmıştır (1). Tümöral lezyonların anatomik boyutunun değerlendirildiği bu kriterlerde temel olarak lezyonların tedavi öncesi boyutları toplanır. WHO kriterinde hedef lezyonların iki boyutu kullanırken RECIST'de sadeleştirilerek tek boyutu kullanılmaktadır. Tedavi öncesi ve sonrası lezyonların boyut artışı veya azalışı belirlenerek yanıt daha objektif olarak değerlendirilir. Bu kriterler pek çok klinik çalışmada tümör tedavi yanıtı değerlendirmesinde kullanılmış ve sağkalım ile ilişkisi ortaya konulmuştur.

Amaç

Bu uygulama rehberinin amacı Nükleer Tıp hekimlerine farklı tedavilere yanıtı değerlendirme amacıyla yapılan florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) uygulamaları sırasında görüntüleme işlemi, görüntü değerlendirmesi ve bulguların raporlanması aşamalarında yol göstermek ve raporlamada mümkün olduğunca standardizasyon sağlanmasına yardımcı olmaktır. Kılavuz kapsamında uluslararası tedavi yanıtı değerlendirme kriterleri pratik yaklaşımlar göz önünde bulundurularak özetlenmektedir. İmmünoterapi ve radyoterapi yanıtı değerlendirmesi ile lenfoma, kemik metastazları gibi farklı yaklaşımların gerektiği durumlarda kılavuz kapsamında tartışılmakta, sık görülen tuzaklar ve özellikli konularda farklı yaklaşımlar da anlatılmaktadır.

Günlük klinik pratikte ve çok merkezli çalışmalarda, çalışmalar sıklıkla farklı cihazlar tarafından yapılmaktadır. Doğru görsel karşılaştırma yapılabilmesi ve tekrarlanabilirliği yüksek standardize uptake değerlerinin (SUV) elde edilebilmesi için bu cihazların kalite kontrol, çekim süreleri, rekonstrüksiyon parametrelerinin kılavuzlar kapsamında yapılması büyük önem arz etmektedir. Uygulama ile ilgili yönergeler bu sayıda yayımlanan "F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu: Onkolojik PET/BT" bölümünde detaylı olarak ele alınmaktadır.

WHO, RECIST, EORTC ve PERCIST kriterlerine genel bakış

Çeşitli gruplar tarafından oluşturulmuş genelde benzer diğer metabolik yanıt kriterleri de olmakla

birlikte en yaygın kullanılanları "Avrupa Kanser Tedavi ve Organizasyon Komitesi (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) ve Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri (PET response criteria in solid tumors, PERCIST)" kriterleridir. RECIST 1.1 kriterlerinde; toplamda farklı 5 hedef lezyon, bir organdan en fazla 2 lezyon belirlenebilir. Lezyonların aksiyel düzlemde uzun boyutlarının ölçülerek hedef lezyonlardan yapılan ölçümlerin toplamı elde edilir. Eğer en büyük lezyondan tekrarlanabilir ölçüm yapılamıyorsa en büyük ikinci lezyon ölçümde kullanılabilir. Lenf nodu hedef lezyon olarak seçilecekse kısa çapı >15 mm olmalıdır. Bu boyuttan küçük lenf nodları (>10 mm ile <15mm) hedef lezyon seçilmez. Lenf nodu kısa çapı <10 mm ise patolojik kabul edilmez ve takipte kullanılmaz. Lezyon boyutunda değişime göre tedavi yanıtını değerlendiren WHO ve RECIST kriterleri; tam yanıt (TY), parsiyel yanıt (PY), stabil hastalık (SH), ve progresif hastalık (PH) olarak 4 kategoride sınıflandırılır. WHO ve RECIST kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir. FDG kullanılarak PET/BT hibrid görüntülemenin yaygınlaşması ile metabolik yanıtı değerlendirmek için 1999 yılında EORTC kriterleri ve sonra geliştirilerek daha fazla detay içeren PERCIST kriterleri 2009 yılında yayınlanmıştır (2). Bu kriterler ile tedavi yanıtı değerlendirmesi, tam metabolik yanıt (TMY), parsiyel metabolik yanıt (PMY), stabil metabolik hastalık (SMH), ve progresif metabolik hastalık (PMH) olarak 4 kategoride sınıflandırılır. PERCIST kriterlerinin basitleştirilmiş kılavuzu 2016 yılında yayınlanmıştır (3).

EORTC VE PERCIST kriterleri tüm solid tümörlerde tedavi yanıtı değerlendirilmesinde kullanılabilir. EORTC kriterlerinde "standardize uptake value" ($SUV_{ortalama}$), PERCIST kriterlerinde ise SUV_{pik} değerinin yağsız vücut kitlesine göre [lean body mass (LBM)] düzeltilmesi ile elde edilen (SUL) değeri kullanılır. SUV_{pik} hesaplaması, $SUV_{maksimum}$ veya $SUV_{ortalama}$ değerlerinin hesaplamasında kullanılan bir pikselde aktivite belirlenmesinden farklıdır. SUV_{pik} hesaplamasında volumetrik prensip ile vokselde en yoğun aktivite belirlenir. Günümüzde farklı üreticilerin PET/BT iş istasyonlarında bu hesaplamaları otomatik yapılmaktadır. $SUV_{maksimum}$ hesabı imaj gürültüsünden etkilenmekte özellikle hafif artmış FDG tutulumu gösteren lezyonlarda aktivite tutulumunu olduğundan daha fazla düzeyde değerleyebilir. $SUV_{ortalama}$ hesabı ile bu problem büyük ölçüde ekarte edilmektedir. $SUV_{ortalama}$ hesaplamasında da tümör sınırlarının iyi belirlenmesi gerekmektedir. Özellikle tedavi sonrası tümör ve normal doku aktivite kontrastının az olduğu durumlarda çoğu

güncel yazılım bu ayırımı yapmakta yetersiz kalmaktadır. Diğer tarafta SUV_{pik} hesabının voksel bazında yapılması ve tümör sınırları belirlenmesine gerek duyulmaması daha doğru sonuç verebilmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerin sağlıklı yapılabilmesi için her iki incelemede kan şekeri düzeyinin <200 mg/dL olması, standart FDG doz uygulaması ve görüntülemelerin standart olarak zamanında (60 dakika) yapılması çok önemlidir.

PERCIST kriterlerinde; toplamda 5 lezyonun (aynı organda en fazla 2 lezyon) en yoğun FDG tutulumu (SUV_{pik}) belirlenir. SUV_{pik} belirlenmesi 1 cm^3 sferik volüme eşit olan $1,2\text{ cm}$ çapta ilgi alanı (ROI) en sıcak alanı merkez alacak şekilde yerleştirilir, yağsız vücut kitlesi ile düzeltme yapılarak SUL_{pik} değeri belirlenir. Parsiyel volüm etkisini ekarte eden doğru ölçümleme için 2 cm veya daha büyük boyutta lezyonlar ölçümde tercih edilir. Anatomik olarak net sınırlandırılmayan fakat yoğun metabolik tutulumu olan lezyonlar da değerlendirilebilir. Tedavi öncesi görüntülemelerde değerlendirilebilir lezyonun SUL_{pik} değerinin karaciğer $SUL_{ortalama}$ x $1,5 \pm 2SD$ olması gerekir. Karaciğerden ilgi alanı belirlenmesinde sağ lob tercih edilir ve 3 cm çapta sferik ROI kullanılır. Karaciğer normal değilse inen torasik aortadan 2 cm uzunluğunda segmentten ROI belirlenir. Bu durumda

değerlendirilebilir lezyon SUL_{pik} değerinin aorta $SUL_{ortalama}$ x $2 \pm 2SD$ olması gerekir.

EORTC ve PERCIST; değerlendirmelerinde kabul edilmiş olan eşik düzeyler bir miktar farklıdır. EORTC tümör tedavi yanıtı ve progresyon değerlendirilmesinde %25 ve üzeri FDG uptake değişimini dikkate alırken, PERCIST ile değerlendirmede bu oran %30'dur. PERCIST kriterlerinde hedef lezyonda minimum 0,8 SUL biriminin anlamlı fark olarak değerlendirilmesi tedavi yanıtında minör değişimlerin daha kolay sınıflanmasını sağlar. PERCIST tedavi yanıtı için ölçülebilen minimum SUL değeri ise ortalama karaciğer SUL değeri x 1,5 olarak belirlenmiştir. EORTC ve PERCIST'de tedavi öncesi ve sonrası kullanılan hedef lezyon seçim kriteri de farklıdır. EORTC'de tedavi öncesi metabolik görüntülemelerde hedef lezyonlar belirlenerek tedavi sonrasında da aynı hedef lezyondan değerlendirme yapılır. PERCIST'de ise daha farklı bir yaklaşım ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası metabolik görüntülemelerde en yüksek FDG tutulumu (SUL) olan lezyonlar değerlendirilir. Bunlar tedavi öncesi ve sonrası görüntülemelerde farklı lezyonlar olabilir. Bu yaklaşım hedef lezyon seçiminde oluşabilecek olası değişkenliği ortadan kaldırarak değerlendirme kolaylığını sağlamıştır. EORTC ve PERCIST kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tümör yanıt değerlendirme kriterleri (WHO; RECIST 1.0; RECIST 1.1)

| | WHO (1979) | RECIST 1.0 (2000) | RECIST 1.1 (2009) |
|---|--|--|---|
| Ölçüm Stratejileri | | | |
| Görüntüleme | Spesifik bir görüntüleme yöntemi belirtilmemiş | BT, MR ve göğüs grafisi önerilmiş | BT, MR ve göğüs grafisi önerilmiş, FDG-PET yeni lezyonların belirlenmesi için istenmiş |
| Ölçüm | UÇ x KÇ (cm^2) | UÇ (cm) | Lenf nodu dışı lezyonlar için UÇ (cm) lenf nodları için KÇ |
| Ölçülebilir lezyonlar | Minimal lezyon boyutuna ait sınır yok | UÇ ≥ 10 mm on BT | BT ile lenf nodu dışı lezyonlar ^a için UÇ ≥ 10 mm, lenf nodları için KÇ ≥ 15 mm |
| Hedef lezyonların sayısı | Belirtilmemiş | Toplam 10 lezyon. En fazla 5 organda | Toplam 5 lezyon. Bir organda en fazla 2 lezyon |
| Yanıt kriter kategorileri | | | |
| Tam yanıt (TY) | Bilinen tüm lezyonların kaybolması | Tüm hedef ve hedef olmayan lezyonların kaybolması | Boyutu (KÇ) <10 mm lenf nodları dışında tüm hedef ve hedef olmayan lezyonların kaybolması |
| Parsiyel Yanıt (PY) ^a | $\geq \%50$ küçülme | $\geq \%30$ küçülme | $\geq \%30$ küçülme |
| Stabil Hastalık (SH) | TY, PY veya PD olmayan | TY, PY veya PD olmayan | TY, PY veya PD olmayan |
| Progresif Hastalık (PH) ^b | Hedef lezyonda $\geq \%25$ boyut artışı, yeni lezyon, veya hedef olmayan lezyonda PH | Hedef lezyonda $\geq \%20$ boyut artışı, yeni lezyon, veya hedef olmayan lezyonda PH | Hedef lezyonda $\geq \%20$ ve en az ≥ 5 mm boyut artışı, yeni lezyon, veya hedef olmayan lezyonda PH |
| ^a : Yüzde değişim oranı bazal görüntülemeye göre hesaplanır. ^b : Yüzde değişim oranı hesaplaması bazal incelemeden itibaren en küçük tümör lezyona göre hesaplanır, UÇ: Uzun çap, KÇ: Kısa çap, TY: Tam yanıt, PY: Parsiyel yanıt, PH: Progresif hastalık | | | |

PET ile yapılan birçok çalışmada EORTC ve PERCIST kriterleri karşılaştırılmıştır. Altı çalışmada toplam 348 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde iki kriter arasında kapa değeri 0,946 hesaplanan mükemmel uyum bulunmuştur (4). Diğer çalışmalarda da EORTC ve PERCIST uyumluluğu iyi bulunmuş olup, tedavi yanıtı sınıflamasında %10 düzeyinde fark bildirilmiştir (5). Küçük hücre dışı akciğer kanserli 35 hastanın kemo-radyoterapi öncesi ve sonrası PET ile tedavi yanıtı değerlendirilmesinde PERCIST ve kalitatif yöntem karşılaştırılmış ve PERCIST ile gözlemciler arası farkın daha az olduğu bildirilmiştir (6). PERCIST kriterleri, lezyon seçimi, ilgi alanı belirlenmesi ve yanıt sınıflamasında ortaya koyduğu daha ayrıntılı ve standart çerçevesi ile klinik çalışmalarda EORTC kriterlerine göre daha çok tercih edilmektedir. Klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan RECIST kriterlerinin sınırlılıkları FDG PET/BT ile tedavi yanıtı değerlendirmesine olan talebi artırmıştır.

FDG PET/BT çeşitli kanserlerde BT incelemesine göre metastatik hastalığı belirlemede daha duyarlı ve özgül sonuç vermektedir. Meme kanserinde olduğu gibi yine çeşitli kanserlerde kemik metastazlarını belirlemede FDG PET/BT daha başarılıdır (7). Hastalık progresyonunu belirlemede ve stabil hastalıktan ayırt etmekte metabolik görüntüleme ile daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Tedavi edilmeyen tümörlerin büyüme oranı değişkenlik göstermekte, bazen uzun süreler aynı boyutta kalabilmektedir. Çeşitli tümörlerde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda tedavi verilmeyen kontrol kolunda olan hastaların da bir bölümünün stabil hastalık sınıflamasında kaldığı bilinmektedir. Bu durum iyi diferansiye nöroendokrin tümörler gibi daha iyi prognozlu, yavaş büyüyen tümörlerde sıklıkla görülmektedir. Diğer tarafta, kötü prognozlu tümörler de bazen tedavi edilmeden bir süre stabil hastalık sınıflamasında kalabilir. Örneğin, KHDAK hastalarda,

Tablo 2. EORTC ve PERCIST yanıt değerlendirme kriterleri

| | EORTC | PERCIST |
|----------------------------|--|---|
| Kantitatif parametre (SUV) | SUV _{mean} (vücut yüzey alanına normalize) | SUV _{pik} , Yağsız vücut kitlesine normalize (SUL) |
| Yanıt sınıflaması | | |
| PMH | SUV > %25 artış veya Uzun çapın %20 artması veya FDG tutan yeni lezyon/lezyonlar | SUL'da en az %30 artış, hedef lezyonda en az 0,8 ünite artış veya Yeni gelişen en az bir lezyon veya Hedef lezyon boyutunda %30 artış veya Hedef olmayan lezyonlarda progresyon |
| SMH | SUV < %25 artış veya < %15'den azalma ve FDG tümör tutulumu yaygınlığında belirgin artış olmaması (uzun çapta < %20 artış) | SUL'da %30'dan fazla artma ve azalma olmamalı PMH, PMY ve TMY kategorilerine uymayan |
| PMY | Bir siklus KT* sonrası SUV'da %15-25 azalma, birden fazla KT sonrası SUV'da < %25 azalma | SUL'da ≥ %30 azalma hedef lezyonda en az 0,8 ünite fark ve Yeni FDG tutan lezyon yok ve Hedef lezyonda < %30 boyut artışı ve Hedef olmayan lezyonlarda SUL veya boyut artışı olmaması ve Yeni lezyon oluşmaması |
| TMY | FDG tutulumun kaybolması (çevre normal dokudan ayırt edilememesi) | FDG tutulumun çevre zemin aktiviteden ayırt edilememesi ve SUL < karaciğer ve Yeni lezyon oluşmaması |

PMH: Progresif metabolik hastalık, SMH: Stabil metabolik hastalık, PMY: Progresif metabolik yanıt, TMY: Tam metabolik yanıt, *KT: Kemoterapi

Gefitinib ve plasebonun karşılaştırıldığı bir randomize çalışmada, plasebo grubunda olan hastaların %31'i stabil hastalık olarak sınıflanmıştır (8). Bu durumda bazı non-randomize klinik çalışmalarda nihai hedef olarak değerlendirilen stabil hastalık ve bununla ilişkili tümör kontrol oranı değerlendirmesinin gerçeği yansıtamayabileceği göz ardı edilmemelidir. FDG PET/BT ile değerlendirilen tümör metabolik aktivitesi birçok tümörde hücre proliferasyonu ile korelasyon göstermektedir. Tümör büyümesinin inhibe edilmesi ile FDG aktivitesi azalmaktadır. PERCIST gibi metabolik değerlendirmeler özellikle tek kollu çalışmalarda gerçek stabil hastalığın belirlenmesinde daha doğru sonuç verebilir. Değişik kanserlerde tedavi yanıtının RECIST ve PERCIST ile değerlendirildiği çalışmalarda, PERCIST sağkalım ve prognoz ile daha uyumlu sonuçlar göstermiştir (9-11). Yeni kanser ilaçlarının tedavi yanıtını değerlendiren randomize klinik çalışmalarda PERCIST'in kullanımının artacağı öngörülmektedir.

Lenfomalarda Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Son yıllarda pek çok kanser tedavisinde olduğu gibi lenfoproliferatif hastalıkların ilk basamak, ikinci basamak tedavilerinde ve immünoterapide önemli gelişmeler olmuştur. Lenfomada tedavi yanıtında standardizasyon çalışmaları 1990'lı yılların başında başlamıştır. 1999 yılında "Uluslararası çalışma grubu (International Working Group, IWG)" non-Hodgkin lenfomalarda (NHL), BT ile görüntülemeye boyut değişimini kriter olarak tedavi yanıtını standardize eden rapor yayımlanmıştır (12). Yine, bu yıllarda Ga-67 ile tümör yanıtı değerlendirmesi ile metabolik görüntülemenin ilk adımları atılmıştır. Günümüzde lenfomaların evreleme ve tedavi yanıtı değerlendirmesi FDG PET/BT ile yapılmaktadır. 2007 yılında IWG kriterleri revizyonunda agresif hodgkin lenfoma (HL) ve diffüz büyük B hücreli lenfomalarda (DBBHL) tedavi sonrası yanıt değerlendirmesinde FDG PET/BT entegre edilmiştir. IWG kriterleri çerçevesinde kemoterapiden en erken 3 hafta ve radyoterapiden 8-12 hafta sonra lezyonlarda FDG tutulumunu, mediastinal kan havuzu aktivitesini referans olarak görsel olarak değerlendirmek önerilmiştir. Tedavi sonrası rezidüel boyutu BT görüntülemeye >2 cm olan ve FDG tutulumu mediastinal tutulumun üzerinde olan lezyonlar rezidüel aktif hastalık olarak değerlendirilmiştir. Bu kılavuzda HL ve DBBHL hastalıklarda tedavi sonunda FDG PET/BT değerlendirme yapılması önerilmiştir (13). Aynı kılavuzun 2007 versiyonunda tedavi protokolü arasında kemosenitiviteyi değerlendiren FDG PET/BT incelemesi (interim değerlendirme) yapılması önerilmiştir. İnterim

değerlendirmede kullanılan Deauville skorlaması (DS) 2009 yılında yayınlanmıştır (14). 2014 yılında Lugano kriterlerinde, FDG tutumu gösteren lenfomalarda tedavi protokolünün tamamlanması sonrasında da DS ile yanıt değerlendirmesi önerilmiştir (15). Beş basamaklı DS ile mediastinal kan havuzu ve karaciğer aktivitesine göre değerlendirme yapılır. Tedavi sonrası ve interim değerlendirmelerde skor 1 ve skor 2 sınıflaması aynı olup skor 3, skor 4 ve skor 5 için farklıdır. İnterim değerlendirmede başlangıç görüntülemeye göre FDG tutulumu azalan skor 4 ve skor 5, parsiyel yanıt (PY), FDG tutulumu artan skor 4 ve skor 5 ise PH olarak sınıflanır. Tedavi sonrası değerlendirmede skor 4 ve skor 5 tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilir. Tedavi sonrası ve interim değerlendirmede skor 3 negatif olarak değerlendirilir. FDG tutulumu göstermeyen lenfomalarda BT kriterlerine göre değerlendirme (IWG-2007) yapılır. DS Tablo 3'te, Lugano ve IWG kriterleri Tablo 4'te özetlenmiştir. Lugano sınıflamasında bilinen hastalık bölgelerinde iyi tedavi cevabı gösteren hastada, tedavi sonrası başka bir bölgede FDG tutan lezyon belirlenirse, Deauville X olarak değerlendirilir. FDG tutulumunun fizyolojik olarak yoğun olduğu Waldayer halkası, barsak, kemoterapi ve granulosit koloni stimulan faktör (G-SCF) ile aktive olan dalak ve kemik iliğinde, normal karaciğerden fazla FDG tutulumu olmasına rağmen TMY olarak değerlendirilir. Primer hastalık bu bölgelerde ise tedavi yanıtı değerlendirmesinde aynı lezyon bölgesinde çevre normal dokunun üzerine çıkmayan aktivite düzeyi normal olarak kabul edilerek TMY olarak değerlendirilir. Kemik iliğine ait değişikliklerin düzelmesi zaman alabilmektedir. Lenf nodlarında metabolik yanıt elde edilip kemik iliğinde fokal devam eden FDG tutulumu varsa MR, biyopsi veya bir süre sonra tekrarlanan FDG PET incelemesi ile değerlendirilebilir. Bu kriterler ile lenfomaların çoğunluğunu oluşturan (yaklaşık %70) HL, DLBCL ve folliküler lenfomalarda (FL) geniş serilerde değerlendirme yapılmıştır. Daha sonraki

Tablo 3. Deauville 5 dereceli skorlama

| | |
|---|--|
| 1 | FDG tutulumu yok |
| 2 | FDG tutulum düzeyi mediastene eşit veya az |
| 3 | Mediastenden fazla karaciğerden az tutulum |
| 4 | Herhangi bir bölgede karaciğere göre ılımlı artmış FDG tutulumu |
| 5 | Herhangi bir bölgede belirgin artmış FDG tutulumu veya yeni hastalık bölgeleri |
| X | Lenfoma ile ilgisi olmadığı düşünülen yeni FDG tutulum alanları |

çalışmalarda periferik T hücreli lenfomalar, ektranodal NK/T hücreli lenfomalarda da DS kullanımı önerilmiştir (16,17). Lugano sınıflamasının sınırlılıklarından biri duyarlılık ve özgüllüğün %100 olmayıp spesifik lenfoma tiplerine göre değişkenlik göstermesidir. İnterim FDG değerlendirmesinde Deauville skorunun prognostik değeri HL ve NHL hastalık gruplarında doğrulanmıştır (18). İnterim FDG görüntülemenin prognostik değeri HL grubunda DBBHL hastalık grubuna göre daha iyi olabilir. Lenfoma alt tiplerinin çoğu FDG tutmakla birlikte marginal zone, küçük lenfositik tip lenfomalar ve bazı kütanöz lenfomalar FDG tutmayabilir. FDG tutulumu az veya olmayan lenfomalarda BT ile takip yapılır. Lenfomalarda metabolik yanıt değerlendirmesini ve solid tümörlerin RECIST 1.1 değerlendirmesi ile uyumunu sağlayan Lenfoma Tedavi Yanıtı Kriterleri (Response Evaluation Criteria in Lymphoma, RECL) 2017 yılında revize edilerek yayınlanmıştır (19). Lugano ve önceki sınıflamalarda lezyonun aksiyel düzlemde iki boyutu ölçülürken RECL' de, RECIST 1.1 sınıflamasına uygun olarak uzun boyutu ölçülür (Tablo 5).

İmmün kontrol yollarının inhibisyonuna yönelik tedaviler (immünoterapiler) görüntüleme pratiğinde klasik tedavi yanıtı ve takibini değiştirmeye başlamıştır. Melanomlarda ipilimumab ile tedavi sonrası görülen

yalancı progresyon, lenfomalarda uygulanan immünoterapilerde de gösterilmiştir. Hastanın klinik bulgularında bozulma olmadığında görüntüleme bulgularında progresyon alevlenme fenomeni veya yalancı progresyona ait olabilir. İmmünoterapi uygulamalarında da yanıt değerlendirmesine ait kriterlerin oluşturulması gerekliliği doğmuştur. 2016 yılında, Lugano kriterlerine entegre edilen immünoterapilere yönelik "lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria (LYRIC)" yayınlanmıştır (20,21). Bu kriterler karar verilemeyen yanıt (KVY) kategorisi olup yalancı progresyon durumunda etkin tedavinin erken sonlandırılmasını engellemeyi amaçlar. LYRIC kriterleri Tablo 6'da verilmiştir.

Lenfomaların tedavi yanıt değerlendirmelerinde metabolik tümör volümü (MTV) veya total lezyon glikoliz (TLG) parametreleri de değerlendirilmiştir. Bu parametreler SUV_{maks} veya SUV_{pik} parametrelerine göre imaj gürültüsünden daha az etkilenerek daha iyi prognostik sonuç verebilir. MTV ve TLG kantifikasyonlarının zaman alan yöntemler olması majör dezavantajlarıdır.

Kemik Metastazlarının Değerlendirilmesi

Kemik metastazlarının tedavilere verdiği yanıtlar solid lezyonlardan farklıdır ve bu nedenle RECIST 1.1

Tablo 4. Lenfomada Lugano yanıt kriterlerinin değerlendirmesi

| Yanıt kategorisi | PET/BT ^a | BT |
|---------------------------|---|--|
| Tam Yanıt | Lenf nodu veya ektranodal alanlarda rezidüel kitle varlığında veya yokluğunda skor 1, 2, 3 | Tüm hastalık bölgelerinde tam rezolüsyon veya lenf nodu çapının (UÇ) $\leq 1,5$ cm düzeyine küçülmesi |
| Parsiyel Yanıt | Skor 4 veya 5 olan bazal görüntülemeye göre FDG tutulumu azalan herhangi bir boyutta rezidüel kitleler | Tek bir lezyonda DÇÇ \geq %50 azalmaveya ölçülebilir 6 hedef lezyonda ve/veya ektranodal bölgelerde (multipl lezyonlar) TÇÇ \geq %50 azalması; dalak boyutunun $>$ %50 küçülmesi |
| Yanıt Yok/Stabil Hastalık | Skor 4 veya 5, FDG tutulum düzeyinde bazal görüntülemeye anlamlı değişiklik yok | Tek bir lezyonda DÇÇ $<$ %50 azalma veya ölçülebilir 6 hedef lezyonda ve/veya ektranodal bölgelerde (multipl lezyonlar) TÇÇ \geq %50 azalması ve progresif hastalık kriteri olmaması |
| Progresif Hastalık | Skor 4 veya 5, FDG tutulumu yoğunluğu bazal incelemeye göre artmış veya lenfomaya ait yeni FDG tutulum alanları | Yeni gelişen veya boyutu artan lenf nodu (UÇ $>$ 1,5 cm lenf nodu, DÇÇ'nin en düşük ölçümden \geq %50 artması, boyutu ≤ 2 cm olan lezyonların KÇ veya UÇ boyutlarında en düşük ölçümden en az 0,5 cm artış, boyutu > 2 cm olan lezyonların KÇ veya UÇ boyutlarında ise en az 1 cm artış), dalak boyutunda önceki bazal boyut büyümesine göre $>$ %50 artış olması veya öncesinde splenomegali yoxsa bazalinden 2 cm boyut artışı, yeni veya reküren splenomegali, yeni lenfadenopati veya ektranodal lezyonlar, öncesinde olan ölçülemeyen lezyonların artışı |

^aDeauville 5 dereceli -skorlama, FDG-PET/CT: Skor değerlendirmesi, interim veya tamamlanan tedavinin yanıtı veya klinik senaryoya göre değişir, Skor 1 veya 2: İnterim ve tedavi sonu yanıt değerlendirmede tam yanıt, Skor 4 veya 5: İnterim değerlendirmede FDG tutulumu bazal tedaviye göre azalmış ise parsiyel yanıt; interim değerlendirmede FDG tutulumu bazal tedaviye göre artmış ise progresif hastalık; tedavi sonu değerlendirmede ise tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilir, Skor 3: İnterim ve tedavi sonu yanıt değerlendirmelerde genellikle negatif değerlendirilir, klinik çalışmalarda yetersiz yanıt olarak değerlendirilebilir, BT: Ölçülebilir lenf nodu uzun transvers çapı (UÇ) 1,5 cm olmalıdır. Lenf nodu dışı lezyon için UÇ 1 cm olmalıdır. Her bir lezyonun UÇ ve kısa çap (KÇ) çarpımları ile dik çapların çarpımı (DÇÇ) hesaplanır. Farklı vücut bölgelerinde ölçülebilir altı lezyondan elde edilen DÇÇ değerleri toplanarak çarpılmış çaplar toplamı (TÇÇ) hesaplanır

kriterlerinde sklerotik lezyonlar hedef lezyon olarak kabul edilmemektedir. Litik lezyonlar ise >10 mm yumuşak doku komponenti içerdiği takdirde hedef lezyon olarak kabul edilip litik komponentlerindeki boyut değişiklikleri

ile bu kriterler kapsamında değerlendirilebilir (1). Miks veya osteoblastik metastazlarda ise tedaviye olumlu yanıtı bağlı olarak BT yoğunluklarında (Hounsfield Unit) ve boyutlarında artış meydana gelebilmektedir. Bu da

Tablo 5. RECIL ve Lugano yanıt kategorilerinin karşılaştırılması

| | RECIL | Lugano |
|--------------------------|--|---------------------------|
| Ölçüm | Uzun çapların toplamı | Uzun dik çapların çarpımı |
| Hedef lezyonların sayısı | Üç | Altı |
| RECIL Yanıt kategoriler | Lezyonda yüzde değişim | |
| Tam yanıt | Hedef lezyonlarda tam rezolüsyonu ile birlikte lenf nodlarının uzun aksı<10 mm Hedef lezyonların çapları toplamında \geq %30 küçülme ve FDG-PET 'de normalleşme (Deauville: 2-3) Kemik iliği tutulumu olmaması Hedef lezyonların çapları toplamında \geq %30 küçülme ile FDG-PET'de normalleşme doku biyopsisi ile negatif olarak desteklenirse tam yanıt olarak değerlendirilebilir. | |
| Parsiyel yanıt | Lezyonların çapları toplamında \geq %30 küçülme olup tam yanıt kriterlerinin karşılanmaması FDG-PET pozitif (Deauville :4-5) Herhangi bir kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması | |
| Minimal yanıt | Hedef lezyonların çapları toplamında > %10 ile %30 arası küçülme Herhangi bir FDG-PET bulgusu Herhangi bir kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması | |
| Stabil hastalık | Hedef lezyonların çapları toplamında > %10 küçülme veya Hedef lezyonların çapları toplamında \leq %20 büyüme Herhangi bir FDG-PET bulgusu Herhangi bir kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması | |
| Progresif hastalık | Hedef lezyonların çapları toplamında > %20 büyüme Tedavi sonrası <15 mm ölçülen lezyonlarda minimum 5 mm boyut artışı ve uzun çapın 15 mm'yi geçmesi Herhangi bir FDG-PET bulgusu Herhangi bir kemik iliği tutulumu Yeni lezyon belirlenmesi | |

Tablo 6. LYRIC karar verilemeyen yanıt (KVY) kategorileri

| KVY | İlk takip görüntülemenin tanımlanması |
|-----|--|
| 1 | Tedavinin ilk 12 haftası içinde herhangi bir zamanda klinik bulgularda bozulma olmadan toplam tümör yükünde \geq %50 büyüme olması (Toplam altı ölçülebilir lenf nodu veya lenf nodu dışı lezyondan DÇÇ hesaplanır). |
| 2 | Yeni lezyonlar veya mevcut lezyonlarda \geq %50 büyüme olup toplam tümör yükünde \leq %50 büyüme olması Tümör yükünde tedavi sonrası 12 hafta içinde klinik bulgularda bozulma olmadan \geq %50 artış olması. |
| 3 | Bir veya daha fazla lezyonda lezyon sayısı ve boyutunda değişiklik olmaksızın FDG tutulumunun artması. |

DÇÇ: Her bir lezyonun bir birine dik uzun çap (UÇ) ve kısa çaplarının (KÇ) çarpımıdır. Eğer iki KVY kriteri aynı zamanda var ise öncelik KVY (3)'den ziyade KVY (1) veya KVY (2)'ye öncelik verilir, KVY olarak değerlendirilen hastalara klinik olarak gerekli görülürse 12 hafta sonra veya daha erken tekrar görüntüleme veya biyopsi yapılarak gerçek progresyon, alevlenme fenomeni veya yalancı progresyona karar verilir

miks ve osteoblastik metastazlarda artan BT dansitesinde artışın progresyon veya tedavi yanıtı ayırımını muğlak kılmaktadır. Ayrıca daha önce BT’de görünür olmayan (PET veya MR modaliteleri ile saptanabilecek) lezyonlar tedaviye bağlı skleroze olabilir ve yeni gelişmiş bir lezyonu taklit edebilir. Kemik metastazlarında morfolojik yanıt değerlendirilmesi için önerilen MD Anderson Kanser merkezi tarafından önerilen yanıt kriterleri (22) ve PET bulgularının değerlendirilmesi için önerilen PERCIST kriterleri (10) Tablo 7’de verilmiştir.

Özetle sadece BT ile yapılan değerlendirmede tedaviye bağlı sklerotik değişikliğin progresif hastalıktan ayırmanın her zaman mümkün olmadığı, önceki görüntüleme modalitesi BT olan olgularda yeni saptanan ametabolik sklerotik lezyonların ise gerçek bir yeni lezyon olmayabileceği unutulmamalıdır (23).

Radyoterapiye Yanıtın Değerlendirmesi

Radyoterapi yanıtını değerlendirmek için de geleneksel olarak morfolojik değişiklikleri temel alan RECIST kriterleri kullanılmaktadır. Ancak radyoterapi sonrasında tümör dokusunda oluşan değişiklikler sistemik tedaviler sonrası oluşan değişiklikler farklıdır. Radyoterapi sonrasında rezidüel kitleler ve doku anormallikleri (örneğin; fibrozis) de sıklıkla karşılaşılmakta ve her zaman rezidüel hastalık anlamına gelmemektedir. Bu durum radyoterapi sonrası yapılan FDG PET/BT bulgularının yorumlanmasında bazı farklılıklar yaratmaktadır (24).

FDG PET/BT görüntülemesinin tedavinin tamamlanmasından ne kadar süre sonra yapılacağı tümör yanıtının ve radyoterapiye sekonder olarak ortaya çıkan enflamasyonun azalması için gerekli süreyi tanımak ile tedavi başarısızlığında yapılması gereken tedavilerin zamanlaması arasında bir denge sonucu karar verilir. Erken dönemde yapılması enflamasyona bağlı olarak

rezidüel hastalığın tespitinde pozitif prediktif değeri ve doğruluğu önemli ölçüde düşürecektir. Standart olarak radyoterapinin tamamlanmasından 12 hafta sonra FDG PET/BT’nin yapılması önerilir (25). HPV ilişkili baş-boyun ve serviks tümörlerinde ise tedavi yanıtının daha geç ortaya çıkmasından dolayı görüntülemenin 16. haftada yapılması önerilir (26). Erken dönemde tam yanıtın izlendiği olgularda ise geç nükslerin saptanmasında ise FDG PET/BT’nin 12. ayda tekrarı önerilir (27). Radyoterapi devam ederken (interim değerlendirme) yapılan PET/BT çalışmaları ile hedef tedavi volümde, radyoterapi uygulama yoğunluğunda değişiklik yapılabilmektedir. Bu amaçla en başarılı sonuçların tedavinin başlangıcından 2. hafta sonra yapılan PET/BT görüntülemeleri ile alındığı bildirilmekle birlikte FDG PET/BT için üzerinde konsensüs sağlanmış bir interim değerlendirme protokolü bulunmamaktadır (28,29).

Radyoterapi sonrası rezidüel kitleler sık görülmekte ve her zaman rezidüel hastalık anlamına gelmemektedir. Rezidüel kitlelerin değerlendirilmesi için ilk kez 2003 yılında Peter Mac görsel değerlendirme kriteri öne sürülmüştür (30). Bu değerlendirme kriterleri geliştirilerek daha sonra akciğer tümörlerinde rezidüel kitlelerdeki FDG metabolizmasının raporlanması için Hopkins Kriterleri öne sürülmüştür. Lenfoma değerlendirmesi için kullanılan Deauville kriterlerine benzer olan bu skorlamada mediastinal kan havuzu aktivitesinden düşük FDG metabolizması var ise skor 1; mediasten ile karaciğer aktivitesi arasındaki aktivite var ise skor 2, karaciğer aktivitesi düzeyinde ise skor 3; karaciğer aktivitesinden kısmen yüksek ise skor 4; karaciğer aktivitesinden belirgin yüksek ise skor 5 olarak sınıflanmaktadır. Skor 1 TMY olarak değerlendirilirken, skor 3 ise öncelikle enflamasyon ile ilişkilendirilmektedir. Skor 4 rezidüel hastalığı düşündürmekte, skor 5 ise rezidüel hastalık ile uyumlu olarak raporlanmaktadır (31). Bu sınıflamanın

Tablo 7. Kemik metastazlarında yanıt

| | BT bulguların yorumlanması (MDA) | PET Bulgularının yorumlanması (PERCIST) |
|---|--|--|
| Tam Yanıt | Lezyonda tam skleroz veya lezyonun izlenmemesi | FDG metabolizmasının zemin aktivite düzeyine düşüş |
| Kısmi Yanıt | Sklerotik çevre (rim) ve kısmi skleroz Ölçülebilir lezyonlarda > %50 azalma | SUV > %30 azalma |
| Stabil hastalık | Ölçülebilir lezyonlarda %25 artış - %50 azalma | Kısmi yanıt ve progresyon arasında kalan olgular |
| Progresyon | Ölçülebilir lezyonlarda > %25 artış Yeni litik metastaz | SUV > %30 artış Hedef 5 lezyonda TLG > %75 artış Hipermetabolik alanda görsel artış (MTV artışı) |
| MDA: MD Anderson Kriterleri (22), PERCIST: PET Response Criteria in Solid Tumors kriterleri (2) | | |

serviks (32) ve baş-boyun tümörlerinde (31) de sağkalımı göstermede başarılı olduğu göstermiştir. Henüz üzerinde uzlaşa bulunmamakla birlikte bu skalaların temel amacı rezidüel kitlelerde karaciğer düzeyinde FDG metabolizmasının enflamasyona bağlı izlenebileceği ve düşük FDG metabolizması gösteren bu rezidüel kitlelerin viable hastalık anlamına gelmeyeceğini vurgulamaktır. Rezidüel kitleler değerlendirilirken PET paternleri dışında BT görüntüleri birlikte yorum yapmak 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 (33).

İmmünoterapiye Yanıtın Değerlendirilmesi

İmmün modülatörler yeni nesil kanser ilaçları arasında en önemli sınıflardan birini oluşturmaktadır. Başta malign melanom ve akciğer kanseri olmak üzere birçok immünoterapi tedavisi kullanıma girmiştir. Bu tedaviler temel prensip olarak kanser hücrelerinin yarattığı negatif immün regülasyonu bloke ederek etki gösterirler. Oluşan immün yanıt ve T-hücre aktivasyonu tümör dokusunda immün hücre infiltrasyonları ve alevlenme (flare) meydana gelmesini sağlayabilmektedir. Erken dönemde lezyonlarda boyut ve FDG metabolizması artışı sonrası regresyon oluşması ve yeni gelişen lezyonlarda aynı tedavi altında daha sonra regresyon görülebilmesi yalancı progresyon (pseudoprogresyon) olarak tanımlanmaktadır ve immün modülatör tedavilerinde %10'a yakın oranlarda görülebilmektedir (34,35).

Radyolojik rapolarlama kriterleri immünoterapi yanıtı için modifiye edilmiş immün-ilişkili yanıt kriterleri (irRC), immün ilişkili RECIST (irRECIST) ve iRECIST gibi kriterler oluşturulmuştur. Tablo 8'de iRECIST ve iPERCIST kriterleri verilmiştir (35,36). Bu kriterlerin temeli progresif hastalığın arasından ardışık görüntülemeler ile doğrulanarak gerçek progresyon ile yalancı progresyonun ayırt edilmesine dayanmaktadır. iRECIST ile PH konfirme edilmiş ve edilmemiş olarak ikiye ayrılmaktadır ve konfirmasyon için arasında en az 4 hafta olan iki ardışık görüntüleme yapılması gerekmektedir. İmmünoterapi sırasında karşılaşılan diğer bir patern ise hiper-progresyon olup tedavi başlangıcından sonra büyüme hızında 2 kat artış izlenmesidir, serilerde %9-29 oranında karşılaşılabildiği gösterilmiştir (37).

PET/BT raporlama kriterlerinde henüz yaygın olarak kabul görmüş bir modifikasyon bulunmamaktadır. Goldfarb ve ark. (38) iPERCIST kriterlerini öne sürmüşlerdir. RECIST kriterlerinde olduğu gibi SUL_{peak} değerinde %30 artış progresyon olarak kabul edilmekte ancak öncelikle "konfirme edilmemiş metabolik progresyon" olarak tanımlanmaktadır. En az 4-8 hafta sonra yapılacak ikinci PET/BT'de progresyonun devam etmesi durumunda "konfirme edilmiş metabolik progresyon" olduğu kabul edilir. Konfirme edilmemiş metabolik progresyon izlenmesi durumunda tedavinin devam edilip edilmemesine tümör belirteçleri ve klinik durumdaki değişikliklerle birlikte karar verilir (38). İmmün modülatör tedavilerde erken dönemde (tedavi başlangıcından 1-2 ay içerisinde) yapılan PET/BT görüntülemelerinde ise morfolojik olarak stabil yanıt olan ancak FDG metabolizmasında kısmi artış izlenen olgularda bu artışın daha çok enflamatuvar yanıtın

Tablo 8. İmmünoterapi yanıt sınıflaması

| | iRECIST (35) | iPERCIST (36) |
|--|--|--|
| Tam Yanıt | Tüm lezyonların kaybolması veya 10mm'nin altına gerilemesi | Lezyonlardaki hipermetabolizmanın kaybolması |
| Kısmi Yanıt | Hedef lezyonlarda \geq %30 boyut azalması | Hedef lezyonlarda SUL_{peak} değerlerinde \geq %30 azalması |
| Stabil Hastalık | Progresyon veya kısmi yanıt sınıfına girmeyen hastalar | |
| Progresif Hastalık | Konfirme edilmemiş progresyon: - Lezyonlarda \geq %20 boyut artışı (en az 5mm). - Herhangi bir yeni lezyon izlenmesi | Konfirme edilmemiş metabolik progresyon: Hedef lezyonlarda SUL_{peak} değerlerinde \geq %30 artmış veya yeni hipermetabolik lezyon |
| | Konfirme edilmiş progresyon: 4-8 hafta içerisinde progrese olan veya yeni gelişmiş lezyonlarda boyut artışının devam etmesi. | Konfirme edilmiş metabolik progresyon: 4-8 hafta içerisinde tekrarlanan PET/BT'de progrese olan veya yeni gelişmiş lezyonlarda boyut artışının devam etmesi. |
| *Progresyon sonrası konfirmasyon için yapılan tekrar çalışmalarında stabil hastalık veya regresyon izlenmesi durumunda konfirme progresyon için tekrar üst üste iki görüntüleme yapılması gerekir. iRECIST: İmmün ilişkili RECIST kriterleri (35); iPERCIST: İmmün ilişkili PERCIST kriterleri (36) | | |

kaynaklandığı ve bu hastalarda regresyon izlenebileceği gösterilmiştir (39).

Tedavi Yanıtı Değerlendirmede Tuzaklar

Sistemik tedavilere immün checkpoint inhibitörleri, hedefe yönelik ilaçların da eklenmesiyle birçok farklı yan etkiler görülmeye başlanmıştır. Bu yan etkilerin FDG PET/BT görüntülerine nasıl yansıdığı bilinmesi ve progresyon bulgularından ayırt edilmesi gerekmektedir. En sık karşılaşılan yan etkilerden immün tedavi ilişkili pnömoni, tiroidit, sarkoid benzeri lenfadenopati, hepatit ve pankreatit olup hepsinin belirgin PET/BT bulguları mevcuttur (40).

Sarkoid benzeri lenfadenopati immüncheckpoint inhibitör tedavi alan olguların yaklaşık %5-7'sinde görülmektedir ve hipermetabolik mediastinal ve hiler lenf nodlarının oluşmasına sebep olabilmektedir. Tedavinin başlangıcından sonra ortaya çıkabilecek olan mediastinal ve hiler lenf nodlarının progresif hastalıktan ayırt edilmesi önemlidir. İmmünoterapiler sırasında gelişen diğer bir önemli yan etki pnömoni olup tanınması, progresif hastalıktan ayırt edilerek raporlanması ve ilgili klinisyene bildirilmesi gerekmektedir. BT görüntülerinde çoğunlukla kriptojenik organize pnömoni paterni oluşturmakta ve hipermetabolizma gösterebilmektedir (40).

Bevacizumab ve tirozin kinaz inhibitörü gibi anti-anjiyojenik tedavilerde özellikle barsak mikrovasküler ortamındaki yan etkilere bağlı ülserasyon, iskemi, perforasyon, fistül formasyonu (özellikle peritoneal implantları olan olgularda), geç dönemde anastomoz kaçağı gibi görüntülemelere yansiyacak komplikasyonlar gelişebilmektedir.

İlaç toksisiteleri dışında yağ nekrozu, benign enflamasyonlar, metakron ikinci primer tümörler, yabancı cisim reaksiyonları, divertikülit, fraktür, enflamatuvar psödötümör, enfeksiyon, radyoterapiye sekonder enflamasyon ve hemapoetik rebound gibi FDG metabolizması yüksek lezyonlar da sıklıkla rezidüel hastalık veya progresyonu taklit edebilir (41). Tümör yükü çok yüksek hastalarda regresyon sonrası karşılaşılan diğer bir tuzak ise tümör "sink" etkisidir. Yaygın metastazları bulunan hastalarda tümör volümü progresyona bağlı daha da artış gösterirse, kısıtlı olan radyofarmasötik miktarı nedeniyle lezyon başına düşen aktivite azalacaktır ve progresyona rağmen lezyonlarda öncesine göre azalmış FDG birikimi görülecektir. Bu durumun tersi olarak tedavi sonrası çok yüksek olan

tümör yükü regresyona bağlı kısmen azalırsa lezyonlarda tedavi öncesine göre daha yüksek FDG birikimi görülebilecek, bu da özellikle önceki çalışmada küçük boyutu nedeniyle saptanamayan lezyonların yeni bir lezyon gibi ortaya çıkmasına neden olabilecektir (41).

Kaynaklar

1. Eisenhauer E, 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.
2. 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;(Suppl 1)122S-150S.
3. Joo Hyun O, Lodge MA, Wahl RL. Practical percist: A simplified guide to PET response criteria in solid tumors 1.0. *Radiology* 2016;280:576-584.
4. Kim JH, Park SH, Yoon SN. Comparison of the EORTC criteria and PERCIST in solid tumors. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6) vi100-vi102.
5. 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.
6. Fledelius J, Khalil A, Hjorthaug K, Frøkiær J. Inter-observer agreement improves with PERCIST 1.0 as opposed to qualitative evaluation in non-small cell lung cancer patients evaluated with F-18-FDG PET/CT early in the course of chemo-radiotherapy. *EJNMMI Res* 2016;6:71.
7. Morris PG, Lynch C, Feeney JN, et al. Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3154-3159.
8. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527-1537.
9. 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.
10. Fendler WP, Lehmann M, Todica A, et al. PET Response Criteria in Solid Tumors predicts progression-free survival and time to local or distant progression after chemotherapy with regional hyperthermia for soft-tissue sarcoma. *J Nucl Med* 2015;56:530-537.
11. 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.

12. 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.
13. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005;23:4652-4661.
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. 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;32:1-10.
16. Khong PL, Huang B, Lee EYP, Chan WKS, 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Carr R, Fanti S, Paez D, et al. Prospective international cohort study demonstrates inability of interim PET to predict treatment failure in diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med* 2014;55:1936-1944.
21. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016;128:2489-2497.
22. Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, Ueno NT. Cancer response criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer* 2010;1:80-92.
23. van Vliet EI, Hermans JJ, de Ridder MA, et al. Tumor response assessment to treatment with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors: differential response of bone versus soft-tissue lesions. *J Nucl Med* 2012;53:1359-66.
24. 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.
25. 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.
26. Liu HYH, 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.
27. 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.
28. Cremonesi M, Gilardi L, Ferrari ME, et al. Role of interim 18F-FDG-PET/CT for the early prediction of clinical outcomes of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) during radiotherapy or chemo-radiotherapy. A systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1915-1927.
29. Cremonesi M, Garibaldi C, Timmerman R, et al. Interim 18F-FDG-PET/CT during chemo-radiotherapy in the management of oesophageal cancer patients. A systematic review. *Radiother Oncol* 2017;125:200-212.
30. 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.
31. Wray R, Sheikhabaehi S, Marcus C, et al. Therapy response assessment and patient outcomes in head and neck squamous cell carcinoma: FDG PET hopkins criteria versus residual neck node size and morphologic features. *Am J Roentgenol* 2016;207:641-647.
32. Scarsbrook A, Vaidyanathan S, Chowdhury, et al. Efficacy of qualitative response assessment interpretation criteria at 18F-FDG PET-CT for predicting outcome in locally advanced cervical carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:581-588.
33. Ronden MI, Palma D, Slotman BJ, Senan S. Brief Report on Radiological Changes following Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) for Early-Stage Lung Tumors: A Pictorial Essay. *J Thorac Oncol* 2018;13:855-862.
34. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol* 2019;30:385-396.
35. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18:e143-e152.
36. Lee G, Bak SH, Lee HY, Choi JY, Park H. Radiomics and Imaging Genomics for Evaluation of Tumor Response. In *Medical Radiology*. Switzerland: Springer Cham:2020. pp. 221-238. doi:10.1007/978-3-030-31171-1_13.
37. Nishino M. Response Evaluations for Precision Cancer Therapy and Immunotherapy. In *Medical Radiology*. Switzerland:

- Springer Cham:2020. pp.15-27. doi:10.1007/978-3-030-31171-1_2.
38. 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;9:1-10.
 39. 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.
 40. Park H, Nishino M. Drug Toxicity, Approach to Cancer as a Systemic Disease, and Imaging Modality-Specific Considerations. *Therapy Response Imaging in Oncology*. Springer International Publishing, 2020. doi:10.1007/978-3-030-31171-1.
 41. Clark MS, Packard AT, Johnson DR, Johnson GB. Pitfalls of a mixed metabolic response at PET/CT. *Radiographics* 2019;39:1461-1475.