



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

Kasım 2025

Cilt: 11

Sayı: 3 www.nukleertipseminerleri.org

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Elif Özdemir

Department of Nuclear Medicine, Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye

E-mail: elifozdemir@ybu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-9142-8752

Editör / Editor

Tamer Özülker

University of Health Sciences Türkiye, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital, Clinic of Nuclear Medicine, İstanbul, Türkiye

E-mail: tozulker@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9521-683X

Yardımcı Editör / Associate Editor

Özlem Özmen

University of Health Sciences Türkiye, Ankara Etlik City Hospital, Department of Nuclear Medicine, Ankara, Türkiye

E-mail: ozmenozlem@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-5392-1626

Editöryal Kurul / Editorial Board

Çiğdem Soydal

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Ankara, Türkiye

E-mail: csoydal@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-6199-8551

Nalan Alan

Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, İstanbul, Türkiye

E-mail: nalansalcuk@yeditepe.edu.tr

ORCID: 0000-0002-3738-6491

M. Özdeş Emer

Güven Hospital, Clinic of Nuclear Medicine, Ankara, Türkiye

E-mail: ozdesemer@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-5729-0406

Tunç Öneş

Marmara University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, İstanbul, Türkiye

E-mail: tones@marmara.edu.tr

ORCID: 0000-0002-5992-545X

Yasemin Şanlı

İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, İstanbul, Türkiye

E-mail: yaseminsanli75@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-1267-2379

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

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.



Yayınevi İletişim/Publisher Contact

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

Telefon/Phone: +90 530 177 30 97

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: Kasım 2025/November 2025

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

Derginin "Amaç ve Kapsam", "Yazarlara Bilgi" ve "Yayın Etiği" konularında bilgi almak için lütfen web sayfasına (<https://nukleertipseminerleri.org/>) başvurun.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE ve NISO gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, "şeffaf olma ilkeleri ve akademik yayıncılıkta en iyi uygulamalar ilkeleri" ile uyum içindedir. Nükleer Tıp Seminerleri, EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, J-Gate, IdealOnline, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenmektedir.

Dergi çevrimiçi olarak yayınlanmaktadır.

İmtiyaz Sahibi: Türkiye Nükleer Tıp Derneği

Baş Editör: Tamer ÖZÜLKER

Please refer to the journal's webpage (<https://nukleertipseminerleri.org/>) for "Aims and Scope", "Instructions to Authors" and "Ethical Policy".

The editorial and publication processes of the Nuclear Medicine Seminars are shaped in accordance with the guidelines of ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE, and NISO. The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing. The Nuclear Medicine Seminars is indexed in EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, J-Gate, IdealOnline, Türk Medline and Turkish Citation Index.

The journal is published online.

Owner: Turkish Society of Nuclear Medicine

Responsible Manager: Tamer ÖZÜLKER

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



Editörden/Editorial

Değerli meslektaşlarım,

2025 yılının son sayısını, konu hakkında güncelleme yapmak ve mesleğe yeni atılmakta olan meslektaşlarımızı bilgilendirmek amacıyla “Pediatrik Onkolojide Nükleer Tıp” konusuna ayırdık.

Çocukluk çağı maligniteleri, erişkin malignitelere kıyasla daha seyrek görülmekte, ancak gerek biyolojik davranış gerekse tedaviye yanıt açısından gösterdikleri farklılık ve son yıllarda görüme sıklıklarındaki artış nedeniyle özel önem taşımaktadırlar. Hastalığın erken tanısından, tedavi yanıtının değerlendirilmesine ve sonrasında rekürrens araştırılmasına kadar uzanan süreçte, Nükleer Tıp teknikleri, anatomik ve fonksiyonel görüntülemeyi birlikte yapabilme özelliğiyle pediatrik onkolojide tanı, evreleme ve prognoz belirleme konusunda köklü değişikliklere yol açmıştır. Radyasyon güvenliği konusundaki kaygılar, bu alanda yapılan çalışmaların sınırlı oluşu ve küçük yaş gruplarında görüntüleme zorlukları temel sınırlamalardır.

Prof. Dr. Bilge Volkan Salancı'nın konuk editörlüğünde yayınlanan bu sayımızda, alanında deneyimli yazarlarımız PET/BT, PET/MR ve SPECT/BT görüntüleme modalitelerinin, mevcut ve yeni geliştirilen radyofarmasötiklerle birlikte, beyin tümörleri, lenfomalar, nöroblastoma, iyi diferensiyel tiroid kanserleri ve sarkomlardaki etkinliklerini değerlendirdiler. Ayrıca nadir görülen kanser tiplerinde Nükleer Tıp uygulamalarını özetlediler. Yazarlarımıza teşekkür eder, sayımızın ilgiyle okunmasını ve yarar sağlamasını temenni ederim.

Bu sayıyla birlikte 6. yılını doldurmuş olduğum Nükleer Tıp Seminerleri dergisi editörlüğünü, birlikte hep uyum içinde çalıştığım değerli meslektaşım Prof. Dr. Özlem Özmen'e bırakıyorum. Geçmişten bu yana dergimize ve bizlere hep katkı sağlayan Prof. Dr. Zeynep Burak ve Prof. Dr. Tevfik Fikret Çermik hocalarımıza teşekkür ediyorum. Ayrıca bundan sonra editör yardımcılığını görevini yürütecek Prof. Dr. Semra İnce hocamıza başarılar diliyorum.

Saygılarımla,

Editör

Prof. Dr. Tamer Özülker

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Günümüzde onkolojik görüntülemeler rutin nükleer tıp çalışmalarının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) verilerine göre 2025 yılında toplamda 2.041.910 kanser hastasının kanser tanısı alması beklenmektedir (1). Bu tanıların 14.690'nının ise çocukluk çağında olacağı ve tanı alan hastaların %11,2'sinin de bu kanser tanısına bağlı olarak öleceği öngörülmektedir (1). Bu nedenle hastalığın tanısının konması, evrelemenin zamanında ve doğru olarak yapılması ve böylece doğru tedavi planının yapılması bu hastalarda önem arz etmektedir. Bir ila 14 yaş arasındaki çocukluk yaş grubu kanserleri arasında en sık gözlenen lösemi ve santral sinir sistemi kanserleridir. Beyin tümörleri çocukluk yaş grubundaki kanser ölümlerinde ilk sıradadır. Hastalığın evrelemesinde, tedavi planlamasında ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde en sık kullanılan radyofarmasötik olan FDG ile yapılan PET-BT ve PET-MRG'nin yeri Dr. Pınar Akkuş Gündüz ve Dr. Çiğdem Soydal tarafından sunulmuştur (2). Yazarlar FDG'ye ek olarak aminoasit PET radyofarmasötiklerini avantaj ve dezavantajları ile karşılaştırmıştır. Dr. Mehmet Emin Mavi, Dr. M. Fani Bozkurt "Nöroblastom Tanısında ve Tedavisinde Nükleer Tıbbın Yeri" başlıklı makalede nöroblastom tanısı alan hastalarda evreleme ve izlemde kullanılan görüntüleme yöntemlerinden I-123 MIBG, F-18 FDG ve Ga-68 DOTA peptide ek olarak literatürde bildirilen F-18 MFBG, F-18 DOPA PET-BT ile bu görüntüleme yöntemlerinden hareketle uygulanan teranostik tedavi yöntemlerini özetlemiştir (3). Çocukluk yaş kanserlerinde en sık görülen tanılardan birisi de lenfomalardır ve sık görülen alt tipleri erişkinlerden farklıdır. Dr. Gürsan Kaya, Dr. Bilge Volkan Salancı "Pediatrik lenfomalarda PET-BT'nin yeri" başlıklı makalede çocukluk yaş grubundaki Non- Hodgkin ve Hodgkin lenfomalarda FDG PET-BT'nin evrelemede ve erken tedavi yanıtını değerlendirmedeki yerini güncel kantitatif parametreler ışığında özetlemiştir (4). "Pediatrik sarkomlarda nükleer tıp uygulamaları" başlıklı makalede çocukluk yaş grubunun bir diğer sık görülen solid tümörü olan "Dr. Burçin Karavaş Erkek ve Dr. Zehra Özcan osteosarkom, Ewing sarkom ve rabdomiyosarkomda kullanılan nükleer tıp yöntemlerine ek olarak Ga-68 FAPI gibi diğer deneysel radyofarmasötiklere de değinerek vermiştir (5). Dr. Burçin Karavaş Erkek ve Dr. Zehra Özcan bu makalede ayrıca palyatif/deneysel radyonüklid tedavileri de özetlemiştir. Nadir görülen tümörler arasında yer almakla birlikte iyi diferansiye tiroid kanserleri en eski teranostik radyofarmasötikleri içermesi nedeni nükleer tıbbın en önemli başlıklarından birisidir. "Pediatrik İyi Diferansiye Tiroit Kanserlerinin Tanısında ve Tedavisinde Nükleer Tıbbın Yeri" başlıklı makalelerinde, Dr. Başak Soydaş Turanlı ve Dr. Pınar Özgen Kıratlı çocukluk yaş grubunda diferansiye tiroid kanserlerinde yıllar içerisinde değişen risk sınıflamalarını ve buna paralel olarak I-131 tüm vücut tarama sintigrafisi ve radyoiodot tedavilerinin değişen yerini vurgulamaktadır (6). Sonuncu makale "Pediatrik Yaş Grubunda Nadir Görülen Kanser Tiplerinde PET-BT'nin Yeri" başlıklı bir atlas makaledir. Bu makalede Dr. Aylin Pala, Dr. Bilge Volkan Salancı sunulan vakalar üzerinden nadir görülen pediatrik kanser tiplerinde nükleer tıp görüntülemesinin yerini güncel literatür bilgisi eşliğinde özetlemiştir.

Nükleer Tıp Seminerleri dergimizin Kasım 2025 sayısı "Pediatrik Onkoloji" başlığı altında yukarıda özetlemeye çalıştığım başlıklarda çocukluk yaş grubunda nükleer tıp alanındaki güncel uygulamalar ve Nükleer Tıbbın sunduğu alternatif tedavi yöntemlerinin güncel uygulamadaki yerini ve gelecekte rutine girme olasılığı olan gelişmeye açık başlıklarını içermektedir. Bu sayıya katkıda bulunan genç uzmanlarımıza ve konusunda uzman hocalarımıza katkıları için teşekkür eder, bu sayının Nükleer tıp uzmanlarımızın ihtiyaç duyduklarında başvurabilecekleri kapsamlı bir kaynak olmasını dilerim.

Dr. Bilge Volkan Salancı

Kaynaklar

1. NIH Cancer Statistics. Surveillance, Epidemiology and End results Programme. May 20, 2025 [cited 2025 Oct 07, 2025]; Available from: https://www-cancer-gov.translate.google/about-cancer/understanding/statistics?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=tr&_x_tr_hl=tr&_x_tr_pto=rq
2. Gündüz PA, Soydal Ç. Pediatrik beyin tümörlerinin tanısında PET/BT ve PET/MRG. Nucl Med Semin. 2025;11:151-157.
3. Mavi ME, Bozkurt MF. Nöroblastom tanısında ve tedavisinde nükleer tıbbın yeri. Nucl Med Semin. 2025;11:158-170.
4. Kaya G, Salancı BV. Moleküler görüntülemede yeni ufuklar: pediatrik lenfomalarda FDG PET/BT ve kantitatif parametreler. Nucl Med Semin. 2025;11:171-182.
5. Erkek BK, Özcan Z. Pediatrik sarkomlarda nükleer tıp uygulamaları. Nucl Med Semin. 2025;11:183-190.
6. Turan BS, Kıratlı PÖ. Pediatrik iyi diferansiye tiroit kanserlerinin tanısında ve tedavisinde nükleer tıbbın yeri. Nucl Med Semin. 2025;11:191-203.
7. Pala A, Salancı BV. Pediatrik yaş grubunda nadir görülen kanser tiplerinde PET/BT'nin yeri. Nucl Med Semin. 2025;11:204-214.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



İçindekiler/Contents

DERLEMELER/REVIEWS

- 151** **Pediyatrik Beyin Tümörlerinin Tanısında PET/BT ve PET/MRG**
PET/CT and PET/MRI in the Diagnosis of Pediatric Brain Tumors
Pınar Akkuş Gündüz, Çiğdem Soydaş
- 158** **Nöroblastom Tanısında ve Tedavisinde Nükleer Tıbbın Yeri**
The Role of Nuclear Medicine in the Diagnosis and Treatment of Neuroblastoma
Mehmet Emin Mavi, Murat Fani Bozkurt
- 171** **Moleküler Görüntülemeye Yeni Ufuklar: Pediyatrik Lenfomalarda FDG PET/BT ve Kantitatif Parametreler**
New Horizons in Molecular Imaging: FDG PET/CT and Quantitative Parameters in Pediatric Lymphomas
Gürsan Kaya, Bilge Volkan Salancı
- 183** **Pediyatrik Sarkomlarda Nükleer Tıp Uygulamaları**
Nuclear Medicine Applications in Pediatric Sarcomas
Burçin Karasah Erkek, Zehra Özcan
- 191** **Pediyatrik İyi Diferansiye Tiroit Kanserlerinin Tanısında ve Tedavisinde Nükleer Tıbbın Yeri**
The Role of Nuclear Medicine in the Diagnosis and Management of Pediatric Well-differentiated Thyroid Cancer
Başak Soydaş Turan, Pınar Özgen Kıratlı
- 204** **Pediyatrik Yaş Grubunda Nadir Görülen Kanseri Tiplerinde PET/BT'nin Yeri**
The Role of PET/CT in the Evaluation of Rare Pediatric Malignancies
Aylin Pala, Bilge Volkan Salancı

İNDEKS/INDEX

2025 Hakem Dizini / 2025 Referee Index

2025 Yazar Dizini / 2025 Author Index

2025 Konu Dizini / 2025 Subject Index

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Pediyatrik Beyin Tümörlerinin Tanısında PET/BT ve PET/MRG

PET/CT and PET/MRI in the Diagnosis of Pediatric Brain Tumors

✉ Pınar Akkuş Gündüz, ✉ Çiğdem Soydal

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

Öz

Beyin tümörleri pediatrik popülasyonda en sık görülen solid tümörlerdir ve çocukluk çağında kansere bağlı ölümlerin en büyük kısmını oluşturlar. Pediatrik beyin tümörlerinde tedavi seçimi tümör tipine, lokasyonuna, evresine, yaş ve klinik duruma bağlı olarak belirlenir ve öncelikli tercih primer lezyonun cerrahi rezeksiyonudur. Görüntüleme yöntemi olarak tanı ve cerrahi öncesi değerlendirme amacıyla esas olarak kontrastlı manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanılmaktadır. MR görüntülemenin anatomik çözünürlüğü yüksek olsa da geleneksel teknikler tümör sınırlarını net belirlemede, çevre normal dokudaki infiltrasyonu göstermede yetersiz kalmaktadır. Bu noktada radyonüklid ajanlarla moleküler görüntüleme yöntemlerinin önemi ön plana çıkmaktadır. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ve PET/MR gibi hibrit görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi, pediatrik araştırmaları ve klinik uygulamaları daha da ileri taşımıştır. Pediatrik beyin tümörlerinin görüntülenmesinde en sık kullanılan PET radyofarmasötiki olan florodeoksiglukoz (FDG); tanıda, evrelemede, prognoz değerlendirmesinde, tedavi planlamada, tedavi yanıtı değerlendirmesinde ve rekürrens tespitinde önemli bilgiler sağlasa da kortikal dokudaki fizyolojik tutulumu nedeniyle kısıtlılıkları mevcuttur. Bu nedenle, FDG'ye ek olarak amino asit bazlı radyofarmasötikler (C-11 MET, F-18 FET, F-18 DOPA) geliştirilmiş ve beyin tümörleri değerlendirmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Amino asit PET, düşük dereceli gliomalar da dahil olmak üzere beyin tümörlerinde yüksek tutulumu ve normal beyinde düşük tutulumu nedeniyle önemli avantajlara sahiptir. Bu da beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde ve takibinde tanı doğruluğunu artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: PET/BT, PET/MRG, pediatrik beyin tümörleri, amino-asit PET

Abstract

Brain tumors are the most common solid tumors in the pediatric population and account for the largest portion of childhood cancer-related deaths. Treatment choices for pediatric brain tumors depend on tumor type, location, stage, age and clinical status and surgical resection of the lesion is the primary treatment choice. Contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging is the primary imaging modality used for diagnosis and presurgical evaluation. While MR imaging offers high anatomical resolution, conventional techniques are insufficient to clearly delineate tumor margins and demonstrate infiltration of surrounding normal tissue. This highlights the importance of molecular imaging methods using radionuclide agents. The development of hybrid imaging modalities such as positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and PET/MR imaging has further advanced pediatric research and clinical practice. Fluorodeoxyglucose (FDG), the most commonly used PET radiopharmaceutical for imaging pediatric brain tumors, provides important information for diagnosis, staging, prognostication, treatment planning, treatment response assessment and recurrence detection; but it has limitations due to its physiological uptake in cortical tissue. Therefore, amino acid-based radiopharmaceuticals (C-11 MET, F-18 FET, F-18 DOPA) have been developed in addition to FDG and are being used in the evaluation of brain tumors. Amino acid PET offers significant advantages due to its high uptake in brain tumors, including low-grade gliomas, and low uptake in normal tissue. This increases diagnostic accuracy in the evaluation and follow-up of brain tumors.

Keywords: PET/CT, PET/MRI, pediatric brain tumors, amino-acid PET

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Pınar Akkuş Gündüz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: pakkus_@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6336-3066

Geliş Tarihi/Received: 16.09.2025 Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2025 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 19.11.2025

Cite this article as/Atıf: Akkuş Gündüz P, Soydal Ç. PET/CT and PET/MRI in the diagnosis of pediatric brain tumors. Nucl Med Semin. 2025;11:151-157



Copyright© 2025 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright© 2025 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Giriş

Beyin tümörleri pediatrik popülasyonda en sık görülen solid tümörlerdir ve çocukluk çağında kansere bağlı ölümlerin en büyük kısmını oluşturlar (1). Sıfır-14 yaş grubunda lösemiler, santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, lenfomalar, nöroblastom, böbrek tümörleri ve malign kemik tümörleri en sık görülürken, ergenlik çağındaki çocuklarda (15-19 yaş) SSS tümörleri ve lenfomalar en sık görülür, bunu lösemiler ve diğer kanserler izler (2). Çocuklarda en sık görülen beyin tümörü pediatrik gliomalardır. Embriyonel tümörler ve pilositik astrositomlar, 9 yaşından önce daha sık görülürken, grade II-III gliomalar 19 yaşına kadar en sık görülen tümörlerdir. Beyin tümörü olan çocukların genel sağkalımı (OS) 10 yılda %70'tir, ancak bu rakam tam rezeksiyonun mümkün olduğu düşük dereceli tümörleri de içermektedir. Bazı pediatrik yüksek dereceli gliomalar için OS (5 yılda %10-15'ten az) çok düşüktür (3,4). Tedavi seçimi tümör tipine, lokasyonuna, evresine, yaş ve klinik duruma bağlı olarak belirlenir ve öncelikli tercih primer lezyonun cerrahi rezeksiyonudur. Bu nedenle tanı aşamasında bu özelliklerin doğru belirlenmesi gerekir. Görüntüleme yöntemleri genel olarak pediatrik beyin tümörlerinin tanısında, tedavi yanıtı değerlendirmesinde ve takibinde çok önemli bir rol oynar. İlk aşamada tanı ve cerrahi öncesi değerlendirme amacıyla esas olarak kontrastlı manyetik rezonans (MR) görüntüleme (gradient echo, T2W, FLAIR, T1W sekansları ile) kullanılmaktadır. Her ne kadar MR görüntülemenin anatomik rezolüsyonu yüksek olsa da geleneksel MR görüntüleme ile tümör sınırlarını net belirlemede, çevre normal dokudaki infiltrasyonu göstermede yetersiz kalmaktadır. En önemli kısıtlılıkları, anormal sinyalin spesifik bir bulgu olmamasıdır (5). Ayrıca geleneksel görüntüleme teknikleri pediatrik beyin kanserini tespit etmede iyi olsa da tedavi sonrası yanıt değerlendirmesinde etkinliği sınırlıdır. Yeni hedefe yönelik kemoterapi ajanları ve radyoterapi morfolojik değişikliklere neden olarak geleneksel görüntüleme teknikleri ile değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır (6). Bu nedenle, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), perfüzyon görüntüleme, MR spektroskopisi (MRS) ve difüzyon tensör görüntüleme gibi ileri MR teknikleri de kullanılmaktadır (7). Ayrıca pediatrik hastalarda düşük dereceli gliomalar daha yaygındır, ancak yetişkin popülasyondaki düşük dereceli gliomalardan farklı biyolojik ve klinik özellikler gösterir. Düşük dereceli gliomalar kontrastlı MR görüntülemesinde tipik kontrastlanma paterni göstermeyebilir. Bu

noktada radyonüklid ajanlarla moleküler görüntüleme yöntemlerinin önemi ön plana çıkmaktadır.

Günümüzde onkolojik görüntülemede en yaygın kullanılan yöntem olan PET, radyoaktif işaretli ajanlar kullanılarak enzim ve reseptör düzeyleri, kan akımı ve metabolizma gibi çeşitli biyolojik süreçlerin gerçek zamanlı olarak kantitatif değerlendirmesine olanak sağlayan güçlü bir görüntüleme yöntemidir. PET'in pediatrik hasta grubunda kullanımı hızla artmaktadır. PET/BT ve PET/MR görüntüleme gibi hibrit görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi, pediatrik araştırmaları ve klinik uygulamaları daha da ileri taşımıştır. Pediatrik beyin tümörlerinin görüntülenmesinde en sık kullanılan PET radyofarmasötiti FDG'dir. Tanıda, evrelemede, prognoz değerlendirmesinde, tedavi planlamada, tedavi yanıtı değerlendirmesinde ve rekürrens tespitinde önemli bilgiler sağlar. Ancak, serebral gri maddede yoğun fizyolojik FDG tutulumu olması nedeniyle tümör/normal doku tutulum oranı düşüktür. Düşük dereceli beyin tümörlerinin çoğunda FDG tutulumu düşük düzeyde olduğu için fizyolojik geri plan aktivitesinden ayırt etmek mümkün olmayabilir. Ayrıca, enflamatuvar SSS lezyonlarında spesifik olmayan aktivite tutulumu da mevcuttur ve bu nedenle nöroenflamatuvar durumlarda yanlış pozitif sonuçlar bildirilmiştir (8). Bu nedenle, FDG dışı PET ajanlarının pediatrik beyin tümörleri görüntülenmesinde kullanımı yaygınlaşmaktadır. FDG'ye ek olarak amino asit bazlı radyofarmasötikler, pediatrik beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan PET görüntüleme ajanlarıdır. Amino asit PET, düşük dereceli gliomalar da dahil olmak üzere beyin tümörlerinde yüksek tutulumu ve normal beyinde düşük tutulumu nedeniyle FDG PET'e kıyasla önemli avantajlara sahiptir. Bu da beyin tümörlerinin tespitinde daha fazla özgüllük ve tümör sınırlarının daha hassas bir şekilde belirlenmesini sağlar (9). Bu bölümde pediatrik popülasyonda beyin tümörlerinin tanısında ve değerlendirilmesinde PET/BT ve PET/MR görüntülemelerinin yerinden bahsedilecektir.

1. Pediatrik Beyin Tümörlerinin Tanısında F-18-FDG PET

F-18-FDG, çocuklarda beyin tümörü değerlendirilmesinde kullanılan ilk PET radyofarmasötitidir. Diğer malign tümörlerde olduğu gibi yüksek dereceli malign gliomalarda da glikoz tüketimi belirgin artmıştır. Yoğun olarak artmış FDG tutulumu, gliomalarda daha agresif seyirle ilişkilidir (10). Örneğin,

posterior fossa tümörleri (medulloblastom vb.) ve beyin sapı tümörleri gibi. FDG PET, düşük dereceli gliomaların (astrositom vb.) değerlendirmesinde de rol oynayabilir. Düşük dereceli bile olsa belirgin FDG tutulumu göstermesi hastalığın progresif bir seyir göstereceğine işaret edebilir (11). Ancak, progresyon riski daha yüksek olan hastaları belirleyebilecek kesin bir FDG tutulum eşiği tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, düşük dereceli tümörleri yüksek dereceli tümörlerden ayırt etmek sıcak nokta/beyin indeksi [yani $2 + 2 * (\text{ilgilenilen bölge (region of interest - ROI) tümör-ROI beyaz madde} / (\text{ROI gri madde-ROI beyaz madde}))$] için en iyi sınır olarak 1,83'lük bir değer önerilmiştir (10). On sekiz hastayla yapılan bir çalışmada optik yol gliomaları ve plexiform nörofibroma lezyonlarında FDG tutulum yoğunluğu ile hastalık seyri arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada pleksiform nörofibromalarda FDG PET/BT'nin malign transformasyonu %100 duyarlılık ve %85,7 özgüllük oranı ile gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca asemptomatik ve semptomatik optik yol gliomalarının FDG tutulum derecelendirmesi ile başarılı bir şekilde ayırt edilebildiği gösterilmiştir (12). Pediatrik beyin tümörlerinde FDG yoğunluğu, homojenitesi gibi tutulum paternleri ile tümörün histopatolojik tipi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Ancak, yüksek FDG tutulumu yalnızca glioblastomalar ve medulloblastoma gibi agresif tümörlerde değil, aynı zamanda pilositik astrositomer gibi düşük dereceli lezyonlarda da bulunabilir. Bu nedenle bu konuda FDG PET'in tanısal güvenilirliği azdır (13).

FDG PET, çocuklarda MR görüntüleri ile uygun şekilde birleştirilerek sterotaksik biyopsi bölgesini belirlemek amacıyla da kullanılabilir. Özellikle infiltratif paternde rezektabl olmayan tümörlerde MR'da kontrastlanan bölge veya FLAIR sekansta yüksek sinyal veren bölge biyopsi alanını belirleyemediği için bu olgularda FDG PET yol göstericidir. Ayrıca FDG tutulum paterni tümör heterojenitesini gösterdiği için uygun biyopsi alınacak en yüksek aktivite tutulumu gösteren anaplastik dokuyu belirleyerek hastaya sonuç vermeyecek gereksiz invaziv işlem yapılmasının da önüne geçebilir (14). Ancak bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar her zaman uyumlu sonuçlar vermemiştir. Son yapılan çalışmalarda, FDG PET ve manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme (MRSI) ile pediatrik beyin tümörlerinin metabolik olarak heterojen olduğu gösterilmiştir. Ancak iki görüntüleme yöntemi farklı biyolojik mekanizmalar üzerinden çalıştığı için tümör heterojenitesini göstermede iki yöntem arasındaki uyum

sınırlıdır (15). Pirotte ve ark. (16), pediatrik beyin tümörü grubunda (15 supratentorial ve 20 infratentorial) biyopsi için sterotaktik hedefi belirlemek amacıyla MR ile birlikte F-18 FDG veya C-11 MET kullanmışlardır. Yirmi üç adet MR kılavuzluğunda yapılan biyopsinin 7'sinde tanısal olmayan sonuç verirken, F-18 FDG veya C-11 MET PET görüntüleme kılavuzluğunda yapılan 35 biyopsinin tamamında tanısal doku örneği alınarak daha iyi tanısal sonuçlar sağlamıştır. Ayrıca, F-18 FDG PET kılavuzluğunda yapılan biyopsiler MR ile karşılaştırıldığında, 11 karşılaştırmanın 6'sında yüksek dereceli tümörleri daha iyi ayırt edebilmiştir (16).

2. Pediatrik Beyin Tümörlerinin Tanısında FDG Dışı Radyofarmasötiklerle PET

2.1. C-11 MET PET

L-[metil-11C]Metionin ([11C]MET), pediatrik beyin tümörlerinde kullanılmaya başlayan en eski amino asit radyofarmasötikidir. Hücrede tutulum; hücre çoğalması, Ki-67 ekspresyonu, canlı tümör hücrelerinin sayısı ve vasküler ağ yoğunluğu ile ilişkilidir. Bu nedenlerden dolayı, beyin tümörü proliferasyonunu gösteren güvenilir bir biyobelirteç olarak kabul edilir (17). Normal beyin dokusundaki düşük fizyolojik tutulumu ve yukarıda belirtilen tutulum mekanizması nedeniyle, C-11 MET'in tümör tanısında hassas bir radyofarmasötik olduğu ve genellikle FDG ile tespit edilemeyen düşük dereceli gliomaları bile tespit edebildiği kanıtlanmıştır. Çocuklarda malign lezyonları benign lezyonlardan ayırmada, özellikle geleneksel morfolojik görüntülemenin belirsiz olduğu durumlarda, yüksek tanı performansı ile yararlı olduğu gösterilmiştir (18). Bir çalışmada, C-11 MET PET görüntülemesinin, lezyonel epilepsi hastalarında fokal kortikal displazi, disemبریoplastik nöroepitelyal tümör (DNT) ve ganglioglioma ayırıcı tanısında lezyon-gri cevher oranı üzerinden yapılan değerlendirme ile klinik olarak yararlı olabileceği gösterilmiştir (19). Yetmiş yedi pediatrik hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise C-11 MET PET ile yapılan görsel değerlendirme ile DNT'ler ve epileptojenik beyin neoplazmları başarılı bir şekilde ayırt edilebilmiştir (20).

C-11 MET kontrast tutmayan düşük dereceli gliomalarda bile daha agresif biyolojik davranışa sahip biyopsi için uygun alanı gösterebilir. Ayrıca, pediatrik yüksek dereceli glioma hastalarında yapılan bir çalışma, tümör nüksünün tespiti açısından C-11 MET PET'in kontrastlı MR'dan daha üstün olduğunu bildirmiştir (21,22). C-11 MET PET pediatrik yüksek dereceli gliomalarda hastalık prognozunu ön görmede de rol oynamaktadır. Pediatrik

yüksek dereceli glioma, MR görüntülemesinde klasik agresif tümör paterni göstermeyebilir. Bu durumda yoğun C-11 MET tutulumu, yüksek tümör proliferasyonu ve neo-anjiyogenezi göstererek klinik agresif seyirli olacak tümör hakkında önemli bilgiler sağlayabilir (23,24).

2.2. F-18 FET PET

F-18 FET, yetişkinlerde PET görüntüleme için iyi bilinen bir amino asittir ve son dönemde kullanımı artmıştır. Tutulum mekanizması, diğer amino asit PET radyofarmasötikleri gibi spesifik amino asit taşıyıcı sistemler aracılığıyla olur. F-18 FET, katekolamin öncüsü olan L-tirozinin bir analogu olmasına rağmen herhangi bir metabolik yola dahil değildir (25). Benzer tutulum mekanizması göz önüne alındığında, yetişkin beyin tümörlerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, C-11 MET ve F-18 FET'in yakın sonuçlar verebildiğini göstermiştir. Bununla birlikte, F-18 FET'in avantajı, daha uzun yarı ömürlü olması (110 dakika vs. 20 dakika) ve bu sayede üretimin mümkün olmadığı merkezlere rahat bir şekilde tedarik edilebilmesi, üretim başına daha fazla hasta değerlendirilebilmesi ve zaman-aktivite eğrisini (TAC) sayesinde ek bilgi sağlamasıdır (26). F-18 FET, kontrast tutmayan ve/veya düşük dereceli gliomalarda daha agresif biyolojik davranışa sahip bölgeyi göstererek biyopsi bölgesinin belirlenmesine olanak sağlar. Statik değerlendirme parametrelerinden Tümör-arka plan oranı $[TBR_{maks} = \frac{\text{tümörün maksimum standart tutulum değeri (SUV}_{maks})}{\text{normal beyin dokusu (SUV}_{ortalama})}]$ değerlendirmeye ek katkı sağlayabilir. Yapılan bir çalışmada MR ile birlikte F-18 FET PET/BT kullanılmış ve $TBR > 1,6$ eşliğinin tedavi edilmiş ve edilmemiş lezyonlarda tümör tespitinin başarısını artırdığı gösterilmiştir (27). Dinamik parametreler ise ilk tanıda düşük dereceli ve yüksek dereceli glioma ayrımı yapmaya ve tedavi sonrası değişiklikler ile hastalık nüksü arasındaki ayrımı yapmaya yardımcı olabilir. TAC değerlendirmesinde, erken dönemde pik yapan (≤ 20 dakika) ve ardından sabit bir düşüş gösteren eğriler nüksle ilişkilendirilmiştir (27,28). Öte yandan, geç dönemde pik yapan veya sürekli artış gösteren eğriler genellikle enflamasyon/enfeksiyon, demiyelinizan veya iskemik lezyonlar gibi neoplazik olmayan süreçleri gösterir (29). Genel olarak konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine ek olarak yapılan F-18 FET PET, hastaların %8'inde klinik yaklaşımda değişikliğe neden olurken yaklaşık %26'sında ek olarak önemli klinik bilgi sağlamaktadır (15). Özellikle hastalık nüksünü saptamada özgüllüğü yüksektir.

2.3. F-18 DOPA PET

F-18 DOPA'nın beyin tümörlerindeki tutulum mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte gliomalarda L tipi amino asit taşıyıcı 1 (LAT1) ekspresyonunda önemli bir artış tespit edilmiştir ve F-18 DOPA tutulumu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak, tutulum mekanizması tamamen LAT1 ekspresyonuna bağlı değildir. Glutamin taşıyıcı sodyum-bağlı nötr amino asit taşıyıcı 1'in (Slc38a1) DOPA tutulumunda rol oynadığı bildirilmiştir (30,31). H3K27M mutasyonu olan pediatrik ve yetişkin diffüz orta hat gliomaları, tümör büyümesini destekleyen G proteini ile fonksiyonel olarak bağlantılı olduğu gösterilen dopamin reseptörü D2'yi eksprese etmektedir. Ayrıca, glioblastoma hücrelerinde dopamin sentezinde DOPA bir öncüdür ve tutulumu, dopamin sentezleyen ve salgılayan hücrelerin spesifik bir göstergesidir (32). Yapılan çalışmalarda pediatrik infiltratif gliomalarda F-18 DOPA PET görüntüleme sonuçları ile WHO tümör derecesi ve hastalığın klinik seyrinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, biyopsi planlaması ve tedavi yanıtı değerlendirmesi için de kullanılabilir (33). Ancak, pediatrik grupta neoplazik olmayan lezyonlar ile supratentoryal infiltratif gliomaların ayırıcı tanısında MRSI, F-18 DOPA PET'e kıyasla daha yüksek duyarlılık ve tanı doğruluğuna sahiptir. Bunun nedeni, pediatrik düşük dereceli diffüz astrositomların yetişkin gruba kıyasla daha az agresif tümörler olması ve büyük oranda F-18 DOPA negatif sonuçlar vermesi olarak açıklanmaktadır. Diffüz astrositik tümörlü pediatrik hastalarda F-18 DOPA tutulumu, DWI ve arteriyel spin etiketleme perfüzyon görüntüleme ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalımı bağımsız olarak öngörmektedir (34). Ayrıca F-18 DOPA PET, MR görüntüleme teknikleri ile karşılaştırıldığında H3K27M mutasyonlu olanlar ile vahşi tip diffüz orta hat gliomaları arasında ayrım yapabilmektedir.

Yeni tanı konan diffüz intrinsik pontin gliomalarda F-18 DOPA PET görüntüleme, geleneksel MR görüntüleme ile karşılaştırıldığında tümör metabolizmasının değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlar. Hedef/kontralateral striatum oranı (TSR) genel sağkalımı bağımsız olarak öngörebilir ve DOPA tutulum derecesi tedaviye az yanıt veren daha agresif tümörü gösterir (35). Yapılan bazı çalışmalarda, F-18 DOPA PET/MR görüntülemenin, anti-anjiyojenik ajanlarla tedavi edilen hastalarda tümör "psödo-yanıtını" ve hastalık progresyonunu erken dönemde tespit etmede önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir.

Bir başka çalışmada ise F-18 DOPA PET'in nüks eden glioma hastalarında bevacizumab'a erken tedavi yanıtını değerlendirmede faydalı olduğu bildirilmiştir (36,37). F-18 DOPA, striatumdaki fizyolojik tutulumu nedeniyle bazal ganglion infiltrasyonunu değerlendirme konusunda dezavantajlıdır. Ancak, gliomalı hastalarda, TSR >1 olan lezyonlarda striatum tümör infiltrasyonunu doğru bir şekilde tespit ettiği bildirilmiştir (38).

PET/MR Görüntüleme

PET/MR sistemleri ile yapılan hibrit görüntüleme, özellikle pediatrik hastaların değerlendirmesinde önemli bir yere sahiptir. Beyin tümörlerinin değerlendirmesinde esas olan MR görüntüleme ile metabolik/fonksiyonel değerlendirme sağlayan PET görüntülemenin eş zamanlı elde edilmesi sayesinde iki ayrı çekim yerine tek seferde yüksek yumuşak doku rezolüsyonlu anatomik veri ve ileri metabolik veriler elde edilmiş olur. Çocuklarda görüntülemelerde sıklıkla anestezi gerekebilmesi nedeniyle tek seferde iki ayrı yöntemden faydalanılabilmesi ve tedavi planı öncesi hızlı değerlendirme sağlaması avantajlarıdır. Ayrıca PET/MR, PET/BT ile karşılaştırıldığında daha düşük radyasyon maruziyeti olanağı sağladığı için pediatrik popülasyonda nöro-onkolojik değerlendirmede ön plana çıkmaktadır (39,40,41).

Çocuklarda beyin tümörlerinin klinik yönetimi, moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması sayesinde gelişmektedir. PET ve MR görüntüleme tarafından sağlanan SUV ve ADC gibi kantitatif tamamlayıcı bilgiler; tümör karakterizasyonunu, dolaylı olarak moleküler hedefli tedavilerin kullanımını ve tedavi başarısını geliştirmektedir. Dahası, PET/MR'dan elde edilen bilgiler bazı çocuklarda yüksek riskli cerrahi prosedürlerden kaçınılmasını sağlayabilir (42,43). Amino asit PET ve MR verilerinin entegre analizi, çocuklarda daha sıklıkla diffüz astrositik tümörler ve diffüz orta hat gliomalarının değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Tümör hücreliliğinin bir belirteci olan MRG minimum ADC (ADC_{min}) ile amino asit alımı arasında anlamlı bir negatif korelasyon bildiren çalışmalar mevcuttur (34,44).

Sonuç

Sonuç olarak PET/MR, pediatrik beyin tümörlerinde farklı tümör tiplerini karakterize etmeyi, yüksek riskli cerrahi müdahaleden kaçınmayı, cerrahi yaklaşım öncesi navigasyon teknikleri ile daha doğru planlama yapabilmeyi, uygun onkolojik tedavi seçeneklerinin

belirlenmesi ve klinik takibinin etkili bir şekilde yapılmasını sağlayarak çocukların genel sağkalımına ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkıda bulunabilir.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Pollack IF, Agnihotri S, Broniscer A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. *J Neurosurg Pediatr.* 2019;23:261-273.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:7-33. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2021;71:359.
3. Rineer J, Schreiber D, Choi K, Rotman M. Characterization and outcomes of infratentorial malignant glioma: a population-based study using the surveillance epidemiology and end-results database. *Radiother Oncol.* 2010;95:321-326.
4. Lannering B, Sandström PE, Holm S, et al; Swedish Childhood CNS Tumor Working Group (VCTB). Classification, incidence and survival analyses of children with CNS tumours diagnosed in Sweden 1984-2005. *Acta Paediatr.* 2009;98:1620-1627.
5. Vézina LG. Imaging of central nervous system tumors in children: advances and limitations. *J Child Neurol.* 2008;23:1128-1135.
6. Lee J, Wang N, Turk S, et al. Discriminating pseudoprogression and true progression in diffuse infiltrating glioma using multi-parametric MRI data through deep learning. *Sci Rep.* 2020;10:20331.
7. Shukla G, Alexander GS, Bakas S, et al. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. *Chin Clin Oncol.* 2017;6:40.
8. Cistaro A, Albano D, Alongi P, et al. The role of PET in supratentorial and infratentorial pediatric brain tumors. *Curr Oncol.* 2021;28:2481-2495.
9. Juhász C, Dwivedi S, Kamson DO, Michelhaugh SK, Mittal S. Comparison of amino acid positron emission tomographic radiotracers for molecular imaging of primary and metastatic brain tumors. *Mol Imaging.* 2014;13:10.2310/7290.2014.0001.
10. Borgwardt L, Højgaard L, Carstensen H, Laursen H, Nowak M, Thomsen C, Schmiegelow K. Increased fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake in childhood CNS tumors is correlated with malignancy grade: a study with FDG positron emission tomography/magnetic resonance imaging coregistration and image fusion. *J Clin Oncol.* 2005;23:3030-3037.
11. Kruer MC, Kaplan AM, Etzl MM Jr, et al. The value of positron emission tomography and proliferation index in predicting progression in low-grade astrocytomas of childhood. *J Neurooncol.* 2009;95:239-245.
12. Moharir M, London K, Howman-Giles R, North K. Utility of positron emission tomography for tumour surveillance in

- children with neurofibromatosis type 1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1309-1317.
13. Zukotynski K, Fahey F, Kocak M, et al. 18F-FDG PET and MR imaging associations across a spectrum of pediatric brain tumors: a report from the pediatric brain tumor consortium. *J Nucl Med*. 2014;55:1473-1480.
 14. Pirotte BJ, Lubansu A, Massager N, Wikler D, Goldman S, Levivier M. Results of positron emission tomography guidance and reassessment of the utility of and indications for stereotactic biopsy in children with infiltrative brainstem tumors. *J Neurosurg*. 2007;107(5 Suppl):392-399.
 15. Piccardo A, Albert NL, Borgwardt L, et al. Joint EANM/SIOPE/RAPNO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of paediatric gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:3852-3869.
 16. Pirotte BJ, Lubansu A, Massager N, et al. Clinical impact of integrating positron emission tomography during surgery in 85 children with brain tumors. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;5:486-499.
 17. Kracht LW, Friese M, Herholz K, et al. Methyl-[11C]-L-methionine uptake as measured by positron emission tomography correlates to microvessel density in patients with glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:868-873.
 18. Galldiks N, Kracht LW, Berthold F, et al. [11C]-L-methionine positron emission tomography in the management of children and young adults with brain tumors. *J Neurooncol*. 2010;96:231-239.
 19. Phi JH, Paeng JC, Lee HS, et al. Evaluation of focal cortical dysplasia and mixed neuronal and glial tumors in pediatric epilepsy patients using 18F-FDG and 11C-methionine pet. *J Nucl Med*. 2010;51:728-734.
 20. Rheims S, Rubi S, Bouvard S, et al. Accuracy of distinguishing between dysembryoplastic neuroepithelial tumors and other epileptogenic brain neoplasms with [11C]methionine PET. *Neuro Oncol*. 2014;16:1417-1426.
 21. Preuss M, Werner P, Barthel H, et al. Integrated PET/MRI for planning navigated biopsies in pediatric brain tumors. *Child's Nerv Syst*. 2014;30:1399-1403.
 22. Bag AK, Wing MN, Sabin ND, et al. [11 C]-methionine PET for identification of pediatric high-grade glioma recurrence. *J Nucl Med*. 2021;63:664-671.
 23. Singhal T, Tanjore KN, Martin PJ, Bal C, Mantil JC. 11C-methionine PET for grading and prognostication in gliomas: a comparison study with 18F-FDG PET and contrast enhancement on MRI. *J Nucl Med*. 2012;53:1709-1715.
 24. Lucas JT, Serrano N, Kim H, et al. 11C-Methionine positron emission tomography delineates non-contrast enhancing tumor regions at high risk for recurrence in pediatric high-grade glioma. *J Neurooncol*. 2017;132:163-170.
 25. Langen KJ, Hamacher K, Weckesser M, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol*. 2006;33:287-294.
 26. Grosu AL, Astner ST, Riedel E, et al. An interindividual comparison of O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl- 11C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:1049-1058.
 27. Marner L, Lundemann M, Sehested A, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of [18F]FET PET in childhood CNS tumors. *Neuro Oncol*. 2021;1:2107-2116.
 28. Elahmadawy MA, El-Ayadi M, Ahmed S, et al. F18-FET PET in pediatric brain tumors: integrative analysis of image derived parameters and clinico-pathological data. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;67:46-56.
 29. Dunkl V, Cleff C, Stoffels G, et al. The usefulness of dynamic O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of brain tumors in children and adolescents. *J Nucl Med*. 2015;56:88-92.
 30. Youland RS, Kitange GJ, Peterson TE, et al. The role of LAT1 in 18F-DOPA uptake in malignant gliomas. *J Neurooncol*. 2013;111:11-18.
 31. Obara-Michlewska M, Szeliga M. Targeting glutamine addiction in gliomas. *Cancers (Basel)*. 2020;29:310.
 32. Caragher SP, Shireman JM, Huang M, et al. Activation of dopamine receptor 2 prompts transcriptomic and metabolic plasticity in glioblastoma. *J Neurosci*. 2019;39:1982-1993.
 33. Morana G, Piccardo A, Puntoni M, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-DOPA PET and 1H-MR spectroscopy in pediatric supratentorial infiltrative gliomas: a comparative study. *Neuro Oncol*. 2015;17:1637-1647.
 34. Morana G, Piccardo A, Tortora D, et al. Grading and outcome prediction of pediatric diffuse astrocytic tumors with diffusion and arterial spin labeling perfusion MRI in comparison with 18F-DOPA PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:2084-2093.
 35. Morana G, Tortora D, Bottoni G, et al. Correlation of multimodal 18F-DOPA PET and conventional MRI with treatment response and survival in children with diffuse intrinsic pontine gliomas. *Theranostics*. 2020;10:11881-11891.
 36. Morana G, Piccardo A, GarreÄÄ ML, Nozza P, Consales A, Rossi A. Multimodal magnetic resonance imaging and 18F-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in early characterization of pseudoresponse and nonenhancing tumor progression in a pediatric patient with malignant transformation of ganglioglioma treated with bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2013;31:e1-e5.
 37. Gauvain K, Ponisio MR, Barone A, et al. 18F-FDOPA PET/ MRI for monitoring early response to bevacizumab in children with recurrent brain tumors. *NeuroOncology Pract*. 2018;5:28-36.
 38. Morana G, Bottoni G, Mancardi MM, Verrico A, Piccardo A. Seizure-induced increased 18F-DOPA uptake in a child with diffuse astrocytoma and transient brain MRI abnormalities related to status epilepticus. *Clin Nucl Med*. 2018;43:e149-e150.

39. Fraioli F, Shankar A, Hargrave D, et al. 18F-fluoroethylcholine (18F-Cho) PET/MRI functional parameters in pediatric astrocytic brain tumors. *ClinNucl Med*. 2015;40:e40-e45.
40. Veit-Haibach P, Ahlström H, Boellaard R, et al. International EANM-SNMMI-ISMIR consensus recommendation for PET/MRI in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:3513-3537.
41. 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.
42. 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.
43. Pirotte B, Goldman S, Dewitte O, et al. Integrated positron emission tomography and magnetic resonance imaging-guided resection of brain tumors: a report of 103 consecutive procedures. *J Neurosurg*. 2006;104:238-253.
44. Beuriat PA, Flaus A, Portefaix A, et al. Preoperative 11 C-methionine PET-MRI in pediatric infratentorial tumors. *Clin Nucl Med*. 2024;49:381-386.



Nöroblastom Tanısında ve Tedavisinde Nükleer Tıbbın Yeri

The Role of Nuclear Medicine in the Diagnosis and Treatment of Neuroblastoma

✉ Mehmet Emin Mavi¹, ✉ Murat Fani Bozkurt²

¹Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Karaman, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Nöroblastom, çocukluk çağında görülen en yaygın ekstrakraniyal malignitedir. Embriyonal kökenli bu tümör, nöral krestten gelişmekte ve nöroendokrin tümörler grubuna dahil edilmektedir. Sempatik sinir sistemi boyunca herhangi bir yerde ya da adrenal medullada ortaya çıkabilmektedir. Hastaların yarıya yakınında tanı anında metastaz saptanmaktadır. Nöroblastomda hastalığın tanı ve takibinde Nükleer Tıp görüntüleme yöntemleri kritik bir rol oynamaktadır. Günümüzde standart nükleer görüntüleme yöntemi olan metaiyodobenzilguanidin (MIBG) görüntülemesinin yanında, son yıllarda pozitron emisyon tomografisi ile uyumlu yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesiyle nöroblastomun moleküler düzeyde değerlendirilmesinde yeni ufuklar açılmıştır. Nöroblastomda hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmakta olup, tedavi yaklaşımları bu gruplar arasında belirgin şekilde farklılık göstermektedir. Çeşitli tedavi seçenekleri risk sınıflamasına ve hasta özelliklerine göre uygulanmaktadır. Nöroblastom hücrelerinin eksprese ettiği biyolojik hedeflerden yararlanan teranostik yaklaşımlar ile, en köklü yöntemlerden biri olan I-131 MIBG tedavisi başta olmak üzere çeşitli radyonüklit tedavileri geliştirilmiştir. Bu derlemede nöroblastom tanı ve tedavisinde Nükleer Tıp uygulamaları ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Moleküler, metaiyodobenzilguanidin, DOTA, DOPA, radyonüklit

Abstract

Neuroblastoma is the most common extracranial malignancy in childhood. This embryonal tumor originates from the neural crest and is classified within the group of neuroendocrine tumors. It can arise anywhere along the sympathetic nervous system or in the adrenal medulla. At the time of diagnosis, nearly half of patients present with metastatic disease. Nuclear medicine imaging methods play a critical role in the diagnosis and follow-up of neuroblastoma. In addition to metaiodobenzylguanidine (MIBG) imaging, which is the current standard nuclear imaging modality, the development of novel positron emission tomography-compatible radiopharmaceuticals in recent years has opened new horizons for the molecular-level assessment of the disease. Patients with neuroblastoma are stratified into low-, intermediate-, and high-risk groups, with treatment strategies differing substantially among these categories. Various therapeutic approaches are selected according to risk classification and patient-specific characteristics. Through theranostic strategies targeting biological markers expressed by neuroblastoma cells, several radionuclide therapies have been developed, most notably MIBG therapy, which has long been established as a cornerstone in this field. This review focuses on nuclear medicine applications in the diagnosis and treatment of neuroblastoma.

Keywords: Molecular, metaiodobenzylguanidine, DOTA, DOPA, radionuclide

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Emin Mavi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Karaman, Türkiye

E-posta: mehmeteminmavi@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7702-8157

Geliş Tarihi/Received: 12.09.2025 Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2025 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 19.11.2025

Cite this article as/Atıf: Mavi ME, Bozkurt MF. The role of nuclear medicine in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. Nucl Med Semin. 2025;11:158-170



Copyright© 2025 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright© 2025 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Giriş

Nöroblastom, çocukluk çağında en sık görülen ekstrakraniyal solid malignitedir ve çocuklardaki tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %15'inden sorumludur. Nöral krestten köken alan embriyonik bir tümör olarak nöroblastom, nöroendokrin tümör sınıfına girmektedir. Sempatik sinir zinciri boyunca ya da adrenal medullada herhangi bir yerde ortaya çıkabilmekte, ancak primer tümörlerin çoğu (%70) batin bölgesinde bulunmaktadır. Hastaların yaklaşık %50'si uzak metastazla başvurmaktadır. Bu metastazlar en sık kemik iliği, kemik ve lenf nodlarını, daha nadiren ise karaciğer ve cildi tutmaktadır (1,2).

Nöroblastomda tümör evrelemesi, cerrahi öncesi Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu Evreleme Sistemi (*International Neuroblastoma Risk Group Staging System*) ve cerrahi sonrası Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (*International Neuroblastoma Staging System*) ile tanımlanmaktadır (3,4). Radyolojik ve Nükleer Tıp görüntüleme yöntemleri, nöroblastomda evrelemenin yanı sıra tedavi yanıtının izlenmesi ve takip sürecinde nüks hastalıkların saptanması açısından esastır. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) özellikle primer tümörün morfolojik olarak tanımlanması ve tümörün komşu hayati yapılarla ilişkisini belirleyen görüntüleme ile tanımlı risk faktörlerinin değerlendirilmesi için gereklidir (5). Nöroblastomda özellikle uzak metastazların saptanmasında ise metaiyodobenzilguanidin (MIBG) görüntülemesi günümüzde standart nükleer görüntüleme yöntemidir (6). Nöroblastom moleküler görüntülemesinde MIBG yanında son yıllarda pozitron emisyon tomografisi (PET) ile uyumlu birçok yeni görüntüleme ajanı da tanıtılmıştır. Bu sayede PET görüntülemenin teknik avantajları ve bu amaçla üretilen radyofarmasötiklerin tümör metabolizmasındaki hedefledikleri mekanizmaların çeşitliliği nöroblastom Nükleer Tıp görüntülemesinde yeni pencereler açmıştır.

Nöroblastomda hastalık risk kategorileri oldukça farklı prognozlara sahip düşük, orta veya yüksek riskli gruplar olarak belirlenmektedir. Cerrahi, kemoterapi, hedefe yönelik moleküler tedaviler, immünoterapi, radyoterapi ve radyonüklit tedavi gibi tedavi seçeneklerinden uygun olanları ilgili risk grubu sınıflandırmasına göre ve hasta özelinde belirlenmekte olup, tedavi yaklaşımları risk grupları arasında büyük ölçüde farklılık göstermektedir (7,8). Nöroblastomda biyolojik olarak eksprese edilen moleküler hedefler üzerinden geliştirilen teranostik yaklaşımlar kapsamında, uzun yıllardır kullanılan I-131

MIBG tedavisi başta olmak üzere çeşitli radyonüklid tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

Bu derlemede nöroblastom tanı ve tedavisinde Nükleer Tıp uygulamaları ele alınmıştır.

Nöroblastomda Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

MIBG

MIBG sintigrafisi, çocukluk çağı nöroblastomlarının tanısında, evrenmesinde, tedaviye yanıtın izlenmesinde ve relapsların tespitinde yıllardır güvenle kullanılan, tümör biyolojisine özgü bir Nükleer Tıp görüntüleme yöntemidir. Nöroblastom hücrelerinin çoğunluğu norepinefrin taşıyıcısı (NET) eksprese etmektedir. MIBG, norepinefrinin yapısal analogu olan bir moleküldür ve bu nedenle NET aracılığıyla tümör hücrelerine aktif transport yoluyla alınmaktadır. Alımı takiben çoğunlukla nörosekretuar granüllerde depolanmakla birlikte, nöroblastom hücrelerinde yapılan incelemeler, MIBG'nin ağırlıklı olarak ekstrasöziküler/sitoplazmik yerleşim gösterdiğini ortaya koymuştur (9,10). Bu mekanizma sayesinde MIBG, tümör spesifik bir radyofarmasötik ajan olarak görev yapabilmektedir.

MIBG'nin görüntülemede kullanımı genellikle iyot-123 (I-123) ile işaretlenerek gerçekleştirilmektedir. I-123, yaydığı düşük ve görüntülemeye uygun enerjili (159 keV) gama ışınları sayesinde yüksek kaliteli görüntü elde edilmesini sağlamak ve kısa yarı ömrü (13 saat) ile hastanın radyasyon maruziyetini azaltmaktadır. Buna karşılık, daha eski dönemlerde kullanılan iyot-131 (I-131) ile işaretli MIBG, daha yüksek enerjili gama (364 keV) ve beta yayılımı nedeniyle görüntü kalitesini düşürmekte, radyasyon dozunu artırmakta ve dolayısıyla günümüzde yalnızca terapötik amaçlarla tercih edilmektedir (6).

MIBG sintigrafisinin uygulanmasında hastanın uygun şekilde hazırlanması, görüntü kalitesi ve doğruluğu açısından kritik önemdedir. Öncelikle, serbest radyoaktif iyotun tiroit bezinde tutulmasını önlemek amacıyla radyoaktif olmayan iyot kullanılarak iyot blokajı uygulanmalıdır. Genellikle enjeksiyondan bir gün önce başlanarak üç gün devam eden protokoller tercih edilmektedir. Ayrıca, MIBG'nin tümöre alımını engelleyebilecek ilaçların kesilmesi gereklidir. Bu ilaçlar arasında trisiklik antidepresanlar (örneğin; amitriptilin), sempatomimetikler (örneğin; efedrin, fenilefrin), labetalol gibi bazı antihipertansifler ve bazı antipsikotikler yer

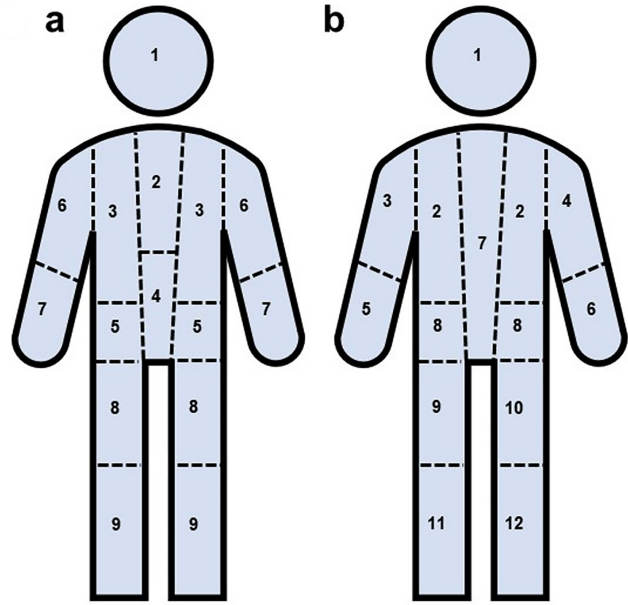
almaktadır. Kesilmesi gereken süre ilacın biyolojik yarı ömrüne göre değişmekle birlikte çoğunlukla dört yarı ömür yeterli kabul edilmektedir. I-123 MIBG enjeksiyonundan sonra görüntüleme genellikle 20-24 saat sonra yapılmakta olup, sedasyon gerektirebilecek küçük çocuklarda uzun çekim süreleri göz önüne alınarak uygun planlama yapılmalıdır (6,10).

Görüntü değerlendirilirken, fizyolojik dağılım alanları ile patolojik tutulumlar ayırımında dikkatli olunmalıdır. Normal MIBG tutulumu görülen yapılar arasında parotis ve submandibular bezler, kalp, karaciğer, böbrekler, adrenal bezler, kahverengi yağ dokusu ve idrar yolları yer almaktadır. Bu bölgelerin anatomik bilgisi, özellikle tek foton bilgisayarlı tomografi (SPECT)-BT ile birlikte değerlendirildiğinde, yanlış pozitifliklerin önlenmesini sağlamaktadır. Özellikle nöroblastomda adrenal bez tutulumlu sonrası kontralateral adrenal hiperplazi, fizyolojik artmış tutulum şeklinde görünebilmekte ve tanıda yanıltıcı olabilmektedir (11,12,13).

MIBG görüntüleme, hastalığın yaygınlığı ve tedaviye yanıtın semikantitatif olarak daha standardize bir şekilde değerlendirilmesi amacıyla çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Modifiye Curie ve SIOPEL skorlama sistemleri bu amaçla en yaygın kullanılan ve en çok kabul görmüş olanlardır (Şekil 1). Modifiye-Curie skorlama sisteminde vücut dokuz iskelet sistemi bölgesi ve bir yumuşak doku bölgesi olmak üzere on anatomik alana ayrılmakta ve her bir bölgedeki tutulum, 0'dan 3'e kadar skorlanmaktadır (14,15). SIOPEL skorlama sisteminde ise 12 iskelet sistemi segmenti üzerinden değerlendirme yapılmakta ve her bir bölgedeki tutulum 0'dan 6'ya kadar skorlanmaktadır (16). Her iki sistemin de uluslararası klinik çalışmalarda prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin, indüksiyon kemoterapi sonrası Curie >2 veya SIOPEL >3 skorları olan hastalarda olaysız sağkalım anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (17).

Her ne kadar MIBG sintigrafisi, günümüzde nöroblastom için standart fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak kabul edilse de, bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, yöntemin uzaysal çözünürlüğü düşüktür. Bu da özellikle küçük lezyonların atlanmasına yol açabilmektedir. Ayrıca, çekim süresinin uzun olması, pediatrik hastalarda sedasyon uygulaması gerektirebilmekte ve tetkik hazırlık uygulamaları ile birlikte hasta konforunu azaltmaktadır. En önemli sınırlılıklardan biri de, nöroblastomların yaklaşık %10'unda MIBG-negatif lezyonların görülmesidir (6,11,12).

Iyot-124 (I-124) ile işaretlenmiş MIBG ile yapılan I-124 MIBG PET/BT görüntüleme, nöroblastomda MIBG tutulumunun yüksek çözünürlükle değerlendirilmesini sağlayan, deneysel fakat giderek önem kazanan bir yöntemdir. I-124, pozitron yayıcı bir radyonüklit olup PET tabanlı görüntüleme imkanı sunmaktadır. Bu da klasik



Şekil 1. (a) Modifiye Curie skorlama sistemi iskeleti dokuz bölgeye ayırır: (1) baş ve yüz, (2) servikal ve torakal omurga, (3) kaburgalar, skapulalar ve sternum, (4) lomber ve sakral omurga, (5) pelvis, (6) humerus, (7) ön kollar ve eller, (8) femurlar, (9) alt bacaklar ve ayaklar. Ayrıca yumuşak doku lezyonları için onuncu bir bölge daha vardır. Her bir iskelet bölgesi, MIBG tutulumunun yaygınlığına göre 0'dan 3'e kadar puanlanır: 0, tutulum yok; 1, bir odak; 2, birden fazla odak; ve 3, yaygın tutulum (bölgenin %50'sinden fazlası). Yumuşak doku lezyonları da 0'dan 3'e kadar puanlanır: 0, MIBG tutulumu yok; 1, bir adet MIBG tutulumu olan yumuşak doku lezyonu; 2, bir veya daha fazla bölgede birden fazla MIBG tutulumu olan yumuşak doku lezyonu; 3, göğsün veya karın boşluğunun %50'sinden fazlasını kaplayan MIBG tutulumu olan yumuşak doku lezyonu. Bu sistemde alınabilecek en yüksek toplam skor 30'dur. (b) SIOPEL skorlama sistemi iskeleti 12 bölgeye ayırır: (1) baş ve yüz, (2) kaburgalar, skapulalar ve sternum, (3) sağ humerus, (4) sol humerus, (5) sağ ön kol, (6) sol ön kol, (7) omurga, (8) pelvis, (9) sağ femur, (10) sol femur, (11) sağ alt bacak ve ayak, (12) sol alt bacak ve ayak. Her bölge, MIBG tutulumunun yaygınlığına göre 0'dan 6'ya kadar puanlanır: 0, tutulum yok; 1, bir odak; 2, iki odak; 3, üç odak; 4, üçten fazla odak veya bölgenin %50'sinden azını içeren tek bir yaygın lezyon; 5, bölgenin %50-95'i oranında yaygın tutulum; 6, tüm bölgenin yaygın tutulumu. Bu sistemde alınabilecek en yüksek toplam skor 72'dir.

MIBG: Metaiyodobenzilguanidin

I-123 MIBG görüntülemesine kıyasla daha yüksek uzaysal çözünürlük ve kantitatif analiz avantajı sağlamaktadır. Özellikle tümörün heterojen MIBG tutulumunu değerlendirme, küçük metastatik lezyonları belirleme ve bireyselleştirilmiş dozimetri hesaplarında I-124 PET önemli katkılar sağlamaktadır. Bununla birlikte, I-124'ün uzun yarı ömrü (~4,2 gün) ve yüksek enerjili pozitron emisyonu nedeniyle radyasyon dozu oldukça yüksektir. Bu durum özellikle pediatrik hastalarda kullanımını sınırlandırmaktadır. I-124 MIBG PET/BT günümüzde rutin klinik uygulamada yer almamakla birlikte, teranostik planlamada ve araştırma protokollerinde sınırlı ama değerli bir role sahiptir (6,11).

MFBG

Bir PET radyonükliti olan flor-18 (F-18) ile florlanarak oluşturulan metaflorobenzilguanidin (MFBG), MIBG'nin bir analogudur. MIBG ile aynı NET üzerinden tümör hücrelerine aktif transport yoluyla alınmakta ve biyolojik dağılımı MIBG ile benzerlik göstermektedir. F-18 MFBG PET/BT nöroblastom tanısında, evrelemesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yüksek potansiyele sahip, modern bir görüntüleme modalitesidir. Ancak henüz Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (*United States Food and Drug Administration*) veya Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency*) onayı bulunmamaktadır ve sadece klinik araştırma düzeyinde erişilebilir durumdadır.

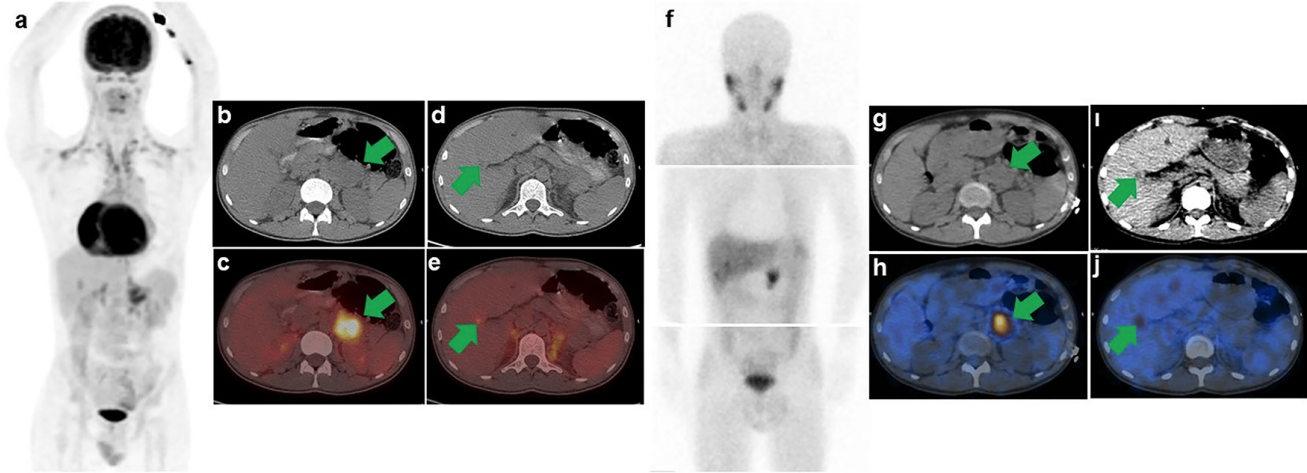
F-18 MFBG'nin, MIBG ile karşılaştırıldığında daha hidrofilik olması nedeniyle, arka plan aktivitesi azdır ve görüntü kalitesi daha yüksektir. En önemli avantajlarından biri, PET tabanlı görüntüleme sağlamasıdır. SPECT görüntülemeye kıyasla daha yüksek uzaysal çözünürlük, daha kısa tarama süresi ve semikantitatif ölçüm [standart tutulum değeri (SUV) hesaplama] imkanı sunmaktadır. Ayrıca I-123 MIBG'de olduğu gibi tiroit blokajı gerektirmemekte ve enjeksiyondan 60-90 dakika sonra çekim yapılabilir (11,13). Yapılan preklinik ve erken faz klinik çalışmalarda, F-18 MFBG'nin tümör tespiti açısından I-123 MIBG'ye göre en az eşdeğer, birçok durumda ise üstün performans gösterdiği ortaya konmuştur (18,19). F-18 MFBG'nin pediatrik hasta popülasyonlarında dozimetri profili ve güvenlik verileri de umut vericidir. Yapılan faz I doz çalışmalarında F-18 MFBG ile organ dozu ve efektif dozun, I-123 MIBG'ye göre benzer ya da daha düşük olduğu, ayrıca renal ve hepatik toksisite bildirilmediği vurgulanmıştır (20).

FDG

F-18 florodeoksiglukoz (FDG), glikoz metabolizmasını hedef alarak malign hücrelerde artmış metabolik aktiviteyi saptayan bir PET görüntüleme aracıdır. F-18 FDG, glikoz analogudur ve hücreye hücre zarında bulunan glukoz taşıyıcıları aracılığıyla alınmaktadır. Hücre içine girdikten sonra heksokinaz enzimiyle fosforile edilmekte, fakat metabolize edilemediği için sitoplazmada birikmektedir. Bu mekanizma, glikoz kullanımı artmış olan malign hücrelerde F-18 FDG'nin selektif birikimini mümkün kılmaktadır. Nöroblastom gibi nöroektodermal kökenli tümörlerde, özellikle MIBG negatifliğinin söz konusu olduğu olgularda, tümör hücrelerinin glikoz tüketimi üzerinden hedeflenmesi, F-18 FDG PET/BT'yi alternatif ve/veya tamamlayıcı bir araç haline getirmiştir. F-18 FDG'nin nöroblastomda kullanımı için başlıca endikasyonlar arasında MIBG görüntülemenin negatif veya zayıf pozitif olduğu durumlar ve/veya morfolojik görüntüleme yöntemlerinde hastada MIBG görüntülemesine göre daha fazla hastalık yükünün tespit edildiği durumlar bulunmaktadır (6,11).

F-18 FDG PET/BT uygulamasında radyofarmasötik enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra görüntüler elde edilmektedir. Nöroblastomda muhtemel tutulum bölgeleri olan alt ekstremiteler ve kafatası kemiği mutlaka görüntüleme alanına dahil edilmelidir. Çekim esnasında hareketsiz duramayacak hastalar için sedasyon/anestezi uygulamaları gerekebilmektedir. Çocuklarda beyin, tükürük bezleri, Waldeyer halkasının lenfoid dokuları, kalp, karaciğer, dalak, bağırsaklar, böbrekler ve mesane F-18 FDG'nin başlıca normal fizyolojik dağılım bölgeleridir (6).

Genel olarak, çoğu çalışma, F-18 FDG PET görüntülemesinin, özellikle metastazların en sık görüldüğü bölge olan kemik iliği açısından daha düşük duyarlılık ve özgüllük göstermesi nedeniyle, MIBG tutulum gösteren nöroblastomlarda I-123 MIBG görüntülemenin yerini alamayacağını bildirmiştir (21,22,23,24). Yüksek riskli nöroblastom hastaları üzerinde yürütülen bir çalışmada ise kafa iskeleti lezyonlarının olmaması ve primer tümörün rezeksiyonu sonrasında, hastalık takibi için yalnızca F-18 FDG PET ve kemik iliği aspirasyonunun yeterli olabileceği öne sürülmüştür (25). Ayrıca bazı çalışmalarda, lokalize nöroblastom olgularında bölgesel yumuşak doku hastalığının daha iyi gösterilebilmesi nedeniyle F-18 FDG'nin daha üstün olabileceği ifade edilmiştir (21,26). Şekil 2'de nöroblastom tanılı örnek bir hastaya



Şekil 2. Nöroblastom tanılı 17 yaşında kadın hastaya ait; (a) F-18 FDG PET/BT maksimum intensite projeksiyonu, transaksiyel (b, d) BT ve (c, e) F-18 FDG PET/BT füzyon görüntüleri ile (f) planar I-123 MIBG görüntüleri, transaksiyel (g, i) BT ve (h, j) SPECT/BT füzyon görüntüleri. Abdomendeki yumuşak doku lezyonunda (b, c: yeşil oklar) ve karaciğerdeki milimetrik hipodens lezyonda (d, e: yeşil oklar) artmış FDG tutulumu izlenmektedir. Abdomendeki lezyonda (g, h: yeşil oklar) ve karaciğerdeki metastatik lezyonda (i, j: yeşil oklar) MIBG tutulumu da izlenmektedir

MIBG: Metaiyodobenzilguanidin, FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, SPECT: Tek foton bilgisayarlı tomografi

ait F-18 FDG PET ve I-123 MIBG sintigrafisi görüntüleri gösterilmiştir. Çalışmalarda ortak olarak; F-18 FDG PET'in, MIBG tutulum göstermeyen nöroblastom olgularındaki değeri ve MIBG görüntüleme ile radyolojik/klinik bulgular arasında uyumsuzluk olduğunda tamamlayıcı rolü desteklenmektedir.

Genellikle az diferansiye tümörler yüksek glikoz metabolizması nedeniyle yüksek F-18 FDG tutulumu gösterirler. Çeşitli çalışmalarda, primer tümör ve metastazlarında daha yoğun F-18 FDG tutulumunun azalmış sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Bu nedenle F-18 FDG kötü prognoza sahip hastaların belirlenmesinde yardımcı olabilmektedir (23,27,28,29,30,31). F-18 FDG-pozitif ve MIBG-negatif lezyonlar (ve tam tersi) aynı hastada bir arada da bulunabilir. Hastalığın seyri sırasında MIBG tutulumu kaybolduğunda ya da hiç mevcut olmadığında, F-18 FDG yine de patolojik tutulum gösterebilmektedir (32,33,34,35). Öte yandan, tedavi sonrası MIBG aktivitesi devam edebilirken, F-18 FDG tutulumu negatif olabilmektedir. Bu durum, tümörün iyi huylu bir ganglionöroma diferansiyasyonuna uğradığını gösterebilmekte ve bu da biyopsi ile doğrulanabilmektedir (26,36,37).

Artan glikoz metabolizmasını yansıtmaması nedeniyle F-18 FDG tamamen tümöre özgü bir ajan değildir. Bu nedenle, F-18 FDG enfeksiyon ve inflamasyon gibi malign

olmayan durumlarda da pozitif olabilmektedir. Yanlış yorumlamalar, radyolojik görüntüleme ile korelasyon ve klinik değerlendirme ile en aza indirilebilmektedir. Kemoterapi veya granülosit koloni uyarıcı faktör tedavisi sonrasında oluşan fizyolojik kemik iliği hiperplazisi, F-18 FDG tutulumuna yol açabilmektedir. F-18 FDG PET'te bu genellikle difüz tutulum olarak izlenmektedir, ancak fokal tutulum da olabilir ve bu durum metastatik kemik iliği tutulumu ile karışabilmektedir. Bu nedenle, F-18 FDG PET osteomedüller lezyonların tedavi yanıtını değerlendirmede optimal bir araç değildir. Ek olarak, F-18 FDG'nin kafatası gibi bölgelerde küçük lezyonları saptama kapasitesi, beyindeki yoğun fizyolojik tutulum nedeniyle azalabilmektedir (11,38).

DOPA

L-3,4-Dihidroxy-6-[18F]fluorophenylalanine (F-18 DOPA), DOPA'nın F-18 ile radyoaktif olarak işaretlenmiş bir türevidir. DOPA, dopamin ile norepinefrin ve epinefrin gibi katekolaminlerin biyolojik öncüsüdür. Diğer nöroendokrin tümörlerde olduğu gibi, nöroblastom hücreleri de DOPA gibi amin öncüllerini biriktirme ve dekarboksile etme işlevine sahiptir. Bu radyofarmasötik, büyük nötr amino asit taşıyıcı sistemi (LAT1) aracılığıyla aktif olarak hücre içine alınmakta ve ardından amino asit dekarboksilaz (AADC) enzimi tarafından dopamine dönüştürülmektedir.

Dopamin, hücre içi veziküllerde depolanır ve AADC aracılığıyla norepinefrin ve epinefrine dönüştürülür. F-18 DOPA'nın tümör hücrelerindeki metabolizması, AADC enzimi ve LAT1 sisteminin aktivitesiyle ilişkilidir. F-18 DOPA, katekolamin metabolizmasını izleyebilme yeteneği sayesinde, I-123 MIBG'ye karşı en çok umut vaadeden PET alternatifi olarak görülmektedir. Ancak klinik deneyim eksikliği nedeniyle, F-18 DOPA'nın nöroblastoma değerlendirilmesine yönelik mevcut kılavuzlarda belirgin bir yeri yoktur. Bazı kliniklerde, MIBG-negatif ya da MIBG-zayıf pozitif nöroblastomlarda alternatif bir araç olarak kullanılmaktadır (6,11,13).

Radyofarmasötik enjeksiyonundan önce hastaların en az 4 saat aç kalmaları gerekmektedir. Bu sayede gıdalardan alınan amino asitlerle etkileşim engellenebilmektedir. Görüntüler enjeksiyondan genellikle 60-90 dakika sonra elde edilir. F-18 DOPA'nın normal biyodağılımı olarak bazal ganglionlarda, pankreasta ve adrenal bezlerde tutulum görülür. Ayrıca safra kesesi ve safra yolları, böbrekler, üreterler ve mesane gibi atılım organlarında yoğun ve değişken tutulum ile karaciğer, miyokard, periferik kaslar ve bazı durumlarda meme bezleri, ağız boşluğu, özofagus, duodenum ve bağırsaklarda düşük düzeyde tutulum izlenebilmektedir. Çocuklarda ayrıca epifizyal büyüme plaklarında da fizyolojik tutulum görülebilmektedir (6). Kesin kanıt bulunmamakla birlikte, radyofarmasötik uygulamasından en az 48 saat önce AADC inhibitörleri (örneğin; karbidopa), katekol-O-metil transferaz inhibitörleri ve monoamin oksidaz A inhibitörlerinden kaçınılması önerilmektedir (6). Öte yandan, karbidopanın abdominal organların fizyolojik tutulumunu azaltabileceği de öne sürülmüştür (39).

Yapılan iki prospektif çalışmada F-18 DOPA PET/BT'nin I-123 MIBG sintigrafisinden anlamlı ölçüde daha fazla sayıda nöroblastom lezyonu saptadığı bulunmuştur (40,41). Bu çalışmalarda I-123 MIBG görüntülemesine SPECT/BT uygulaması dahil edilmemiştir. Ancak daha sonraki yıllarda I-123 MIBG görüntülemesine SPECT/BT'nin de dahil edildiği başka bir prospektif çalışmada da F-18 DOPA PET/BT, tanı anında ve kemoterapi sonrası yumuşak doku lezyonları ile kemik/kemik iliği lezyonları saptamada I-123 MIBG SPECT/BT'ye göre daha başarılı bulunmuştur (42). Bununla birlikte, F-18 DOPA ile fizyolojik biyodağılımdaki varyasyonlara bağlı yalancı pozitif sonuçlar oluşabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (43).

F-18 DOPA tutulumu prognostik ve risk sınıflandırması açısından değerli görünmektedir. F-18 DOPA PET/BT

uygulamasında kemik metabolik yükü ile yumuşak doku metabolik yükü birleştirilerek F-18 DOPA tüm vücut metabolik yükü (*whole body metabolic load* - WBMB) skoru geliştirilmiştir (44). İndüksiyon tedavisi sonrası daha yüksek hastalık yükü (WBMB >7,5), hastalık progresyonu ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (42,44). Öte yandan, düşük F-18 DOPA tutulumu kötü prognoz ve uzak metastazlar ile ilişkilendirilmiş ve bunun tümördeki dediferansiyasyona bağlı olabileceği belirtilmiştir (27).

Ga-68 DOTA Peptidler

Galyum-68 (Ga-68) DOTA peptidleri (Ga-68 DOTATATE, Ga-68 DOTATOC, Ga-68 DOTANOC), somatostatin reseptörlerine (SSTR) yönelik görüntüleme amacıyla kullanılan radyoaktif ajanlardır. Bu ajanlar octreotate ve octreotide gibi sentetik somatostatin analogu peptidlerin bir PET radyonükliti olan Ga-68 ile işaretlenmesiyle elde edilmektedir. DOTA, bu bağlamda bir şelatör görevi görmek ve Ga-68'i peptid yapıya bağlayarak *in vivo* stabilizeyi sağlamaktadır. Bu radyofarmasötüğün tutulum mekanizması, reseptör aracılı endositoza dayanmaktadır. Radyofarmasötik, hücre yüzeyinde bulunan SSTR'ye bağlanmakta, ligand-reseptör kompleksi hücre zarında endositoz yoluyla içeri alınmakta ve radyofarmasötik ajan lizozomlarda birikmektedir. Bu süreç, hedef hücrelerin SSTR düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Reseptör ekspresyonu arttıkça Ga-68 DOTA peptidlerinin hücre içine alımı da artmaktadır. SSTR nöroblastom gibi nöroendokrin tümörlerde yüksek oranda eksprese edilmektedir (11,13,45).

Ga-68 DOTA peptid PET/BT uygulamasında radyofarmasötik enjeksiyondan genellikle 60 dakika sonra görüntüler elde edilmektedir. Radyofarmasötüğün fizyolojik aktivitesi; hipofiz bezi, karaciğer, dalak, böbrekler, adrenal bezler, mesane ve gastrointestinal sistem gibi SSTR içeren ve radyofarmasötüğün vücuttan atılım yollarını içeren bütün dokularda/organlarda izlenebilmektedir (6). Yanlış yorumlamaları ve yalancı pozitif bulguları önlemek için olası tuzakların farkında olunması gerekmektedir. Bunlar arasında pankreasın unsinat prosesindeki belirgin fizyolojik aktivite, aksesuar dalak veya splenozis, benign menenjiom, inflamatuvar süreçler (reaktif lenf nodları, radyoterapi sonrası değişiklikler), artmış osteoblastik aktivite (kemik kırıkları, epifizyal büyüme plakları) ve vertebral hemanjiyom yer almaktadır. Ayrıca karaciğer ve bağırsak gibi bölgelerdeki fizyolojik tutulum, bu alanlardaki küçük hacimli hastalıkları maskeleyebilmektedir (6,46).

Ga-68 DOTA peptidleri, MIBG-negatif tümörlerin bulunduğu nöroblastom olgularında, MIBG ile şüpheli ancak doğrulanamayan lezyonların değerlendirilmesinde ve peptid reseptör radyonüklit tedavisi (PRRT) adaylarının seçilmesinde kullanılabilmektedir (13).

Literatürde nöroblastomda Ga-68 DOTA peptid görüntülemenin kullanımıyla ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Dört nöroblastom hastasından oluşan bir kohortta Ga-68 DOTATOC PET ile I-123 MIBG görüntülemesinin (sintigrafi ve SPECT) karşılaştırıldığı bir çalışmada Ga-68 DOTATOC PET ile daha fazla sayıda lezyon tespit edildiği belirtilmiştir (47). Tedaviye dirençli nöroblastomlu sekiz hastayla yapılan bir çalışmada bütün hastalar Ga-68 DOTATATE PET-BT ile pozitif saptanmış olup, üç hastada Ga-68 DOTATATE PET/BT ile MIBG görüntülemesine kıyasla ek hastalık bulgusu saptanmıştır. Ga-68 DOTATATE PET/BT bu hastaların birinde hastalık evresini artırmıştır. Ancak bu üç hastadan ikisinde karşılaştırılan görüntülemeler arasında yaklaşık 10 haftalık süre farkı vardır. Bir hastada, kemik iliği lezyonuna biyopsi yapılmış ve metastaz histopatolojik olarak doğrulanmıştır (48). Ga-68 DOTATATE PET/BT maksimal yoğunluk projeksiyonu görüntüleri ile I-123 MIBG sintigrafisi planar görüntülerinin karşılaştırıldığı 42 yüksek riskli nöroblastoma hastasından oluşan bir kohortta Ga-68 DOTATATE PET/BT tüm hastalarda pozitifken, I-123 MIBG 40 hastada pozitif bulunmuştur. Ga-68 DOTATATE PET/BT hastaların %31-52'sinde I-123 MIBG'den daha fazla (osteomedüller ve yumuşak doku) lezyon saptamışken, I-123 MIBG ise hastaların %5'inde daha fazla lezyon saptamıştır (49). I-123 MIBG görüntülemesinin tamamen negatif olduğu durumlarda Ga-68 DOTA peptid görüntülemesinde yaygın metastatik hastalığı saptandığı olgular da bildirilmiştir (50,51). Öte yandan, düşük SSTR ekspresyonu olan tümörlerde Ga-68 DOTA peptid görüntülemenin negatif olabileceği belirtilmiş ve bu durum az diferansiye tümörlerle ilişkilendirilmiştir (52).

Diğer

C-11 MHED

Karbon-11 (C-11) MHED, meta-hidroksiefendrinin C-11 ile işaretlenmesiyle oluşturulmuş bir norepinefrin analogu PET görüntüleme ajanıdır. NET aracılığıyla sempatik doku ve sinir krestli tümörlerinde hızlı birikim göstermektedir. Yapılan çalışmalar, C-11 MHED görüntülemenin nöroblastomda lezyonları yüksek doğrulukla tespit ettiğini, ancak I-123 MIBG'ye göre biraz

daha az duyarlı olabileceğini göstermiştir. Karaciğer, böbrekler ve idrar yolu gibi bölgelerdeki yüksek fizyolojik tutulum, bu alanlardaki küçük lezyonların tespitini zorlaştırabilmektedir. C-11'in kısa yarı ömrü (20 dakika) radyasyon dozunu azaltırken, bu durum yerinde siklotron gereksinimi ile birlikte klinik kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerdendir (11).

Diğer Benzilguanidin Analogları

Son yıllarda, nöroblastom moleküler görüntülemesine yönelik birçok farklı benzilguanidin analogu geliştirilmiştir. Bunlar arasında F-18 ile işaretli floropropilbenzilguanidin, paraflorobenxilguanidin, N-[3-bromo-4-(3-F-floro-propoksi)-benzil]-guanidin, 4-floropropoksi-3-iyodbenzilguanidin ve meta-bromobenxilguanidin bulunmaktadır (11,53). Bu ajanlara dair literatür verisi oldukça kısıtlı ve başlangıç aşamasında olup, klinik kullanımlarına dair bir öneri mevcut değildir.

Radyoimmün Görüntüleme

Radyoimmün görüntüleme, radyoışaretli monoklonal antikorların kullanıldığı hedefe yönelik bir görüntüleme modalitesidir. 3F8 ve UJ13A, nöroblastomda bu amaçla yapılan ilk çalışmalarda kullanılan iki monoklonal antikordur. 3F8, düşük arka plan tutulumu sağlarken, yavaş temizlenmesi nedeniyle geç görüntüleme gerektirmektedir. UJ13A ile yapılan çalışmalarda da radyoimmün görüntülemelerde cesaretlendirici sonuçların elde edildiği belirtilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, hayvan modellerinde yüksek özgüllük gösteren ve bir insan PET taramasında metastazları başarıyla görüntüleyen bakır-64 ile işaretli ch14.18 monoklonal antikorları çalışılmış olup, klinik kullanım potansiyeli taşıdığı belirtilmiştir (13,54,55).

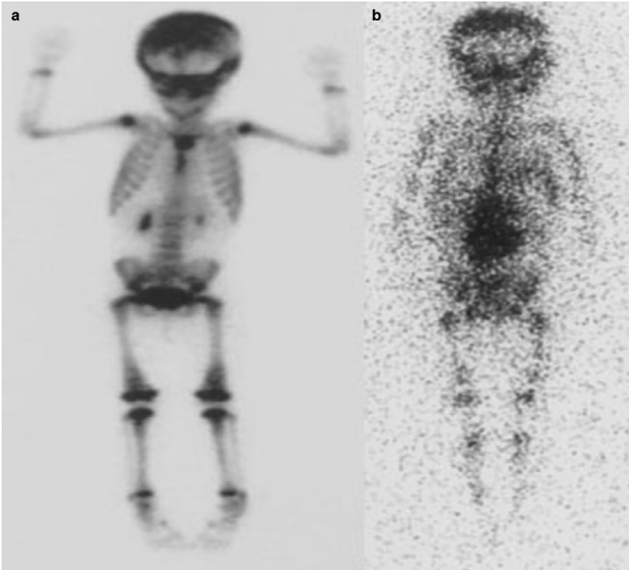
Nöroblastom Tedavisinde Nükleer Tıp

I-131 MIBG tedavisi

Nöroblastoma NET hedefleyici MIBG'nin β yayıcı bir radyonüklit olan I-131 ile işaretlenmesiyle oluşturulan I-131 MIBG, I-131'in yaydığı beta radyasyonu sayesinde terapötik etki sağlamaktadır. I-131'in fiziksel yarı ömrü yaklaşık sekiz gün olmakla birlikte, enjekte edilen I-131 MIBG dozunun yaklaşık %50'si ilk 24 saat içinde, yaklaşık %70'i de 48 saat içinde idrar yoluyla atılmaktadır (56). Nöroblastoma için I-131 MIBG tedavisi literatürde ilk olarak 1986 yılında bildirilmiştir. MIBG pozitif hastalıkta I-131 MIBG tedavisi nöroblastom tedavisinde tek başına kullanılabileceği gibi başka tedavi modaliteleri ile

kombine olarak da kullanılabilir (13,57). I-131 MIBG tedavisine ilişkin bir sistematik derlemede yanıt oranlarının %0 ile %75 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu geniş aralık oldukça değişken olgu çeşitliliğine, farklı uygulama protokollerine ve standartlaştırılmış yanıt kriterlerinin kullanılmamasına bağlanmıştır (58). Şekil 3'te nöroblastom I-131 MIBG tedavisi almış olan nöroblastom tanılı örnek bir hastaya ait tedavi sonrası görüntüler gösterilmiştir.

I-131 MIBG tedavisi literatürde ilk olarak bildirildiğinden bu yana yaklaşık 40 yıl boyunca nöroblastoma tedavisinde hem monoterapi hem de kombinasyon tedavileri ile bir çok klinik araştırmaya konu olmuştur. Erken dönem çalışmalarda 1987-1998 yılları arasında I-131 MIBG tedavisi monoterapi olarak uygulanmış, doz-yanıt ilişkisi ve toksisite profili değerlendirilmiştir (59). Bu dönemde hematolojik toksisite başlıca yan etki olarak bildirilmiş ve 12 mCi/kg dozunun kök hücre desteği olmaksızın tolere edilebileceği belirlenmiştir (60). Daha sonraki çalışmalarda, özellikle 2007'de yayımlanan geniş hasta serisinde, I-131 MIBG'nin tek ajan olarak %36 oranında objektif yanıt sağladığı, yanıtın yaş, hastalık lokalizasyonu ve yaygınlığına göre değiştiği gösterilmiştir (61).



Şekil 3. Relaps-refrakter yüksek risk nöroblastomlu dört yaşındaki erkek hastaya ait (a) Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ve (b) I-131 MIBG tedavi sonrası planar görüntüler. Abdomende geniş primer lezyonda ve kemik sintigrafisinde patolojik artmış tutulum izlenmeyen aksiyel, appendiküler kemiklerde yaygın metastazlarda I-131 MIBG tutulumu izlenmektedir

MIBG: Metaiyodobenzilguanidin

I-131 MIBG tedavisinin başka tedavi modaliteleri ile kombinasyonu, monoterapiye kıyasla tedavi etkinliğini artırmak amacıyla geliştirilmiştir. Kemoterapi ile kombine edilen I-131 MIBG uygulamaları, faz I ve II çalışmalarda tolere edilebilir toksisite profili göstermiş ve olaysız sağkalım ile genel sağkalım oranlarında iyileşme sağlamıştır (62,63). Allojenik kemik iliği transplantasyonu ve dinutuksimab- β immünoterapisinden önce I-131 MIBG tedavisi alan relaps nöroblastom hastalarında anlamlı derecede daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (64). Halen devam etmekte olan bir klinik çalışmada (NCT02914405), dinutuksimab- β ve nivolumab ile immünoterapi ve I-131 MIBG tedavisi kombinasyonu değerlendirilmektedir.

I-131 MIBG tedavisinde tandem uygulamalar da test edilmiş ve özellikle ilk uygulamadan sonra en yüksek tedavi yanıtının elde edildiği ve miyelosupresyonun majör toksisite olarak devam ettiği rapor edilmiştir (65,66).

Nöroblastom hücrelerinin radyoterapiye duyarlılığını artıran radyosensitizanlarla I-131 MIBG tedavisinin kombinasyonlarının araştırılmasına dair literatür verileri, özellikle vorinostatın I-131 MIBG tedavisinin etkinliğini artırma potansiyeline işaret etmektedir (67,68).

Tarihsel olarak erken dönem klinik çalışmaların çoğu relaps ve refrakter yüksek riskli nöroblastom hastaları üzerinde yapılmış olmakla birlikte, daha sonraki zamanlarda birinci basamak nöroblastom tedavisinde I-131 MIBG tedavisinin yeri de araştırma konusu olmuştur (67). I-131 MIBG tedavisinin, yeni tanı yüksek riskli nöroblastom olgularında birinci basamak tedavisine eklenmesinin araştırıldığı çalışmalarda I-131 MIBG tedavisinin bu amaçla kullanımının güvenli ve etkili olduğu belirtilmiştir (69,70,71). Yeni tanı yüksek risk nöroblastom hastalarında birinci basamak tedavisinde tüm vücut radyoterapisi yerine I-131 MIBG tedavisi verildiğinde benzer sağkalım oranlarına daha az toksisite ile ulaşılabileceği rapor edilmiştir (72). Nöroblastomda I-131 MIBG tedavisi üzerine halihazırda klinik çalışmalar devam etmektedir (67). I-131 MIBG tedavisinin birinci basamak standart indüksiyon tedavisine eklenmesinin olaysız sağkalım üzerine etkisinin değerlendirildiği ilk randomize kontrollü klinik çalışma olan Children's Oncology grubunun ANBL1531 faz III çalışması hasta alımı tamamlanmıştır (NCT03126916).

I-131 MIBG tedavisinin en önemli toksisitesi hematolojik olup, genellikle tedaviden birkaç hafta sonra ve doza bağımlı şekilde ortaya çıkmaktadır. Ancak sadece I-131 MIBG tedavisine atfedilebilecek toksisiteyi

belirlemek güçtür, zira hastaların büyük çoğunluğu I-131 MIBG tedavisinden önce ve sonrasında çok sayıda ek tedavi almaktadır (13,67). Hematolojik toksisitenin riski ve düzeyi, kemik iliği metastazı bulunanlarda ve daha yüksek tüm vücut radyasyon dozu alan hastalarda artmaktadır. I-131 MIBG tedavisinde 18 mCi/kg doz alan hastaların %36'sı hematopoietik kök hücre nakline ihtiyaç duymuştur. Buna karşın, 12 mCi/kg'ın altında I-131 MIBG alan hiçbir hastada hematopoietik hücre nakli gerekmemiştir (73,74). Bu nedenle, 12 mCi/kg dozu, hematopoietik hücre nakli gerektirmeyen I-131 MIBG tedavisinin maksimum tolere edilebilir dozu olarak kabul edilmektedir. 12 mCi/kg'dan daha yüksek doz uygulanacaksa, hematopoietik kök hücre desteği planlanmalıdır. Bununla birlikte, tüm vücut veya tümör absorbe edilen radyasyon dozu, uygulanan aktivite ile oldukça zayıf bir ilişki göstermektedir (75). Ayrıca, tüm vücut radyasyon dozu ile yanıt veya toksisite arasında bir korelasyon bulunmamıştır (76,77). İstenilen tüm vücut radyasyon dozu güvenilir şekilde elde edilse bile, gerçek tümör dozu önemli ölçüde değişkenlik gösterebilmektedir. Bir çalışmada, tüm vücut için hedeflenen standardize edilmiş 4 Gy'lik radyasyon dozlarına rağmen tümör dozlarının 10 Gy ile 103 Gy arasında değiştiği bildirilmiştir (78). Sonuç olarak, gelecekteki çalışmaların yalnızca tüm vücut radyasyon dozu veya verilen radyoaktivite dozuna değil tümör dozimetresine odaklanması gerektiği önerilmiştir (13).

Daha geç toksisiteler I-131 MIBG tedavisinden aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilmekte olup, en sık görüleni tiroit hasarıdır. Tiroit koruyucu uygulamalara rağmen, serbest I-131 tiroit bezinde birikebilmektedir. Yapılan çalışmalarda I-131 MIBG tedavisinden sonra hastaların yaklaşık üçte biri ile yarısında hipotiroidi gelişmiş ve bunların çoğunluğu tiroit hormonu replasmanına ihtiyaç duymuştur (79,80,81). Bir diğer önemli geç etki ise, yalnızca I-131 MIBG tedavisi almış iki hastada raporlanmış primer over yetmezliği olup, bu durum I-131 MIBG tedavisinin kadın gonadlarına zarar verebileceğini düşündürmüştür (82). Ayrıca, akut miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendrom gibi ikincil maligniteler I-131 MIBG tedavisinden sonra hastaların %5'ine kadar olan oranlarda bildirilmiştir (67). Bununla birlikte, I-131 MIBG tedavisi ile geç etkilerin ortaya çıkışı arasındaki nedensel ilişkiyi belirlemek multimodal tedavilerin oluşturduğu karıştırıcı etkiler nedeniyle güçtür (13,67).

Peptid Reseptör Radyonüklit Tedavi

PRRT, nöroblastom da dahil olmak üzere SSTR eksprese eden nöroendokrin kökenli tümörlerde SSTR görüntüleme kullanılarak teranostik yaklaşımla uygulanan bir Nükleer Tıp tedavi modalitesidir. Somatostatin analoglarının β -yayıcı radyonüklitler lutesyum-177 (Lu-177) ve itriyum-90 (Y-90) veya daha tarihsel bir uygulama olarak Auger elektron yayıcı bir radyonüklit olan indiyum-111 (In-111) ile işaretlenmesiyle oluşturulan radyofarmasötükler ile terapötik etki sağlanmaktadır.

Nöroblastomda PRRT uygulaması ile ilgili ilk deneyimlerin rapor edildiği altı hasta ile yapılan bir çalışmada, Lu-177 DOTATATE tedavisinin yüksek riskli relaps veya refrakter nöroblastomda güvenli ve uygulanabilir bir tedavi olduğu belirtilmiştir (83). Dört refrakter nöroblastom hastasının In-111 DOTATATE, Lu-177 DOTATATE ve Y-90 DOTATATE ile tedavi edildiği bir çalışmada bütün hastalarda objektif yanıt elde edilmiş ve önemli bir toksisite gelişmemiştir (48). Yirmi bir yüksek riskli relaps ve refrakter nöroblastom hastasının, 75-100 MBq/kg dozunda Lu-177 DOTATATE ile tedavi edildiği bir faz II klinik çalışmada 14 hastada bir ayın sonunda objektif bir yanıt elde edilememiş ve bunun sonucunda çalışma devam ettirilmemiştir. Bu çalışma sonucunda yazarlar Lu-177 DOTATATE tedavisinin bu dozlarda kullanımını önermemişler, ancak diğer çalışmalarda etkisinin gösterildiği bu tedavinin, bu çalışma sonuçlarına göre etkisiz olarak kabul edilmemesi gerektiğini belirtmişlerdir (84). I-131 MIBG tedavisi sonrası relaps veya refrakter olan beş nöroblastom hastasının Lu-177 DOTATATE ile tedavi edildiği bir çalışmada ise hastaların ikisinde tam yanıt, birinde parsiyel yanıt, ikisinde progresif hastalık rapor edilmiştir (85). LuDO-N (NCT04903899) ve NEUROBLU 02 (NCT03966651), PRRT'nin relaps ve refrakter nöroblastom olgularında etkisinin araştırıldığı devam eden faz I ve faz II klinik çalışmalardır. Güncel durumda literatürdeki mevcut verilere göre PRRT'nin nöroblastom tedavisinde henüz ancak deneysel bir uygulama olabileceği ve yalnızca klinik çalışma bazında uygulanması önerilmektedir (86).

Radyoimmünoterapi

Nöroblastom hücreleri disialogangliosid GD2'yi de yüksek düzeyde eksprese etmektedir. GD2; dinutuksimab, dinutuksimab- β ve naxitamab (3F8) gibi monoklonal antikörlerle hedeflenen, immünoterapi için iyi tanımlanmış bir hedeftir (87). Anti-GD2 antikörleri, teranostik amaçlarla görüntüleyici veya

tedavi edici radyonüklitler ile işaretlenebilmekte olup, radyoimmünoterapi uygulamasında I-131 3F8 ajanı öne çıkmaktadır. Relaps metastatik merkezi sinir sistemi lenfomalı 21 hastanın cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi sonrası intraventriküler I-131 3F8 ile tedavi edildiği bir çalışmada yönetilebilir düzeyde toksisite ile sağkalımı artırıcı potasyeli olabileceği belirtilmiştir (88). Ayrıca I-131 3F8 ile radyoimmünoterapi, yüksek riskli nöroblastom hastalarının tedavisinde çeşitli kombinasyonlarla da kullanılmaktadır (89,90).

Alternatif Radyonüklitler

Radyonüklit tedavi uygulamalarının büyük çoğunluğu, I-131 ve Lu-177 gibi β yayıcı radyonüklitleri içermektedir. Bu radyonüklitlerin fiziksel ve radyobiyojik özellikleri iyi anlaşılmış ve etkinlikleri açıkça ortaya konmuştur. Ancak α -parçacığı ya da Auger elektronu yayan alternatif radyonüklitlerin belirli durumlarda avantajları olabilir.

Ra-223, At-211, Pb-212 ve Ac-225 gibi radyonüklitlerin yaydığı α parçacıkları, β parçacıklarına göre önemli potansiyel avantajlar sunmaktadır. Birincisi, α parçacıkları izledikleri yol boyunca çok daha fazla iyonizasyon olayı oluşturmaktadır; bu da daha yüksek doğrusal enerji transferine, daha fazla çift zincir DNA kırığına ve daha düşük onarım olasılığına yol açarak hücrelerin öldürülme ihtimalini artırmaktadır. İkincisi, yol uzunlukları β parçacıklarına göre çok daha kısa olduğundan, salınan enerjinin daha büyük bir kısmı daha küçük metastazlar içinde yoğunlaşmakta ve bu da normal dokulara verilen hasarı ve dolayısıyla toksisiteyi azaltabilmektedir. Ayrıca α parçacıklarının daha kısa yol uzunluğu, β yayıcılara kıyasla tedavi sırasında ve sonrasında radyasyon güvenliği tedbirlerine ihtiyacı da önemli ölçüde azaltabilmektedir. Nöroblastoma için yaklaşık 30 yıl önce At-211 ile işaretlenmiş bir MIBG analoğu olan metaastatobenzilguanidinin (At-212 MABG) kullanımı gündeme gelmiş, ancak bu alandaki araştırmalar başlangıç aşamasının ötesine taşınamamıştır (86). Buna karşın, son dönemde bu bileşik yeniden gündeme gelmiştir (91).

I-125, Tl-201 ve In-111 gibi radyonüklitlerin yaydığı Auger elektronlarının yol uzunluğu, α -yayıcılarla karşılaştırıldığında daha da kısadır ve ayrıca yüksek doğrusal enerji transferine de sahiptirler. Hücre çekirdeğinde özellikle DNA'ya entegre olduklarında ya da hücre membranında lokalize olduklarında son derece toksiktirler (92). İlgi çekici bir araştırma alanı olmakla birlikte, Auger elektronu yayıcı radyofarmasötiklerin

Nükleer Tıpta nöroblastoma tedavisinde henüz bir yeri bulunmamaktadır.

Sonuç

PET görüntülemenin avantajları ile yenilikçi PET radyofarmasötiklerinin bir araya gelmesi ile ortaya çıkan ön sonuçlar, mevcut standart I-123 MIBG görüntüleme karşısında umut vericidir. Tümör lezyonlarında değişik radyofarmasötiklerin tutulumundaki heterojenite, nöroblastom görüntüleme yönetiminde zorluk yaratabilmektedir. Bu nedenle, farklı tutulum mekanizmalarına sahip çeşitli radyofarmasötiklere dair tecrübenin artırılması ve mümkünse multimodal Nükleer Tıp görüntülemenin genişletilmesi önemlidir. Bu yeni ve çeşitli moleküler görüntüleme ajanlarının nöroblastom hastalarının yönetimindeki rolünü daha iyi ve net bir şekilde belirlemek için daha çok veriye ve klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

Yaklaşık kırk yıllık klinik deneyime rağmen I-131 MIBG tedavisi nöroblastom tedavisinde henüz standart bir birinci basamak tedavi olarak kabul edilmemektedir. Sonuçları iyileştirmeye yönelik çeşitli stratejiler araştırılmış ve araştırılmaya devam edilmektedir. Farklı moleküler hedeflere yönelik vektörlerin ya da farklı özelliklere sahip radyonüklitlerin kullanımı da bu anlamda avantaj sağlayabilir.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Chung C, Boterberg T, Lucas J, et al. Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(Suppl 2):e28473.
2. Morgenstern DA, London WB, Stephens D, et al. Prognostic significance of pattern and burden of metastatic disease in patients with stage 4 neuroblastoma: a study from the International Neuroblastoma Risk Group database. *Eur J Cancer*. 2016;65:1-10.
3. 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;11:1466-7147.
4. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009;27:298-303.
5. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011;261:243-257.
6. 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.

7. Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, et al. Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2021;39:3229-3241.
8. Whittle SB, Smith V, Doherty E, Zhao S, McCarty S, Zage PE. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17:369-386.
9. Wieland DM, Wu J, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [¹³¹I]iodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 1980;21:349-353.
10. Sisson JC, Frager MS, Valk TW, et al. Scintigraphic localization of pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 1981;305:12-17.
11. Samim A, Tytgat GAM, Bleeker G, et al. Nuclear medicine imaging in neuroblastoma: current status and new developments. *J Pers Med*. 2021;11:270.
12. Pfluger T, Piccardo A. Neuroblastoma: MIBG imaging and new tracers. *Semin Nucl Med*. 2017;47:143-157.
13. Feng L, Li S, Wang C, Yang J. Current status and future perspective on molecular imaging and treatment of neuroblastoma. *Semin Nucl Med*. 2023;53:517-529.
14. Ady N, Zucker JM, Asselain B, et al. A new 123I-MIBG whole body scan scoring method-application to the prediction of the response of metastases to induction chemotherapy in stage IV neuroblastoma. *Eur J Cancer*. 1995;31A:256-261.
15. Matthay KK, Edeline V, Lombroso J, et al. Correlation of early metastatic response by 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2486-2491.
16. Lewington V, Lambert B, Poetschger U, et al. (123I)I-MIBG scintigraphy in neuroblastoma: development of a SIOPEN semi-quantitative reporting method by an international panel. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:234-241.
17. Decarolis B, Schneider C, Hero B, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne interscore comparison study. *J Clin Oncol*. 2013;31:944-951.
18. 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.
19. Pauwels E, Celen S, Vandamme M, et al. Improved resolution and sensitivity of [(18)F]MFBG PET compared with [(123)I]MIBG SPECT in a patient with a norepinephrine transporter-expressing tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:313-315.
20. Pandit-Taskar N, Zanzonico P, Staton KD, et al. Biodistribution and dosimetry of (18)F-meta-fluorobenzylguanidine: a first-in-human PET/CT imaging study of patients with neuroendocrine malignancies. *J Nucl Med*. 2018;59:147-153.
21. Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, Salisbury S, Furman WL. 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG PET in neuroblastoma. *J Nucl Med*. 2009;50:1237-1243.
22. Melzer HI, Coppenrath E, Schmid I, et al. (1)(2)(3)I-MIBG scintigraphy/ SPECT versus (1)(8)F-FDG PET in paediatric neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:1648-1658.
23. Papathanasiou ND, Gaze MN, Sullivan K, et al. 18F-FDG PET/CT and 123I-metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma: diagnostic comparison and survival analysis. *J Nucl Med*. 2011;52:519-525.
24. Gil TY, Lee DK, Lee JM, Yoo ES, Ryu KH. Clinical experience with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and (123)I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in pediatric neuroblastoma: complementary roles in follow-up of patients. *Korean J Pediatr*. 2014;57:278-286.
25. 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.
26. Taggart DR, Han MM, Quach A, et al. Comparison of iodine-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate response after iodine-131 MIBG therapy for relapsed neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:5343-5349.
27. Liu CJ, Lu MY, Liu YL, et al. Risk Stratification of Pediatric Patients With Neuroblastoma Using Volumetric Parameters of 18F-FDG and 18F-DOPA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2017;42:e142-e148.
28. Kang SY, Rahim MK, Kim YI, et al. Clinical Significance of Pretreatment FDG PET/CT in MIBG-Avid Pediatric Neuroblastoma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017;51:154-160.
29. Li C, Zhang J, Chen S, et al. Prognostic value of metabolic indices and bone marrow uptake pattern on preoperative 18F-FDG PET/CT in pediatric patients with neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:306-315.
30. Lee JW, Cho A, Yun M, Lee JD, Lyu CJ, Kang WJ. Prognostic value of pretreatment FDG PET in pediatric neuroblastoma. *Eur J Radiol*. 2015;84:2633-2639.
31. Wang G, Si Y, Liu J, Wang W, Yang J. Prognostic value of metabolic parameters and textural features in pretreatment (18)F-FDG PET/CT of primary lesions for pediatric patients with neuroblastoma. *Acad Radiol*. 2024;31:1091-101.
32. Tolboom N, Servaes SE, Zhuang H. Neuroblastoma presenting as non-MIBG-avid widespread soft tissue metastases without bone involvement revealed by FDG PET/CT Imaging. *Clin Nucl Med*. 2017;42:643-644.
33. Wartski M, Jehanno N, Michon J, de Labriolle-Vaylet C, Montravers F. Weak uptake of 123I-MIBG and 18F-FDOPA contrasting with high 18F-FDG uptake in stage I neuroblastoma. *Clin Nucl Med*. 2015;40:969-970.
34. Codreanu I, Zhuang H. Disparities in uptake pattern of (123)I-MIBG, (18)F-FDG, and (99m)Tc-MDP within the same primary neuroblastoma. *Clin Nucl Med*. 2014;39:e184-6.
35. Colavolpe C, Guedj E, Cammilleri S, Taieb D, Mundler O, Coze C. Utility of FDG-PET/CT in the follow-up of neuroblastoma which became MIBG-negative. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:828-831.
36. Sato Y, Kurosawa H, Sakamoto S, et al. Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for follow-up of 13-cis-retinoic acid treatment for residual neuroblastoma

- after myeloablative chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1290.
37. Garcia JR, Bassa P, Soler M, Jaramillo A, Ortiz S, Riera E. Benign differentiation of treated neuroblastoma as a cause of false positive by (123)I-MIBG SPECT/CT. Usefulness of (18)F-FDG PET/CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2019;38:389-390.
 38. Shammass A, Lim R, Charron M. Pediatric FDG PET/CT: physiologic uptake, normal variants, and benign conditions. *Radiographics*. 2009;29:1467-1486.
 39. Lopci E, D'Ambrosio D, Nanni C, et al. Feasibility of carboplatin premedication in pediatric patients: a pilot study. *Cancer Biother Radiopharm*. 2012;27:729-733.
 40. Piccardo A, Lopci E, Conte M, et al. Comparison of 18F-dopa PET/CT and 123I-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:57-71.
 41. Lu MY, Liu YL, Chang HH, et al. Characterization of neuroblastic tumors using 18F-FDOPA PET. *J Nucl Med*. 2013;54:42-49.
 42. Piccardo A, Morana G, Puntoni M, et al. Diagnosis, treatment response, and prognosis: the role of (18)F-DOPA PET/CT in children affected by neuroblastoma in comparison with (123)I-MIBG scan: the first prospective study. *J Nucl Med*. 2020;61:367-374.
 43. Lopci E, Piccardo A, Nanni C, et al. 18F-DOPA PET/CT in neuroblastoma: comparison of conventional imaging with CT/MR. *Clin Nucl Med*. 2012;37:e73-e78.
 44. Piccardo A, Puntoni M, Lopci E, et al. Prognostic value of (1)(8) F-DOPA PET/CT at the time of recurrence in patients affected by neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1046-1056.
 45. Georgantzi K, Tsolakis AV, Stridsberg M, Jakobson A, Christofferson R, Janson ET. Differentiated expression of somatostatin receptor subtypes in experimental models and clinical neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:584-589.
 46. Hofman MS, Lau WF, Hicks RJ. Somatostatin receptor imaging with 68Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation. *Radiographics*. 2015;35:500-516.
 47. Kroiss A, Putzer D, Uprimny C, et al. Functional imaging in pheochromocytoma and neuroblastoma with 68Ga-DOTA-Tyr 3-octreotide positron emission tomography and 123I-metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:865-873.
 48. Kong G, Hofman MS, Murray WK, et al. Initial experience with gallium-68 DOTA-octreotate PET/CT and peptide receptor radionuclide therapy for pediatric patients with refractory metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38:87-96.
 49. 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.
 50. Torun N. 68Ga-DOTA-TATE in neuroblastoma with marrow involvement. *Clin Nucl Med*. 2019;44:467-468.
 51. Telli T, Lay Ergun E, Volkan Salanci B, Ozgen Kiratli P. The complementary role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in neuroblastoma. *Clin Nucl Med*. 2020;45:326-329.
 52. Alexander N, Marrano P, Thorner P, et al. Prevalence and clinical correlations of somatostatin receptor-2 (SSTR2) expression in neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41:222-227.
 53. Chen X, Kudo T, Lapa C, Buck A, Higuchi T. Recent advances in radiotracers targeting norepinephrine transporter: structural development and radiolabeling improvements. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127:851-873.
 54. Schmitt J, Schwenck J, Maurer A, et al. Translational immunoPET imaging using a radiolabeled GD2-specific antibody in neuroblastoma. *Theranostics*. 2022;12:5615-5630.
 55. Trautwein NF, Schwenck J, Seitz C, et al. A novel approach to guide GD2-targeted therapy in pediatric tumors by PET and [(64)Cu]Cu-NOTA-ch14.18/CHO. *Theranostics*. 2024;14:1212-1223.
 56. Wafelman AR, Nortier YL, Rosing H, et al. Renal excretion of meta-iodobenzylguanidine after therapeutic doses in cancer patients and its relation to dose and creatinine clearance. *Nucl Med Commun*. 1995;16:767-772.
 57. Treuner J, Klingebiel T, Feine U, et al. Clinical experiences in the treatment of neuroblastoma with 131I-metaiodobenzylguanidine. *Pediatr Hematol Oncol*. 1986;3:205-216.
 58. Wilson JS, Gains JE, Moroz V, Wheatley K, Gaze MN. A systematic review of 131I-meta iodobenzylguanidine molecular radiotherapy for neuroblastoma. *Eur J Cancer*. 2014;50:801-815.
 59. Parisi MT, Eslamy H, Park JR, Shulkin BL, Yanik GA. (1)(3)(1) I-metaiodobenzylguanidine theranostics in neuroblastoma: historical perspectives; practical applications. *Semin Nucl Med*. 2016;46:184-202.
 60. Matthay KK, DeSantes K, Hasegawa B, et al. Phase I dose escalation of 131I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 1998;16:229-236.
 61. Matthay KK, Yanik G, Messina J, et al. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:1054-1060.
 62. Yanik GA, Villablanca JG, Maris JM, et al. 131I-metaiodobenzylguanidine with intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma. A new approaches to neuroblastoma therapy (NANT) phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:673-681.
 63. Yanik GA, Levine JE, Matthay KK, et al. Pilot study of iodine-131-metaiodobenzylguanidine in combination with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell support for the treatment of neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:2142-2149.
 64. Flaadt T, Ebinger M, Schreiber M, et al. Multimodal therapy with consolidating haploidentical stem cell transplantation and dinutuximab beta for patients with high-risk neuroblastoma and central nervous system relapse. *J Clin Med*. 2023;12:6196.
 65. Howard JP, Maris JM, Kersun LS, et al. Tumor response and toxicity with multiple infusions of high dose 131I-MIBG for refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44:232-239.
 66. Johnson K, McGlynn B, Saggio J, et al. Safety and efficacy of tandem 131I-metaiodobenzylguanidine infusions in relapsed/refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:1124-1129.

67. Samim A, Bleeker G, Kraal KC, van Noesel MM, de Keizer B, Tytgat GA. A narrative review of 35 years of meta-[131I] iodobenzylguanidine therapy in neuroblastoma. *EJC Paediatric Oncology*. 2024;3:100159.
68. DuBois SG, Granger MM, Groshen S, et al. Randomized phase II trial of MIBG versus MIBG, vincristine, and irinotecan versus MIBG and vorinostat for patients with relapsed or refractory neuroblastoma: a report from NANT consortium. *J Clin Oncol*. 2021;39:3506-3514.
69. de Kraker J, Hoefnagel KA, Verschuur AC, van Eck B, van Santen HM, Caron HN. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine as initial induction therapy in stage 4 neuroblastoma patients over 1 year of age. *Eur J Cancer*. 2008;44:551-556.
70. Mastrangelo S, Rufini V, Ruggiero A, Di Giannatale A, Riccardi R. Treatment of advanced neuroblastoma in children over 1 year of age: the critical role of (1)(3)(1)I-metaiodobenzylguanidine combined with chemotherapy in a rapid induction regimen. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:1032-1040.
71. Weiss BD, Yanik G, Naranjo A, et al. A safety and feasibility trial of (131) I-MIBG in newly diagnosed high-risk neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68:e29117.
72. Lee JW, Lee S, Cho HW, et al. Incorporation of high-dose (131) I-metaiodobenzylguanidine treatment into tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma: results of the SMC NB-2009 study. *J Hematol Oncol*. 2017;10:108.
73. DuBois SG, Chesler L, Groshen S, et al. Phase I study of vincristine, irinotecan, and (1)(3)(1)I-metaiodobenzylguanidine for patients with relapsed or refractory neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy trial. *Clin Cancer Res*. 2012;18:2679-2686.
74. DuBois SG, Messina J, Maris JM, et al. Hematologic toxicity of high-dose iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy for advanced neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:2452-2460.
75. Cougnenc O, Defachelles AS, Carpentier P, et al. High-dose 131I-Mibg therapies in children: feasibility, patient dosimetry and radiation exposure to workers and family caregivers. *Radiat Prot Dosimetry*. 2017;173:395-404.
76. Flux G, Leek F, Gape P, Gear J, Taprogge J. Iodine-131 and iodine-131-meta-iodobenzylguanidine dosimetry in cancer therapy. *Semin Nucl Med*. 2022;52:167-177.
77. Trieu M, DuBois SG, Pon E, et al. Impact of whole-body radiation dose on response and toxicity in patients with neuroblastoma after therapy with 131 I-metaiodobenzylguanidine (MIBG). *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:436-442.
78. Buckley SE, Saran FH, Gaze MN, et al. Dosimetry for fractionated (131)I-mIBG therapies in patients with primary resistant high-risk neuroblastoma: preliminary results. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007;22:105-112.
79. van Santen HM, de Kraker J, van Eck BL, de Vijlder JJ, Vulsma T. High incidence of thyroid dysfunction despite prophylaxis with potassium iodide during (131)I-meta-iodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma. *Cancer*. 2002;94:2081-2089.
80. Clement SC, van Eck-Smit BL, van Trotsenburg AS, Kremer LC, Tytgat GA, van Santen HM. Long-term follow-up of the thyroid gland after treatment with 131I-Metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma: importance of continuous surveillance. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1833-1838.
81. Giardino S, Piccardo A, Conte M, et al. (131) I-Metaiodobenzylguanidine followed by busulfan and melphalan and autologous stem cell rescue in high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68:e28775.
82. Clement SC, Kraal KC, van Eck-Smit BL, et al. Primary ovarian insufficiency in children after treatment with 131I-metaiodobenzylguanidine for neuroblastoma: report of the first two cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E112-E116.
83. Gains JE, Bomanji JB, Fersht NL, et al. 177Lu-DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma. *J Nucl Med*. 2011;52:1041-1047.
84. 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.
85. Fathpour G, Jafari E, Hashemi A, et al. Feasibility and therapeutic potential of combined peptide receptor radionuclide therapy with intensive chemotherapy for pediatric patients with relapsed or refractory metastatic neuroblastoma. *Clin Nucl Med*. 2021;46:540-548.
86. Gawne PJ, Bryant HE, DuBois SG, et al. Theranostics for neuroblastoma: making molecular radiotherapy work better. *J Nucl Med*. 2025;66:490-496.
87. Slatnick LR, Jimeno A, Gore L, Macy ME. Naxitamab: a humanized anti-glycolipid disialoganglioside (anti-GD2) monoclonal antibody for treatment of neuroblastoma. *Drugs Today (Barc)*. 2021;57:677-688.
88. Kramer K, Kushner BH, Modak S, et al. Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma. *J Neurooncol*. 2010;97:409-418.
89. Cheung NK, Kushner BH, LaQuaglia M, et al. N7: a novel multi-modality therapy of high risk neuroblastoma (NB) in children diagnosed over 1 year of age. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36:227-230.
90. Cheung NK, Cheung IY, Kushner BH, et al. Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. *J Clin Oncol*. 2012;30:3264-3270.
91. Batra V, Samanta M, Makvandi M, et al. Preclinical development of [211At]meta-astatobenzylguanidine ([211At]MABG) as an alpha particle radiopharmaceutical therapy for neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2022;28:4146-4157.
92. Bolcaen J, Gizawy MA, Terry SYA, et al. Marshalling the potential of auger electron radiopharmaceutical therapy. *J Nucl Med*. 2023;64:1344-1351.



Moleküler Görüntülemelerde Yeni Ufuklar: Pediatrik Lenfomalarda FDG PET/BT ve Kantitatif Parametreler

New Horizons in Molecular Imaging: FDG PET/CT and Quantitative Parameters in Pediatric Lymphomas

✉ Gürsan Kaya¹, ✉ Bilge Volkan Salancı²

¹T.C. Sağlık Bakanlığı, Yozgat Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Yozgat, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Bu derleme, çocukluk çağı Hodgkin lenfoma (HL) ve Hodgkin dışı lenfomalarda (NHL) F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (PET/BT) tanı, evreleme, tedaviye yanıt değerlendirmesi ve prognoz tayinindeki güncel rolünü kapsamlı biçimde özetlemeyi amaçlamaktadır. Özellikle maksimum standart tutulum değeri, metabolik tümör hacmi, toplam lezyon glikolizi (TLG), kantitatif PET indeksi (qPET) ve maksimum tümör yayılım mesafesi (D_{max}) gibi nicel metabolik parametrelerin klinik kullanım potansiyeli ve alt tiplere göre prognostik farklılıkları ele alınmıştır. HL ve yoğun FDG tutulumu gösteren NHL alt tiplerinde PET/BT'nin evrelemedeki katkısı; interim ve tedavi sonu PET bulgularının prognostik önemi; güncel ulusal ve uluslararası kılavuz önerileri doğrultusunda ayrıntılı olarak sunulmuştur. Ayrıca anaplastik büyük hücreli lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma ve Burkitt lenfoma gibi pediatrik NHL alt tiplerinde metabolik parametrelerin sağkalımla ilişkisi ve tedavi yönlendirme potansiyeli tartışılmıştır. Bunun yanında, radyomiks yaklaşımları, düşük doz görüntüleme stratejileri [PET/manyetik rezonans (MR), yapay zeka tabanlı BT'siz PET] ve CXCR4 hedefli Pentixafor gibi yeni PET ajanlarının klinik katkı potansiyeli özetlenmiştir. FDG PET/BT, pediatrik lenfomalarda tanıdan tedaviye ve izleme kadar pek çok aşamada kritik rol oynamaktadır. TLG, qPET ve D_{max} gibi yeni parametreler ile düşük doz PET ve PET/MR gibi yenilikçi görüntüleme yaklaşımları, gelecekte risk-adapte protokollerin ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin temelini oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik lenfoma, FDG PET/BT, MTV, TLG, qPET, D_{max} , radyomiks, Pentixafor, Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin lenfoma

Abstract

This review aims to comprehensively evaluate the current role of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in paediatric Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphomas (NHL) across diagnosis, staging, treatment response assessment, and prognostication. Emphasis is placed on quantitative metabolic parameters such as maximum standardized uptake values, metabolic tumor volume, total lesion glycolysis (TLG), quantitative PET index (qPET), and maximum tumor dissemination distance (D_{max}), highlighting their clinical applicability and subtype-specific prognostic implications. The contribution of PET/CT to initial staging in HL and FDG-avid NHL subtypes, as well as the prognostic value of interim and end-of-treatment scans, are detailed considering contemporary national and international guidelines. Furthermore, the prognostic relevance of metabolic PET parameters in pediatric NHL subtypes, including anaplastic large cell lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, and Burkitt lymphoma, is summarized. Emerging approaches such as radiomics, low-dose imaging strategies [PET/magnetic resonance (MR), AI-based CT-free PET], and novel CXCR4-targeted tracers like Pentixafor are also discussed. FDG PET/CT remains integral to clinical decision-making in pediatric lymphomas, guiding management from baseline evaluation through follow-up. Novel parameters such as TLG, qPET and D_{max} , together with dose-reduction strategies like PET/MR, may lay the foundation for future risk-adapted protocols and personalized treatment strategies.

Keywords: Pediatric lymphoma, FDG PET/CT, MTV, TLG, qPET, D_{max} , radiomics, Pentixafor, Hodgkin lymphoma, Non-Hodgkin lymphoma

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Bilge Volkan Salancı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: bilgev@hacettepe.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1488-6012

Geliş Tarihi/Received: 15.09.2025 Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2025 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 19.11.2025

Cite this article as/Atıf: Kaya G, Volkan Salancı B. New Horizons in molecular imaging: FDG PET/CT and quantitative parameters in pediatric lymphomas. Nucl Med Semin. 2025;11:171-182



Copyright© 2025 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

Copyright© 2025 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Giriş

Çocukluk çağı tümörlerinin %18,5'ini lenfomalar oluşturur ve bunların yaklaşık %95'i agresif davranış göstermektedir. Altı yaşından küçük çocuklarda en sık non-Hodgkin lenfoma (NHL), 10 yaş üstü çocuklarda ise en sık Hodgkin lenfoma (HL) görülmekte olup, çocuklarda görülen lenfoma alt tipleri ve davranışları erişkinlere kıyasla daha farklıdır. Bu yaş grubunda florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (PET/BT); hastalığın başlangıçtaki yaygınlığını saptamada, erken tedavi yanıtını değerlendirmede ve tedavi sonrası rezidüel hastalığı ayırt etmede yüksek klinik değer taşımaktadır (1,2,3).

Pediatrik lenfomalarda risk belirlemesi, tedavi sürecinin en kritik basamaklarından biridir. Amaç, bir yandan aşırı tedaviden kaçınarak geç dönem toksisiteyi azaltmak, diğer yandan ise yüksek riskli alt grupları erken dönemde saptayarak tedavi yoğunluğunu gerektiği şekilde artırmaktır. Bu nedenle, doğru risk sınıflandırması ve Lenfomada Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Lymphoma*) gibi daha standart yanıt değerlendirmeleri hem yaşam kalitesini hem de uzun dönem sağkalımı doğrudan etkilemektedir. FDG PET/BT özellikle HL olmak üzere çocukluk çağı lenfomalarında evreleme ve tedavi yanıt değerlendirmesinde standart yöntem haline gelmiştir. Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine kıyasla, metabolik aktiviteyi gösterme avantajı sayesinde, erken yanıt değerlendirmesinde daha duyarlı sonuçlar sunmaktadır (4,5).

Son dekad içinde yayımlanan çalışmalarda, PET/BT'den elde edilen kantitatif metabolik parametrelerin prognoz belirlemede önemli öngörüler sunduğu gösterilmiştir. Bu parametreler arasında maksimum standart tutulum

değeri (SUV_{maks}), metabolik tümör hacmi (MTV), toplam lezyon glikolizi (TLG), kantitatif PET indeksi (qPET) ve maksimum tümör yayılım mesafesi (D_{maks}) öne çıkan göstergeler olmuştur (6,7,8,9,10).

Bu derlemede, PET/BT'nin çocukluk çağı FDG tutulumu yüksek olan NHL alt tiplerindeki ve Hodgkin hastalığındaki (HL) rolü tartışılacaktır. Ayrıca, güncel ulusal ve uluslararası kılavuzların [Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı - *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN); Avrupa Nükleer Tıp Derneği - *European Association of Nuclear Medicine* (EANM); Avrupa Pediatrik Onkoloji Derneği - *European Society for Paediatric Oncology* (SIOPE); Türk Pediatrik Onkoloji Grubu - *Turkish Pediatric Oncology Group* (TPOG) vb.] önerileri ile çok merkezli çalışmalar ve sistematik derlemelerden elde edilen kanıtlar özetlenecektir.

Deauville Skoru, Metabolik PET Parametreleri ve Tanımlar

Deauville skoru (DS), FDG PET/BT'de lenfoma yanıt değerlendirmesi için uluslararası kabul görmüş 5 basamaklı görsel bir ölçektir. Referans olarak fizyolojik mediastinal kan havuzu ve karaciğer tutulumları kullanılır (Tablo 1) (11). İnterim (iPET/BT) ve tedavi yanıtı (tPET/BT) değerlendirmesinde en yaygın kullanılan görsel kriterdir ve tüm yaş gruplarında güvenle uygulanabilir. En önemli avantajı da gözlemciler arası uyumu artırmasıdır. Skor 1-3: Genellikle metabolik tam yanıt kabul edilirken Skor 4-5 olan hastalarda klinik bağlam ve tedavi protokolüne göre tedavi yoğunlaştırılması düşünülebilir.

FDG PET/BT'den elde edilen aşağıda özetlenen kantitatif ölçümler, son yıllarda pediatrik ve erişkin lenfomalarda prognostik araştırmaların merkezine yerleşmiştir. Bu parametrelerin her biri tümör biyolojisinin

Tablo 1. Deauville skorlama (DS) sistemi

DS skor	Tanım	Klinik Yorum
Skor 1	Tutulum yok	Metabolik tam yanıt
Skor 2	Lezyon tutulumu mediastenden düşük veya mediastene eşit	Metabolik tam yanıt
Skor 3	Lezyon tutulumu mediastenden yüksek fakat karaciğerden düşük veya karaciğere eşit	Metabolik tam yanıt
Skor 4	Lezyon tutulumu karaciğerden belirgin yüksek, fakat yoğunluğu sınırlı	Rezidü hastalık
Skor 5	Lezyon tutulumu karaciğerden çok yüksek ve/veya yeni lezyon var	Rezidü hastalık
Skor X		Değerlendirilemeyen, enflamasyon ilişkili, fizyolojik tutulum veya artefakt

farklı bir yönünü yansıtır ve tek başına ya da birlikte kullanıldığında klinik sonuçları öngörmeye değerli olabilir (Tablo 2). Literatürde pediatrik lenfomalarda en sık kullanılan parametre olan SUV_{maks} uygulanan tekniğe göre değişiklik gösterebilmesi nedeni ile güvenilir değildir. MTV tümör yükünü TLG ise hastalığın toplam glikolitik aktivitesini göstermekle birlikte, literatürde farklı eşik değerlerin kullanılması nedeni ile rutin uygulamaya girebilecek standardizasyon sağlanamamıştır (Şekil 1).

Özellikle HL'de iPET değerlendirmesini standardize etmek amacıyla geliştirilmiş yarı-kantitatif bir ölçek

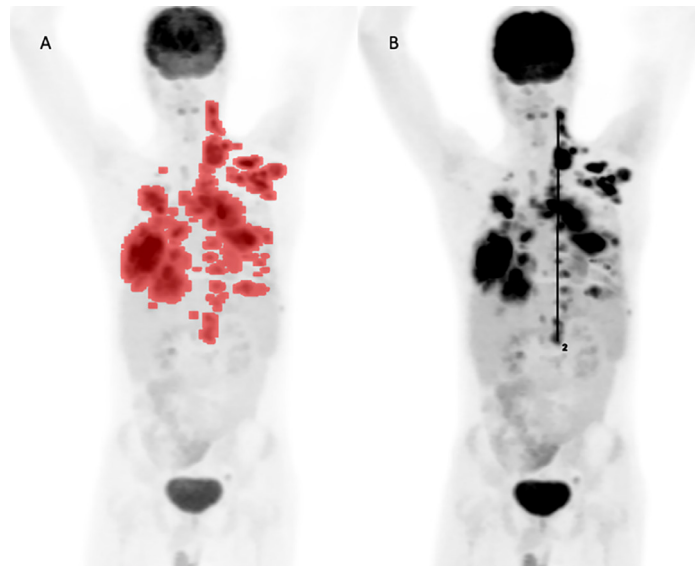
olan qPET sınırdaki pozitif olguların (DS3 gibi) yorumunda güvenilirliği artırır (Tablo 3). Sınırdaki kalan olguların (Deauville 3-4) daha doğru sınıflandırılmasına katkı sağlar. Özellikle prospektif klinik çalışmalarda tedaviye yön verecek kararlar için daha güvenilir bir alt yapı sunar (Şekil 2) (12,13,14).

Çeşitli lenfoma çalışmalarında yüksek D_{maks} değerlerinin daha kötü progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca D_{maks} 'ın TLG ve MTV ile kullanılması, nüks ve mortalite riskini daha hassas biçimde sınıflandırabilmektedir (15).

Tablo 2. Tedavi yanıtı ve prognoz belirleme amacı ile en sık kullanılan kantitatif parametreler

Parametre	Tanım	Özellik	Referans
SUV_{maks}	FDG tutulumunun en yüksek olduğu tepe değeri	Enjeksiyon zamanı, glisemi düzeyi, cihaz farklılıkları ya da ölçüm şekline etkilenir.	(55)
MTV	Tüm vücutta FDG tutulumu gösteren lezyonların toplam metabolik hacmi	Hesaplama farklı eşiklerin kullanılması standardizasyonu engeller (örneğin; $SUV=2,5$ mutlak değeri veya lezyon SUV_{maks} 'ının %40'ı gibi oransal eşikler).	(6,7,8,9)
TLG	MTV ile o hacimdeki ortalama SUV 'un çarpımı (Şekil 1)	Optimal eşik değerler standardize değildir.	(6,7,8,9)
qPET	Lezyon SUV_{pik} 'inin karaciğer SUV_{ort} değerine oranı	Sınırdaki DS değerlerinde güvenilirliği artırır.	(12,13,14)
D_{maks}	En uzak iki lezyon merkezi arasındaki üç boyutlu maksimum mesafe (Şekil 1)	Tümör yayılımının bir göstergesidir.	(15)

SUV : Standart tutulum değeri, MTV: Metabolik tümör hacmi, TLG: Toplam lezyon glikolizi, qPET: Kantitatif PET, D_{maks} : Maksimum tümör yayılımı, FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, DS: Deauville skorlama



Şekil 1. T-hücreli NHL olgusu MIP görüntüleri; TLG ($SUV=2,5$ eşik değeri): 3600 (A), D_{maks} : 40 cm (B)

SUV : Standart tutulum değeri, TLG: Toplam lezyon glikolizi, MIP: Maksimum yoğunlukta projeksiyon, NHL: Non-Hodgkin lenfoma

Hodgkin Dışı Lenfomalar (Non-Hodgkin Lenfomalar)

Pediatrik NHL klinik ve biyolojik özellikleri açısından heterojen bir gruba oluşturmaktadır. Bu yaş grubunda sık görülen matür B-hücreli [örneğin; Burkitt lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma: (DBBHL)] ve agresif T-hücreli lenfomaların önemli bir kısmı yüksek FDG tutulumu göstermektedir (16,17).

Çocukluk çağında en sık görülen NHL alt tipi olan DBBHL, genellikle yoğun FDG tutulumu gösterir. Benzer şekilde Burkitt lenfoma, lenfoblastik lenfoma ve anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALCL) da aktif hastalık alanlarında belirgin FDG tutulumu göstererek hem tanı hem de evrelemede PET/BT'nin kullanılabilirliğini artırmaktadır. Buna karşın, pediatrik yaş grubunda nadiren görülen düşük dereceli ya da indolan lenfomalar [örneğin; bazı marjinal zon lenfomaları (MZL) veya

kutanöz T-hücreli lenfomalar], FDG'ye daha düşük avidite gösterebilmektedir. Bu durumda PET/BT'nin duyarlılığı sınırlıdır (16,18).

Bu bölümde, çocukluk çağı NHL alt tiplerinde PET/BT'nin tanı, evreleme, tedaviye yanıt değerlendirmesi ve izlemdeki kullanım alanları güncel literatür ışığında ele alınacaktır.

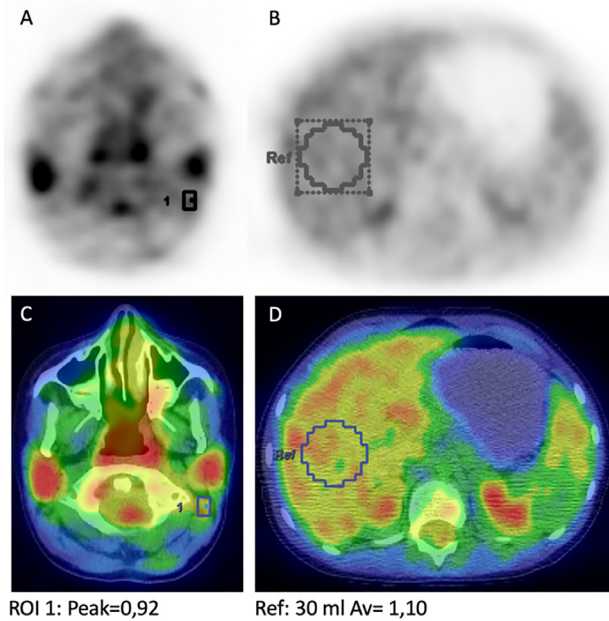
Tanı ve Evreleme

Pediatrik NHL'lerde kesin tanı her zaman histopatolojik olarak konur. Hastalık yaygınlığının belirlenmesinde PET/BT'nin önemli katkıları vardır. Hızlı proliferasyon gösteren yüksek dereceli pediatrik NHL'de FDG PET/BT klasik yöntemlere [BT, manyetik rezonans (MR)] kıyasla hastalığın gerçek yaygınlığını daha doğru şekilde yansıtabilir. Özellikle karaciğer, dalak, kemik-kemik iliği, yumuşak doku ve deri gibi lenf nodu dışı tutulumları gösterebilir.

Tablo 3. Tanımlanmış qPET değerleri

qPET indeksi	Tanım	Klinik yorum
qPET <1,3	DS 1-3	Tedaviye iyi metabolik yanıt
qPET 1,3-2,0	DS 4	Sınırdan (+) hastalık
qPET ≥2,0	DS 5	Rezidü hastalık

qPET: Kantitatif PET, PET: Pozitron emisyon tomografisi, DS: Deauville skorlama



Şekil 2. İnterim PET, NHL olgusu; sol servikal seviye 2 DS3 lenf nodu (A, C); karaciğer ortalama (mean) SUV (B, D); qPET ~0,84; tedavi sonu rezidüel hastalık saptanmayan olgu

PET: Pozitron emisyon tomografisi, NHL: Non-Hodgkin lenfoma, SUV: Standart tutulum değeri, qPET: Quantitative PET, ROI: ilgi alanı

Ayrıca konvansiyonel BT'de normal boyutlu izlenen lenf nodları PET'te "metabolik aktif" olarak işaretlenebilir ve hastalık evresi yaklaşık 1/3 hastada değişir (16,18).

Literatürde NHL'de PET/BT'nin evrelemeye katkısı başlangıç evresini sıklıkla değiştirir. Kritik bir bulgu olan kemik iliği tutulumunda ise PET/BT'nin duyarlılığı öne çıkar. Pediatrik HL ve NHL olgularını birlikte değerlendiren bir meta-analizde, FDG-PET'in kemik iliği infiltrasyonunu neredeyse %100'e yakın doğrulukla saptadığı (eğrinin altındaki alan=1,00), oysa iliyak kemik iliği biyopsisinin bu infiltrasyonların yarısından fazlasını atladığı gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında, FDG-avid lenfoma alt tiplerinde kemik iliği tutulumunun PET ile güvenle gösterilir ve ayrı biyopsiye gerek kalmadan evre IV tanısı konur (19).

Bununla birlikte, pediatrik NHL'de evrelemede PET/BT'nin yeri konusunda kılavuzlar arasında farklı yaklaşımlar vardır. SIOPE önerilerinde, mevcut kanıtların sınırlı olduğu vurgulanmakta ve PET/BT'nin sadece başlangıç evrelemede, tedavi gecikmesine yol açmayacaksa kullanılmasının uygun olacağı belirtilmektedir. Özellikle hızlı progresyon gösteren Burkitt lenfoma gibi alt tiplerde, kemoterapiyi PET çekimi için ertelemek hasta açısından risklidir. Ayrıca SIOPE'ye göre evre belirlemede asıl belirleyici kriterler kontrastlı BT/MR bulguları olmalı, PET ile elde edilen ek bilgiler destekleyici kabul edilmelidir (20).

Öte yandan NCCN ve Çocuk Onkoloji Grubu (*Children's Oncology Group*) gibi Kuzey Amerika kaynaklı kılavuzlar FDG PET/BT'yi tüm lenfomalarda temel evreleme aracı olarak önermekte, başlangıç değerlendirmesinde tüm vücut metabolik görüntülemenin standart yapılmasını savunmaktadır. Türkiye'de kullanılan TPOG protokolleri de genellikle bu uluslararası stratejilerle uyumlu olduğundan, başlangıç evrede genelde PET/BT çekimi tercih edilmektedir. PET/BT, özellikle çocuklarda sık tutulum bölgeleri olan mediasten ve batında, kitlelerin gerçekte ne kadar canlı tümör dokusu içerdiğini göstererek biyopsi için en uygun alanın seçilmesine de yardımcı olur (21,22).

Özetle, PET/BT pediatrik NHL evrelemesinde değerli bir tamamlayıcıdır. Başlangıç metabolik tümör yükünün belirlenmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi için güvenilir bir referans noktası sağlar. Bununla birlikte, pratikte NHL'li çocuklarda öncelik tedavinin hızla başlanmasıdır; PET planlanırken kemoterapinin ertelenmemesi kritik önem taşır. Ayrıca PET ile saptanan her metabolik odağın tümöral doku olup olmadığı

diğer klinik ve diğer görüntüleme verileriyle birlikte değerlendirilmelidir.

İnterim PET/BT (iPET)

Pediatrik NHL tedavileri genellikle yoğun ve kısa süreli protokollerden oluşur; birkaç ay içinde arka arkaya kürler uygulanır. Bu nedenle HL'den farklı olarak, tedavi ortasında rutin PET/BT ile tedaviyi değiştirmek çocukluk çağı NHL protokollerinde standart bir yaklaşım haline gelmemiştir.

Bununla birlikte, FDG-avid alt tiplerde (örneğin; matür B-hücreli lenfomalar, ALCL) iPET'in tedaviye yanıtın objektif değerlendirilmesinde potansiyel faydaları vardır. Özellikle anatomik olarak ölçülmesi güç, dağınık tutulum gösteren olgularda PET/BT ile tüm vücuttaki metabolik yanıt tek seferde değerlendirilebilir. Uluslararası öneriler de eğer bir pediatrik NHL başlangıçta FDG tutulumu gösteriyorsa, tedavi sırasında metabolik yanıtın PET/BT ile takip edilebileceğini vurgulamaktadır (21). Örneğin 2-3 kür kemoterapi sonrası yapılan bir iPET, kalan hastalık alanlarının aktivitesini ortaya koyarak tedavi yoğunluğunun artırılıp artırılmayacağına karar vermede yardımcı olabilir. Buna karşın, başlangıçta FDG tutulumu zayıf olan düşük dereceli lenfomalarda PET/BT yanıltıcı olabilir; bu durumda BT/MR gibi anatomik yöntemlerle yanıt değerlendirmesi daha güvenilirdir (13,20,21,22).

Mevcut pediatrik NHL protokollerinde iPET'e göre risk adaptasyonu bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bazı çalışmalar iPET'in prognostik değerine işaret etmiştir. Örneğin çok merkezli bir çalışmada, 2 kür sonu iPET yapılan HL/NHL hastalarında iPET pozitifliği daha düşük tam remisyon oranları ile ilişkili bulunmuş ancak istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır (23). Özellikle ALCL olgularında iPET'in prognostik olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Ayrıca, tedavi başındaki MTV yüksekliğinin ALCL'de daha düşük hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu; matür B-hücreli lenfomalarda MTV ve TLG yüksekliğinin ise daha dirençli hastalık seyrini öngörebildiği bildirilmiştir (24). Yine derleme yazarları tarafından Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Nükleer Tıp ve Pediatrik Onkoloji tarafından EANM 2024'te bildirilen ara raporda; yüksek dereceli B-hücreli NHL tiplerinde iPET üzerinden uygulanan semikantitatif skorların nüksüz sağkalımı tahmin edebileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, iPET verilerinin gelecekte risk-adapte stratejilerde kullanılabileceğini düşündürmektedir (25).

Tedavi Sonu PET/BT

Tedavi bitiminde yapılan PET/BT (tPET/BT), FDG-avid NHL tiplerinde hastalığın tedaviye yanıtını değerlendirmede kritik değere sahiptir. Pediatrik yaş grubunda “bulky” kitleler nadir değildir. Kemoterapi sonrasında çoğunlukla bu kitlelerin boyutları küçülse de rezidüel dokular anatomik görüntüleme yöntemleri ile izlenmeye devam eder. PET/BT bu dokunun nekrotik/fibrotik mi yoksa canlı tümör mü olduğunu ayırt edebilir. Rezidüel kitle/lezyonda FDG tutulumu yoksa hasta yakın takibe yönlendirilir; FDG tutulumu olması durumunda rezidü hastalık kabul edilerek tedavi yoğunlaştırılır [radyoterapi (RT), kurtarma kemoterapisi, kemik iliği nakli vb.]. Özellikle çocukluk yaş grubunda uygulanan RT sonrasında ileri yıllarda RT alanında ikincil kanserler gelişebilmektedir. Bu nedenle tPET/BT gereksiz tedavi uygulamalarının engelleyerek akılcı tıp uygulamalarının önünü açmıştır (24). Erişkin agresif lenfomalarda bu yaklaşım standart hale gelmiştir ve pediatrik alanda da benzer şekilde uygulanmaktadır (24).

tPET/BT değerlendirmesinde özellikle çocukluk yaş grubunda yalancı pozitif durumlar da izlenebilmektedir. Özellikle ALCL’de deri, yumuşak doku ve kemik lezyonları tedavi sonrası sekel bırakabilir ve bu alanlarda düşük düzeyde FDG tutulumu izlenebilir. Bu nedenle, tPET/BT’de şüpheli rezidü aktivite saptanan olgularda çoğu zaman biyopsi ile doğrulama önerilmektedir. Lenfoblastik lenfomalar (T-LBL, B-LBL) gibi alt tiplerde, anatomik yanıt yavaş olabilir. Örneğin T-LBL’de mediastende veya B-LBL’de kemiklerde kalan rezidü kitlelerin canlı hücre içerip içermediğini PET/BT ayırt edebilir. Tedavi sonundaki PET/BT’nin tamamen negatif olması, bu kitlelerin nekrotik doku veya fibrotik skar olduğunu gösterir ve ek tedavi (örneğin; RT) gereksiz yere uygulanmaz (24).

PET/BT Parametrelerinin Prognostik Anlamı ve Alt Tipler Arası Farklılıklar

Pediatrik NHL, daha önce de bahsedildiği üzere biyolojik ve klinik açıdan heterojen bir gruptur. B-hücreli lenfomalar (örneğin; Burkitt lenfoma, DBBHL) ile T-hücreli lenfomalar (örneğin; ALCL, lenfoblastik T-hücreli lenfoma) arasında hem biyolojik özellikler hem de tedavi yaklaşımları bakımından farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle, PET/BT’den elde edilen metabolik parametrelerin (SUV_{maks} , MTV, TLG vb.) prognostik anlamı da alt tipler arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Genel olarak, pediatrik NHL’lerde tedavi sonuçları yüz güldürücüdür.

Örneğin matür B-hücreli lenfomalarda sağkalım oranları %90’ın üzerinde, lenfoblastik lenfomalarda ise %80’in üzerindedir. Ancak bu başarıya rağmen bazı alt tiplerde prognoz daha kötüdür. Özellikle ALCL’de olaysız sağkalım (EFS) yaklaşık %70 düzeyinde kalmakta ve hastaların yaklaşık üçte birinde nüks gelişebilmektedir (26,27).

Bu nedenle son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle yüksek nüks riski taşıyan alt gruplarda PET/BT kantitatif parametrelerinin prognostik değerini araştırmaya odaklanmıştır.

B-hücreli Lenfomalar

Pediatrik NHL’nin önemli bir kısmını oluşturan matür B-hücreli alt tipler, başta Burkitt lenfoma ve DBBHL, yoğun kemoterapi protokolleri ile yüksek kür oranlarına ulaşabilmektedir. OS oranları %90’ın üzerinde olmakla birlikte, bu grupta da erken tedavi yanıtının doğru değerlendirilmesi ve nüks riski yüksek olguların belirlenmesi klinik açıdan önemlidir. Bu noktada FDG PET/BT’den elde edilen kantitatif parametreler giderek daha fazla incelenmektedir. Çeşitli çalışmalar, tedavi öncesi MTV ve TLG gibi parametrelerin prognostik değer taşıyabileceğini göstermiştir. Yüksek MTV veya TLG değerleri olan hastalarda daha dirençli seyir ve daha düşük PFS oranları rapor edilmiştir. Bu bulgular, tümörün metabolik yükünün yalnızca anatomik boyutlardan ziyade biyolojik aktiviteyi de yansıttığını ortaya koymaktadır (28,29).

Tedavi sonu PET/BT ise, rezidü kitlelerin canlı tümör dokusu içerip içermediğini ayırt etmede kritik bir araçtır. Burkitt lenfomada tedavi sonrası büyük kitlelerin tamamen kaybolmaması sık görülen bir durumdur; BT’de sebat eden dokular izlenebilir. Bu durumda, lezyonda FDG tutulumu olmaması artık dokunun nekrotik veya fibrotik olduğuna işaret ederek ek tedavilerden kaçınılmasını sağlar. Ters durumda, yani tedavi bitiminde PET/BT pozitifliği, rezidüel hastalığı göstererek kurtarma tedavilerinin veya daha yoğun yaklaşımların gündeme alınmasına yol açar (29).

DBBHL olgularında yapılan küçük pediatrik serilerde, iPET’in erişkin serilerine benzer biçimde prognostik olabileceği öne sürülmüşse de çocukluk çağında standart risk adaptasyonu yoktur. Ancak yüksek MTV/TLG değerleri ile tedavi yanıtının birlikte değerlendirilmesi, ileride risk gruplarının daha hassas belirlenmesine katkı sağlayabilir. Burkitt ve DBBHL gibi matür B-hücreli lenfomalarda PET/BT, hem başlangıçtaki metabolik tümör yükünün

değerlendirilmesi hem de tedavi sonu rezidüel hastalığın ayırt edilmesinde güçlü bir tamamlayıcı yöntem olarak öne çıkmaktadır.

Pediatrik NHL'de ise qPET'in prognostik rolüne ilişkin literatürde veriler sınırlı olup buna neden olarak; NHL tedavilerinin kısa ve yoğun protokoller içermesi, iPET'in tedavi modifikasyonunda standart olarak kullanılmaması, alt tiplerin biyolojik heterojenliği, FDG tutulum düzeyinin alt tipten alt tipe farklılık göstermesi (örneğin; matür B-hücreli lenfomalar ve ALCL'de yüksek avidite, düşük gradeli lenfomalarda düşük avidite) gösterilebilir. Bununla birlikte, 2024 yılında EANM'de yazarlar tarafından bildirilen retrospektif analizlerde yüksek dereceli B-hücreli lenfomalarda yüksek qPET değerleri, tedavi sonu rezidüel hastalık ile ilişkili bulunmuştur ancak prognostik eşik değerler anlamlı bulunmamış ve HL'deki kadar net tanımlanmamıştır (25).

Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

Anaplastik lenfoma kinazı (ALK)-pozitif ALCL, çocukluk çağında en sık görülen T-hücreli lenfoma alt tipidir. ALCL'de risk belirlemede güncel olarak ALK ekspresyon durumu, tedaviye ilk yanıt ve minimal rezidüel hastalık gibi faktörler kullanılmaktadır. Bununla birlikte, son yıllarda FDG PET/BT'den elde edilen kantitatif parametrelerin prognostik gücü giderek daha fazla ilgi çekmektedir. 2020 yılında yayımlanan ve 40 pediatrik ALCL hastasını içeren tek merkezli çalışmada hem tedavi öncesi hem de iPET parametreleri sağkalım sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Ortanca 52 aylık takipte yaklaşık literatürde bildirilen %70 PFS oranı rapor edilememiş ancak yüksek metabolik tümör yüküne sahip veya iPET'te yalnızca parsiyel yanıt gösteren hastalarda hem OS hem de hastalıksız sağkalımın anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır (26).

Bu bulgular, ALCL'de yüksek tümör yükü ve yetersiz erken metabolik yanıtın kötü prognoz göstergeleri olduğunu; özellikle iPET/BT'nin prognostik gücünün çok yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Araştırmacılar, yüksek riskli hastaları tanımlamada başlangıç MTV ile iPET/BT'nin birlikte değerlendirilmesinin yararlı olacağını ve bu gruptaki hastaların yenilikçi veya yoğunlaştırılmış tedavilere aday olabileceğini önermektedir (26).

Bazı NHL olgularında, interim dönemde yüksek qPET skorlarının daha düşük EFS ile ilişkili olabileceğine dair erken veriler vardır. Bununla birlikte, qPET'in MTV ve TLG gibi hacimsel parametrelerle birlikte kullanılmasının

daha güçlü risk öngörüsü sağlayabileceği öne sürülmüştür. Ancak yine de alt grup yapmadan NHL için FDG tutulumu heterojen olduğundan qPET'in prognostik gücü kısıtlıdır ve bu grupta henüz klinik geçerlilik kazanmamıştır (30).

Sonuç olarak, pediatrik NHL'de qPET henüz standart bir prognostik araç değildir. Yüksek derece B-hücreli lenfomalarda erken dönemde elde edilen veriler, tedavi yanıtının daha objektif ve standardize değerlendirilmesi açısından umut vericidir. Daha geniş, prospektif ve alt tip temelli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pediatrik NHL'de ise D_{maks} verileri görece sınırlıdır. Küçük seriler ve retrospektif analizler, yüksek D_{maks} değerlerinin daha geniş yayımlı ve agresif biyolojiye sahip alt tiplerde (örneğin; ALCL, matür B-hücreli lenfomalar) kötü prognozla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. D_{maks} düşükse tümör yayılımı daha lokalizedir ve bu hastalarda prognozun daha iyi olması beklenir. D_{maks} 'ın yüksek olduğu hastalarda ise PFS ve OS daha düşüktür (31,32).

Henüz pediatrik lenfomalar için (HL ve NHL) standardize edilmiş D_{maks} eşik değerleri yoktur. Ancak mevcut kanıtlar, yüksek riskli alt grupların belirlenmesinde D_{maks} 'ın gelecekte MTV ve TLG'ye eklenebilecek yeni bir parametre olabileceğini göstermektedir.

Pediatrik Hodgkin Lenfoma ve PET/BT Parametreleri

HL çocukluk çağında en sık görülen lenfomalardan biridir ve modern tedavilerle sağkalım oranları %90'ın üzerine çıkmıştır. Bu yüksek kür oranı nedeniyle güncel stratejiler, tedavinin kişiselleştirilmesi ve uzun vadeli toksisitelerin azaltılmasına odaklanmaktadır. Bu bağlamda, iPET (genellikle 2 kür sonrası) ile erken yanıt değerlendirmesi pediatrik HL'de tedavi uyarlaması için en kritik araçlardan biri haline gelmiştir. Literatürde, iPET sonuçları ile hastalık kontrolü (PFS) arasında güçlü korelasyonlar gösterilmiştir (9,33,34,35).

Evreleme PET'inde tedavi başlangıcındaki metabolik tümör yükü önemli bir prognoz belirleyicisidir. Retrospektif bir çalışmada (50 çocuk, EuroNet-PHL), yüksek başlangıç MTV'nin (örneğin; >80 mL) erken dönemde yetersiz metabolik yanıt ile güçlü şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha geniş kapsamlı tek merkezli bir analizde (n=115, 2016-2023), hem başlangıç hem iPET'te yüksek MTV/TLG değerleri düşük 3 yıllık EFS ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Çok değişkenli analizlerde

özellikle iPET'te rezidüel metabolik aktivitenin varlığı (MTV >0 mL veya TLG $\geq$ 30 g) bağımsız kötü prognostik faktörler olarak öne çıkmıştır (36,37).

iPET Yanıtı ve Sağkalım

Erken evrede yapılan FDG-PET, metabolik yanıtı ortaya koyarak yüksek riskli hastaların saptanmasını sağlar. DS ile yapılan değerlendirmelerde, DS 1-3 "PET-negatif" kabul edilmekte ve bu grupta sağkalım belirgin biçimde daha iyi seyretmektedir. Örneğin Mısır'dan 504 pediatrik HL olgusunu içeren geniş seride, DS 1-3 olanlarda 3 yıllık PFS yaklaşık %92 iken, DS 4-5 olanlarda bu oran yaklaşık %80'de kalmıştır ($p=0,001$). Bu çalışmada DS 3'ün DS 1-2 kadar iyi prognoz sunduğu, DS 3'ün güvenle PET-negatif sayılabileceği doğrulanmıştır (38).

Semi-kantitatif qPET indeksi de iPET'in prognostik değerini desteklemektedir. GPOH-HD2002 çalışmasının analizinde, iPET'te qPET $\geq 2,0$ olan hastaların 5 yıllık PFS oranı yalnızca yaklaşık %50 iken, qPET $< 2,0$ olanlarda bu oran %80-90'a ulaşmıştır. Daha düşük qPET eşikleri (0,95-1,3) ile PET-pozitif kabul edilen olguların prognostik gücü zayıf kalmış, ancak qPET $\geq 2,0$ eşiği güçlü bir risk belirleyici olmuştur. Negatif prediktif değer tüm eşiklerde %90'ın üzerinde seyretmiştir. Bu bulgular, sadece yüksek rezidüel metabolik aktivite (DS=5 veya qPET $\geq 2,0$) varlığında nüks riskinin belirginleştiğini, hafif rezidü aktivite gösteren olguların ise uzun dönemde sıklıkla hastalıksız kaldığını ortaya koymuştur (10,14).

Geleneksel parametreler (örneğin; başlangıç SUV_{maks}) ise MTV/TLG kadar güçlü öngörücüler değildir. Örneğin 2021'de 69 pediatrik HL hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, SUV_{maks} prognostik bulunmazken, yalnızca MTV'nin tedavi sonunda metabolik tam yanıtı öngördüğü rapor edilmiştir. Aynı seride kemik iliği tutulumu ve plevral/perikardiyal efüzyon varlığı da düşük PFS ve OS ile ilişkili bulunmuştur (39).

Klinik Yansımalar

Genel olarak pediatrik HL'de iPET-negatif (DS 1-3, qPET $< 2,0$) hastaların prognozu mükemmele yakındır; bu grupta tedavi azaltımı (örneğin; RT'yi atlama) güvenle denenebilir. iPET-pozitif (özellikle DS=5 veya qPET $\geq 2,0$) hastalar daha yüksek nüks riski taşır; bu nedenle yoğunlaştırılmış tedavi stratejileri gündeme gelebilir.

Sonuçta, iPET ve metabolik parametreler pediatrik HL'de tedavi uyarlamasını yönlendiren en güçlü araçlardan biridir. Modern protokoller, bu verileri kullanarak hem

yüksek sağkalımı korumakta hem de uzun dönem toksisiteyi azaltma yolunda ilerlemektedir.

Radyomiks ve Pediatrik Lenfomalar

Radyomiks, tıbbi görüntülerden (BT, MR, PET/BT gibi) görsel olarak ayırt edilemeyen veya kantitatif olarak tanımlanamayan çok sayıda özelliğin bilgisayar destekli yöntemlerle çıkarılması ve bu verilerin biyolojik, klinik veya prognostik parametrelerle ilişkilendirilmesi sürecidir. Temel prensip, her pikselin veya vokselin içindeki yoğunluk, doku heterojenliği, şekil, kenar keskinliği gibi bilgilerin matematiksel parametrelere dönüştürülmesidir (40).

Avantajları

Tüm tümör dokusunun biyolojik heterojenliğini tek biyopsiden daha iyi temsil edebilir. Tedaviye yanıtın erken öngörülmesinde yardımcı olabilir. Kişiselleştirilmiş tedavi ve risk sınıflandırmasında potansiyel sunar (41).

Kısıtlılıkları

Radyomiks işlemlerinin kısıtlılıkları şunlardır:

- Görüntüleme protokollerinde standardizasyon eksikliği (farklı cihazlar, farklı rekonstrüksiyon parametreleri, uygulama zamanı, plazma glukozu vb.).
- Tek merkezli, küçük hasta serilerine dayalı çalışmaların genellenebilirliğinin sınırlı olması.
- Segmentasyonun gözlemciye bağımlı olması ve manuel işlemlerin zaman alıcı olması (42,43).

Pediatrik lenfomalar gibi metabolik olarak aktif tümörlerde, radyomiks özellikleri PET/BT parametreleri (SUV_{maks} , MTV, TLG, D_{maks}) ile bütünleştirilerek daha güçlü risk sınıflama modelleri oluşturulabilir. Henüz erken aşamada olsa da radyomiks tabanlı skorların erken nüks öngörüsü, tedavi yoğunluğunun kişiselleştirilmesi ve geç toksisiteyi azaltılması gibi klinik hedeflere katkı sunması beklenmektedir.

Pediatrik Lenfomada Doz Optimizasyonu ve Yenilikçi Görüntüleme Yaklaşımları

Çocukluk çağı lenfomalarında tedavi sonrası uzun yaşam beklentisi nedeniyle iyonizan radyasyona maruziyetin azaltılması en önemli hedeflerden biridir. Özellikle tekrarlayan çekimlerde (tanı, interim, tedavi sonu ve takip PET'leri) radyasyon dozunun kümülatif etkisi kaygı yaratmaktadır. Bu nedenle, son yıllarda pediatrik

hastalarda doz düşürmeye yönelik çeşitli stratejiler geliştirilmiştir.

PET-MR Uygulamaları

PET-MR hibrit sistemleri, BT yerine MR kullanarak iyonizan radyasyon dozunu ciddi şekilde azaltır. MR'ın yüksek yumuşak doku çözünürlüğü sayesinde lenf nodu ve organ tutulumları detaylı incelenebilirken, PET kısmı metabolik aktiviteyi gösterir. Çocukluk çağı HL'de yapılan çalışmalarda, PET/MR'ın PET/BT'ye benzer duyarlılık ve özgüllükle evreleme yaptığı, ancak iyonizan dozun %70-80 oranında azaldığı bilinmektedir. Bununla birlikte, MR süresinin uzunluğu ve küçük çocuklarda sedasyon ihtiyacı, klinik uygulamada kısıtlılık yaratabilir (44,45).

Düşük Doz BT Protokolleri ve Yapay Zeka Destekli Görüntüleme

PET/BT'de BT genellikle atenüasyon düzeltme ve anatomik eşleştirme için kullanılmaktadır; diagnostik kalite zorunlu değildir. Bu nedenle düşük doz BT protokolleri (mA ve kVp azaltılmış) ile radyasyon dozu düşürülebilir. Daha ileri bir yaklaşım ise, yapay zeka tabanlı sentetik BT (sBT) üretimidir. MR veya doğrudan PET verilerinden türetilen yapay BT görüntüleri hem atenüasyon düzeltmesi hem de anatomik lokalizasyon için kullanılabilir. Son yıllarda geliştirilen derin öğrenme ile atenüasyon düzeltme (*deep learning attenuation correction*) algoritmaları, geniş aksiyel görüş alanına sahip dijital PET kameralarıyla BT çekimi olmadan "sadece-PET" görüntüleme yapılmasını mümkün kılmıştır. Pediatrik hasta serilerinde, yapay zeka ile türetilen sBT'lerin BT'ye kıyasla SUV hesaplamalarında çoğu organ için %5'ten düşük hata oranları gösterdiği rapor edilmiştir (46,47,48,49).

Klinik Yansımalar ve Gelecek Perspektifi

HL ve NHL'de risk-adapte protokoller: iPET negatifliği olan hastalarda RT'yi atlama eğilimi, zaten doz yükünü azaltmaktadır. Bunun yanında PET/MR veya yapay zeka ile BT'siz PET, görüntüleme kaynaklı dozu da minimuma indirerek "çifte kazanç" sağlayabilir.

Takip döneminde: Özellikle uzun dönem izlemde BT çekimlerinin rutin kullanımının tartışılmalı hale gelmesi, sadece-PET veya PET/MR yaklaşımlarının önemini artırmaktadır.

Gelecek: PET verilerinden türetilen sBT algoritmalarının daha da geliştirilmesi, pediatrik onkolojide "PET-

sBT" dönemini başlatabilir. Bu sayede tanı ve yanıt değerlendirmesinde radyasyon dozu anlamlı ölçüde azaltılırken, klinik doğruluk korunacaktır.

Gelecek Vadeden Ajanlar

Ga-68 Pentixafor, CXCR4 kemokin reseptörüne yüksek afinite ile bağlanan bir PET ajanıdır. CXCR4, özellikle birçok lenfoproliferatif malignitede (örneğin; bazı B-hücreli NHL alt tipleri ve multipl miyelom) aşırı ifade edilir. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalar, Pentixafor PET'in farklı lenfoma türlerinde yüksek tanısal performans sergileyebildiğini göstermektedir (50). İndolan B-hücreli lenfomalarda, özellikle MZL ve mantle hücreli lenfoma (MCL) olgularında Pentixafor PET, FDG'ye kıyasla daha fazla lezyon saptamış ve daha yüksek tümör-zemin kontrastı sağlamıştır. Yeni tanı MZL hastalarında yapılan bir seride, tüm olgularda Pentixafor pozitifdir (32/32), buna karşılık FDG yalnızca 25 olguda tutulum göstermiştir (51). Benzer şekilde MCL'de de Pentixafor PET, FDG'ye oranla daha yüksek tespit oranı ve daha iyi tümör/zemin oranı sunmuştur (52).

Bu sonuçlar, özellikle FDG tutulumunun zayıf veya heterojen olduğu düşük-orta dereceli lenfomalarda CXCR4 hedefli görüntülemenin FDG'ye tamamlayıcı veya üstün bir rol oynayabileceğini göstermektedir (51,52).

FDG glukoz metabolizmasını hedeflediği için enflamatuvar hücreler dahil çok geniş bir hücre popülasyonunda tutulurken, Pentixafor daha spesifik bir hedef olan CXCR4'e bağlanır. Bu reseptör çoğunlukla tümör hücrelerinde ve tümör mikro-çevresindeki immün hücrelerde eksprese edilir. Normal fizyolojik CXCR4 ekspresyonu nedeniyle dalak ve kemik iliğinde fizyolojik tutulum görülebilse de arka plan aktivitesi FDG'ye kıyasla düşüktür; bu da daha yüksek kontrastla küçük lezyonların bile öne çıkmasını sağlar (51). CXCR4 hedefli görüntüleme, özellikle FDG'ye düşük avidite gösteren indolan lenfomalarda güçlü bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Henüz deneysel bir ajandır; pediatrik dahil farklı yaş gruplarında güvenlik ve etkinlik verileri sınırlıdır. Ancak pediatrik popülasyonda deneyim azdır; gelecekte yapılacak prospektif, çok merkezli çalışmalar Pentixafor'un bu yaş grubundaki gerçek klinik değerini ortaya koyacaktır. FAPI gibi tümör mikro-çevresini hedefleyen ajanlar ve FLT gibi diğer proliferasyon belirteçleri hakkında pediatrik lenfomalarda veriler sınırlıdır (51,53,54).

Sonuç ve Gelecek Perspektifler

F-18 FDG PET/BT, pediatrik lenfomalarda yalnızca evreleme ve yanıt değerlendirmesi için değil, metabolik

tümör yükü ve yayılım paterninin nesnelleştirilmesi için de temel bir yöntemdir. Semi-kantitatif/kantitatif ölçütlerin (SUV_{maks} , qPET, MTV, TLG, D_{maks}) sistematik kullanımı, risk katmanlamasını keskinleştirir ve tedavinin bireyselleştirilmesine doğrudan hizmet eder. Özellikle gri-zon (DS 3-4) olgularda qPET'in MTV veya TLG birlikte yorumlanması tetkikin tanısal doğruluğunu artırır; D_{maks} 'ın eklenmesi, yalnızca yükü değil hastalığın dağılım mimarisini de hesaba katarak prognostik öngörüğü artırır.

Pediatrik popülasyonda radyasyon maruziyetinin asgari düzeyde tutulması birincil önceliktir. Bu amaçla PET/MR, düşük doz BT, derin iteratif rekonstrüksiyonlar ve yapay zeka destekli BT'siz PET yaklaşımı klinik doğruluk ve hasta güvenliğini birlikte sağlar. Geniş aksiyal görüş alanlı sistemlerin mevcut olduğu merkezlerde, uygun endikasyonlarda BT'siz (sBT) takip PET protokollerinin kullanılması toplam radyasyon dozunu anlamlı biçimde azaltabilir.

Bu derlemenin ışığında klinik uygulama için üç eksenle somut bir yol haritası öneriyoruz: Sınırdaki olgularda semi-kantitatif analizlerin rutine alınması (qPET ile MTV/TLG ve uygun olgularda D_{maks}); raporlamanın ölçüm yöntemleri ve eşik değerleri netleştirilmiş, harmonize bir şablona bağlanması; radyasyon dozunun altyapı ve endikasyona göre akılcı biçimde azaltılması (PET/MR, düşük doz BT protokolleri, sBT-takip). Mevcut kanıt birikimi, PET-temelli metabolik metriklerin risk belirleme, yanıt değerlendirme ve karar desteğinde artan klinik önemini desteklemektedir. Bununla birlikte alt tipler arası heterojenite ve metodolojik çeşitlilik, alt tip odaklı, prospektif ve harmonize tasarımlara sahip çok merkezli çalışmalara duyulan gereksinimi sürdürmektedir. Bu standartlaşmanın pekişmesi, söz konusu metriklerin kılavuzlara entegrasyonunu hızlandıracak ve pediatrik lenfomada gerçekten kişiselleştirilmiş onkolojiye geçişi erişilebilir kılacaktır.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric cancer registry in Turkey 2009-2021 (TPOG & TPOG). *Journal of Clinical Oncology*. 40(16_suppl):e22020-e.
- McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, Cho SY. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol*. 2019;49:1545-1564.
- Buhtoiarov IN. Pediatric lymphoma. *Pediatr Rev*. 2017;38:410-423.
- Rauf MS, Khan ZA, Zahir MN, et al. Comparison of 18F-labelled fluoro-2-deoxyglucose-PET with conventional computed tomography for staging and response assessment in paediatric and adult patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun*. 2021;42:899-906.
- 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.
- Kartal MO, Kartal AS, Kurucu B, Özyörük D, Şahin G, Güldi NCM. Prognostic impact of quantitative changes between baseline and interim 18 F-FDG PET/CT in pediatric classic Hodgkin lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2025;50:e407-e416.
- Lyra V, Chatziioannou S, Kallergi M. Clinical perspectives for (18)F-FDG PET imaging in pediatric oncology: metabolic tumor volume and radiomics. *Metabolites*. 2022;12:217.
- Tie X, Shin M, Lee C, et al. Automatic quantification of serial PET/CT images for pediatric Hodgkin lymphoma using a longitudinally aware segmentation network. *Radiol Artif Intell*. 2025;7:e240229.
- Zhou Y, Hong Z, Zhou M, et al. Prognostic value of baseline (18) F-FDG PET/CT metabolic parameters in paediatric lymphoma. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2020;64:87-95.
- Kurch L, Hasenclever D, Kluge R, et al. Only strongly enhanced residual FDG uptake in early response PET (Deauville 5 or qPET ≥ 2) is prognostic in pediatric Hodgkin lymphoma: Results of the GPOH-HD2002 trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66:e27539.
- Lopci E, Meignan M. Deauville score: the Phoenix rising from ashes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:1043-1045.
- Kurch L, Landman-Parker J, Georgi TW, et al. Quantitative Deauville scoring to uncover prognostic information from (18) F-FDG PET-based response assessment: data from the EuroNet-PHL-C1 trial. *J Nucl Med*. 2025;66:1331-1337.
- Pacella S, Landoni C, Bonacina M, et al. The prognostic role of qPET in interim-PET in paediatric Hodgkin lymphoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2022;63(supplement 2):3125.
- 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.
- Albano D, Treglia G, Dondi F, et al. (18)F-FDG PET/CT maximum tumor dissemination (Dmax) in lymphoma: a new prognostic factor? *Cancers (Basel)*. 2023;15.
- Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, et al. Revised international pediatric non-Hodgkin lymphoma staging system. *J Clin Oncol*. 2015;33:2112-2118.
- Gross TG, Termuhlen AM. Pediatric non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Oncol Rep*. 2007;9:459-465.
- Kurch L, Kluge R. Update on FDG-PET in pediatric lymphoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;68:58-69.

19. Li Z, Li C, Chen B, et al. FDG-PET/CT versus bone marrow biopsy in bone marrow involvement in newly diagnosed paediatric lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021;16:482.
20. Tzotzola V, Perez P, Attarbaschi A. European standard clinical practice recommendations for non-Hodgkin lymphoma of childhood and adolescence. Version 1.0, 04.10.2021.
21. El-Mallawany NK, Alexander S, Fluchel M, et al. Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research: non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70:e30565.
22. Barth M, Xavier AC, Armenian S, et al. Pediatric aggressive mature B-cell lymphomas, version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20:1267-1275.
23. Seshachalam A, Karpurmath SV, Rathnam K, et al. Role of interim PET scan after 2 cycles of ABVD in pediatric Hodgkin lymphoma: retrospective multicenter study from South India. *Ind J Med Paediatr Oncol.* 2021;42:415-425.
24. Mhlanga J, Lai H, Alazraki A, et al. Imaging recommendations in pediatric lymphoma: a COG Diagnostic Imaging Committee/SPR Oncology Committee white paper. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70:e29968.
25. Kaya G, Salancı BV, Aydın B, Kiratlı PO, editors. Interim PET in Pediatric High Grade B Lymphomas; Future is Predictable. *European Journal of Nuclear Medicine and molecular imaging;* 2024: springer one new york plaza, suite 4600, New York, NY, United States.
26. Mathew B, Vijayasekharan K, Shah S, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT-metabolic parameters at baseline and interim assessment in pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Clin Nucl Med.* 2020;45:182-186.
27. Reiter A. Diagnosis and treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007;2007:285-296.
28. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood.* 2005;106:1376-1381.
29. Furth C, Steffen IG, Erdreich AS, et al. Explorative analyses on the value of interim PET for prediction of response in pediatric and adolescent non-Hodgkin lymphoma patients. *EJNMMI Res.* 2013;3:71.
30. Kurch L, Dührsen U, Hüttmann A, et al. Quantitative evaluation of interim positron emission tomography in peripheral T-cell lymphoma. *EJNMMI Res.* 2021;11:90.
31. Dang J, Peng X, Wu P, et al. Predictive value of Dmax and % Δ SUVmax of (18)F-FDG PET/CT for the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Med Imaging.* 2023;23:173.
32. Cottreau A-S, Nioche C, Dirand A-S, et al. 18F-FDG PET dissemination features in diffuse large B-cell lymphoma are predictive of outcome. *J Nucl Med.* 2020;61:40-45.
33. Chambers G, Frood R, Patel C, Scarsbrook A. (18)F-FDG PET-CT in paediatric oncology: established and emerging applications. *Br J Radiol.* 2019;92:20180584.
34. Mansi L, Lopci E, Cuccurullo V, Chiti A. Clinical nuclear medicine in pediatrics. Springer; 2016.
35. Treves ST. Pediatric nuclear medicine and molecular imaging: Springer; 2014.
36. Rogasch JMM, Hundsdoerfer P, Hofheinz F, et al. Pretherapeutic FDG-PET total metabolic tumor volume predicts response to induction therapy in pediatric Hodgkin's lymphoma. *BMC Cancer.* 2018;18:521.
37. Yadgarov MY, Dunaykin MM, Shestopalov GI, et al. Prognostic value of baseline and interim [(18)F]FDG PET metabolic parameters in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024;51:1955-1964.
38. Semary S, Moussa E, Salama M, et al. PET/CT response assessment in pediatric Hodgkin lymphoma: does Deauville score 3 reflect negativity? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2024;46:e493-e500.
39. Reed JD, Masenge A, Buchner A, et al. The utility of metabolic parameters on baseline F-18 FDG PET/CT in predicting treatment response and survival in paediatric and adolescent Hodgkin lymphoma. *J Clin Med.* 2021;10:5979.
40. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology.* 2016;278:563-577.
41. Hatt M, Le Rest CC, Tixier F, Badic B, Schick U, Visvikis D. Radiomics: data are also images. *J Nucl Med.* 2019;60(Supplement 2):38S.
42. Hatt M, Krizan AK, Rahmim A, et al. Joint EANM/SNMMI guideline on radiomics in nuclear medicine : Jointly supported by the EANM Physics Committee and the SNMMI Physics, Instrumentation and Data Sciences Council. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50:352-375.
43. Hosseini SA, Shiri I, Ghaffarian P, et al. The effect of harmonization on the variability of PET radiomic features extracted using various segmentation methods. *Ann Nucl Med.* 2024;38:493-507.
44. Martin O, Schaarschmidt BM, Kirchner J, et al. PET/MRI versus PET/CT for whole-body staging: results from a single-center observational study on 1,003 sequential examinations. *J Nucl Med.* 2020;61:1131-1136.
45. Verhagen MV, Menezes LJ, Neriman D, et al. (18)F-FDG PET/MRI for staging and interim response assessment in pediatric and adolescent Hodgkin lymphoma: a prospective study with (18)F-FDG PET/CT as the reference standard. *J Nucl Med.* 2021;62:1524-1530.
46. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:181-200.
47. Dong X, Lei Y, Wang T, et al. Deep learning-based attenuation correction in the absence of structural information for whole-body positron emission tomography imaging. *Phys Med Biol.* 2020;65:055011.
48. Montgomery ME, Andersen FL, d'Este SH, et al. Attenuation correction of long axial field-of-view positron emission tomography using synthetic computed tomography derived from the emission data: application to low-count studies and multiple tracers. *Diagnostics (Basel).* 2023;13.

49. Montgomery ME, Andersen FL, Mathiasen R, Borgwardt L, Andersen KF, Ladefoged CN. CT-free attenuation correction in paediatric long axial field-of-view positron emission tomography using synthetic CT from emission data. *Diagnostics*. 2024;14:2788.
50. Albano D, Dondi F, Bertagna F, Treglia G. The role of [68Ga] Ga-Pentixafor PET/CT or PET/MRI in lymphoma: a systematic review. *Cancers*. 2022;14:3814.
51. Kosmala A, Duell J, Schneid S, et al. Chemokine receptor-targeted PET/CT provides superior diagnostic performance in newly diagnosed marginal zone lymphoma patients: a head-to-head comparison with [(18)F]FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;51:749-755.
52. Mayerhoefer ME, Raderer M, Lamm W, et al. CXCR4 PET imaging of mantle cell lymphoma using [(68)Ga]Pentixafor: comparison with [(18)F]FDG-PET. *Theranostics*. 2021;11:567-578.
53. Quartuccio N, Nicolosi S, Pulizzi S, D'Oppido D, Ialuna S. The role of FAPI PET/CT in patients with lymphoma: a systematic review. *Front Nucl Med*. 2025;5:1589903.
54. Costantini DL, Vali R, McQuattie S, et al. A pilot study of 18F-FLT PET/CT in pediatric lymphoma. *Int J Mol Imaging*. 2016;2016:6045894.
55. Li J, Zhao M, Yuan L, Liu Y, Ma N. [Correlation and influencing factors of SUVmax and Ki-67 in non-Hodgkin lymphoma]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022;30:136-140.



Pediatric Sarkomlarda Nükleer Tıp Uygulamaları

Nuclear Medicine Applications in Pediatric Sarcomas

© Burçin Karaşah Erkek¹, © Zehra Özcan²

¹Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ağrı, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Pediatric sarkomlar, çocukluk çağında görülen, tanı, evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ileri görüntüleme yöntemlerinden yararlanılan agresif seyirli tümörlerdir. Her alt tipinin farklı klinik-histopatolojik özellikleri, metastaz potansiyelleri kendine özgü zorluklar sunar. Nükleer Tıp uygulamaları, tüm vücudu tarayarak evrelemede, yeniden evrelemede, canlı tümör odağını göstermede, gerektiğinde biyopsiye rehberlik etme ve terapötik yanıtı değerlendirmede morfolojinin yanı sıra metabolik bilgi sunar. Bu özellikleriyle Nükleer Tıp görüntülemeleri, diğer görüntüleme yöntemlerine tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir. Bu derlemede en sık görülen pediatrik sarkomlardan, kullanılan Nükleer Tıp yöntemlerinden ve yeni hedefler/gelecek perspektifinden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik sarkom, 99mTc-MDP kemik sintigrafisi, PET/BT

Abstract

Pediatric sarcomas are aggressive tumors seen in childhood that utilize advanced imaging methods for diagnosis, staging, and assessment of treatment response. Each subtype's distinct clinical-histopathological features and metastatic potential present unique challenges. Nuclear medicine applications provide morphological and metabolic information for whole-body staging, restaging, visualization of viable tumor foci, guidance for biopsy when necessary, and assessment of therapeutic response. With these features, nuclear medicine imaging plays a complementary role to other imaging modalities. This review discusses the most common pediatric sarcomas, the nuclear medicine methods used, and new targets/future perspectives.

Keywords: Pediatric sarcoma, Tc-99m MDP bone scintigraphy, PET/CT

Giriş

Sarkomlar, vücuttaki bağ ve destek dokulardan (mezenşimal hücrelerden) kaynaklanan malign tümörlerdir. Sarkomlar, köken aldıkları dokuya göre kemik sarkomları ve yumuşak doku sarkomları olarak iki ana gruba ayrılırlar. Genel olarak tüm malignitelerin yalnızca yaklaşık %1'ini oluşturmalarına rağmen, çocukluk çağında nispeten sık görülürler ve çocukluk çağı solid tümörlerinin %15'ini oluştururlar (1). Bu nedenle hastalıkların çocuk onkolojisi alanında özel bir uzmanlık ve yaklaşım gerektirdiğini göstermektedir. Bu tümörlerin

büyük çoğunluğu agresif bir biyolojik davranış sergiler ve sıklıkla erken aşamada metastaz yapma eğilimindedir, bu da tedavi süreçlerini karmaşık ve zorlu hale getirmektedir. Çocuklarda en yüksek insidans oranları osteosarkom (OS), Ewing sarkomu (ES) ve rabdomiyosarkom (RMS) arasında bildirilmiştir (2). Pediatrik sarkomlar, türlerine göre farklı yaş ve cinsiyet dağılımları sergiler. RMS'nin görülme sıklığı, 2-6 yaş ve 15-19 yaş olmak üzere iki ayrı pik yapar, bu da bimodal bir yaş dağılımını gösterir. ES ise, tipik olarak 10 ila 20 yaş arasındaki gençleri ve ergenleri etkiler, ortalama tanı yaşı 13 civarındadır. OS de

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Zehra Özcan, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: zehra.ozcan@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6942-4704

Geliş Tarihi/Received: 17.09.2025 Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2025 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 19.11.2025

Cite this article as/Atıf: Karaşah Erkek B, Özcan Z. Nuclear medicine applications in pediatric sarcomas. Nucl Med Semin. 2025;11:183-190



Copyright© 2025 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

Copyright© 2025 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

en sık ergenlik döneminde ve genç yetişkinlikte görülür. Cinsiyet açısından bakıldığında hem RMS'de hem de ES'de erkek çocuklarda kızlara oranla daha sık rastlandığı görülmektedir, bu tümörler için cinsiyet oranı yaklaşık 1,3:1'dir.

Klinikte gözlenen en sık başvuru şekilleri ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı, patolojik kırık, kas atrofisi ve deformitedir (3,4). Genellikle kemik lezyonlarında başvuru şekli ağrı iken, genellikle yumuşak doku lezyonlarında başvuru şekli palpe edilen kitle olmaktadır. Bunların dışında, başka nedenle yapılan tetkiklerde tesadüfen saptanan lezyon ile başvurulabilir.

Çoğu tümörün belirli yaş aralığında ve kendilerine özgü lokalizasyonlarda görülme eğilimi nedeniyle yaş ve radyografi tanı koyma açısından önemli bilgiler sağlar. Şüpheli bir kemik veya yumuşak doku kitlesinin ilk değerlendirmesi radyografik değerlendirme ile başlar (5,6,7,8,9,10). Bu değerlendirmede lezyonun kemikteki lokalizasyonu, medüller veya kortikal yerleşimli oluşu, metafiz, diyafiz ve epifiz yerleşimi, periostun etkilenip etkilenmemesi gibi özellikler mutlaka dikkate alınır. Bu nedenle güncel kılavuzlarda direkt grafi ile lezyonun kontur yapısı, internal özellikleri, periost reaksiyonu ve komşu yumuşak doku ilişkisi veya agresivitesinin büyük ölçüde gösterildiği ve sonraki basamaklara rehberlik ettiği vurgulanmaktadır (11). Klinik veya radyografik bulguların şüpheli veya yetersiz bulunması halinde bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve Nükleer Tıp gibi ileri görüntüleme modaliteleri tamamlayıcı rol oynar. Nükleer Tıp tetkikleri; tüm vücudu tarayarak evrelemede, yeniden evrelemede, canlı tümör odağını göstermede, gerektiğinde biyopsiye rehberlik etme ve terapötik yanıtı değerlendirmede morfoloji yanı sıra metabolik bilgi sunarak diğer görüntülemelere göre üstün olarak kullanılabilir. Çocukluk çağında en sık görülen sarkomlar olan OS, ES ve RMS'den aşağıda detaylı olarak bahsedilmiştir.

Osteosarkom

OS en sık görülen primer malign kemik tümörlerinden olup tümöral immatür kemik ve malign osteoid doku yapımı ile karakterizedir (12). Sıklıkla adolesan erkeklerde görülür (13). Hızlı kemik büyüme dönemleri, OS'nin en sık ergenlikte ve genç erişkinlikte görülmesini açıklayabilir. Hastalık Paget hastalığı, radyoterapi öyküsü veya genetik sendromlar gibi bazı risk faktörleri ile ilişkilendirilmiştir (14). Uzun kemiklerin metafizlerinde

yerleşim gösterir ve en sık distal femur, proksimal tibia ve proksimal humerusta görülür. Klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikler göz önüne alınarak, OS'nin çeşitli alt tipleri tanımlanmıştır. En sık görülen alt tip, ağırlıklı olarak çocuklar ve adolesanda görülen konvansiyonel OS'dir. Ayrıca kemikteki yerleşimine göre intramedüller (konvansiyonel, telenjektatik gibi) ve yüzeysel (parosteal, periostal, intrakortikal) OS gibi sınıflandırılır. OS'lerin büyük çoğunluğunun yüksek gradeli olduğu kabul edilmektedir (12).

OS tanısından sonra evrelemede; Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağ - (*National Comprehensive Cancer Network* NCCN) kılavuzuna göre Teknesyum-99m (Tc-99m) metilen difosfonat (MDP) kemik sintigrafisi, göğüs radyografisi, kontrastsız akciğer BT ve lokal MR önerilir (15). Primer tümörün görüntülenmesi direkt grafi, BT ve MR ile yapılır. Direkt grafi bulguları ile lezyonun tuttuğu kemik, yerleşimi, morfolojik özellikleri tanımlanır. Örneğin radyografi ve BT'de soğan zarı görünümü veya geniş bir geçiş bölgesi ile agresif periosteal reaksiyonun görüldüğü Codman üçgeni gibi patognomik bulgular izlenebilir. Ayrıca BT ve/veya MR ile maligniteye işaret edebilecek yeni kemik oluşumu, kortikal destrüksiyon ya da yumuşak doku bileşeni ortaya çıkarılır. MR görüntülemesinde temel amaç tanı değil tümörün intra-osseöz ve ekstra-osseöz uzanımını, komşu eklemlerle ve nörovasküler yapılarla ilişkisini ortaya koymaktır. Bu nedenle MR görüntüleme cerrahi için kritik öneme sahiptir. Akciğerlerde metastatik tutulum için kontrastsız toraks BT en sık kullanılan yöntemdir. Özellikle küçük lezyonların gözden kaçmaması için ince kesit BT elde edilmelidir. OS'de, metastatik odaklarda da ossifikasyon görülebileceğinden, kemik sintigrafisinde akciğer veya diğer yumuşak dokularda ossifiye metastaz odakları difosfonat tutulumu gösterebilir. Pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) tetkikinin BT komponentinde de bu lezyonlar ossifiye görüntüleri ile kolayca tanımlanabilir.

OS tedavisinde indüksiyon ve adjuvan kemoterapi protokollerinin gelişmesi, cerrahi teknikler ve radyolojik evreleme çalışmalarındaki ilerlemelerle günümüzde olguların %90-95'i artık ekstremitte koruyucu rezeksiyon ve rekonstrüksiyon ile tedavi görmektedir. Bu durum hastaların uzun dönem yaşama şansını ve kür oranını lokalize hastalıklarda %60-80'e yükseltmiştir (16). Bununla birlikte ekstremitte koruyucu cerrahi sonrası lokal nüks riski nedeniyle hastalığın erken ve doğru tespiti, tedavi planlaması ve prognozda çok önemlidir.

Osteosarkomda Nükleer Tıp Uygulamaları

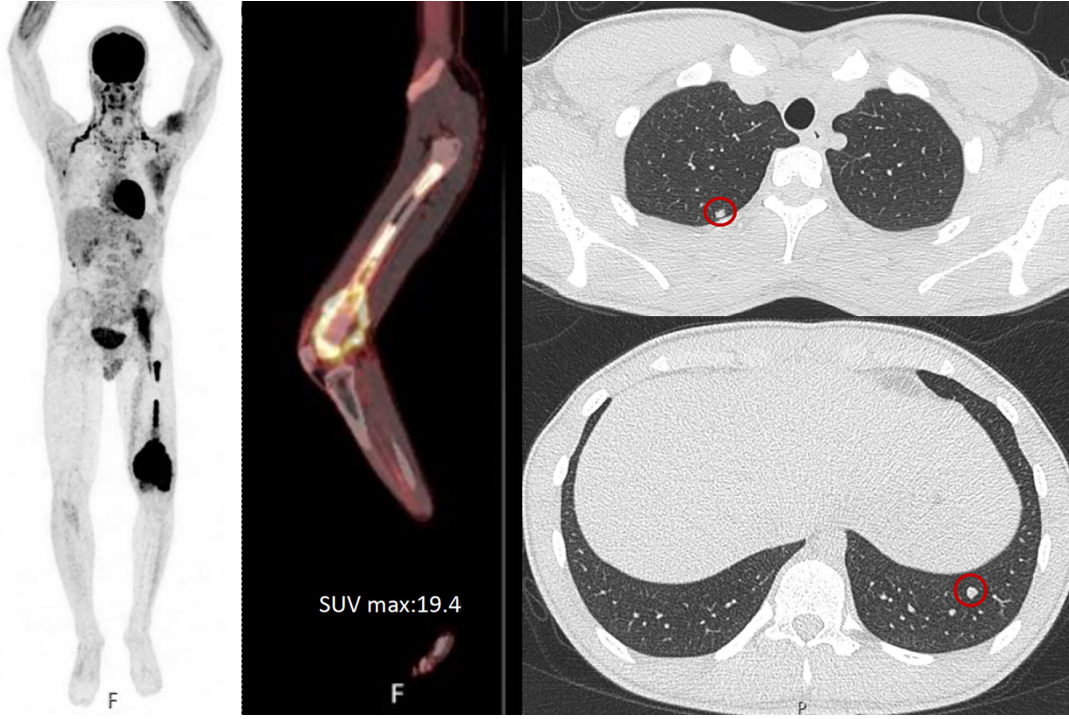
Kemik sintigrafisi erişilebilirliği kolay olması, tüm vücudu tarayabilme avantajı ve düşük maliyet nedeniyle OS'de metastazları taramak için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Radyofarmasötik olarak Tc-99m MDP ve Tc-99m hidroksi MDP en sık kullanılır. Bu radyofarmasötikler kemik dokusunun hidroksiapatit bileşenine bağlanır. Kemik sintigrafisi tüm iskelet sistemini gösterdiği için kemik ve yumuşak doku sarkomlarında radyografiye veya MR'a göre avantajlı olabilir. Tek ya da çok fazlı olarak çekim gerçekleştirilebilir. Üç fazlı kemik sintigrafisinde ilk aşama (first pass) ilgili bölgeye kan akışının derecesini, ikinci aşama (blood pool) yumuşak doku ve komşu kemikteki hiperemi derecesini gösterir. Geç faz (kemik fazı), meydana gelen kemik oluşumu hakkında bilgi verir. Üç fazlı kemik sintigrafisinde kanlanma artışı ve geç fazda osteoblastik aktivite artışı gösteren, nekroza bağlı hipoaktif alanlar da içeren yamalı paternde, sınırları düzensiz tümöral lezyon olarak izlenirler. Tanı anında multifokal kemik tutulumu olguların %10-20'sinde görülür. Kemik sintigrafisi ve PET/BT gibi tüm vücut taramalarında multifokal hastalığın yanı sıra, tümörün proksimalinde medülla içinde skip metastaz odakları da saptanabilir. Skip metastazlar %25 olguda gözlenir ve cerrahi yaklaşımı etkileyen kötü prognostik faktörler arasında tanımlanır (17).

Kemik sintigrafisi; lezyonun gerçek boyutunu belirlemede yetersiz kalması, düşük çözünürlüğü ve büyüme plaklarındaki yoğun tutulumun komşu metastazları maskeleyesi gibi nedenlerle sınırlı duyarlılığa sahiptir. FDG PET/BT ile metabolik görüntüleme evrelemede olduğu kadar tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve prognostik açıdan da önemli kabul edilmektedir (Şekiller 1, 2) (18). 2025 Güncel NCCN kılavuzu FDG-PET/BT'nin tanı, evreleme ve yeniden evreleme aşamalarında önemli bir rol oynadığını belirtmektedir (15). OS'ler düşük dereceli olanlar hariç yoğun FDG tutulumu göstermektedir. Liu ve ark.'nın (19) 798 hastalık 26 çalışmayı dahil ederek yaptıkları derlemede; FDG PET'in primer tümör odağı göstermede sensitivitesi %100 olarak bulunmuştur. Lokal rekürens için FDG PET ve FDG PET/BT görüntüleri ile değerlendirmede sensitivite %91, spesifite %93, akciğer metastazı için de sırasıyla %81 ve %94, kemik metastazlarını saptamada %93, %97; uzak metastazları göstermede %90 ve %96 olarak bildirilmiştir. Ayrıca maksimum standart tutulum değeri (SUV_{maks}), SUV_{pik} metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon

glikolizi (TLG) gibi metabolik parametrelerin tanı anında, interim veya tedavi sonu değerlendirmede sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Neoadjuvan kemoterapi yanıtını değerlendirmede FDG PET bulgularını derleyen bir meta-analizde; KT sonrası SUV_{maks} değerinin $\leq 2,5$ veya önceki değere göre yarısının altına düşmesinin tedaviye histolojik olarak iyi yanıt işareti olarak tanımlanabileceğini göstermektedir (21). Böylece FDG PET/BT, tedavi yanıtını diğer görüntüleme yöntemlerinden daha önce belirleyerek inefektif tedavilerin sonlandırılmasını ve tedavi protokolünün değiştirilmesini sağlamaktadır. Tedavi sonrası FDG PET/BT; radyoterapiye bağlı değişiklikleri ayırt etmede, metal protez takılan olgularda artefakta bağlı MR'ın yetersiz kalabileceği durumlarda öne çıkmaktadır. Bununla birlikte kemoradyasyon sonrasında PET/BT görüntülemesinde tedavinin neden olduğu enflamasyon, ödem, hiperemi, fibrozise sekonder artmış FDG tutulumu izlenerek yanlış pozitifliklere neden olabileceği de dikkate alınmalıdır.

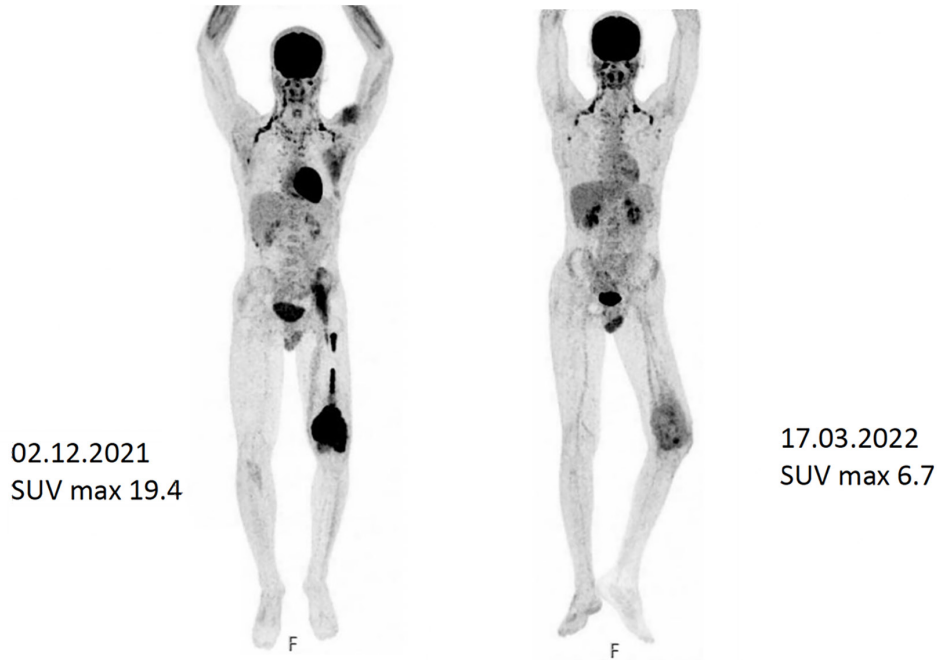
F-18 NaF PET/BT (sodyum florür PET/BT), hidroksiapatit kristallerindeki hidroksil gruplarının yerini alarak kemik matriksine bağlanır. Bu nedenle osteoblastik aktiviteyi ve kemik kan akımını gösterir. OS, yüksek kemik yapım aktivitesine sahip olduğundan NaF PET/BT ile güçlü sinyal verir. Kemik metastazlarını yüksek duyarlılıkla ortaya çıkarır. Çalışmalarda NaF PET/BT'nin Tc-99m MDP sintigrafisine göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (22). "NAFCIST" (NaF PET response criteria in solid tumors) kriterleri geliştirilmiş olup OS'de NaF PET ile tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Ancak erişilebilirliğinde kısıtlılıklar, çocuklarda standardize protokolünün bulunmaması, kemik sintigrafisine göre pahalı bir tetkik olması nedenleriyle rutin kullanımı sınırlı kalmaktadır.

PET/MR özellikle pediatrik olgularda radyasyon dozunu %70-80 oranında azaltmasıyla öne çıkmaktadır. Bir diğer avantajı çevresindeki kas ve yumuşak dokulara yayılım gösterebilen agresif tümör tipi olan OS'de gösterdiği üstün yumuşak doku rezolüsyonudur. Bu cerrahi planlama için de önem arz etmektedir. Primer tümörünün lokal yayılımı ile birlikte vücuttaki metastazlarını tek bir seansta değerlendirmeyi mümkün kılması nedeniyle çocukların birden fazla görüntüleme testine girmesine gerek kalmaz ve bu da sedasyon veya anestezi gereksinimini azaltır. Ancak günümüzde diğer modalitelere göre daha yüksek maliyet ve daha kısıtlı erişilebilirliği nedeniyle rutine girememiştir.



Şekil 1. On altı yaşında, osteosarkom tanısı alan olgunun tanı anındaki F-18 FDG PET/BT görüntülemesi. Primer tümör, skip metastazlar ve akciğer metastazları görüntülenmektedir

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



Şekil 2. Şekil 1'deki aynı hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası F-18 FDG PET/BT görüntülemelerinde primer tümörün SUV_{max} değerinin değişimi gösterilmiştir

FDG: Florodeoksiglukoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, SUV: Standart tutulum değeri

Ewing Sarkomu

ES, çocukluk çağında OS'den sonra en sık görülen primer kemik tümörüdür ve en sık 10-20 yaş arasında ortaya çıkar (23,24). En sık pelvis, femur ve aksiyel iskelette diafizde gözlenmekle birlikte hemen hemen her türlü kemik ve yumuşak dokuda karşımıza çıkabilir. 2020 yılındaki Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre EWS-R1-ETS gen translokasyonları ile karakterize "Farklılaşmamış küçük yuvarlak hücreli kemik ve yumuşak doku sarkomları" olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Tutulum bölgesinde ağrı, şişlik pek çok hastada primer bulgu olarak karşımıza çıkar. Ayrıca açıklanamayan ateş, kilo kaybı, iştahsızlık ve halsizlik gibi sistemik semptomlar da görülebilir. Ateş yüksekliği, lökositoz, sedimentasyon ve laktat dehidrogenaz gibi belirteçlerin yüksekliği kötü prognozu işaret eder. Ayrıca bu laboratuvar bulguları ile ortaya çıkan klinik tablo ve MR görüntüleme bulguları hastalığın osteomiyelit ile karışmasına neden olabilir. Bu nedenle doğru tanıya ulaşmak için kapsamlı değerlendirme elzemdir. İlk tanıda radyografide, periosteal reaksiyonun "soğan kabuğu" görünümü ile yıkıcı birleşik "güve yeniği" lezyonlar, yükselmiş periostta "Codman üçgeni" gibi bulgular yer alır (25). Tümörün lokal yayılımı, medüller tutulum ve cerrahi planlama için MR görüntüleme altın standarttır. Akciğer metastazları için de yüksek çözünürlüklü BT zorunludur.

Lokalize hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranları genellikle %70-80 civarındayken, metastatik başlangıçlı olgularda çok daha düşüktür (yaklaşık %30-50) (26). ES, hematojen yolla akciğere, daha sonra iskelet sistemine yayılım göstermektedir. Kemik iliği tutulumu OS'ye göre daha sık görülür.

Ewing Sarkomda Nükleer Tıp Uygulamaları

ES'de üç fazlı kemik sintigrafisinde artmış vaskülarite ve geç fazda belirgin artmış osteoblastik tutulum gözlenir. Aktivite tutulum paterni OS'den farklı olarak sıklıkla homojen artmıştır. Bazı agresif lezyonlarda ise düşük tutulum veya fotopenik alan da gözlenebilir. Geleneksel olarak kullanılan Tc-99m MDP sintigrafisi, özellikle osteoblastik remodeling'e bağlı görüntüleme yaptığından, osteolitik karakterdeki ES metastazlarında duyarlılığı düşüktür. Kemik metastazlarının erken ve küçük odaklarının tespitinde Tc-99m MDP sintigrafisine göre daha duyarlı olan yöntem F-18 NaF PET görüntülemesidir. Ancak akciğer metastazlarını göstermez; bu nedenle hastalarda ek toraks BT'ye gerek duyulur.

Primer tümör, kemik iliği, yumuşak doku ve kemik metastazlarını saptamada F-18 FDG PET/BT yüksek duyarlılığa sahiptir. Güncel NCCN kılavuzuna göre ES'nin evreleme ve yeniden evrelemesinde %96 hassasiyet ve %92 özgüllük ile değerli bir araçtır (15). ES evrelemesinde FDG PET/BT'nin kemik ve yumuşak doku lezyonları saptamada sensitivitesinin yüksek olduğu belirtilmiştir (27,28,29,30). Ancak pulmoner metastazları saptamada toraks BT'den geride kalmaktadır. Albano ve ark.'nın (31) 17 hastanın, 27 FDG PET/BT görüntülemesi ile yaptığı çalışmada FDG PET/BT'nin yeniden evrelemede; sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluğu sırasıyla; %73, %83, %89, %62,5 ve %76 olarak bulunmuştur. Prognoz ve tedavi yanıtı açısından da FDG PET/BT sonuçları gözden geçirildiğinde ES ve OS tanı anındaki SUV değerinin >6 bulunması kötü prognostik bir gösterge olabileceği ve bu hastaların neoadjuvan kemoterapi yanıtının yüksek oranda kötü olduğu sonucuna varılmıştır (32). Ayrıca indüksiyon kemoterapisi sonrası SUV_{maks} düşüşü, MTV ve TLG değerlerindeki değişim histolojik nekroz derecesiyle korele olabilir ancak metabolik parametrelerle prognostik arasındaki ilişki henüz OS'de olduğu kadar güçlü destek bulmamış, çelişkili sonuçlara da ulaşılmıştır (33). Kemik kökenli ES'li olgularda rekürren hastalığı göstermede PET/BT duyarlılığı %95, özgüllüğü %97, doğruluğu %91,5 olarak bulunmuştur (34). Buna göre tedavi tamamlandıktan sonra klinik izlemde PET/BT'nin güvenilir bir yöntem olarak kullanılabileceği vurgulanmaktadır. PET/MR, radyasyon maruziyetini azaltması sayesinde pediatrik hastalar için çok önemlidir. Bunun yanı sıra, yüksek yumuşak doku çözünürlüğü gibi bir başka avantaja da sahiptir; bu özellik, ES gibi yumuşak doku tutulumu gösteren tümörlerde büyük fayda sağlar. ES, agresif bir kemik tümörüdür ve erken dönemde kemik ve kemik iliği metastazları yapma eğilimindedir. MR, kemik iliğindeki tümör hücrelerini tespit etmede oldukça etkilidir. ES tedavisinin ilk basamağında genellikle neoadjuvan (ameliyat öncesi) kemoterapi uygulanır. PET/MR, kemoterapinin tümör üzerindeki etkinliğini hem yapısal hem de metabolik olarak değerlendirmek için ideal bir yöntemdir.

Rabdomyosarkom

Rabdomyosarkom (RMS), primitif mezenkimal hücrelerden gelişen, çocuklarda ve adolesanlarda en sık izlenen yumuşak doku sarkomudur. Embriyonel, alveolar, pleomorfik, epitelooid ve iğsi hücreli olmak üzere alt

tipleri bulunmaktadır. Tüm çocukluk malignitelerinin %3-5'ini oluşturmaktadır. En sık yerleşim yeri baş-boyun, genitoüriner sistem ve ekstremitelerdir. Diğer sarkomlarda olduğu gibi görüntüleme düz radyografi ile başlar, BT ve MR görüntüleme de önemli rol oynar. Literatürdeki pek çok çalışma pediatrik RMS evreleme ve yeniden evrelemesinde, bölgesel ve uzak metastazları göstermede, prognostik öngörü sağlamada FDG PET/BT'nin faydalı olduğunu belirtmektedir (35,36). Lokal RMS tanılı olgularda 5 yıllık sağkalım %75 iken metastatik olgularda bu oran %30'dur.

Rabdomyosarkomda Nükleer Tıp Uygulamaları

Kemik sintigrafisi; RMS'de hastalığın kemiğe yayılması durumunda yardımcı olabilir. Bununla birlikte yumuşak doku kökenli olduğundan F-18 NaF PET rutinde temel inceleme değildir; yalnızca kemikte primer/sekonder lezyon takibinde veya kuşkulu olgularda yardımcı olabilir. RMS'in bazı alt tipleri ve yerleşimleri (paratestiküler, vulvar/vajinal, ekstremiteler) lenfatik yayılma riski taşır. Lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi çocuklarda uygulanabilir; pozitif SNL tedavi planını (lenf nodu alanı radyoterapi veya nodal disseksiyon) değiştirebilir. PET/BT, makroskopik nodal hastalığı gösterirken, sentinel prosedürü mikroskobik tutulum saptamada daha hassastır.

FDG PET/BT, Federico ve ark.'nın (37) çalışmasında gösterildiği gibi tanı anında lenf nodu, kemik ve kemik iliği tutulumu gibi hastalık yayılımını saptamada konvansiyonel yöntemlere göre daha üstündür. Ayrıca kemik ve kemik iliğini değerlendirmede kemik sintigrafisinden daha etkin olduğu gösterilerek, FDG PET/BT kemik ve kemik iliği tutulumu bulgusu izlenmeyen olgularda evrelemede sintigrafi ve kemik iliği biyopsisine gerek duyulmayabileceği sonucuna varılmıştır. Metabolik parametrelerin prognostik önemini araştıran Baum ve ark.'nın (38) çalışması primer tümörün metabolik aktivitesi ile nodal ve uzak metastatik tutulum arasında ilişkiyi göstermiş ve prognostik önemine dikkat çekmiştir. Böylece hastalık riskinin belirlenmesi ile riske göre adaptif tedavi seçeneklerinin planlanabileceği sonucuna varılmıştır. Casey ve ark.'nın (39) 107 olguluk serisinde tanı anındaki SUV1 değeri <9,5 olan olgularda 3 yıllık progresyonsuz sağkalım diğerlerine göre anlamlı uzun bulunmuştur (%72 vs. %44, p<0,01). Ancak bu sonuçları desteklemeyen yayınlar da mevcut olup Harrison ve ark. (40) orta ve yüksek riskli RMS'lerde FDG değişkenlerinin

hastalısız sağ kalımı belirlemediğini gözlemlemişlerdir. Pediatrik ve adolesan RMS'ler için 2021'de yayınlanan Avrupa kılavuzu nodal ve metastatik tutulum için FDG PET/BT veya PET/MR'yi, tedavi yanıtını değerlendirmek için MR'yi, pulmoner tutulum için toraks BT'yi önermektedir (41). Tedavi yanıtını değerlendirmede PERCIST kriterlerine göre FDG PET değerlendirme klinik kullanımda giderek yaygınlaşmaktadır.

Diğer Nadir Yumuşak Doku Sarkomları

RMS dışındaki pediatrik yumuşak doku sarkomları arasında sinoviyal sarkom, infantil fibrosarkom, alveoler soft part sarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü, desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör yer alır. Sinoviyal sarkom, çocuk ve ergenlerde RMS ve ES'den sonra üçüncü en sık görülen türdür. Infantil fibrosarkom ise genellikle yaşamın ilk dört yılında görülür ve bu yaş grubundaki tüm yumuşak doku tümörlerinin yüzde 25-30'unu oluşturur. Bu tümörlerin her birinin kendine özgü klinik, morfolojik ve moleküler özellikleri bulunmaktadır.

Yeni ve Deneysel PET Ajanları

Ga-68 fibroblast aktivasyon protein inhibitör (FAPI PET): Fibroblast aktivasyon proteinini hedefleyerek tümör stromasını işaretler; bazı çalışmalar yumuşak doku sarkomlarında yüksek tutulum gösterdiğini bildirmiştir (42). FAPI-PET, FDG'ye alternatif veya tamamlayıcı olarak özellikle düşük FDG tutulumu gösteren olgularda ilgi çekicidir. Ancak pediatrik veriler henüz sınırlıdır ve diagnostik/teranostik kullanımı araştırma aşamasındadır. Ayrıca Ac-225 FAPI-46 preklinik çalışma olarak (43), FLT PET (44), F-MISO PET (45) yumuşak doku sarkomlarında klinik araştırmalarda yer almıştır.

Radyonüklid Tedaviler (Deneysel/Palyatif)

Kemik ağrısında palyatif tedavi: Yetişkinlerde kullanılan Sr-89 ve Sm-153 EDTMP ajanları pediatrik OS'de sınırlı olarak denenmiştir; seçilmiş olgularda kemik ağrısını hafifletebilir ancak hematolojik toksisite riski vardır (46).

FAPI temelli theranostikler: Ga-68 FAPI PET OS metastazlarını gösterebilmekte; Lu-177 FAPI gibi tedavi edici ajanlar ise deneysel aşamada ve çocuklarda kullanım henüz klinik pratiğe girmemiştir.

PRRT (somatostatin reseptör hedefli): Nadir olarak reseptör pozitifliği gösteren bazı yumuşak doku

tümörlerinde olgu raporları vardır ancak rutin uygulama değildir (47).

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Miller KD, Fidler-Benaoudia M, Keegan TH, Hipp HS, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:443-459.
2. Cao J, An Q, Wang L. Pediatric sarcomas. *Oncol Lett.* 2018;15:1397-1402. Retraction in: *Oncol Lett.* 2018;15:5391.
3. Yıldız Y, Sağlık Y. Kemik ve yumuşak doku tümörlerinde biopsi. *TOTBİD Dergisi.* 2003;2:37-43.
4. Robert K, Heck Jr. Tümörlerin genel özellikleri. In: Canale ST, Beaty JH, editors. *Campbell's operative orthopaedics.* Vol 1. 11th ed. Philadelphia: Mosby; 2011. p. 775-854.
5. Bestic JM, Wessell DE, Beaman FD, et al. Expert panel on musculoskeletal imaging. ACR appropriateness criteria® primary bone tumors. *J Am Coll Radiol.* 2020;17:S226-S238.
6. Kaya H, Daştan AE. Ortopedist gözüyle nükleer tıptan beklentiler. *Nucl Med Semin.* 2022;8:8-14.
7. Tamsel İ. Primer ve metastatik iskelet lezyonlarının değerlendirilmesinde radyolojik yaklaşım. *Nucl Med Semin.* 2022;8:15-24.
8. Akbulut A. Primer kemik ve yumuşak doku tümörlerinde moleküler görüntüleme. Korkmaz M, editör. *Kas iskelet sistemi hastalıklarında moleküler görüntüleme.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.15-22.
9. Yanarates A, Ömür Ö. Primer kemik ve yumuşak doku tümörleri: güncel algoritmalarda nükleer tıp. *Nucl Med Semin.* 2022;8:82-91.
10. Expert Panel on Musculoskeletal Imaging; Ahlawat S, Lenchik L, Baker JC, et al. ACR appropriateness criteria® suspected primary bone tumors: 2024 update. *J Am Coll Radiol.* 2025;22:S440-S454.
11. Costelloe CM, Madewell JE. Radiography in the initial diagnosis of primary bone tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200:3-7.
12. Kindblom LG. Bone tumors: epidemiology, classification, pathology. In: Davies AM, Sundaram M, James SL editors. *Imaging of bone tumors and tumor like lesions.* Berlin: Springer-Verlag; 2009. p.1-15. 24.
13. Kaya H, Sabah D, Keçeci B ve ark. Kemik ve yumuşak doku sarkomları epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri. *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine.* 2019;58: Ek Sayı Supplement 88-104.
14. Martin JW, Squire JA, Zielenska M. The genetics of osteosarcoma. *Sarcoma.* 2012;2012:627254.
15. Biermann JS, Hirbe A, Ahlawat S, et al. Bone Cancer, Version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2025;23:e250017.
16. Wittig JC, Bickels J, Priebe D, et al. Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2002;65:1123-32.
17. Leavey, Patrick J. MD; Day, Michael D. MD; Booth, Timothy MD; Maale, Gerhard MD. Skip Metastasis in Osteosarcoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 25:806-808, October 2003.
18. Oh C, Bishop MW, Cho SY, et al. 18F-FDG PET/CT in the management of osteosarcoma. *J Nucl Med.* 2023;64:842-851.
19. Liu F, Zhang Q, Zhou D, Dong J. Effectiveness of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and staging of osteosarcoma:a meta-analysis of 26 studies. *BMC Cancer.* 2019;19:323.
20. 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.
21. Hongtao L, Hui Z, Bingshun W, et al. 18F-FDG positron emission tomography for the assessment of histological response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcomas: a meta-analysis. *Surg Oncol.* 2012;21:e165-e170.
22. Fan Z, Wang T, Zou L, Liu D. Comparison of the diagnostic value of 18F-NaF PET/CT and 99mTc-MDP SPECT for bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res.* 2023;12:3166-3178.
23. Sabah D. Ewing Sarkomu. *TOTBİD Dergisi.* 2014;13:247-251.
24. Wlasak R, Sim FH. Ewing's sarcoma. *Orthop Clin North Am.* 1996;27:591-603.
25. Widhe B, Widhe T. Osteosarkom ve Ewing sarkomunda ilk semptomlar ve klinik özellikler. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82:667-674.
26. Wells, Matthew E. DO; Eckhoff, Michael D. MD; Davis, William Pharm D; Singh, Vishwajeet PhD; Rajani, Rajiv MD; Polfer, Elizabeth M. MD. Ewing Sarcoma in the Pediatric Population: Predictors of Survival Within the United States. *JAAOS: Global Research and Reviews* 8:e24.00281, October 2024.
27. Guimarães JB, Rigo L, Lewin F, Emerick A. The importance of PET/CT in the evaluation of patients with Ewing tumors. *Radiol Bras.* 2015;48:175-180.
28. Quartuccio N, Fox J, Kuk D, Wexler LH, Baldari S, Cistaro A, Schöder H. Pediatric bone sarcoma: diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT versus conventional imaging for initial staging and follow-up. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204:153-160.
29. Bailly C, Leforestier R, Campion L, et al. Prognostic value of FDG-PET indices for the assessment of histological response to neoadjuvant chemotherapy and outcome in pediatric patients with Ewing sarcoma and osteosarcoma. *Plos One.* 2017;12:e0183841.
30. Seth N, Seth I, Bulloch G, et al. 18F-FDG PET and PET/CT as a diagnostic method for Ewing sarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69:e29415.
31. Albano D, Dondi F, Schumacher RF, D'Ippolito C, Porta F, Giubbini R, Bertagna F. Clinical and prognostic role of 18F-FDG PET/CT in pediatric Ewing sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42:e79-e86.

32. Palmerini E, Colangeli M, Nanni C, et al. The role of FDG PET/CT in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for localized bone sarcomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:215-223.
33. Denecke T, Hundsdoerfer P, Misch D, et al. Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1842-1853.
34. Sharma P, Khangembam BC, Suman KCS, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for detecting recurrence in patients with primary skeletal Ewing sarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1036-1043.
35. Gabriel M, Rubello D. 18F-FDG PET-CT in soft tissue sarcomas: staging, restaging, and prognostic value? *Nucl Med Commun*. 2016;37:3-8.
36. Mercolini F, Zucchetto P, Jehanno N, et al. Role of 18F-FDG-PET/CT in the staging of metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group. *Eur J Cancer*. 2021;155:155-162.
37. Federico SM, Spunt SL, Krasin MJ, et al. Comparison of PET-CT and conventional imaging in staging pediatric rhabdomyosarcoma. *Pediatric Blood Cancer*. 2012;60:1128-1134.
38. Baum SH, Frühwald M, Rahbar K, Wessling J, Schober O, Weckesser M. Contribution of PET/CT to prediction of outcome in children and young adults with rhabdomyosarcoma. *J Nucl Med*. 2011 Oct;52(10):1535-1540.
39. Casey DL, Wexler LH, Fox JJ, et al. Predicting outcome in patients with rhabdomyosarcoma: role of [(18)f]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Dec 1;90:1136-1142.
40. Harrison DJ, Chi YY, Tian J, et al. Metabolic response as assessed by 18F-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.
41. van Ewijk R, Schoot RA, Sparber-Sauer M, et al. Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe Imaging Group, the European Society of Paediatric Radiology Oncology Task Force and the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group Imaging Committee. European guideline for imaging in paediatric and adolescent rhabdomyosarcoma - joint statement by the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group, the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe and the Oncology Task Force of the European Society of Paediatric Radiology. *Pediatr Radiol*. 2021;51:1940-1951.
42. Kessler L, Ferdinandus J, Hirmas N, et al. 68Ga-FAPI as a diagnostic tool in sarcoma: data from the 68Ga-FAPI PET prospective observational trial. *J Nucl Med*. 2022;63:89-95.
43. Taddio MF, Doshi S, Masri M, et al. Evaluating [225Ac]Ac-FAPI-46 for the treatment of soft-tissue sarcoma in mice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;51:4026-4037.
44. Crompton JG, Armstrong WR, Eckardt MA, et al. 18F-FLT PET/CT as a Prognostic imaging biomarker of disease-specific survival in patients with primary soft-tissue sarcoma. *J Nucl Med*. 2022;63:708-712.
45. Rajendran JG, Wilson DC, Conrad EU, et al. [(18)F]FMISO and [(18)F]FDG PET imaging in soft tissue sarcomas: correlation of hypoxia, metabolism and VEGF expression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:695-704.
46. Gilheeny SW, Lyden DC, Sgouros S, et al. A phase II trial of thalidomide and cyclophosphamide in patients with recurrent or refractory pediatric malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:261-265.
47. Haider M, Das S, Al-Toubah T, Pelle E, El-Haddad G, Strosberg J. Somatostatin receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2021;28:R81-R93.



Pediatric İyi Diferansiye Tiroit Kanserlerinin Tanısında ve Tedavisinde Nükleer Tıbbın Yeri

The Role of Nuclear Medicine in the Diagnosis and Management of Pediatric Well-differentiated Thyroid Cancer

● Başak Soydaş Turan¹, ● Pınar Özgen Kıratlı²

¹Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Kastamonu, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Pediatric tiroit kanserlerinin çoğunluğunu oluşturan iyi diferansiye tiroit kanserlerinin tanısı boyun ultrason görüntüleme (USG) ve ince iğne aspirasyon biyopsisine (İİAB) dayanır. Tiroit sintigrafisinin bu aşamada yeri sınırlıdır. Boyun USG ve İİAB bulgularına göre, mümkünse olgu bazında tamamlayıcı moleküler testlerle, hastada cerrahi yaklaşım belirlenir. Bazı olgularda cerrahi öncesi değerlendirmeye kesitsel görüntüleme yöntemlerinin eklenmesi gerekebilir. Postoperatif dönemde hasta radyoaktif iyot (RAI) tedavisi açısından Nükleer Tıpa yönlendirilir. Rezidü tiroit dokusunun varlığı tiroit sintigrafisi (Tc-99m perteknetat, I-123 veya I-131) ile değerlendirilir. Radyoiyot ile görüntüleme tüm vücut tarama imkanı da sağlar. Servikal lenf nodlarının değerlendirilmesi için boyun USG yapılır. Cerrahi olarak çıkarılabilir rezidü servikal metastatik hastalık varsa hasta RAI tedavisi öncesi re-operasyon açısından değerlendirilmelidir. Tiroit stimulan hormon (TSH), tiroglobulin (Tg) ve anti-Tg antikor düzeyleri bakılmalıdır. Yüksek Tg düzeyleri uzak metastaz, özellikle akciğer, açısından uyarıcıdır. Hasta kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmelidir. Patoloji (tümörün alt tipi ve invazyon bulguları, metastatik lenf nodlarının yeri ve sayısı) ile birlikte hastanın risk düzeyi belirlenir. Düşük riskli grupta RAI tedavisi önerilmemektedir. I-131 aktivitesi sıklıkla ampirik olarak uygulanır; RAI tedavisinin amacına yönelik erişkin dozları pediatrik gruba modifiye edilir. Tüm hastalar TSH supresyonu ile takibe alınmalıdır. Nüks hastalık en sık

Abstract

The diagnosis of well-differentiated thyroid cancers, which constitute the majority of pediatric thyroid malignancies, relies on neck ultrasonography (US) and fine-needle aspiration biopsy (FNAB). Thyroid scintigraphy has a limited role at this stage. Based on US and FNAB findings—with molecular tests, if possible—the surgical approach is determined. In some cases, additional cross-sectional imaging may be required for preoperative evaluation. Postoperatively, the patient is referred to Nuclear Medicine for consideration of radioactive iodine (RAI) therapy. The presence of residual thyroid tissue is assessed using thyroid scintigraphy (Tc-99m pertechnetate, I-123 or I-131). Radioiodine imaging also allows for whole-body scanning. Cervical lymph nodes are evaluated with neck US. If surgically resectable residual cervical metastatic disease is detected, reoperation should be considered before RAI therapy. Serum thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroglobulin (Tg), and anti-Tg antibody levels should be measured. Elevated Tg levels raise suspicion for distant metastases, particularly in the lungs, and warrant evaluation with non-contrast chest computed tomography. Pathology findings—including tumor subtype, invasive features, and the location and number of metastatic lymph nodes—are integrated to determine the patient's risk category. RAI therapy is not recommended for low risk patients. When indicated, I-131 activity is generally administered empirically, with adult doses adjusted for the pediatric population. All patients should undergo follow-up

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Uzm. Dr. Başak Soydaş Turan, Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Kastamonu, Türkiye

E-posta: basaksoydas@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3425-751X

Geliş Tarihi/Received: 14.09.2025 Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2025 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 19.11.2025

Cite this article as/Atıf: Soydaş Turan B, Özgen Kıratlı P. The role of nuclear medicine in the diagnosis and management of pediatric well-differentiated thyroid cancer. Nucl Med Semin. 2025;11:191-203



Copyright© 2025 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

Copyright© 2025 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

servikal lenf nodlarında, persistan uzak metastatik hastalık en sık akciğerlerde gözlenir. Bu durumlarda olgu bazında yeniden cerrahi, RAI tedavisi veya TSH supresyonu ile takip yapılır. RAI refrakter hastalık çocuklarda nadir olmakla birlikte klinik olarak anlamlı progresyon varsa ve hastalık lokal tedavilerle yönetilemiyorsa sistemik tedavilerin terapötik veya re-diferansiyasyon amacıyla kullanımı düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tiroit neoplazmları, çocuk, boyun ultrasonografi, radyoiodot tedavisi, tiroglobulin

with TSH suppression. Recurrence most commonly occurs in cervical lymph nodes, while persistent distant metastases are most often observed in the lungs. Management may include reoperation, additional RAI therapy or TSH suppression on a case-by-case basis. Although RAI refractory disease is rare in children, systemic therapies—either for therapeutic or redifferentiation purposes—should be considered when there is clinically significant progression that cannot be controlled with local treatments.

Keywords: Thyroid neoplasms, child, neck ultrasonography, radioiodine therapy, thyroglobulin

Giriş ve Epidemiyoloji

Tiroit kanseri, çocukluk çağına erişkinlere kıyasla daha nadirdir. Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar veritabanının 2022 verilerine göre 20 yaş altında insidans 100.000’de 1,1’dir. Özellikle adolesanlarda (15-19 yaş) insidans artmakta ve kız çocuklarında daha sık görülmektedir (1).

Pediatrik tiroit kanserlerinin %95’ini foliküler hücre kökenli iyi diferansiye tiroit kanserleri (DTK) oluşturur. Bu grubun yaklaşık %90’ını papiller tiroit karsinomu (PTK), %8-9’unu foliküler tiroit karsinomu (FTK) meydana getirir. Medüller tiroit karsinomu, pediatrik tiroit kanserlerinin yaklaşık %4’ünü oluşturur. Anaplastik tiroit karsinomu, primer tiroit lenfomasi ve tiroit metastazları çocukluk çağına nadirdir (2). Bu derlemede, pediatrik tiroit kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturan DTK’lerin tanı ve tedavi seçenekleri ele alınacaktır.

Histopatoloji

Dünya Sağlık Örgütü’nün son çıkan (5. baskı) patolojik sınıflandırmasına göre PTK’nin 13 histolojik alt tipi tanımlanmıştır. Çocuklarda klasik varyant %50, infiltratif foliküler %5-25, difüz sklerozan %10-15, “tall cell” %1-15 ve solid/trabeküler %1-2 oranında görülmektedir (3). İnfiltratif foliküler ve difüz sklerozan varyantlar multifokalite, ekstrasitroidal yayılım ve lenf nodu metastazı riskinde; infiltratif foliküler varyant ayrıca uzak metastaz riskinde artış ile ilişkilidir (4). “Tall cell” varyant lokal ileri tümör bulguları gösterse bile klinik davranışının erişkinlerin aksine çocuklarda indolen olduğu; solid/trabeküler varyantta nüks riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (5). İnvaziv enkapsüle foliküler varyant PTK ise genellikle unilateral ve unifokal olup lenf nodu metastazı daha düşüktür (6).

FTK, son sınıflamada invazyon derecesine göre üç gruba ayrılmıştır: (I) invazyonun tümör kapsülüyle sınırlı olduğu minimal invaziv FTK, (II) tümör kapsülü içinde veya kapsül komşuluğundaki damarları infiltre eden enkapsüle anjiyo-invaziv FTK ve (III) geniş vasküler invazyona ek olarak tiroit kapsülünü aşarak komşu dokuları invaze eden yaygın invaziv FTK (3). Vasküler invazyon kapsül invazyonunun aksine artmış nüks oranlarıyla ilişkilidir (7).

Patogenez ve Risk Faktörleri

Pediatrik DTK’lerin çoğu (%90), somatik onkogenik değişiklikler sonucu sporadik gelişir. Pediatrik PTK’de erişkinlere kıyasla gen füzyonları (özellikle RET/PTC ve NTRK re-aranjmanları, daha az sıklıkla BRAF ve ALK füzyonları) daha sık, proto-onkogenlerde nokta mutasyonları (BRAF V600E ve RAS) daha nadirdir (8). BRAF ve RAS nokta mutasyonları genomik instabilite ve dediferansiyasyona yol açarak sodyum-iyot simporterinin ekspresyonunu azaltır. Buna karşılık daha sık gözlenen RET/PTC re-aranjmanları genomik instabiliteye neden olmaz (8). Bu moleküler farklılık çocuklarda radyoaktif iyot (RAI) tedavisine daha iyi yanıtı kısmen açıklayabilir. Çocukluk çağına FTK nadir görüldüğünden genetik özellikleri daha az araştırılmıştır. Olguların küçük bir kısmında aktive edici RAS nokta mutasyonları ve PAX8-PPARG füzyonları saptanmıştır (9). RAS, DICER1 ve PTEN mutasyonları benign foliküler adenomlardan foliküler varyant PTK, FTK ve az diferansiye tiroit karsinomu dahil olmak üzere tüm spektrumda görülebilmektedir (9,10). Daha agresif seyir ve kötü prognoz ile ilişkili olan TERT veya TP53 gibi ek varyantlar ise çocuklarda erişkinlere kıyasla nadirdir (10).

Radyasyona maruziyet (Çernobil, baş-boyun radyoterapisi vb.), altta yatan tiroit hastalığı (Hashimoto

tiroiditi), iyot eksikliği, genetik sendromlar (APC ilişkili polipozis, Carney kompleksi, PTEN hamartom tümör, Werner ve DICER1 sendromu) ve aile öyküsü (≥ 2 birinci derecede akrabada DTK olması; ailesel non-medüller tiroit kanseri) risk faktörleri arasında yer alır. Bu çocukların yıllık fizik muayeneyle takibi önerilir. Palpabl nodül, tiroit asimetrisi ve/veya servikal lenfadenopati saptanırsa hasta boyun ultrason görüntüleme (USG) ile değerlendirilmelidir (11).

Klinik

Çocuklarda DTK'nin en yaygın prezentasyonu tiroit nodülüdür. Aslında tiroit nodülleri çocuklarda nadirdir; ancak, malign potansiyeli erişkinlerden daha yüksektir (%22'ye %14) (12).

Pediatrik DTK genellikle ileri evre hastalıkla karşımıza çıkar. Servikal lenf nodu metastazı %60-80'inde izlenirken, bu oran yetişkinlerde %30-40 civarındadır. Çocuklarda uzak metastaz insidansı da daha yüksektir. Yaklaşık %20'sinde tanı anında akciğer metastazı vardır. Kemik metastazı nispeten daha nadirdir (<%5). Lokal ve uzak nüks oranları da yetişkinlere göre daha yüksektir. Buna rağmen, pediatrik DTK'nin prognozu mükemmeldir; 20 yıllık genel sağkalım %95'tir (13).

PTK ve FTK'nin klinik prezentasyonları farklıdır. PTK sıklıkla multifokal ve bilateral olup servikal lenf nodu metastazı sıktır; ilk başvuruda yalnızca servikal lenfadenopati olabilir. Akciğer metastazı genellikle servikal lenf nodu metastazıyla birlikte gösterir. FTK ise genellikle unifokaldır, başlangıçta akciğer ve kemik metastazı yapma eğilimi daha yüksektir. Servikal lenf nodu metastazı ise daha nadirdir (13).

Tanı

Tiroit nodülü saptandığında serum triiyodotironin (T3), tiroksin (T4) ve tiroit stimulan hormon (TSH) istenmeli ve boyun USG yapılmalıdır.

TSH baskılıysa tiroit sintigrafisi istenmelidir. Nodülde artmış radyoaktif madde tutulumu izlenmesi otonom tiroit nodülü lehinedir. Hiperaktif nodüllerde kalıcı tedavi cerrahi veya RAI ile yapılabilir. Çocuklarda da otonom nodüllerin çoğu benign olmakla birlikte erişkinlere kıyasla malignite riskinin daha yüksek bulunması (%30'a %3) (14) nedeniyle kılavuzlar cerrahiye (çoğunlukla lobektomi+isthmusektomi) önermektedir (11,15). Öte yandan klinik veya biyokimyasal hipertiroidi bulgusu olmadığında nodül sintigrafide ya soğuk ya da

normal tiroit dokusuna benzer tutulum gösterdiğinden sintigrafi maligniteyi dışlayamamaktadır. Soğuk nodüller maligniteyi düşündürebilir; ancak, fotopenik alan nodülün kistik bileşenine bağlı da olabilir. Bu nedenle, USG korelasyonu ile değerlendirme önemlidir.

Malign nodüllerin sonografik özellikleri; solid yapı, hipoekojenite, "taller-than-wide" şekil, kenar düzensizliği, ekstratiroidal yayılım ve mikrokalsifikasyonların varlığıdır (16,17). Elastografi de malign potansiyeli değerlendirmek için kullanılabilmektedir (18). Yüksek riskli nodül varlığında santral ve lateral boyun lenf nodları USG ile değerlendirilmelidir. Metastatik lenf nodlarının sonografik özellikleri yuvarlak şekil, santral hilus kaybı, artmış ekojenite, kistik yapı, punktat ekojenik odaklar ve periferik kanlanmadır (19).

Amerikan Tiroit Derneği (ATA), tiroit nodüllerini USG bulgularına göre 5 gruba ayırır ve risk gruplarına göre ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) için boyut kriterleri Tablo 1'de sunulmuştur (17). Ancak çocuklarda <1 cm nodüller de malign olabileceğinden pediatrik ATA kılavuzunda biyopsi endikasyonunda boyuttan ziyade USG özellikleri ve klinik bağlamın dikkate alınması önerilmiştir (11).

Amerikan Radyoloji Koleji tarafından geliştirilen Tiroit Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (*Thyroid Imaging Reporting and Data System* - TI-RADS) de nodülleri USG özelliklerine göre 5 gruba ayırır ve İİAB için boyut kriterleri Tablo 1'de belirtilmiştir (16). Güncel bir çalışmada erişkin kriterleri modifiye edilerek pediatrik TI-RADS önerilmiştir (Tablo 1). Bu çalışmada erişkin ve pediatrik TI-RADS, ATA kriterleriyle kıyaslandığında, malignite tahmininde doğruluğu artırmış ve pediatrik TI-RADS birçok çocukta gereksiz biyopsilerin önüne geçerken maligniteyi atlamamıştır (20).

Çocuklarda erişkinlerden farklı olarak PTK (özellikle difüz sklerozan varyant) tiroit lobunda veya tiroit bezinde difüz büyüme ve bezin geneline dağılmış punktat ekojenik odakların izlenmesiyle karakterize (USG'de kar fırtınası görünümü) non-nodüler difüz infiltratif bir patern gösterebilir (4,21).

İİAB sonuçları Bethesda Sistemi'ne göre (I) non-diagnostik, (II) benign, (III) önemi belirsiz atipi, (IV) foliküler neoplazm şüphesi, (V) malignite şüphesi, (VI) malign olarak raporlanır. Non-diagnostik sitolojide malignite riski ortalama %14'tür (22). İİAB tekrarı düşünülebilir (11); ancak olası reaktif hücrel atipi riskini önlemek için 3 aydan önce yapılmaması önerilir (23). Ancak şüpheli USG bulguları, >4 cm nodül, bası

Tablo 1. Çeşitli kriterlere göre İİAB endikasyonu için boyut kriterleri

Kriterler	Nodül sınıflaması	İİAB endikasyonu
ATA (17)	Benign	-
	Çok düşük şüpheli	≥2 cm
	Düşük şüpheli	≥1,5 cm
	Orta şüpheli	≥1 cm
	Yüksek şüpheli	≥1 cm
TI-RADS (16)	TI-RADS 1: normal	-
	TI-RADS 2: benign	-
	TI-RADS 3: düşük risk	≥2,5 cm
	TI-RADS 4: orta risk	≥1,5 cm
	TI-RADS 5: yüksek risk	≥1 cm
PED TI-RADS (20)	TI-RADS 1: normal	-
	TI-RADS 2: benign	-
	TI-RADS 3: düşük risk	≥1,5 cm
	TI-RADS 4: orta risk	≥1 cm
	TI-RADS 5: yüksek risk	Boyut sınırlaması olmaksızın

ATA: Amerikan Tiroit Derneği, TI-RADS: Tiroit Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi, PED: Pediatrik, İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

semptomları, hasta/yakınlarının tercihi doğrultusunda cerrahi değerlendirilebilir (11). Benign sitolojide malignite riski ortalama %6'dır (22). Büyük nodüllerde (özellikle >4 cm) örnekleme hatasına bağlı olarak yanlış negatif oranı daha yüksek olabilir. Bu nedenle yıllık USG takibi; nodülün büyümesi veya şüpheli özellik gelişmesi halinde İİAB tekrarı önerilir (11,15). Çocuklarda önemi belirsiz atipi grubunun %28'inde, foliküler neoplazm şüphesi grubunun %50'sinde malignite bildirilmiştir (22). Bu nedenle, çocuklarda indetermine olgularda (kategori III ve IV) İİAB tekrarı yerine cerrahi (lobektomi+isthmusektomi) önerilmektedir (11). Moleküler testler bu grupta tanı ve tedavide yardımcı olabilir (ileride bahsedilecektir). Kategori V ve VI'da malignite riski sırasıyla %81 ve %98'dir; total tiroidektomi (TT) düşünülmelidir (11).

Cerrahi Öncesi Değerlendirme

Malignite şüphesi/malignite doğrulanmış hastalarda preoperatif santral ve lateral boyun USG ile incelenmeli ve her servikal seviyede en az bir şüpheli lenf nodu İİAB ve tiroglobulin (Tg) yıkama ile değerlendirilmelidir. İndetermine nodüller için de santral ve lateral boyun lenf nodlarının USG ile değerlendirilmesi cerrahi planlamada yol göstericidir; lenf nodunda metastatik hastalığın doğrulanması cerrahi yaklaşımı değiştirecektir (tanısal lobektomiden TT+lenf nodu diseksiyonuna) (19).

Büyük fikse tiroit kitlesi; klinik (ses kısıklığı, disfaji, solunum sıkıntısı) veya sonografik olarak (primer tümör ile trakea, özofagus, vasküler yapılar arasında düzensiz/belirsiz sınırlar) invaziv tümör varlığı; retrofaringeal, parafaringeal ve mediastinumu değerlendirmek gereken yaygın lenf nodu metastazı olan olgularda kesitsel görüntüleme yapılmalıdır (19). Preoperatif dönemde uzak metastaz için rutin evreleme önerilmemektedir.

Cerrahi

ATA'nın (2015) ve Avrupa Tiroit Derneği'nin (2022) pediatri kılavuzları, PTK için total veya near-TT önermektedir (11,15). TT, rezidü tiroit dokusu ve lokal veya uzak metastazların tespitinde RAI'nin kullanılabilmesi; rezidü dokunun I-131 ile ablate edilmesiyle serum Tg düzeylerinin persistan/nüks hastalık tespitinde daha duyarlı hale gelmesi avantajlarını sağlar (13).

Terapötik santral lenf nodu diseksiyonu (SLND), santral ve/veya lateral lenf nodu metastazı saptanan hastalarda yapılmalıdır (11); yalnızca rezidü/nüks bölgesel hastalık riskini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda akciğer metastazı açısından riskli olan bu grupta hastalık yükünü azaltarak RAI tedavisinin etkinliğini de artırabilir (13).

Profilaktik SLND'nin amacı, mikrometastazları ortadan kaldırarak lokal nüksü azaltmak ve tedavi sürecini

optimize etmektir (15). Çünkü ATA, SLND bulgularını postoperatif risk sınıflamasında kullanmaktadır (ileride bahsedilecektir). Ancak erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da bu konu tartışmalıdır. Deneyimli (yüksek hacimli) cerrahlar tarafından yapıldığında, profilaktik SLND'nin ekstrakapsüler yayılım, vasküler invazyon veya uzak metastaz olan olgularda uygulanması yönünde görüş bildirilmiştir (24). Çocuklarda lenf nodu metastaz riskinin yüksek olması nedeniyle boyun USG'de lokal ileri tümör lehine şüpheli bulgular olmasa bile ipsilateral profilaktik SLND'nin re-operasyon ve RAI tedavisi gereksinimini azaltmak amacıyla düşünülebileceği belirtilmiştir (24).

Lateral boyun diseksiyonu ise yalnızca lateral boyunda İİAB ile doğrulanmış metastatik hastalık varlığında yapılmalıdır; seçici lenf nodu çıkarımı yerine ilgili kompartmanın tam diseksiyonu gerçekleştirilmelidir. Profilaktik lateral boyun diseksiyonu önerilmemektedir (11).

İndetermine sitolojide ek risk faktörü yoksa başlangıç olarak tanısal lobektomi önerilmektedir. Çocuklarda FTK olgularının çoğunda İİAB indeterminedir. Nihai patoloji minimal invaziv FTK gelirse lobektomi yeterli tedavi olabilir (11). Ancak erişkin çalışmalarına göre vasküler invazyon, ≥ 4 cm tümör ve yaygın invaziv FTK'de uzak metastaz riskinin artması nedeniyle tamamlayıcı tiroidektomi önerilmektedir (25,26). Tanısal cerrahiye bağımlılığı ve re-operasyonu azaltmak amacıyla moleküler testlerin kullanımı artmaktadır (4). İndetermine sitoloji örneğinde invaziv davranış açısından orta (BRAF V600E mutasyonu) veya yüksek (RET/PTC, NTRK, ALK veya BRAF füzyonları) riskli onkogen varlığında PTK olasılığı yüksektir (27,28); hastalar TT ile yönetilmelidir. Düşük riskli onkogen varlığında (RAS, DICER1, PTEN, V600E harici BRAF mutasyonları veya PAX8-PPARG füzyonları) tanısal lobektomi yapılabilir (4,29). Kapsamlı bir panel ile onkogen negatif gelen kategori III ve IV nodüllerde yanlış negatif oranı sadece %3 olup atlanan odakların düşük riskli olduğu gözlenmiştir (30).

Morbiditeyi azaltmak adına daha sınırlı cerrahi (lobektomi) ile tedavi edilebilecek alt grubun belirlenmesi ilgi görmektedir (2). Bir çalışmada klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan, belirgin ekstratiroidal yayılım saptanmayan düşük riskli olgularda lobektomiyle tedavi edilenlerin hastalısız sağkalımı TT yapılanlarla karşılaştırıldığında daha kötü bulunmamıştır (31). Sınırlı cerrahinin çocuklarda nüks oranlarını değerlendiren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (15).

Postoperatif Evreleme ve Değerlendirme

Hastalar cerrahiden sonra RAI tedavisi için Nükleer Tıp'a yönlendirilir. Çoğu hastada değerlendirme genellikle postoperatif 6-12 hafta içinde yapılır. Amaç, rezidü tiroit dokusunu, persistan servikal hastalık varlığını değerlendirmek ve uzak metastazı olduğu bilinen veya şüphe edilen, dolayısıyla RAI tedavisinden yarar görebilecek hastaları belirlemektir (11).

Rezidü tiroit dokusunun değerlendirilmesi için tiroit sintigrafisi (Tc-99m perteknetat, I-123 veya I-131 ile) yapılır. Radyoiyot ile yapılan görüntüleme tüm vücut tarama (TVİT) imkanı da sağlar; varsa servikal lenf nodu, akciğer ve kemik metastazları bu yöntemle saptanabilir (32). TVİT için daha düşük radyasyon dozu, daha iyi görüntü kalitesi ve "stunning" riski olmaması nedeniyle I-123 tercih edilmelidir (11). I-131'in ise maliyeti daha düşüktür ve birçok merkezde mevcuttur; ancak "stunning" riski dezavantajdır. Bunu önlemek amacıyla düşük doz kullanılması (0,5-2 mCi) ve tedavinin 72 saat sonra uygulanması önerilir. Ancak düşük doz I-131 metastatik odakların hepsinin tespit edilememesine neden olabilir (32).

Servikal lenf nodlarının değerlendirilmesi için boyun USG yapılır. USG'de cerrahi ile çıkarılabilecek rezidü hastalık saptanırsa (uzak metastaz olsun ya da olmasın) RAI tedavisinden önce yeniden cerrahi düşünülmelidir; çünkü >1 cm lenf nodlarında I-131'in tedavi etkinliği düşüktür (33).

Hastalardan eş zamanlı TSH, Tg ve anti-Tg antikör (TgAb) düzeyleri istenir. Rezidü tiroit dokusu veya metastatik lenf nodu kalmadıysa yüksek Tg değerleri uzak metastaz olabileceğine (özellikle akciğer) işaret eder (32); kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi (BT) istenmelidir.

Amerikan Kanser Komitesi'nin tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) sınıflaması hastalığın yaygınlığını tanımlamak için kullanılır (34). ATA, hastaları persistan servikal hastalık ve/veya uzak metastaz riski açısından düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırmayı önermiştir (11).

Düşük risk grubunda, hastalık tiroit ile sınırlıdır ve lenf nodu metastazı yoktur (N0) veya az sayıda santral boyun lenf nodlarında mikroskopik metastaz (insidental N1a) vardır. Ek olarak lenf nodu diseksiyonu yapılmamış hastalar da (NX) bu gruba dahil edilmiştir ancak bu grupta persistan nodal hastalık riskini değerlendirmek güçtür. Primer tümör düşük invaziv potansiyele sahipse (örneğin; minimal invaziv FTK, enkapsüle foliküler varyant PTK)

veya düşük invaziv riskli onkogen taşıyan bir DTK ise (örneğin; RAS, DICER1 veya PTEN) risk düşük olarak kabul edilebilir (35). Bu grupta ilk değerlendirme için stimüle Tg düzeyi ve TVİT yerine suprese Tg düzeyi ve boyun USG önerilmiştir (11).

Orta risk grubu santral boyun lenf nodlarında belirgin (yaygın N1a) veya lateral boyun lenf nodlarında minimal (minimal N1b) hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu hastalar uzak metastatik hastalık açısından düşük riskli olmakla birlikte persistan servikal hastalık açısından artmış risk taşımaktadır. Ek olarak pediatrik DTK hastalarında mikroskobik ekstrasitroidal yayılımın (mikroETE), bölgesel lenf nodu metastazı açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (36). TNM'nin son çıkan 8. baskısında (34) mikroETE, T3 hastalık tanımından çıkarılmış olsa bile santral boyun diseksiyonu yapılmamış mikroETE saptanan hastaların orta risk grubuna dahil edilmesi önemlidir (35).

Yüksek risk grubundaki hastalarda lokal invaziv hastalık (T4) veya bölgesel yaygın hastalık (yaygın N1b) veya uzak metastaz (M1) mevcuttur. Bu grup inkomplet rezeksiyon, persistan hastalık ve uzak metastaz açısından en yüksek risklidir.

Pediatrik ATA kılavuzunda metastatik servikal lenf nodu sayısı tam olarak belirtilmemiş; minimal veya yaygın hastalık olarak tanımlanmıştır. Bir çalışmada, ETE ve servikal lenf nodu metastazı olmayan veya ETE olmayan ve santral bölgede ≤ 5 metastatik lenf nodu bulunan hastalar yapısal persistan/nüks hastalık açısından düşük risk; bilateral N1b veya >10 metastatik servikal lenf nodu veya senkron uzak metastazı olan hastalar ise yüksek risk; geriye kalan hastalar (unilateral N1b veya 6-10 metastatik lenf nodu veya mikroskobik/makroskobik ETE) orta risk olarak tanımlanmıştır (37). Yazarlar bu revize edilmiş sınıflamanın pediatrik DTK hastalarının prognozunu tahmin etmede faydalı olduğunu belirtmişlerdir.

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde postoperatif evreleme, hangi çocukların ek cerrahiden ve/veya RAI tedavisinden fayda görebileceğini belirlemede yardımcı olur.

Radyoaktif İyot Tedavisi

Endikasyonlar

RAI tedavisinin amaçları rezidü tiroisitleri yok ederek hastalık takibinde Tg düzeylerini daha duyarlı hale getirmek (ablasyon), rezidü tiroit dokusunda veya lenf nodlarında kalmış olabilecek kanser odaklarını ortadan kaldırarak nüks riskini azaltmak (adjuvan) ve bilinen rezidü tiroit kanseri veya metastazlarını tedavi etmektir (38).

Düşük riskli grupta ablasyon amaçlı RAI verilmesi tartışmalıdır. Bir çalışmada yalnızca cerrahi uygulanan hastalar ile cerrahiye ek olarak radyoaktif ablasyon tedavisi uygulanan hastalar arasında lokal nüks veya lenf nodu metastazı açısından fark olmadığı bildirilmiştir (39). Bu bulgu, tümörün erken evrede tanı alması ve cerrahinin yeterli düzeyde gerçekleştirilmesi durumunda doğrudur.

Remnant ablasyondan farklı olarak bilinen rezidü hastalıkta RAI tedavisinin nüksü azalttığını gösteren çalışmalar vardır (40,41). Bu nedenle, cerrahi olarak rezeke edilemeyen küçük hacimli rezidü nodal veya bölgesel hastalıkların yanı sıra iyot tutan veya tutması muhtemel uzak metastazların tedavisinde I-131 önerilir (11,33).

ATA'da orta ve yüksek riskli hastalarda I-131 uygulama kararı stimüle Tg düzeyine (TSH >30 mIU/mL ve TgAb negatif iken) ve TVİT'ten elde edilen verilere dayandırılmıştır (11). Tiroid lojunda radyoaktif madde tutulumu olmayan veya minimal olan ve stimüle Tg düzeyi <2 ng/mL olan hastalarda RAI tedavisi önerilmemektedir (11). Çünkü stimüle Tg'nin <2 ng/mL olması rezidü hastalık için negatif öngörü değeri %94,9'dur (42). Tiroid lojunda radyoaktif madde tutulumu olmayan veya minimal olan ve stimüle Tg düzeyi 2-10 ng/mL olan hastalarda RAI tedavisi önerilmektedir (11). Özellikle invaziv histoloji (difüz sklerozan, solid/trabeküler varyant gibi), belirgin ETE, ektranodal yayılım veya yaygın bölgesel metastaz (yaygın N1a veya herhangi bir N1b) varlığında düşünülmelidir (35). Tiroid lojunda radyoaktif madde tutulumu olmayan veya minimal olmasına rağmen stimüle Tg düzeyi >10 ng/mL olan hastalarda ve uzak metastazı bulunanlarda RAI tedavisi önerilmektedir (11).

Aktivite

Uygun I-131 dozu ampirik olarak veya dozimetrik yaklaşımla belirlenebilir. Ampirik yaklaşım yaygın olarak kullanılmaktadır; çünkü güvenli, etkili ve uygulaması kolaydır. Ablasyon, adjuvan veya bilinen hastalık tedavisi için kurumsal deneyim ve literatüre dayanarak standart I-131 aktivitesi uygulanır. Rezidü tiroit dokusunun radyoaktif tutulumu yüksek olduğundan ablasyon için düşük dozlar yeterli olurken malign tiroit dokusunda radyoaktif tutulumu daha düşük ve retansiyonu daha kısa olduğundan genellikle daha yüksek aktiviteler kullanılmaktadır (33).

Erişkinlerde ablasyon amacıyla 30-100 mCi; lenf nodu metastazı varlığında 150 mCi; uzak metastaz varlığında 200 mCi I-131 tercih edilmektedir (13,32). Çocuklarda uygulanacak erişkin eşdeğer I-131 dozu ise çeşitli

yöntemlerle hesaplanabilir. Bir yaklaşım, çocuğun kilosunun ortalama erişkin kilosuna (70 kg) oranlanması ve bu değer, benzer hastalık yayılımı için erişkinlerde kullanılan doz ile çarpılmasıdır (11). Bunun yanı sıra yaşa göre 15 yaşındaki bir çocuk erişkin dozunun yaklaşık 5/6'sını, 10 yaşındaki bir çocuk yarısını, 5 yaşındaki bir çocuk ise üçte birini alacak şekilde doz ayarlaması yapılabilir (33). Alternatif olarak, RAI tedavisinin amacı dikkate alınarak 1-2,5 mCi/kg aralığında doz uygulanabilir (33).

Dozimetrik prosedürler ise daha karmaşık olup merkezin deneyime sahip olmasını gerektirir. İki farklı dozimetrik yaklaşım (kan-kemik iliği ve lezyon dozimetrisi) mevcuttur. Her iki yaklaşımda hastalar için uyum zordur; çünkü I-131'in kinetiğini belirlemek için tekrarlayan kan örneği ve görüntüleme gerekir. Dozimetri özellikle 10 yaşından küçük, daha önce kemoterapi veya radyoterapi almış, difüz akciğer metastazı olan (pnömonit ve pulmoner fibrozis riskini azaltmak amacıyla) veya kümülatif dozları 250-500 mCi aralığına yaklaşan hastalarda düşünülmelidir (13,38).

Hasta Hazırlığı ve Tedavi

I-131 tedavisi planlandığında, hastaya tedaviden önce 2 hafta düşük iyotlu diyet verilir (43). İyotlu kontrast madde maruziyeti varsa RAI tedavisiyle arasında genellikle en az 2-3 ay bırakılması önerilir. İyot kısıtlamasının başarılı olup olmadığı konusunda bir şüphe varsa 24 saatlik idrarda iyot düzeyi bakılabilir.

Levotiroksin tedavisinin uygun bir süre (2-4 hafta) kesilmesiyle veya rekombinant insan TSH (rhTSH) ile TSH stimülasyonu (>30 mIU/mL) yapılır. TSH'nin yeteri kadar yükselmediği veya hipotiroidinin istenmediği klinik durumlarda rhTSH tercih edilebilir. Çocuklardaki deneyim, rhTSH'nin tipik erişkin dozunun (tedaviden iki gün önce 24 saat arayla 0,9 mg intramüsküler enjeksiyon) güvenli olduğunu ve yeterli TSH stimülasyonunu sağladığını göstermektedir (44). rhTSH'nin diğer avantajı, ötiroid metabolizmanın I-131'i periferden hızla temizlemesi sonucu vücudun geri kalanına radyasyon maruziyetinin daha düşük olmasıdır (45).

Tedaviden önce TSH düzeyinin >30 mIU/L olduğu doğrulanmalı, eş zamanlı Tg ve TgAb düzeyleri bakılmalıdır. Stimülasyon rhTSH ile yapıldıysa Tg düzeyinin ikinci enjeksiyondan 24 saat sonra RAI verilmeden önce bakılmasının prognostik önemi olduğu belirtilmiştir (46). Tedaviden 5-7 gün sonra TVİT yapılmalıdır (11). Bu görüntüler tanısal TVİT'e kıyasla hastalık saptamada daha yüksek duyarlılığa sahiptir.

Yan Etkiler

RAI tedavisiyle ilişkili hem akut yan etkiler hem de uzun dönem riskler mevcuttur. Tedavi günü veya ertesi gün radyasyon gastritine bağlı bulantı/kusma görülebilir. Antiemetiklerle kontrol altına alınabilir. Boyunda geçici ağrı, ödem ve ses kısıklığı rezidü tiroit dokusu, lokal invaziv tümör veya nodal metastaz varlığında görülebilir. Bu durumda non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç veya steroid uygulanabilir (33).

Akut sialadenit, limon veya sakız gibi sialagogların kullanılmasıyla önlenabilir ancak bu yaklaşımın uzun dönem etkisi net bilinmemektedir (47). Sialagogların I-131 verildikten hemen sonra başlatılması bezlere kan akışını artırarak I-131 tutulumunu ve bezin aldığı radyasyon dozunu artırabilir (48). Bu nedenle, stimülasyonun tedaviden en az 24 saat sonra başlatılması önerilir (49). Buna rağmen hastalarda kalıcı tükürük bezi disfonksiyonu (ağız kuruluğu vb.) gelişebilir.

Tedaviden sonraki ilk 1-2 ayda hafif lökopeni ve trombositopeni izlenebilir. Bu baskılanma geçicidir ve genellikle 3 ay içinde kendiliğinden normale dönmektedir (50).

Hastalarda tedaviden ortalama 6 ay sonra epiforaya neden olabilen nazolakrimal obstrüksiyon (%3) gelişebilir (51).

Geçici gonadal disfonksiyon (kısa süreli menstrüel düzensizlikler, geçici amenore) bildirilmekle birlikte uzun dönemde kalıcı over yetmezliği saptanmamıştır (52). 250 mCi'ye kadar olan dozlarda infertilite riskinde artış olmadığı bildirilmiştir (53). Ancak yüksek kümülatif dozlar spermatogenezin azalmasına yol açabilir (54). Bu nedenle 400 mCi üzerinde kümülatif doz alacaklarda sperm dondurma seçeneği düşünülmelidir (11).

Yaygın akciğer metastazı olan hastalarda yüksek kümülatif dozlarla pulmoner fibrozis riski mevcuttur (51). Bu nedenle, birden fazla RAI tedavisi planlanıyorsa dozimetri yapılması ve hastaların periyodik olarak akciğer fonksiyon testiyle takip edilmesi önerilir.

Uzun dönemde sekonder primer malignite (lösemi, tükürük bezi, mide-bağırsak, kemik-yumuşak doku) riskinde artış saptanmıştır (55,56). Risk, özellikle genç hastalarda ve yüksek kümülatif I-131 dozlarında artmaktadır.

TSH Supresyon Tedavisi ve Takip

TSH supresyonu, özellikle yüksek riskli grupta, tedavinin önemli bir bileşenidir (57). ATA, başlangıçtaki

TSH hedefini hastanın risk düzeyi ve mevcut hastalık durumuna göre belirlemeyi önermiştir (Tablo 2). Başlangıç risk sınıflaması ne olursa olsun, hastalık belirtisi olmayan hastalar TSH, Tg, TgAb ve boyun USG ile izleme alınmalıdır (Tablo 2) (11). TgAb düzeyi önemlidir; çünkü pozitifliği Tg'nin olduğundan düşük veya yüksek ölçülmesine neden olabilir. Ayrıca, TgAb Tg antijen düzeylerindeki değişime yanıt verdiğinden dolayı olarak tiroit dokusundaki değişimi yansıtır ve böylece tümör belirteci olarak kullanılabilir. Tg'de olduğu gibi, TgAb'nin tek bir değeri yerine eğilimi hastalık tespitinde daha anlamlıdır (58). Orta ve yüksek riskli grupta RAI tedavisi alan hastalarda 1-2 yıl içinde takip amacıyla stimüle Tg ve tanısal TVİT düşünülebilir (11).

Dinamik Risk Sınıflaması

Serum Tg, TgAb ve görüntüleme bulgularına (boyun USG ve tanısal TVİT) dayanarak başlangıç tedavisine verilen yanıt (mükemmel, indetermine, biyokimyasal

inkomplet veya yapısal inkomplet yanıt) hastalık seyrini öngörmeye ve hasta yönetiminin bireyselleştirilmesinde kullanılabilir. Erişkin kılavuzunda önerilen bu yaklaşımın pediatrik çalışmalarla kullanılabilirliği doğrulanmış ve kullanılan kriterler Tablo 3'te sunulmuştur (59,60,61). Tedavi yanıtlarının ATA postoperatif risk düzeyleri gibi persistan/nüks hastalık tahmininde ve takip stratejisinde kullanılabilir olduğu gösterilmiştir.

Persistan-nüks Hastalık Yönetimi

Takipte ölçülebilir suprese Tg düzeyleri saptandığında öncelikle boyun USG önerilir; çünkü rezidü/nüks PTK olgularının çoğu servikal lenf nodlarında saptanır. Boyun USG negatifse TVİT düşünülmelidir. Servikal bölgede odak saptandığında optimal tedavi yönetimi; hastalığın yeri ve boyutu, önceki cerrahi ve I-131 tedavi öyküsü, uzak metastazların varlığı ve hastalığın iyot-avid olup olmamasına bağlıdır. Görüntüleme yöntemleriyle >1 cm servikal yapısal hastalığı olan ve liAB ile doğrulan

Tablo 2. ATA pediatrik risk gruplarına göre takip önerileri (11)

ATA pediatrik risk grubu	Hedef TSH düzeyi	Boyun USG	Suprese Tg düzeyi
Düşük risk	0,5-1,0 mIU/L	Ameliyattan 6 ay sonra ve sonraki 5 yıl boyunca yıllık	İlk 2 yıl boyunca 3-6 ayda bir, sonra yılda bir
Orta risk	0,1-0,5 mIU/L*	Ameliyattan 6 ay sonra ve sonraki 5 yıl boyunca her 6-12 ayda bir	İlk 3 yıl boyunca 3-6 ayda bir, sonra yılda bir
Yüksek risk	<0,1 mIU/L*	Ameliyattan 6 ay sonra ve sonraki 5 yıl boyunca her 6-12 ayda bir	İlk 3 yıl boyunca 3-6 ayda bir, sonra yılda bir

*3-5 yıllık takip sonrasında hastalık bulgusu yoksa TSH düşük normal aralığa getirilebilir.

ATA: Amerikan Tiroit Derneği, TSH: Tiroit stimulan hormon, USG: Ultrason görüntüleme, Tg: Tiroglobulin

Tablo 3. Pediatrik diferansiye tiroit kanserinde modifiye dinamik risk sınıflaması

	TT+RAI uygulanmış (60)	TT+RAI uygulanmamış (60)	Lobektomi (61)
Mükemmel yanıt	Negatif görüntüleme ve suprese Tg <0,2 ng/mL veya stimüle Tg <1,0 ng/mL	Negatif görüntüleme ve suprese Tg <0,2 ng/mL veya stimüle Tg <2,0 ng/mL	Negatif görüntüleme ve suprese Tg <30 ng/mL ve negatif TgAb
Biyokimyasal inkomplet	Negatif görüntüleme ve suprese Tg >1,0 ng/mL veya stimüle Tg >10,0 ng/mL veya TgAb düzeylerinde artış	Negatif görüntüleme ve suprese Tg >5,0 ng/mL veya stimüle Tg >10,0 ng/mL veya Tg veya TgAb düzeylerinde artış	Negatif görüntüleme ve suprese Tg >30 ng/mL veya benzer TSH düzeylerinde artan Tg veya artan TgAb
Yapısal inkomplet	Tg ve TgAb düzeylerinden bağımsız olarak yapısal veya fonksiyonel hastalık varlığı	Tg ve TgAb düzeylerinden bağımsız olarak yapısal veya fonksiyonel hastalık varlığı	Tg ve TgAb düzeylerinden bağımsız olarak yapısal veya fonksiyonel hastalık varlığı
İndetermine yanıt	Non-spesifik görüntüleme bulguları veya suprese Tg 0,2-1,0 ng/mL veya stimüle Tg 1,0-10,0 ng/mL veya stabil/azalan TgAb	Non-spesifik görüntüleme bulguları veya suprese Tg 0,2-5,0 ng/mL veya stimüle Tg 2,0-10,0 ng/mL veya stabil/azalan TgAb	Suprese Tg <30 ng/mL ve saptanabilir ancak stabil/azalan TgAb ve negatif görüntüleme bulguları

TT: Total tiroidektomi; RAI: Radyoaktif iyot; Tg: Tiroglobulin; TgAb: Anti-Tg antikör

olgularda cerrahi tercih edilebilir. Buna karşılık cerrahi yapılamayan, küçük hacimli hastalık saptanan olgular RAI tedavisi için değerlendirilebilir. Ancak, çoğu durumda <1 cm hastalığı olan çocuklar TSH supresyonu ile izlenebilir. Odak saptanmazsa ve stimüle Tg düzeyi <10 ng/mL ise suprese Tg ve TgAb düzeyleri 3-6 ayda bir izlenmelidir (bekle-gör yaklaşımı) (11,15). Tg veya TgAb düzeylerinde progresif artış izlenen ancak boyun USG ve TVİT'te hastalık bulgusu olmayan olgular (Tg pozitif iyot negatif hastalık) boyun ve toraks BT ile değerlendirilmeli; çocuklarda kullanımıyla ilgili şu an için sınırlı veri olsa da F-18 florodeoksiglukoz (18F-FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT düşünülmelidir. Çocuklarda yüksek doz ampirik RAI tedavisi genellikle hastalığı saptamak için önerilmemektedir; ancak klinik progresyon kanıtı ve önceki RAI tedavisine yanıt varlığında düşünülebilir (11).

Persistan/nüks uzak metastatik hastalığın en sık tutulum bölgesi akciğerlerdir. Akciğer metastazları RAI tedavisine iyi yanıt (yaklaşık %85) vermekle birlikte %30-45'inde persistan ancak stabil hastalık gözlenir ve hastalığa özgü mortalite düşüktür (<%2) (Şekil 1) (62). Daha önce yüksek doz I-131 almış ancak persistan akciğer metastazı olan hastalarda TSH supresyonu altında 3-6 ayda bir Tg, TgAb düzeyi bakılmalı ve görüntüleme ile izlem yapılmalıdır (11). İlk RAI tedavisinden sonra yapısal ve biyokimyasal yanıt 15-18 aya kadar, hatta daha uzun sürede, gözlenebilir (63,64). Serum Tg düzeyi stabil veya azalıyorsa, TSH supresyon tedavisine ve görüntüleme ile takibe devam edilir (11). Akciğer metastazlarının tamamen yok edilemeyeceği göz önünde bulundurulduğunda non-progresif pulmoner metastazların tekrarlayan RAI tedavileriyle yok edilmesini önceleyen yaklaşım artık uygun değildir (2). Artan Tg veya Tg stabil/azalırken görüntülemede stabil hastalık/progresyon varsa ve bir önceki tedaviden 12 aydan fazla zaman geçtiyse tanısal TVİT önerilir. Metastatik hastalıkta RAI tutulumu var ve bir önceki tedaviye yanıt varsa I-131 tedavisi önerilir. RAI tutulumu yok ancak bir önceki tedaviye yanıt varsa I-131 tedavisi düşünülmelidir. Hem RAI tutulumu yok hem de bir önceki tedaviye yanıt yoksa RAI tedavisi önerilmemektedir. Bu durumda izlem ve TSH supresyonu önerilir; radyoiyot refrakter (RAI-R) hastalık klinik olarak anlamlı progresyon gösterirse alternatif tedaviler gündeme gelmelidir (11).

Radyoiyot Refrakter Hastalık

Çocukluk çağında RAI-R hastalık nadirdir ve mutlak bir tanı kriteri bulunmamaktadır. Literatürde şu durumlarda

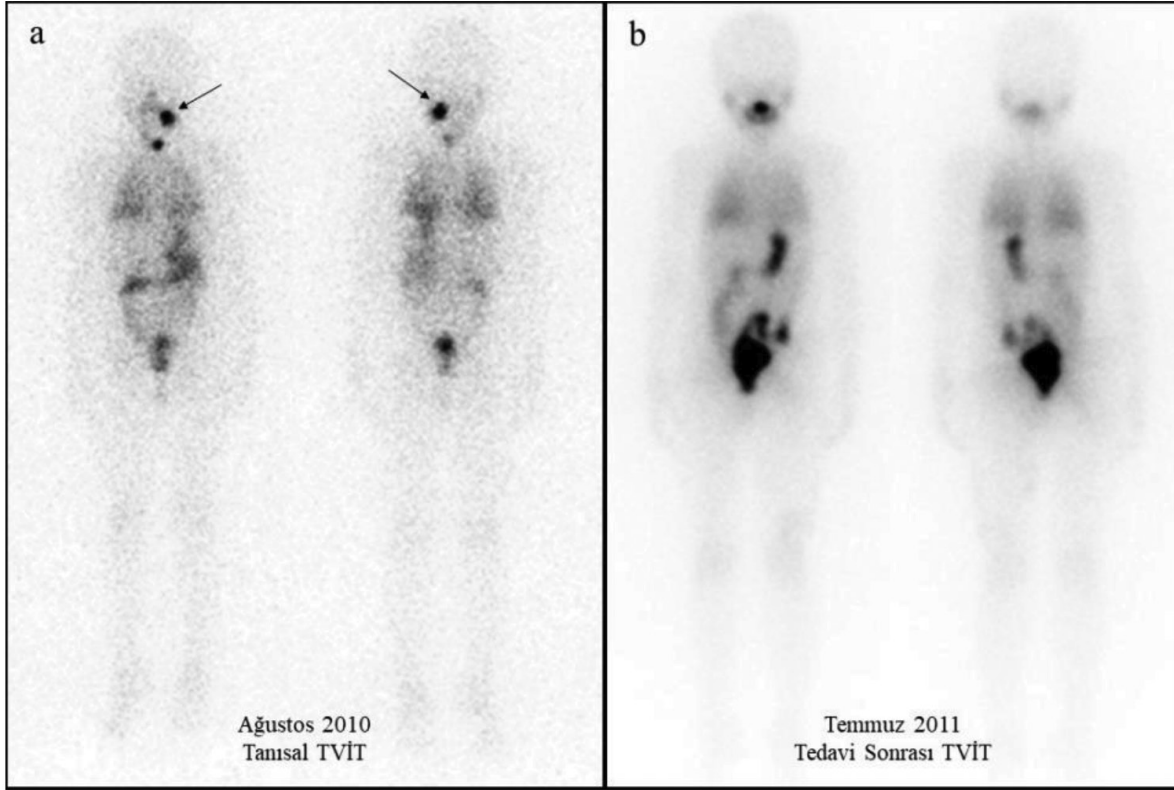
şüphelenilebileceği belirtilmiştir: (i) Tedavi sonrası taramada metastazlarda I-131 tutulumu olmaması veya bazılarında olması (ii) Tedavi sonrası taramada tüm metastazlarda I-131 tutulumu olmasına rağmen 12-16 sonra progresyon izlenmesi, (iii) Kümülatif >600 mCi I-131 aktivitesi uygulanmasına rağmen metastazlarda progresyon olması (iv) 18F-FDG PET/BT'de belirgin tutulum saptanması (65,66). Bu olgularda progresyon halinde sistemik tedaviden önce cerrahi rezeksiyon veya radyoterapi bir seçenek olabilir (66).

Cerrahi rezeksiyona uygun olmayan RAI-R hastalıkta, erişkinlerde etkinliği gösterilmiş olan tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) düşünülebilir. Ancak, TKI'ların (sorafenib, lenvatinib) pediatrik kullanımı literatürde olgu serileriyle sınırlıdır (67,68). Ayrıca, başlıca genetik sürücüler hedefleyen moleküler tedaviler geliştirilmiştir. Erişkinlerde daha yaygın çalışılmış olsa da NTRK inhibitörü (larotrekatinib), RET inhibitörü (selperkatatinib, pralsetatinib) (69), BRAF inhibitörü (dabrafenib/trametinib, vemurafenib) ile ilgili pediatrik veriler sınırlıdır. Bununla birlikte, sistemik tedaviye başlama kriterleri ve zamanlaması belirsizdir. Çünkü pediatrik RAI-R hastalık genellikle TSH supresyon tedavisiyle yıllar boyunca stabil veya asemptomatik kalabilmektedir. Avrupa kılavuzu hedefe yönelik tedaviyi, TSH supresyonu altında anlamlı progresyon gösteren büyük hacimli ve cerrahiye uygun olmayan hastalarda araştırma ortamında uygulanmasını önermiştir (15).

Sistemik tedavinin bir diğer kullanımı, RAI-R olgularda iyot tutulumunu artırarak (re-diferansiyasyonla sodyum-iyot simporter ekspresyonunu artırması) terapötik RAI uygulanmasını mümkün kılabilmesidir. Pediatrik popülasyonda larotrekatinib ve selperkatatinib tedavisi iyot tutulumunu geri kazandırmış ve RAI tedavisiyle tümör yanıtı gözlenmiştir (69). Başka bir çalışmada ilk RAI tedavisinin uzak metastatik hastalıkta kür oranını artırmak için larotrekatinib neoadjuvan amaçla bir çocuk hastada denenmiş ve cesaret verici sonuçlar elde edilmiştir (70).

Sonuç

Pediatrik DTK nadirdir ve genellikle ileri evrede tanı almasına rağmen prognozu mükemmeldir. DTK'nin çocukluk çağına özgü özelliklerinin bilinmesi hem tanıda hem de tedavide önemlidir. Uygun cerrahi yaklaşım, RAI'nin uygun kullanımı, uzun dönem izlem yöntemi, RAI-R hastalıkta yeni tedavi seçeneklerinin etkinliği hala tartışılmaktadır.



Şekil 1. Aralık 2009'da bilateral servikal lenf nodu ve akciğer metastazıyla prezente olan 5 yaş kız PTK olgusunda postoperatif değerlendirmede rezidü servikal metastatik hastalık saptanması üzerine re-operasyon ile metastatik lenf nodları çıkarılmış ve ardından hastaya Mart 2010'da 100 mCi I-131 tedavisi verilmiştir. Hasta 6 ay aralıklarla stimüle Tg, TVİT ve boyun USG ile izlenirken dört defa 150 mCi I-131 tedavisi uygulanmıştır (Ocak 2011, Temmuz 2011, Mayıs 2012, Haziran 2013). Takip sırasında Ağustos 2010'da tanısal TVİT'te servikal bölgede saptanan (a, ok) ve boyun USG'de teyit edilen lenf nodunda (sol submandibuler 15x7 mm) RAI tedavisi sonrası (b) I-131 tutulumunun kaybolduğu ancak akciğer metastazlarında tutulumun devam ettiği gösterilmiştir. Ayrıca tanısal TVİT'te tiroit lojunda rezidü dokudaki tutulum tedavi sonrası kaybolmuştur. RAI tedavisi sürecinde stimüle Tg düzeyi 18 360 ng/mL'den 5 700 ng/mL'ye düşmüştür. Hasta daha sonra TSH supresyon tedavisi ile suprese Tg, boyun USG ve toraks BT ile takip edilmiştir. En son Ekim 2021'de takibe gelen hastada boyunda nüks hastalık saptanmamış akciğer metastazlarının ise stabil olduğu görülmüştür. Hastanın RAI tedavisi sonrası suprese Tg düzeyleri değişen TSH seviyelerinde 300-500 ng/mL arasında seyretmiştir

PTK: Papiller tiroit karsinom, TVİT: Tüm vücut tarama, USG: Ultrason görüntüleme, RAI: Radyoaktif iyot, TSH: Tiroit stimulan hormon, Tg: Tiroglobulin, BT: Bilgisayarlı tomografi

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Recent Trends in SEER Age-Adjusted Incidence Rates, 2000-2022 [Available from: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=80&data_type=1&graph_type=2&compareBy=sex&chk_sex_1=1&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&rate_type=2&race=1&age_range=15&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=1].
2. Cherella CE, Wassner AJ. Pediatric thyroid cancer: recent developments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37:101715.
3. Faquinj W BA, Aga M, Rossi E. Who classification of tumours series. 5th ed. International Agency for Research on Cancer, 2022.
4. Lai ST, Bauer AJ. Approach to the pediatric patient with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110:2339-2352.
5. Collini P, Mattavelli F, Pellegrinelli A, Barisella M, Ferrari A, Massimino M. Papillary carcinoma of the thyroid gland of childhood and adolescence: morphologic subtypes, biologic

- behavior and prognosis: a clinicopathologic study of 42 sporadic cases treated at a single institution during a 30-year period. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1420-6.
6. Halada S, Baran JA, Bauer AJ, et al. Clinicopathologic characteristics of pediatric follicular variant of papillary thyroid carcinoma subtypes: a retrospective cohort study. *Thyroid*. 2022;32:1353-1361.
 7. Enomoto K, Enomoto Y, Uchino S, Yamashita H, Noguchi S. Follicular thyroid cancer in children and adolescents: clinicopathologic features, long-term survival, and risk factors for recurrence. *Endocr J*. 2013;60:629-635.
 8. Yamashita S, Saenko V. Mechanisms of disease: molecular genetics of childhood thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3:422-429.
 9. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid cancer in the pediatric population. *Genes*. 2019;10:723.
 10. Gallant JN, Chen SC, Ortega CA, et al. Evaluation of the molecular landscape of pediatric thyroid nodules and use of a multigene genomic classifier in children. *JAMA Oncol*. 2022;8:1323-1327.
 11. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on pediatric thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25:716-759.
 12. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3238-3245.
 13. Parisi MT, Eslamy H, Mankoff D. Management of differentiated thyroid cancer in children: focus on the American Thyroid Association Pediatric Guidelines. *Semin Nucl Med*. 2016;46:147-164.
 14. Niedziela M, Breborowicz D, Trejster E, Korman E. Hot nodules in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000: clinical analysis of 31 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15:823-830.
 15. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2022;11: e220146.
 16. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14:587-595.
 17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
 18. Borysewicz-Sańczyk H, Sawicka B, Karny A, et al. Suspected malignant thyroid nodules in children and adolescents according to ultrasound elastography and ultrasound-based risk stratification systems—experience from one center. *J Clin Med*. 2022;11:1768.
 19. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid*. 2015;25:3-14.
 20. Srivatsa S, Al-Hadidi A, Stanek J, et al. Assessing the diagnostic accuracy of TI-RADS in pediatric thyroid nodules: a multiinstitutional review. *J Pediatr Surg*. 2025;60:161924.
 21. Lee JY, Shin JH, Han B-K, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: imaging and cytologic findings. *Thyroid*. 2007;17:567-573.
 22. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2023;33:1039-1044.
 23. Baloch ZW, LiVolsi VA. Post fine-needle aspiration histologic alterations of thyroid revisited. *Am J Clin Pathol*. 1999;112:311-316.
 24. Stack Jr BC, Twining C, Rastatter J, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinology (AACE) and the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section (AHNS-ES) on pediatric benign and malignant thyroid surgery. *Head Neck*. 2021;43:1027-1042.
 25. Dionigi G, Kraimps J-L, Schmid KW, et al. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399:165-184.
 26. Sugino K, Ito K, Nagahama M, et al. Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2011;21:751-757.
 27. Buryk MA, Monaco SE, Witchel SF, et al. Preoperative cytology with molecular analysis to help guide surgery for pediatric thyroid nodules. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:1697-1700.
 28. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol*. 2012;120:342-350.
 29. Bauer AJ. Molecular genetics of thyroid cancer in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:389-403.
 30. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multicenter study. *JAMA Oncol*. 2019;5:204-212.
 31. Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, et al. Risk stratification of pediatric patients with differentiated thyroid cancer: is total thyroidectomy necessary for patients at any risk? *Thyroid*. 2020;30:548-556.
 32. Kıratlı PÖ, Tuncel M, Bar-Sever Z. Nuclear medicine in pediatric and adolescent tumors. *Semin Nucl Med*. 2016;46:308-323.
 33. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:773-803.
 34. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): what changed and why? *Thyroid*. 2017;27:751-756.

35. Bauer AJ. Pediatric thyroid cancer: genetics, therapeutics and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49:589-611.
36. Jain NK, Mostoufi-Moab S, Hawkes CP, et al. Extrathyroidal extension is an important predictor of regional lymph node metastasis in pediatric differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2020;30:1037-1043.
37. Jeon MJ, Kim YN, Sung T-Y, et al. Practical initial risk stratification based on lymph node metastases in pediatric and adolescent differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2018;28:193-200.
38. Luster M, Pfestroff A, Hänscheid H, Verburg FA. Radioiodine therapy. *Semin Nucl Med.* 2017;47:126-134.
39. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg.* 2010;34:1192-1202.
40. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood and adolescence-clinical course and role of radioiodine. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:176-183.
41. Brink JS, Van Heerden JA, McIver B, et al. Papillary thyroid cancer with pulmonary metastases in children: long-term prognosis. *Surgery.* 2000;128:881-887.
42. Lee JI, Chung YJ, Cho BY, Chong S, Seok JW, Park SJ. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of 131I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 2013;153:828-835.
43. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:428-435.
44. Luster M, Handkiewicz-Junak D, Grossi A, et al. Recombinant thyrotropin use in children and adolescents with differentiated thyroid cancer: a multicenter retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3948-3953.
45. Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med.* 2006;47:648-654.
46. Ledwon A, Paliczka-Cieślik E, Sygula A, et al. Only peak thyroglobulin concentration on day 1 and 3 of rhTSH-aided RAI adjuvant treatment has prognostic implications in differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med.* 2021;35:1214-1222.
47. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid.* 2003;13:265-271.
48. Jentzen W, Balschuweit D, Schmitz J, et al. The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using 124I PET/CT imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:2298-2306.
49. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med.* 2005;46:261-266.
50. Verburg FA, Hänscheid H, Biko J, et al. Dosimetry-guided high-activity 131I therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:896-903.
51. Lee SL. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8:1277-1287.
52. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J.* 2002;78:92-93.
53. Smith MB, Xue H, Takahashi H, Cangir A, Andrassy RJ. Iodine 131 thyroid ablation in female children and adolescents: long-term risk of infertility and birth defects. *Ann Surg Oncol.* 1994;1:128-131.
54. Sawka AM, Lea J, Alshehri B, et al. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:610-617.
55. Rubino C, De Vathaire F, Dottorini M, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer.* 2003;89:1638-1644.
56. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:504-515.
57. Hurley JR. Historical note: TSH suppression for thyroid cancer. *Thyroid.* 2011;21:1175-1176.
58. Verburg FA, Luster M, Cupini C, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid.* 2013;23:1211-1225.
59. Çetin SK, Aycan Z, Şıklar Z, et al. Clinical characteristics, risk stratifications, and long-term follow-up of childhood differentiated thyroid cancer: a single-center experience. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2025;30:86-94.
60. Zanella AB, Scheffel RS, Nava CF, et al. Dynamic risk stratification in the follow-up of children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2018;28:1285-1292.
61. Sung TY, Jeon MJ, Lee YH, et al. Initial and dynamic risk stratification of pediatric patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:793-800.
62. Pawelczak M, David R, Franklin B, Kessler M, Lam L, Shah B. Outcomes of children and adolescents with well-differentiated thyroid carcinoma and pulmonary metastases following 131I treatment: a systematic review. *Thyroid.* 2010;20:1095-1101.
63. Biko J, Reiners C, Kreissl MC, Verburg FA, Demidchik Y, Drozd V. Favourable course of disease after incomplete remission on 131I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:651-655.
64. Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2012;22:778-783.

65. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019;29:461-470.
66. Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, Takahashi H, Amit M. Radioiodine-refractory thyroid cancer: molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies. *Cancers (Basel)*. 2019;11:1382.
67. Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, et al. Response to lenvatinib in children with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2018;28:1450-1454.
68. Waguespack SG, Sherman SI, Williams MD, Clayman GL, Herzog CE. The successful use of sorafenib to treat pediatric papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19:407-412.
69. Lee YA, Lee H, Im SW, et al. NTRK and RET fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake. *J Clin Invest*. 2021;131:e144847.
70. Waguespack SG, Tewari SO, Busaidy NL, Zafereo ME. Larotrectinib before initial radioactive iodine therapy in pediatric TRK fusion-positive papillary thyroid carcinoma: time to reconsider the treatment paradigm for distantly metastatic disease? *JCO Precis Oncol*. 2022;6:e2100467.



Pediyatrik Yaş Grubunda Nadir Görülen Kanseri Tiplerinde PET/BT'nin Yeri

The Role of PET/CT in the Evaluation of Rare Pediatric Malignancies

● Aylin Pala, ● Bilge Volkan Salancı

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

Öz

Pediyatrik kanserler, tüm kanser tanılarının %1'inden daha azını oluşturan nadir ve heterojen bir gruptur. Bu kanserler içerisinde de yıllık insidansı 2/1.000.000'dan daha az olan "çok nadir kanserler" olarak sınıflandırılan bir alt grup bulunmaktadır. Bu kanserlerin tanı ve tedavisi sınırlı klinik veri ve klinik çalışmaların zorluğu nedeniyle güçlükler içermektedir. Görüntüleme yöntemleri tanı, evreleme, tedavi planlama ve yanıt değerlendirmede kritik rol üstlenmektedir. Ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme ilk basamakta tercih edilen görüntüleme yöntemleri olmakla birlikte, son yıllarda F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (PET/BT) metabolik aktivite ve tümör biyolojisini değerlendirmedeki katkılarıyla öne çıkmaktadır. FDG PET/BT; evreleme, yeniden evreleme, canlı tümör dokusunun nekroz/fibrozisten ayrımı, erken tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve cerrahi kararların verilmesinde önemli katkılar sağlamaktadır. Ayrıca F-18 DOPA, Ga-68 DOTATATE gibi yeni radyofarmasötikler, belirli tümör alt tiplerinde tümör biyolojisine göre çeşitli tümörlerde kullanılabilir. PET/BT'nin; lenf nodu ve uzak metastazların gösterilmesi, maksimum standart tutulum değeri, metabolik tümör hacmi ve toplam lezyon glikolizi gibi semikantitatif parametrelerle prognostik öngörü sağlanması ve multimodal tedavi stratejilerinin yönlendirilmesinde yararlı olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte küçük pulmoner nodüllerde duyarlılığın sınırlı olması, çocukluk çağında fizyolojik tutulumların yanlış pozitifliklere yol açabilmesi ve sedasyon gerekliliği önemli kısıtlılıklar arasında yer almaktadır. Bu derlemede nazofarenks karsinomu,

Abstract

Pediatric cancers constitute a rare and heterogeneous group, representing less than 1% of all oncologic diagnoses. Within this classification, a subset is designated as 'very rare cancers', characterized by an annual incidence of fewer than 2 cases per million individuals. The diagnosis and management of these malignancies are particularly complex, owing to the paucity of clinical data and the inherent difficulties associated with conducting large-scale clinical trials. Imaging modalities are integral to the diagnostic process, staging, therapeutic planning, and response evaluation. While ultrasonography and magnetic resonance imaging remain the preferred first-line imaging techniques, F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) has gained increasing recognition due to its ability to evaluate metabolic activity and tumor biology. FDG PET/CT provides valuable insights into tumor staging, restaging, differentiation of viable tumor tissue from necrosis or fibrosis, assessment of early treatment response, and surgical planning. Additionally, emerging radiopharmaceuticals, such as F-18 DOPA and Ga-68 DOTATATE, are being used for specific tumor subtypes based on their biological characteristics. PET/CT has demonstrated efficacy in detecting nodal and distant metastases, as well as in providing prognostic information through semiquantitative parameters such as maximum standardized uptake value, metabolic tumor volume and total lesion glycolysis thereby informing multimodal therapeutic strategies. Nevertheless, limitations include diminished sensitivity for small pulmonary nodules, potential false positives due to physiological tracer uptake in pediatric populations, and the frequent requirement

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Bilge Volkan Salancı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: bilgev@hacettepe.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1488-6012

Geliş Tarihi/Received: 15.09.2025 Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2025 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 19.11.2025

Cite this article as/Atıf: Pala A, Volkan Salancı B. The role of PET/CT in the evaluation of rare pediatric malignancies. Nucl Med Semin. 2025;11:204-214



Copyright© 2025 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright© 2025 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society.
This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

primer hepatik tümörler, gastrointestinal kanserler, pankreatoblastom, konjenital hiperinsülinizm, rabdoid tümör, melanom ve adrenokortikal karsinomda PET/BT'nin kullanım alanları güncel literatür bilgisi ve olgu örnekleri eşliğinde ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik, nadir hastalıklar, neoplazmlar, PET, tanısal görüntüleme

for sedation. This review discusses the role of PET/CT in the management of nasopharyngeal carcinoma, primary hepatic tumors, gastrointestinal malignancies, pancreatoblastoma, congenital hyperinsulinism, rhabdoid tumors, melanoma, and adrenocortical carcinoma, contextualized within current literature and supplemented with illustrative case studies.

Keywords: Pediatrics, rare diseases, neoplasms, PET, diagnostic imaging

Giriş

Yetişkin kanserleriyle karşılaştırıldığında, çocukluk çağı kanserleri oldukça nadir görülmektedir ve tüm kanser tanılarının %1'inden çok daha azını oluşturmaktadır. Çocukluk çağı kanserleri içerisinde de “çok nadir” olarak adlandırılan ve görülme sıklığı son derece düşük olan alt gruplar mevcuttur. Yıllık insidansı 2/1.000.000'un altında olan tümörler çok nadir pediatrik tümörler olarak tanımlanmaktadır. Bu tümörler, 0-14 yaş arası çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %11'ini oluşturmaktadır (1). Pediatrik nadir tümörlerden bazıları yalnızca çocuklarda görülür. Bazı tümörler ise yetişkinlerde yaygındır ancak pediatrik yaşta son derece nadir gözlenir.

Çok nadir tümörlerin tedavisi, hastalık hakkında mevcut verilerin yetersizliği, klinik deneyim eksikliği, teşhisin zor ve bazen gecikmiş olması nedeniyle güçlükler içermektedir. Ayrıca tedavi seçenekleri hakkında sağlam kanıtlar sınırlıdır ve klinik çalışmaların yürütülmesi güçlük arz etmektedir. Bu nedenle bu tümörlere yaklaşım ayrı bir tanım ve iş birliği gerektirmektedir. Avrupa'da EXPeRT (2) ve PARTNER (3) projeleri, ABD'de ise Çocuk Onkoloji Grubu (*Children's Oncology Group*) (4) girişimleri bu alanda önemli katkılar sunmuş, ortak kayıt sistemleri ve klinik öneriler geliştirilerek araştırmaların ve tedavi süreçlerinin güçlendirilmesi hedeflenmiştir.

Görüntüleme Yöntemleri

Pediatrik yaş grubunda nadir görülen tümörlerin tanı, evreleme ve tedavi takibinde görüntüleme yöntemleri kritik bir rol üstlenmektedir. İlk basamakta ultrasonografi (USG), iyonizan radyasyon içermemesi ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle özellikle abdominal kitlelerin taramasında tercih edilmektedir. Daha ileri karakterizasyon için manyetik rezonans (MR) görüntüleme altın standarttır. Yumuşak doku kontrastı sayesinde hem lokal yayılımı değerlendirme hem de cerrahi planlama

açısından kritik bilgiler sunar ancak çoğunlukla sedasyon gerektirdiği göz önünde bulundurulmalıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ise MR görüntülemenin kontrendike olduğu durumlarda veya akciğer metastazlarını değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Radyasyon içermesinden dolayı pediatrik hasta grubunda düşük doz protokoller önerilmektedir (5).

Son yıllarda, özellikle metabolik aktiviteyi değerlendirmedeki avantajları nedeniyle florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT öne çıkmaktadır. FDG PET/BT pediatrik nadir tümörlerde tanı, evreleme, yeniden evreleme ve tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli katkılar sağlamaktadır. Primer tümörün yanı sıra lenf nodu ve uzak metastazların gösterilmesinde konvansiyonel görüntülemeye üstünlük sağlayabilir. Ayrıca tedavi sonrasında yeniden evreleme amacıyla kullanıldığında, fonksiyonel ve anatomik görüntülerin birleşimiyle rezidüel kitlelerin canlı tümör dokusu mu olduğu yoksa nekroz/fibrozis mi içerdiğini metabolik aktiviteye göre ayırt edilmesine olanak tanımaktadır. Metabolik aktivite üzerinden yanıt değerlendirmesi yapılması, yalnızca boyuta dayalı kriterlerden daha duyarlı bir yaklaşım sunmaktadır. Bu özellik, özellikle cerrahi kararların verilmesinde ve yüksek riskli hastalarda tedavi stratejisinin yeniden şekillendirilmesinde kritik bir rol üstlenmektedir. Ayrıca tedavi yanıtını konvansiyonel ölçüm yöntemlerinden daha erken gösterebilmektedir. Bununla birlikte PET/BT'nin bazı sınırlılıkları vardır. Küçük (<5-8 mm) pulmoner nodüllerde duyarlılığı düşüktür ve bu nedenle BT ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca FDG tümöre özgül bir ajan olmadığından, enfeksiyon, enflamasyon veya travma gibi benign süreçlerde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir. Çocukluk çağında aktif kahverengi yağ dokusu, timus hiperplazisi ve büyüme plakları gibi fizyolojik tutulumlar da yanlış yorumlara neden olabilmektedir. Ek olarak, bebeklerde sedasyon veya genel anestezi ihtiyacı,

radasyon maruziyeti ve lojistik zorluklar dikkate alınması gereken diğer sınırlılıklar arasında yer almaktadır (6,7). F-18 FDG dışında F-18 DOPA, Ga-68 DOTATATE, C-11 MET, F-18 FET, F-18 FLT, F-18 FAPI ve F-18 NAF gibi PET ajanları da tümör biyolojisine göre pediatrik nadir görülen tümör alt tiplerinde kullanılabilmektedir.

Nadir Tümörler

1. Nazofarenks Kanseri

Nazofarenks kanserinin çocuklarda insidansı yaklaşık 0,1/100.000 olarak bildirilmektedir (8). İnsidansın ilk zirvesi 10-20 yaş arasındadır ve tanı anındaki ortalama yaş 15 olarak rapor edilmiştir. Genetik yatkınlık ve Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu ile ilişkili epigenetik değişiklikler nazofarenks kanserinin başlangıcında ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. MR görüntüleme primer kitlenin değerlendirilmesine ve sık görülen servikal bölgesel lenf nodu tutulumunun saptanmasına olanak tanımaktadır. FDG PET/BT; tanı, evreleme, tedavi sonrası yanıtın değerlendirilmesi, radyoterapi öncesi rezidüel hastalık saptanması ve yeniden evreleme aşamalarında önemli katkılar sağlamaktadır (8). Çocuklarda nazofarenks kanserinde evreleme amacıyla FDG PET/BT ile MR görüntüleme ve BT kıyaslandığında, tanı anında FDG PET/BT'nin tümör yayılımını ve bölgesel lenfadenopatileri MR görüntülemeye kıyasla olduğundan daha az gösterebileceğini, ancak metastazların saptanmasına ve belirsiz bulguların netleştirilmesine yardımcı olduğunu ortaya çıkarmıştır (9). Çalışmalarda, FDG PET/BT'den elde edilen maksimum standart tutulum değeri (SUV_{maks}), metabolik tümör hacmi (MTV) ve total lezyon glikolizi (TLG) gibi semikantitatif parametrelerin yüksek olmasının kötü prognostik olduğu; daha düşük olaysız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili bulunduğu gösterilmiştir (10,11). Ayrıca, tedavi süresince SUV değerinde gözlenen azalmanın prognostik önem taşıdığı ve kemoterapi sonrası radyoterapi planlanmasında tümörün daha iyi sınırlandırılmasına katkı sağlayabileceği ortaya konmuştur (Şekil 1) (12).

2. Primer Hepatik Tümörler

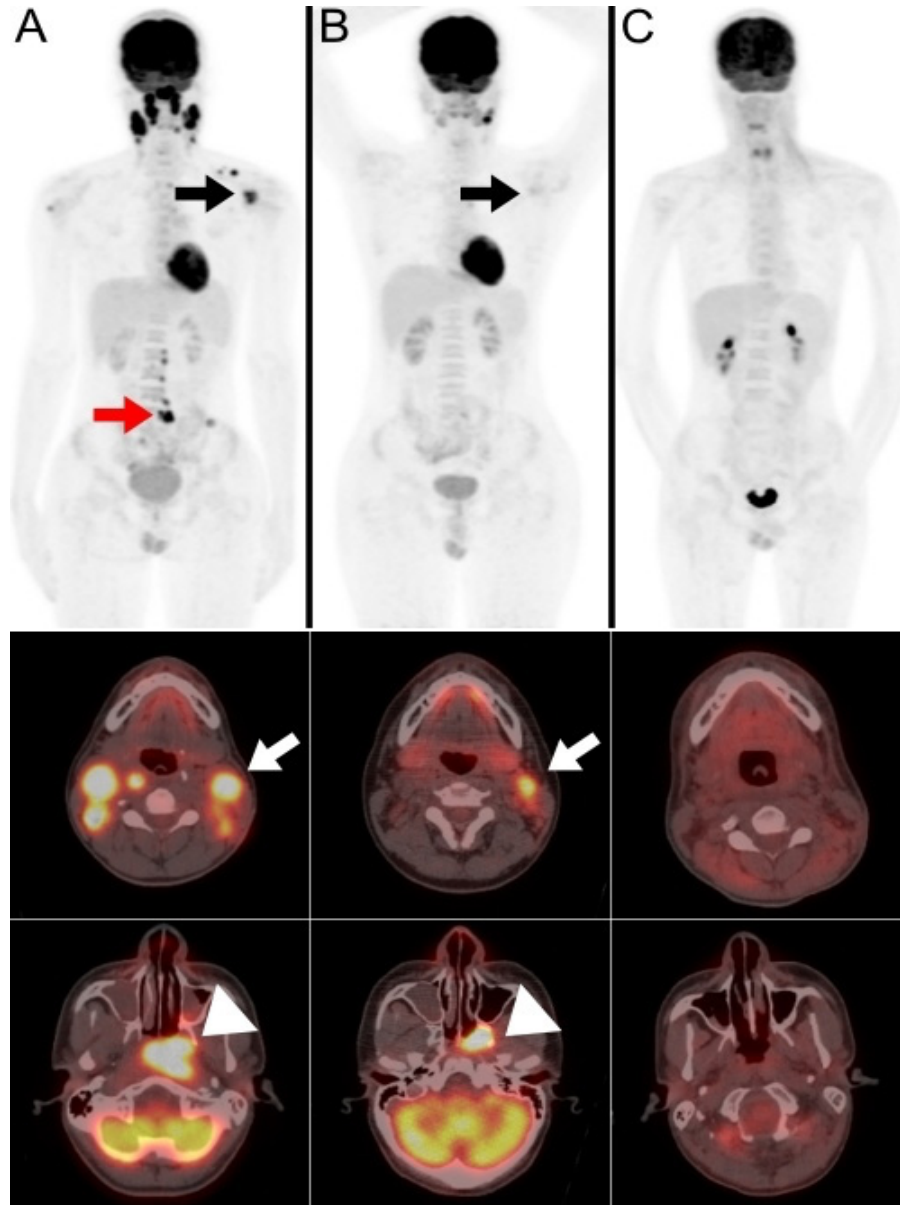
Karaciğer tümörleri, pediatrik yaş grubunda tüm solid tümörlerin yaklaşık %1-4'ünü oluşturmaktadır ve olguların yaklaşık %60'ı malign karakterdedir (13).

Hepatoblastom, embriyonal karaciğer dokusundan köken alan ve pediatrik yaş grubunda en sık görülen primer malign karaciğer neoplazmidir. İnsidansı çocuklarda yılda yaklaşık 1,3/1.000.000 olarak bildirilmiştir.

Hastalar genellikle karın şişliği veya abdominal kitle ile başvurur. Serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyinde artış karakteristik bir bulgu olup, olguların yaklaşık %90'ında saptanmaktadır. Hastaların yaklaşık %20'sinde tanı anında ileri evre hastalık vardır. Bu olguların bir kısmında akciğerlerde sekonder lezyonlar izlenmektedir. Beyin ve kemik metastazları ise daha nadir olup çoğunlukla hastalık nüksü sırasında ortaya çıkmaktadır. İzlem döneminde AFP düzeylerinde yükselme, hastalık nüksünün göstergesi olarak kabul edilmekte ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (14,15). Hepatoblastomanın ilk tanısında temel görüntüleme yöntemleri kontrastlı BT ve MR görüntüleme olup, FDG PET/BT kemoterapi ve cerrahi tedavi sonrası yeniden evreleme ve takipte tamamlayıcı rol üstlenmektedir. Ayrıca AFP düzeyleri negatif olan hastalarda erken rekürrens ve metastatik hastalığın saptanmasında, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (Şekil 2A) (16).

Çocukluk çağında ikinci en sık görülen malign karaciğer tümörü olan hepatoselüler karsinom (HCC), pediatrik hepatik malignitelerin yaklaşık %35'ini oluşturmaktadır. HCC histolojik olarak klasik ve fibrolameller tip (FL) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. FL-HCC, klasik HCC'den farklı biyolojik özellikler gösteren nadir bir varyant olup, çocuklarda ve adolesanlarda yaygın olarak gözlenmektedir (17). Görüntülemede USG, BT ve MR görüntüleme ilk basamak yöntemler olup, primer tanısal yaklaşımda PET/BT'nin rolü sınırlıdır. FDG PET/BT'nin özellikle lenf nodu metastazlarının ve ekstrahepatik yayılımının (akciğer, periton, adrenal bezler) saptanmasında yararlı olmaktadır. Pediatrik yaş grubunda FL-HCC genellikle AFP düzeylerinde anlamlı yükselme göstermediğinden, biyokimyasal belirteçlerin sınırlı olduğu olgularda PET/BT'nin ek katkı sunabileceği vurgulanmaktadır (18). Dolayısıyla, FDG PET/BT'nin HCC ve FL-HCC'de temel kullanım alanı; hastalığın evrelendirilmesi, rekürrens takibi ve metastatik yayılımın ortaya konmasıdır (Şekil 2B) (18).

Karaciğerin undiferansiye sarkomu, çocukluk çağında en sık görülen üçüncü hepatik malignitedir. Hepatoblastom ve HCC'den farklı olarak, hızlı büyüme eğilimi gösteren bu tümörde AFP düzeyleri genellikle normaldir. Karakteristik bulgusu, miksoid stromanın yüksek su içeriğine bağlı olarak USG'de çoğunlukla solid, BT ve MR görüntülemede ise kistik görünüm sergilemesidir. Metastazlar en sık olarak akciğer, plevra ve peritonu tutmaktadır (15).



Şekil 1. Boğaz ağrısı yakınması ile başvuran 15 yaşında erkek hastada USG'de servikal zincirde multipl lenf nodu saptanması üzerinde biyopsi kılavuzluğu amacıyla yapılan FDG PET/BT'de (A) nazofarenks solunda hipermetabolik kitle (SUV_{maks}^* : 21) (beyaz ok başı), servikal, sol supraklavikular (beyaz ok) ve abdominopelvik lenf nodlarında (kırmızı ok) ve kemiklerde (siyah ok) çok sayıda odakta yüksek FDG tutulumu izlendi. Kemiklerdeki FDG odaklarında BT korelasyonunda belirgin lezyon saptanmadı. Sol supraklavikular lenf nodu biyopsisinde metastatik karsinom saptanarak nazofarenks karsinomu lehine yorumlandı. MR görüntülemeye nazofarenks kitlesi ve boyundaki lenf nodları doğrulandı, plazma EBV DNA düzeyi 149.875 kopya/mL bulundu. Dört kür kemoterapi (dosetaksel, sisplatin, fluorourasil) sonrası tedavi yanıt değerlendirme amacı ile yapılan FDG PET/BT'de (B) primer tümör (beyaz ok başı) ile bazı kemik metastazlarında (siyah ok) ve servikal lenf nodlarındaki (beyaz ok) FDG tutulumunun intensitesinin azalmakla birlikte devam ettiği, çoğu odakta FDG tutulumunun kaybolduğu görüldü. EBV DNA düzeyi bu tetkik sırasında 8.870 kopya/mL olarak ölçüldü. Oligometastatik hastalık olarak kabul edilen hastaya idame kemoterapi (sisplatin) eşliğinde rezidü alanlara radyoterapi uygulandı. FDG PET/BT bu aşamada rezidü hastalığı göstermesi açısından yol gösterici oldu ve tedavi yönetimini belirledi ancak takipte progresyon gelişti. Patolojide güçlü PD-L1 ekspresyonu varlığı üzerine Nivolumab başlandı. Altı kür sonrası tekrarlanan FDG PET/BT'de (C) tam metabolik yanıt elde edildi. Eş zamanlı EBV DNA 125 kopya/mL olarak ölçüldü. Hasta halen Nivolumab idame tedavisi altında remisyonunu sürdürmektedir

USG: Ultrasonografi, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, SUV_{maks}^* : Maksimum standart tutulum değeri, MR: Manyetik rezonans, FDG: Florodeoksiglukoz

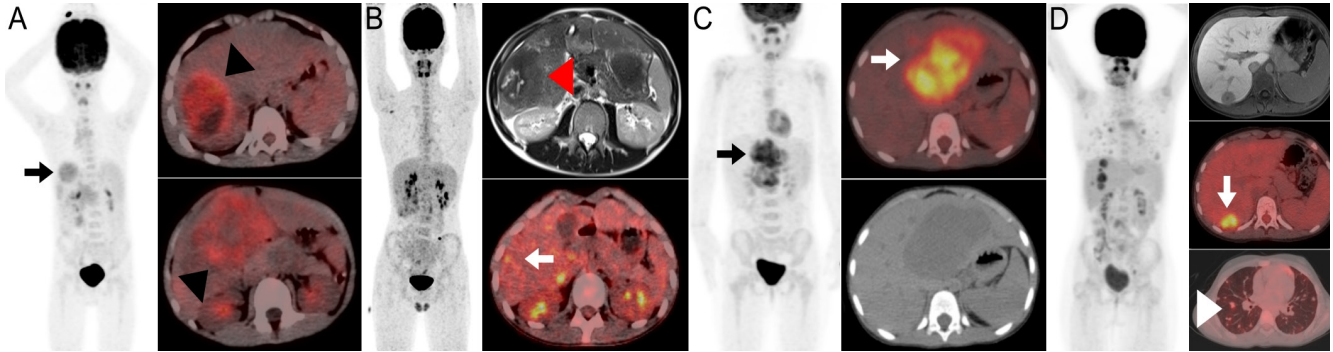
FDG PET/BT'nin, postoperatif kemoterapi sürecinde yararlı bir yöntem olabileceği öne sürülmüş olmakla birlikte, bu kullanım alanı literatürde henüz kesinlik kazanmamıştır. FDG tutulumu genellikle solid komponentin periferinde izlenmektedir (Şekil 2C) (19,20).

Karaciğerin epitelioid hemanjiyoendotelyoması (EHE), pediatrik yaş grubunda nadir görülen ve orta derecede malign potansiyele sahip vasküler bir tümördür. Periferik yerleşimli birbirleriyle birleşme eğilimde olan hepatik kitleler ve buna eşlik eden kapsüler retraksiyon, tanıyı destekleyen tipik görüntüleme bulguları olarak karşımıza çıkmaktadır (21). Kontrastlı BT ve MR görüntülemeye tariflenen "hedef belirtisi", portal venöz fazda santral fibromiksoid stromanın kontrast tutmaması ve periferik proliferatif tümör hücrelerinin belirgin kontrastlanması ile oluşmaktadır (22). FDG tutulumunun orta ila yoğun düzeyde izlendiği, ayrıca lenf nodu ve ekstrahepatik hastalık alanlarında da saptandığı raporlanmıştır (23). Bir çalışmada hepatik EHE'lerin üçte ikisinde artmış FDG tutulumu izlenirken, üçte birinde karaciğer dokusuna benzer düzeyde tutulum saptanmıştır. Hastalık çoklu

pulmoner nodüller şeklinde ortaya çıktığında, artmış FDG tutulumunun daha yüksek dereceli malignite ile ilişkili olabileceği ve bu nedenle FDG tutulumunun cerrahi rezeksiyon için hedef lezyonların seçilmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (24). FDG PET/BT tanısında BT veya MR görüntülemeye kıyasla daha doğru evreleme yapılmasına ve aynı zamanda takip sürecinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesine de imkan tanımaktadır (Şekil 2D) (23).

3. Gastrointestinal Kanserler

Pediatrik özofagus kanseri olgularının büyük kısmını adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom oluşturmaktadır. Kostik madde alımı, özofagus atrezisi onarımı öyküsü, gastroözofageal reflü ve Barrett özofagus bu yaş grubunda risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (25). FDG PET/BT, bu hastalarda nodal hastalığın değerlendirilmesinde yararlı bir yöntemdir ancak bölgesel lenf nodlarındaki tutulumun sıklıkla primer tümörün yüksek tutulumuyla maskelenebileceği ve bu durumun yanlış negatif yorumlara yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca FDG PET/BT uzak metastazların



Şekil 2. (A) Yedi yaşında erkek hasta sağ üst kadranda ağrısı, karın şişliği ve kilo kaybı ile başvurdu. BT ve MR görüntülemesinde karaciğerin her iki lobunda heterojen, lobüle kontürlü, sınırları belirsiz kitleler izlendi. Biyopsi epiteliyal tip hepatoblastom olarak raporlandı. FDG PET/BT'de karaciğerde çok sayıda iç içe geçmiş, lobüle kontürlü ve kalsifikasyon alanları içeren hipodens lezyonların (siyah ok, siyah ok başı) çeperlerinde belirgin heterojen FDG tutulumu ($SUV_{maks} : 2,5$) saptandı. Kemoterapi sonrası hastaya karaciğer nakli uygulandı. (B) On beş yaşında erkek hasta, sağ üst kadranda ağrısı ve ele gelen sertlik şikayeti ile başvurdu. MR görüntülemesinde karaciğer segment 5-6'da düzensiz sınırlı, santralinde kistik-nekrotik alanlar içeren, heterojen kontrastlanan malign karakterde kitle izlendi (kırmızı ok başı). FDG PET/BT'de karaciğer zemin aktivitenin minimal üzerinde, heterojen paternde FDG tutulumu ($SUV_{maks} : 4$) saptandı (beyaz ok). Biyopsi sonucu fibrolamellar tip hepatoselüler karsinom olarak raporlanan olguya kemoterapi sonrası segmentektomi uygulandı. (C) Beş yaşında kız hasta karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. USG ve MRG'de karaciğer sol lobunu dolduran, kubbeye ve sağ loba uzanan heterojen dev solid kitle saptandı. FDG PET/BT'de kitlede heterojen paternde artmış FDG tutulumu ($SUV_{maks} : 7,3$) izlendi (beyaz ok, siyah ok). Biyopsi sonucu karaciğerin undiferansiye embriyonel sarkoma olarak raporlandı. Kemoterapiyi takiben cerrahi rezeksiyon yapılan hasta remisyonunda takip edilmektedir. (D) 12 yaşında kız hasta, nolenfatik malformasyon nedeniyle takipli iken yapılan USG'de karaciğerde hipoekoik solid lezyon saptandı. MR görüntülemesinde karaciğerde hedef işareti tarzında kontrastlanan çok sayıda solid nodüler lezyon izlendi. Karaciğer biyopsisi sonucu epitelioid hemanjiyoendotelyoma olarak raporlandı. FDG PET/BT'de karaciğerde multipl hipodens lezyonda ($SUV_{maks} : 6,3$) (beyaz ok) ve bilateral akciğer parankimal nodüllerinde ($SUV_{maks} : 5,2$) (beyaz ok başı) artmış FDG tutulumu saptandı

USG: Ultrasonografi, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, SUV_{maks} : Maksimum standart tutulum değeri, MR: Manyetik rezonans, FDG: Florodeoksiglukoz

saptanmasında, neoadjuvan tedavi yanıtı ile prognozun değerlendirilmesinde ve radyoterapi planlamasında kullanılmaktadır (Şekil 3A) (26).

Mide adenokarsinom pediatrik yaş grubunda son derece nadir olup, tüm olguların yalnızca %0,1'ini oluşturur. Çocuk ve adolesanlarda görülen adenokarsinomlar genellikle ileri evrede tanı almakta olup, olguların yaklaşık yarısında taşlı yüzük hücreli histoloji saptanmaktadır (27).

Kolorektal karsinomun insidansı çocuklarda yılda yaklaşık 1-2/1.000.000 olarak bildirilmektedir (28). Patolojide müsinöz histolojik alt tip baskındır ve olguların %40'ından fazlası taşlı yüzük hücreli karsinom veya kötü diferansiye tümörlerdir.

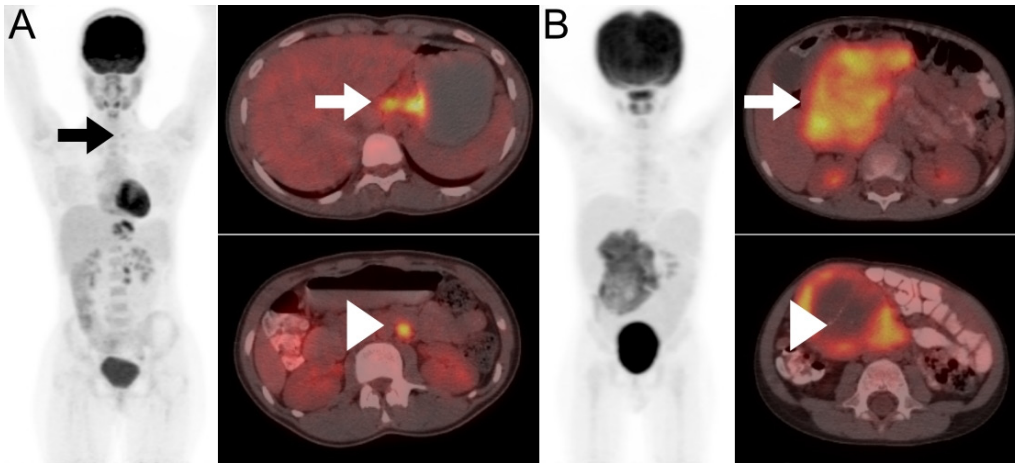
FDG PET/BT mide ve kolorektal karsinomlarda lenf nodu ve peritoneal metastazların saptanmasında, uzak metastaz değerlendirmesi, tedavi yanıtı ve prognozun belirlenmesi ile tümör belirteçlerinde yükselme saptanan olgularda ve nüks hastalıkta radikal tedavi planlanan hastalarda yeniden evreleme amacıyla kullanılmaktadır (26,29).

Pankreatoblastom, çocuklarda en sık görülen pankreas tümörü olup, tüm olguların yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Çoğunlukla 10 yaş altındaki çocuklarda görülmektedir ve ortalama tanı yaşı 5 olarak raporlanmıştır (30). Pankreatoblastom yüksek FDG tutulumu gösteren

bir tümör olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle FDG PET/BT pankreatoblastomun tanısında, metastatik yayılımın gösterilmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve rekürrens takibinde kullanılabilir. Ayrıca FDG PET/BT cerrahi öncesi rezektabiliteyi ve yayılım derecesini değerlendirmede kritik rol oynamaktadır (Şekil 3B) (31,32,33).

4. Konjenital Hiperinsülinizm

Konjenital hiperinsülinizm, pankreas β -hücrelerinden kaynaklanan uygunsuz insülin salınımı ile karakterizedir. Yaklaşık 1/50.000 canlı doğumda görülür ve infantil persistan hipogliseminin en sık nedenidir. Hiperinsülinizmin histopatolojik incelemesinde, klinik olarak ayırt edilemeyen ancak moleküler altyapıları ve tedavi yaklaşımları açısından farklılık gösteren iki tipik form tanımlanmaktadır: Odaksal veya difüz form. Odaksal form tüm olguların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır olup, patolojik pankreatik β -hücreleri genellikle 2,5-7,5 mm çapında odaksal bir adenomda toplanır. Bu form parsiyel pankreatektomi ile tedavi edilebilir. Difüz formda, pankreasın tamamında anormal insülin sekresyonu görülür ve yaygın β -hücrelerinde büyümüş, düzensiz nükleuslar dikkat çeker. Bu form medikal tedavi ile yönetilmekte olup, cerrahi yalnızca medikal tedavinin başarısız olduğu durumlarda gereklidir. Konjenital



Şekil 3. (A) On dört yaşında kız hasta, 2 aydır katılarla başlayıp sıvılara ilerleyen giderek artan yutma zorluğu ile başvurdu. Endoskopide distal özofagusta lümeni kaplayan karnabakar görünümünde lezyon izlendi. Biyopsi sonucu adenokarsinom olarak raporlandı. FDG PET/BT'de özofagus alt uçta primer malign kitle (SUV_{maks} : 7,4) (beyaz ok), abdominal lenf nodlarında (SUV_{maks} : 6) (beyaz ok başı) ve sol supraklaviküler lenf nodunda (SUV_{maks} : 2,5) (siyah ok) metastatik tutulum saptandı. Kemoterapi ve radyoterapi sonrası hasta remisyon halinde izlenmektedir. (B) Dört yaşında erkek hasta, karında büyüme şikayeti ile başvurdu. BT ve MR görüntülemesinde pankreas başından köken aldığı düşünülen dev kitle saptandı. Biyopsi sonucu pankreatoblastom ile uyumlu bulundu. FDG PET/BT'de kitlenin yer yer nekrotik-ametabolik alanlar içerdiği (beyaz ok başı) ve artmış FDG tutulumu gösterdiği (SUV_{maks} : 5,9) (beyaz ok) izlendi. Hastaya kemoterapi ve hedefe yönelik ajan tedavisi uygulandı

PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, SUV_{maks} : Maksimum standart tutulum değeri, MR: Manyetik rezonans, FDG: Florodeoksiglukoz

hiperinsülinizmin görüntülenmesinde F-18-DOPA PET/ BT kullanımının iyi tanımlanmış noninvaziv bir yöntem olduğu, bu sayede odaksal ile difüz formların %89 duyarlılık ve %98 özgüllük ile ayırt edilebildiği bilinmektedir (34,35). F-18-DOPA PET/BT'de pankreas sağ (baş), orta (istmus-gövde) ve sol (gövde-kuyruk) olmak üzere üç bölgeye ayrılarak her bölgenin SUV_{maks} değerinin pankreasın ortalama SUV_{maks} değerine oranı hesaplanmakta (SUV_r) olup; bu yöntemin kullanıldığı bir çalışmada, odaksal form pankreasın sınırlı bir bölgesinde belirgin artış ile $SUV_r > 1,2$ olarak tanımlanmıştır (36). Diğer bir çalışmada, pankreasın etkilenen bölgesindeki SUV_{maks} değerinin normal görünümü pankreasın en yüksek SUV_{maks} değerine oranının $\geq 1,5$ olarak bulunması, odaksal formu destekleyen bulgu olarak rapor edilmiştir (37). Pankreasta odaksal F-18-DOPA tutulumu saptandığında, kontrastlı BT ile vasküler harita oluşturularak sınırlı rezeksiyona cerrahi kılavuzluk sağlanmaktadır (Şekil 4) (38).

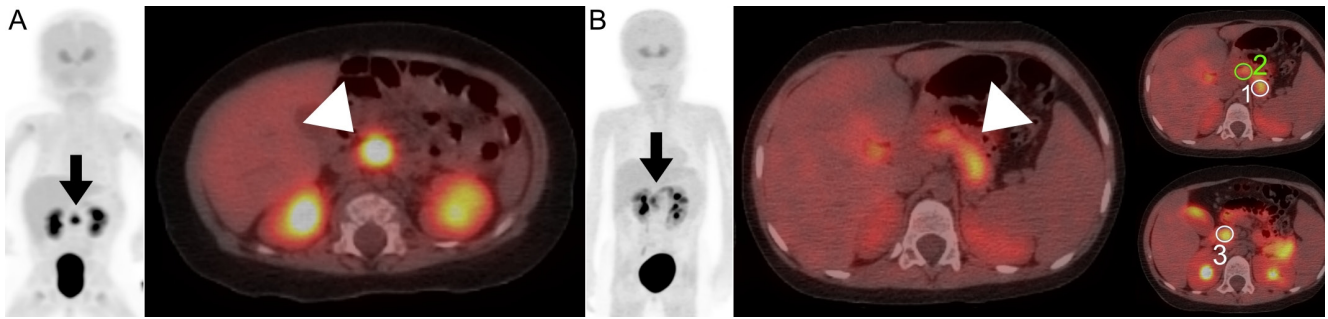
5. Rabdoid Tümörler

Malign rabdoid tümörler (MRT), nadir görülen ve son derece agresif malignitelerdir. Çoğunlukla 3 yaşın altındaki bebeklerde ve küçük çocuklarda görülmekte olup, tanı anındaki medyan yaş 10-33 ay aralığındadır. Gerçek insidans bilinmemekle birlikte, Avrupa verilerine göre yılda 0,1-0,5/1.000.000 çocuk oranında görüldüğü tahmin edilmektedir. En sık görüldüğü bölge merkezi

sinir sistemi olup (%65), bunu böbrekler (%10) ve diğer çeşitli yumuşak dokular (%25) izler (örneğin; baş-boyun, karaciğer, toraks, retroperiton, pelvis, kalp) (39). Bu tümörler FDG PET/BT'de genellikle yüksek metabolik aktivite göstermektedir. Literatürde bildirilen olgularda SUV_{maks} değerleri 4-14 arasında değişmektedir. FDG PET/ BT; primer tümörün ve metastatik odakların (lenf nodu, karaciğer, akciğer, kemik) gösterilmesinde, kemoterapiye yanıt ve progresyonun değerlendirilmesinde, rezidüel ya da nüks hastalığın ayırıcı tanısında, prognoz tayininde ve klinik semptomlarla korelasyonunda yararlı bulunmuştur. Ekstrarenal MRT olgularında yüksek SUV_{maks} , MTV ve TLG'nin ileri evre hastalıkla güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 5) (40,41,42,43,44).

6. Malign Melanom

Çocuklarda, özellikle 14 yaş ve altında malign melanom tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır olup insidansı 1,6/1.000.000 olarak bildirilmektedir. Buna karşılık, 15-19 yaş arası adolesanlarda insidans 8,2/1.000.000'a yükselmekte ve tüm malignitelerin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Pediatrik malign melanom erişkinlere kıyasla, çocukluk çağı olguları ise adolesanlara kıyasla daha iyi prognoza sahiptir (45). Risk faktörleri arasında açık ten, renkli göz ve güneş hassasiyeti gibi fenotipik özellikler; konjenital melanositik nevüs, xeroderma pigmentosum ve immünoşüpresyon gibi



Şekil 4. (A) Bir aylık erkek hasta, doğumdan bir gün sonra hipoglisemi atağı gelişmesi üzerine diazoksit tedavisi başlanmış olup konjenital hiperinsülinizm tanısı ile değerlendirildi. DOPA PET/BT'de pankreas boyun kesiminde yoğun odaksal artmış tutulum (SUV_{maks} : 10,6) (siyah ok, beyaz ok başı) izlendi (pankreas başı SUV_{maks} : 2; kuyruk SUV_{maks} : 2,1). SUV_r yaklaşık 2,2 olarak hesaplandı. İntraoperatif USG eşliğinde subtotal pankreatektomi yapıldı. Lezyonun çıkarılmasını takiben kan şekeri akut olarak yükseldi. Patoloji incelemesinde Langerhans adacıklarında artış gösteren pankreas dokusu izlendi; insülin ve glukagon ile adacık yapıları belirginleşti. Hasta hala sandostatin tedavisi altında izlenmektedir. (B) Altı yaş 10 aylık kız hasta, postnatal ikinci günde uyku hali nedeniyle yapılan incelemede hipoglisemi saptandı. İlaç başlanmadan sık beslenme ile takip edildi. Sonrasında medikal tedaviye geçildi. DOPA PET/BT'de pankreas baş, gövde ve kuyruksa benzer yoğunlukta tutulum izlendi (siyah ok, beyaz ok başı), belirgin odaksal tutulum saptanmadı. Çizilen ilgi alanlarında pankreasın baş kesiminde SUV_{maks} : 4 (3 numara), gövde kesiminde SUV_{maks} : 3,5 (2 numara), kuyruk kesiminde SUV_{maks} : 4 (1 numara) olarak hesaplandı. Medikal tedavi ile izlemine devam edildi

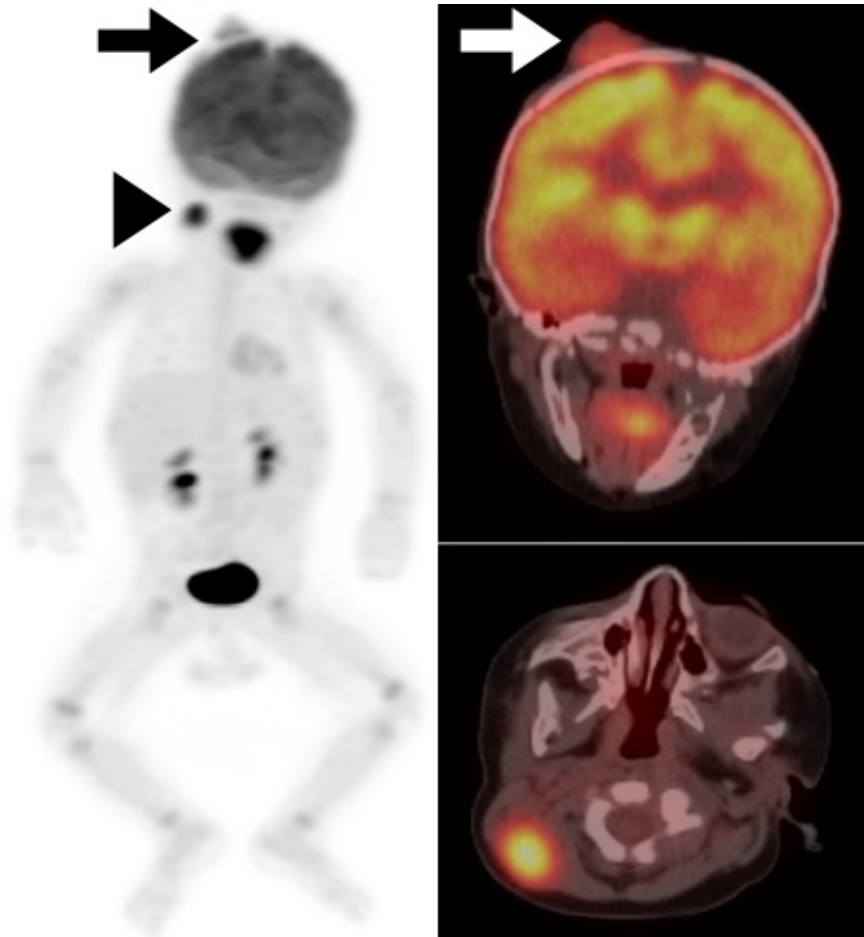
USG: Ultrasonografi, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, SUV_{maks} : Maksimum standart tutulum değeri, MR: Manyetik rezonans, FDG: Florodeoksiglukoz

nadir sendromlar; aile öyküsü, artmış nevüs sayısı, önceki kemoterapi ve kalıtsal retinoblastom gibi durumlar yer almaktadır. Pediatrik malign melanomda FDG PET/BT, erken evre olgularda sınırlı klinik yarar sağlamakla birlikte, ileri evre hastalıkta uzak metastazların saptanmasında değerli bir görüntüleme yöntemidir. Literatürde uzak metastazların saptanmasında yaklaşık %80 duyarlılık ve %87 özgüllük bildirilmiş olup, mikroskobik lenf nodu metastazlarında ise duyarlılığın oldukça düşük (%21 civarında) olduğu vurgulanmaktadır (Şekil 6) (46).

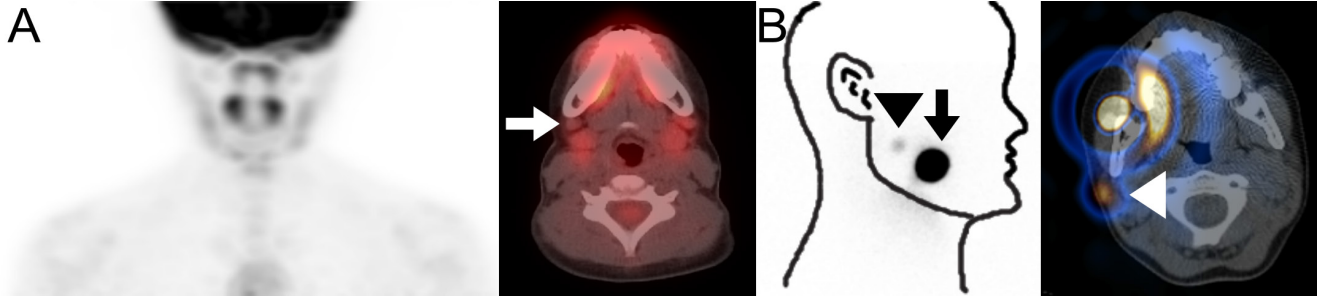
7. Adrenokortikal Karsinom

Adrenokortikal karsinom (ACC), adrenal korteksten kaynaklanan, son derece agresif seyreden nadir bir malignitedir. Yıllık insidansı pediatrik olgularda 0,2-

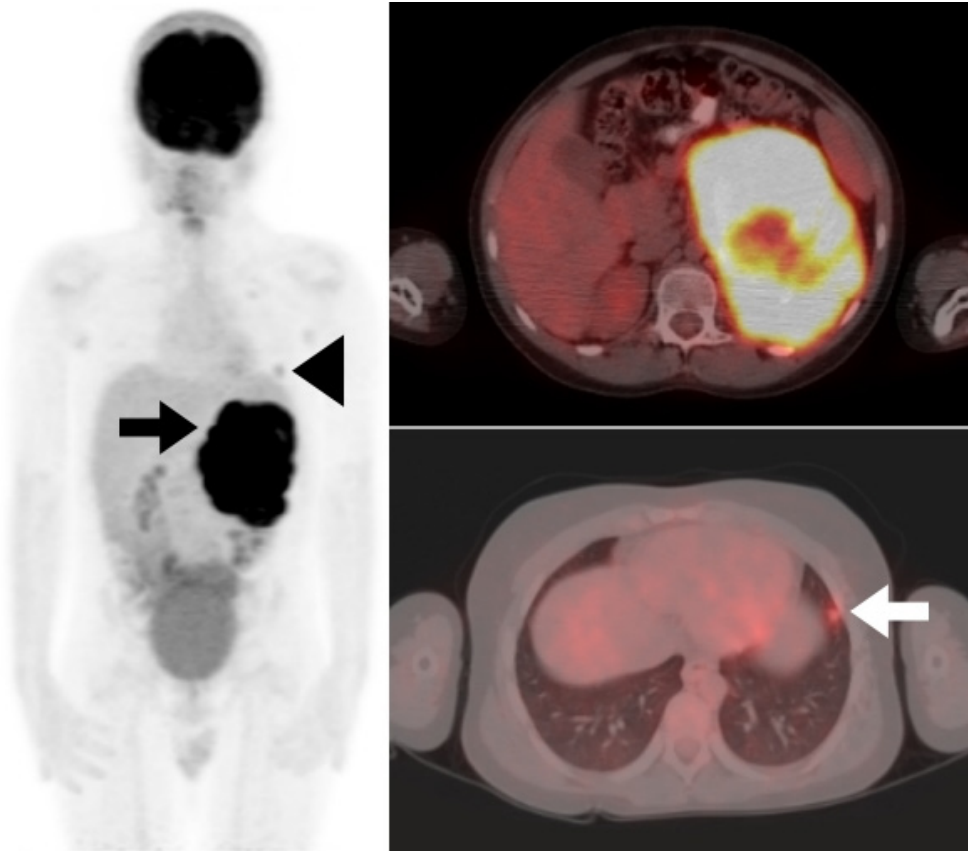
0,38/1.000.000 olgu olup, tüm kanserlerin %0,2'sini oluşturmaktadır. Olguların %80-90'ında fonksiyonel tümörler görüldüğünden, Cushing sendromu, virilizasyon ve puberte anomalileri gibi hormonal dengesizlikler ortaya çıkmaktadır (47). ACC tipik olarak FDG PET/BT'de yüksek tutulum göstermektedir. ACC ile adenomların ayırımında FDG PET/BT'nin duyarlılığı %100, özgüllüğü %88 olarak rapor edilmiştir. Metastazlar en sık akciğer, karaciğer, lenf nodları ve kemiklerde ortaya çıkmaktadır (48). FDG PET/BT, yüksek metabolik aktiviteye sahip tümöral odakların saptanmasında duyarlı olup; özellikle uzak metastazların değerlendirilmesi, evreleme ve tedavi yanıtının belirlenmesinde değerli bir görüntüleme yöntemidir (Şekil 7) (49,50).



Şekil 5. İki aylık erkek hasta, sağ parietal bölgede şişlik nedeniyle başvurdu. Eksizyonel biyopsi sonucu malign ekstrarenal rabdoid tümör olarak raporlandı. Takipte tedavi almayan hastada operasyon bölgesinde ve sağ arka servikal bölgede yeniden şişlik gelişti. Yeniden evreleme amacıyla yapılan FDG PET/BT'de parietal bölgedeki yumuşak dokuda (SUV_{maks} : 2,3) (siyah ok, beyaz ok) ve sağ servikal seviye 5 lenf nodunda (SUV_{maks} : 4,8 (siyah ok başı) artmış FDG tutulumu saptandı
PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, SUV_{maks} : Maksimum standart tutulum değeri, FDG: Florodeoksiglukoz



Şekil 6. Sekiz yaşında kız hasta, 1,5 yıl önce çene sağ tarafında gelişen ve giderek büyüyen lezyonun eksizyonu sonrası malign melanom (Breslow: 2,8 mm) tanısı aldı. (A) FDG PET/BT'de uzak metastaz saptanmadı, bilateral servikal zincirde seviye 1B ve 2'de bazıları düşük düzeyde FDG tutan büyüğü yaklaşık 11x7 mm olarak ölçülen lenf nodları izlendi (beyaz ok). (B) Sentinel lenf nodu sintigrafisi sağ çene bölgesindeki eksizyon alanı çevresine yapılan radyoaktif madde enjeksiyonu (siyah ok) sonrası ile işaretlenen seviye 1B lenf nodu (siyah ok başı, beyaz ok başı) gama prob eşliğinde çıkarıldı ve histopatolojik inceleme sonucu malign melanom metastazı ile uyumlu bulundu
PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, FDG: Florodeoksiglukoz



Şekil 7. Dokuz yaşında erkek hasta, kilo alma, kıllanma ve akne şikayetleri ile başvurdu ve Cushingoid görünüm izlendi. USG ve MR görüntülemesinde sol adrenal lojda lobüle kontürlü, heterojen kitle saptandı. FDG PET/BT'de sol adrenal lojda kalsifikasyon içeren, santrali fotopenik-nekrotik, çevresinde yoğun FDG tutan dev kitle (SUV_{maks} : 14) (siyah ok) ve akciğerlerde bazıları FDG tutan (ok başı, beyaz ok) parankimal nodüller (SUV_{maks} : 1,7) saptandı. Sol adrenelektomi ve sol akciğer linguladan eksizyonel biyopsi yapıldı. Patoloji sonucu adrenokortikal karsinom ve akciğer metastazı ile uyumlu bulundu

PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, SUV_{maks} : Maksimum standart tutulum değeri, MR: Manyetik rezonans, FDG: Florodeoksiglukoz

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Ferrari A, Brecht IB, Gatta G, et al. Defining and listing very rare cancers of paediatric age: consensus of the Joint Action on Rare Cancers in cooperation with the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors. *Eur J Cancer*. 2019;110:120-126.
- Ferrari A, Schneider DT, Bisogno G, et al. Facing the challenges of very rare tumors of pediatric age: the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT) background, goals, and achievements. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(Suppl 4):e28993.
- Orbach D, Ferrari A, Schneider DT, et al. The European Paediatric Rare Tumours Network - European Registry (PARTNER) project for very rare tumors in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(Suppl 4):e29072.
- Pappo AS, Krailo M, Chen Z, Rodriguez-Galindo C, Reaman G. Infrequent tumor initiative of the Children's Oncology Group: initial lessons learned and their impact on future plans. *J Clin Oncol*. 2010;28:5011-5016.
- Smriti V, Baheti AD, Shah S, et al. Imaging recommendations for diagnosis, staging, and management of pediatric solid tumors. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2023;44:138-148.
- McCarville MB. PET-CT imaging in pediatric oncology. *Cancer Imaging*. 2009;9:35-43.
- Purbhoo K, Vangu MD. Normal variants and pitfalls of (18) F-FDG PET/CT imaging in pediatric oncology. *Front Nucl Med*. 2022;2:825891.
- Ben-Ami T. Nasopharyngeal carcinoma in children, current treatment approach. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2024;46:117-124.
- Cheuk DK, Sabin ND, Hossain M, et al. PET/CT for staging and follow-up of pediatric nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1097-1106.
- El-Hennawy G, ElMenawi S, Nasr Said E, et al. Predictive significance of pretreatment (18)F-FDG PET volumetric parameters on survival outcomes in pediatric patients with locally advanced undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2024;71:e30998.
- Jie Lin GX, Guixiang Liao, Baiyao Wang, Miaohong Yan, Hui Li, Yawei Yuan. Prognostic value of 18F-FDG-PET/CT in patients with nasopharyngeal carcinoma a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8: 33884-33896.
- Xie P, Yue JB, Fu Z, Feng R, Yu JM. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT before and after radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*. 2010;21:1078-1082.
- Agarwala S. Primary malignant liver tumors in children. *Indian J Pediatr*. 2012;79:793-800.
- Herzog CE, Andrassy RJ, Eftekhari F. Childhood cancers hepatoblastoma. *Oncologist*. 2000;5:445-453.
- Chung EM, Lattin GE Jr, Cube R, et al. From the archives of the AFIP, Pediatric liver masses radiologic-pathologic correlation. Part 2. Malignant tumors.pdf. *Radiographics*. 2011;31:483-507.
- C P, R K. Positron emission tomography and positron emission tomography-computerized tomography in pediatric patients. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. 2007;Surgeons 12:120-124.
- Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. *Cancer*. 2003;97:2006-2012.
- Depauw L, De Weerd G, Gys B, et al. Pediatric fibrolamellar hepatocellular carcinoma: case report and review of the literature. *Acta Chir Belg*. 2021;121:204-210.
- Thombare P, Verma M, Shah K, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of liver: Paradoxical imaging appearance. *Radiol Case Rep*. 2020;15:1095-1098.
- Lee MK, Kwon CG, Hwang KH, et al. F-18 FDG PET/CT findings in a case of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver with lung and adrenal gland metastasis in a child. *Clinical Nuclear Medicine*. 2009;p 107-108.
- Rachh S, Basu S. PET/CT in patients with liver lesions of different nature. *Clinical and Translational Imaging*. 2014;2:139-155.
- Ganeshan D, Pickhardt PJ, Morani AC, et al. Hepatic hemangioendothelioma: CT, MR, and FDG-PET-CT in 67 patients-a bi-institutional comprehensive cancer center review. *Eur Radiol*. 2020;30:2435-2442.
- Dong Y, Cekuolis A, Schreiber-Dietrich D, et al. Review on pediatric malignant focal liver lesions with imaging evaluation: part II. Diagnostics (Basel). 2023;13:3568.
- Jang JK, Thomas R, Braschi-Amirfarzan M, Jagannathan JP. A review of the spectrum of imaging manifestations of epithelioid hemangioendothelioma. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215:1290-1298.
- Medina AL, Troendle DM, Park JY, et al. Eosinophilic esophagitis, Barrett's esophagus and esophageal neoplasms in the pediatric patient: a narrative review. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:32.
- PET/CT in Oesophageal and Gastric Cancer. *Clinicians' Guides to Radionuclide Hybrid Imaging*. Springer Cham; 2016.
- Tessler RA, Dellinger M, Richards MK, et al. Pediatric gastric adenocarcinoma: a national cancer data base review. *J Pediatr Surg*. 2019;54:1029-1034.
- Sultan I, Rodriguez-Galindo C, El-Taani H, et al. Distinct features of colorectal cancer in children and adolescents: a population-based study of 159 cases. *Cancer*. 2010;116:758-765.
- PET-CT in Colorectal Cancer. *Clinicians' Guides to Radionuclide Hybrid Imaging*. Springer Cham; 2017.
- Shorter NA, Glick RD, Klimstra DS, Brennan MF, Laquaglia MP. Malignant pancreatic tumors in childhood and adolescence:

- The Memorial Sloan-Kettering experience, 1967 to present. *J Pediatr Surg.* 2002;37:887-892.
31. Bohl CE, Federico SM, Robinson GW, Bahrami A, Shulkin BL. FDG-PET CT in the evaluation of primary and secondary pancreatic malignancies. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65:e27115.
 32. Corrias G, Ragucci M, Basturk O, Saba L, Mannelli L. Pancreatoblastoma with metastatic retroperitoneal lymph node and PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2017;42:e482-e483.
 33. Takayama Y, Murayama R, Tanaka S, et al. Rare pancreatic ductal adenocarcinoma variants and other malignant epithelial tumors: a comprehensive clinical and radiologic review. *Jpn J Radiol.* 2025;43:1239-1260.
 34. Ribeiro MJ, De Lonlay P, Delzescaux T, et al. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and 18F-fluoro-L-DOPA. *J Nucl Med.* 2005;46:560-566.
 35. Treglia G, Mirk P, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Pediatr Radiol.* 2012;42:1372-1379.
 36. Ribeiro MJ, Boddaert N, Bellanne-Chantelot C, et al. The added value of [18F]fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy: a retrospective study involving 49 children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:2120-2128.
 37. Otonkoski T, Näntö-Salonen K, Seppänen M, et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes.* 2006;55:13-18.
 38. Barthlen W, Blankenstein O, Mau H, et al. Evaluation of [18F] fluoro-L-DOPA positron emission tomography-computed tomography for surgery in focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:869-875.
 39. Morgenstern DA, Gibson S, Brown T, Sebire NJ, Anderson J. Clinical and pathological features of paediatric malignant rhabdoid tumours. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54:29-34.
 40. Gou J, Ji X, Wu S, Wang H, Chen S. Characterization of malignant kidney tumors in childhood by (18)F-FDG PET/CT. *World J Urol.* 2024;43:11.
 41. Jacquet-Francillon N, Habouzit V, Besson L, Bonnefoy PB, Prevot N. Diplopia related to a pediatric cervical rhabdoid tumor in 18 F-FDG PET. *Clin Nucl Med.* 2022;47:e689-e691.
 42. Howman-Giles R, McCowage G, Kellie S, Graf N. Extrarenal malignant rhabdoid tumor in childhood application of 18F-FDG PET/CT. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34:17-21.
 43. Xiao Z, Lu W, Dong A, Wang Y. FDG PET/CT findings of malignant rhabdoid tumor arising from a renal allograft. *Clin Nucl Med.* 2023;48:635-637.
 44. Shen G, Wang R, Pan L, Kuang A. Malignant extrarenal rhabdoid tumor of the vagina on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2021;46:1020-1021.
 45. Sondak VK, Messina JL. Melanoma in pediatric and young adult patients. *Curr Oncol Rep.* 2024;26:818-825.
 46. Kaste SC. Imaging of pediatric cutaneous melanoma. *Pediatr Radiol.* 2019;49:1476-1487.
 47. Sandru F, Petca RC, Carsote M, et al. Adrenocortical carcinoma: pediatric aspects (Review). *Exp Ther Med.* 2022;23:287.
 48. Low G, Dhliwayo H, Lomas DJ. Adrenal neoplasms. *Clin Radiol.* 2012;67:988-1000.
 49. O'Neill AF, Ribeiro RC, Pinto EM, et al. Pediatric adrenocortical carcinoma: the nuts and bolts of diagnosis and treatment and avenues for future discovery. *Cancer Manag Res.* 2024;16:1141-1153.
 50. Jadvar H, Connolly LP, Fahey FH, Shulkin BL. PET and PET/CT in pediatric oncology. *Semin Nucl Med.* 2007;37:316-331.

2025 Hakem Dizini - 2025 Referee Index

Burcu Esen Akkaş
Derya Çayır
Elife Akgün
Esra Arslan
Filiz Özülker

Göksel Alçın
Hakan Demir
Halil Komek
Mehmet Tarık Tarık Tatoğlu
Muammer Urhan

Özge Vural Topuz
Savaş Karyağar
Seyhan Karaçavuş
Şule Ceylan
Tevfik Fikret Cermik