

TORAKS MALİGNİTELERİNDE RADYOTERAPİ PLANLAMADA PET KULLANIMI

USE OF PET IN RADIATION TREATMENT PLANNING FOR THORACIC MALIGNANCIES

Kezban Berberoğlu

Anadolu Sağlık Merkezi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-mail: kezbanberberoglu@hotmail.com, kezban.berberoglu@anadolusaglik.org

DOI:10.5152/tcb.2015.061

Özet

Toraksda lokalize olan kanserlerin tedavisinde radyoterapi önemli rol oynar. Küratif radyoterapinin uygun biçimde verilebilmesi için doğru tanı ve evrelendirme yapılması şarttır. Radyoterapi planlamada tümör sınırlarının doğru biçimde belirlenmesi ile coğrafik kayıpların önüne geçilebilir. Günümüzde radyoterapi planlamada Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleri kullanılarak tümör sınırları manuel olarak belirlenmektedir. Bu yöntem kullanıcılar arasında tümör volümlerinin belirlenmesinde farklılıklara yol açmaktadır. Hızla gelişen teknoloji sayesinde radyoterapi cihazlarının ve yöntemlerinin değişmesi uygun tedavinin verilebilmesinde gerçek tümör dokusunun gösterilmesinin önemini arttırmıştır. F18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografinin (F18 FDG PET/BT) akciğer kanserleri ve özefagus kanseri gibi toraksda lokalize malignitelerde doğru evreleme ve tümör yayılımı tespit etmede güvenilir bir yöntem olduğu bildirilmiştir. F18 FDG PET anatomik bilgilere ilave olarak biyolojik bilgileri de sağladığından klinisyenler arasında farklılığı anlamlı biçimde azaltmaktadır. Örneğin tümör dokusunu atelektazik alandan ayırarak ve boyutları benign nedenlerle büyümüş lenf nodlarını belirleyerek tümör volümlerini azaltmakta veya boyutları küçük ancak FDG tutulumu gösteren metastatik lenf nodlarını göstererek doğru alanın ışınlanmasına olanak sağlamaktadır. F18 FDG PET/BT ile akciğer kanserlerinde ciddi yan etkilere yol açmadan doz artırımı yapılabilir, özefagus kanserinde ise klasik yöntemlerle tespit edilemeyen lenf nodu metastazlarını ve uzak metastazları göstererek tedavinin planlanmasına katkıda bulunur. Bu yazıda toraksda lokalize kanserlerde radyoterapi planlamasının F18 FDG PET/BT ile yapılmasının katkısı değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: F18FDG PET/BT, radyoterapi planlama, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), özefagus kanseri

Abstract

Radiotherapy has a crucial role in the treatment strategy for patients with tumor localized in the thorax. Accurate diagnosis and staging of the cancer is essential for precise administration of curative intent using radiation therapy. The main objective of radiotherapy is to achieve improved local control with dose escalation to the tumor while decreasing the probability of side effects by reducing radiation exposure to healthy surrounding organs. Computed tomography (CT) is generally the primary modality for image-based treatment planning, but conventional anatomic imaging with CT has limited sensitivity in distinctly identifying the anatomic borders of the tumor. The radiation oncologists still manually contour the tumor using CT images, and this component is significantly related with inter-observer and intra-observer contouring variability. Precise and accurate localization of radiotherapy targeted to the tumor is critical for optimizing the therapeutic ratio by limiting the amount of normal tissues receiving radiation, maximizing coverage of tumor volumes, and limiting geometric miss of tumor using advanced radiotherapy techniques. A new imaging technique has therefore been sought to allow precise delineation of the cancer target to be irradiated. F18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (F18 FDG PET/CT) has been reported as a reliable method for staging and detection of tumor that is located at thorax such as lung or esophageal tumors. Because F18 FDG PET/CT provides biological information of tumor in addition to anatomical information, it significantly decreases intra-observer variability in terms of target delineation. For instance, it decreases the sizes of tumors and accurate definition of the involved lymph nodes by separating tumor tissue from atelectasis area and identifying lymph nodes, whose sizes are increased because of benign, therefore provides precise radiotherapy. The accurate delineation of the tumor using F18 FDG PET/CT allows dose escalation for lung cancer treatment while minimizing any side effects. Furthermore, it can help in treatment planning by deciding the treatment volume by detecting lymph nodes and distant metastatic area which cannot be identified by other imaging modalities for esophageal cancer. In this study, the contribution of F18 FDG PET/CT to the radiotherapy planning process for cancer located in the thorax was evaluated.

Keywords: F18 FDG PET/CT, radiotherapy planning, non-small cell lung cancer (NSCLC), small cell lung cancer (SCLC), esophageal cancer

Eksternal radyoterapi küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve özefagus kanseri gibi toraks malignitelerinde önemli rol oynar (1, 2). Küratif radyoterapide, belirlenen tümör volümlerine yani tümöre ve mikroskobik hastalık bölgelerine en yüksek doz radyasyonu verirken normal dokunun alacağı radyasyonu minimum seviyede tutmak esastır. Üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT-Intensity Modulated Radiation Therapy) (3) ve görüntü kılavuzlu radyoterapi (IGRT-Image Guided Radiation Therapy) gibi gelişmiş radyoterapi teknikleri tümöre yüksek doz radyasyon verilirken normal dokunun korunmasına olanak sağlar (4, 5). Küratif tedavinin uygun biçimde yapılabilmesi için tanının ve evrelemenin doğru yapılmış olması esastır. Hastalığın tanısının ve evrelemesinin doğru biçimde yapılması küratif radyoterapi uygulamalarının başarısını belirlemektedir. Böylece uzak metastazı olan hastalarda gereksiz lokal tedaviler yerine uygun olan sistemik tedaviler yapılmaktadır. Tümör sınırları doğru olarak belirlendiğinde tedavi planında gerçek tümör dokusu belirlenerek hastalığın nüksü veya gereksiz alanın ışınlanmasını önlenir ve çevre dokuda oluşacak yan etkiler belirgin biçimde azaltılabilir. Bu sebeple küratif radyoterapide tümör sınırlarının doğru belirlenmesi en önemli faktörlerdendir. Ayrıca erken evre akciğer olgularında cerrahiye iyi bir alternatif olan Stereotaktik Beden Radyoterapisinde (SBRT) hedef hacmin doğru olarak belirlenmesi ve bu hedef hacme yüksek doz değerlerini az fraksiyonda uygulamak oldukça önemlidir. Bu nedenle hem IMRT/VMAT (Volümetrik-modulated arc therapy) gibi hem de SBRT gibi tedavilerde hedef hacmin doğru olarak belirlenmesi hemen etrafındaki kritik organların korunması tedavinin başarısını belirler.

Radyoterapi planlanmasında hedef hacimlerin belirlenmesi farklı görüntüleme yöntemleri ile yapılmaktadır. Günümüzde tedavi planları oluşturulurken tümör sınırları belirlenmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmaktadır. Klinik uygulamada tümör konturları radyasyon onkoloğu tarafından manuel olarak çizilmekte olup yapılan çalışmalarda radyasyon onkologları arasında tümör volümlerinin belirlenmesinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir (6). Bazı tümörlerde ve lenf nodlarının belirlenmesinde anatomik görüntüleme yöntemleri yetersiz kalabilmekte olup radyasyon dozunun yükseltilmesi (dose escalation) yapıldığında bile radyasyon alanının tümör alanını kapsamadığı görülmektedir (7).

F-18 florodeoksi-glukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) ve PET/BT'nin evreleme ve tümör yayılımının tespit edilmesinde BT ile karşılaştırıldığında doğruluğunun daha yüksek olduğu bildirilmiştir (8). FDG-PET/BT, anatomik bilgi sağlayan BT ile birlikte biyolojik

bilgi veren FDG-PET yönteminin birleşmesi ile oluşmuştur. Böylece hem anatomik hem de biyolojik veriler elde edilmektedir. FDG-PET/BT, radyasyon onkologları arasındaki kullanıcı farklılıklarını belirgin biçimde azaltır, tümör ve lenf nodlarının daha doğru biçimde belirlenerek doğru evrelemeye ve radyoterapi planlanmasında Gross Target Volümün (GTV) daha doğru belirlenmesine olanak sağlar. Ayrıca yapılan çalışmalarda yalnız BT kullanılarak belirlenen nodal GTV'leri belirlemede PET/BT'nin hassaslığı ve doğruluğu arttırdığı gösterilmiştir.

Radyoterapi planlamasına FDG-PET/BT'in katkısı birçok kanser tipinde araştırılmıştır (9). Günümüzde FDG-PET/BT cihazının yaygınlaşması radyoterapi planlamasının bu yöntemle yapılabilmesine olanak sağlamaktadır (10).

FDG-PET/BT ile yapılan fonsiyonel/biyolojik görüntüleme radyoterapi planlamasını birkaç nedenle değiştirmektedir. Bu nedenlerden önemli olanları sıralayacak olursak;

1. BT ve MR'da görülmeyen lezyonların tespit edilmesi (boyutu küçük olan lenf nodu ve uzak metastazın tespiti),
2. Atelektazi gibi tümör içermeyen alanların belirlenerek tümör volümlerinin küçültülmesi,
3. Tümör içindeki biyolojik farklılıkların belirlenerek tümör içinde farklı dozların uygulanmasına olanak sağlaması,
4. Kemoradyoterapi sonrasında ve tedavi esnasında tümör kitlesini değerlendirmedeki üstünlüğü,
5. Tedavi esnasında yapılan değerlendirme ile hedef volümlerin değiştirilmesine olanak sağlayarak "cevap ayarlı radyoterapi" planlanması (11, 12).

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE (KHDAK) FDG-PET/CT İLE RADYOTERAPİ PLANLANMASI

Akcığer kanseri ölüme neden olan kanserlerin başında gelmektedir. Akcığe kanseri tanısı alan bir hastada 5 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık %14 olup hastaların yaklaşık 1/3'nde cerrahi uygulanabilmektedir (13). Erken evre akciğer kanseri hastalarında cerrahi öncelikli seçenek olup medikal veya teknik nedenlerle opere edilemeyen hastalarda radyoterapi en önemli tedavi seçeneğidir. KHDAK'de radyoterapi uygulanmasındaki gelişmeler (IMRT, IGRT, SBRT gibi teknikler) ile tümöre maksimum radyasyon dozu verilerek hastalık kontrolü sağlanabilmekte ve çevre dokuların alacağı radyasyon dozu azaltılabilmektedir. BT ile yapılan radyoterapi planlaması standart yaklaşımdır. BT ile anatomik bilgiler kullanılarak planlama yapılır. PET radyoterapi planlamasına eklendiğinde hastalığın biyolojik verileri de planlamaya dahil edilebilmektedir.

EVRELEME

KHDAK'de evreleme en kritik süreçtir çünkü tedavi stratejisi ve prognoz hastalığın evresine göre değişmektedir. FDG-PET/BT mediastinal ve uzak metastazları göstermede BT'ye oranla daha yüksek doğruluk göstermekte olup yaklaşık olarak hastaların 1/3'de tedavi planını değiştirmektedir (14). BT görüntülerinde boyutları normal olan lenf nodlarının FDG-PET/BT görüntülerinde artmış metabolik aktivite tutulumu göstermesi nedeni ile mediastinal evrelemede FDG-PET/BT'nin duyarlılığı BT'ye göre yüksektir. FDG-PET/BT metabolik aktif olan tümörü atelektazik alandan ayırabilir (15), ayrıca tümör içinde nekrotik bölgeleri belirleyerek radyoterapi hedef volümleri belirlenebilir. Bu sayede tümör içinde doz ayarlaması yapılarak maksimum radyasyon tümöre verilirken çevre dokunun alacağı radyasyon azaltılabilir. Bunun sonucunda uzun dönemde oluşacak fibrosis ve sekel oluşumu daha hafif düzeyde olacaktır (16).

KHDAK'de lenf nodu tutulumu yoksa (N0) veya sadece hiler lenf nodu tutulumu varsa (N1) hastalar opere edilebilir. Opere edilemeyen T1-2 tümörü olan ve lenf nodu metastazı olmayan (N0) hasta grubunda SBRT oldukça yüksek lokal kontrol sağlamaktadır (6-8 fraksiyonda, 80 Gray, 3-5 fraksiyonda 30-60 Gy). Bu nedenle erken evre KHDAK'de SBRT'ye aday hasta grubunun belirlenmesinde FDG-PET/BT ile yapılan mediastinal evrelemenin doğruluğunun yüksek olması kritik öneme sahiptir. Li ve ark. yaptığı çok merkezli bir çalışmada operasyon öncesi yapılan FDG-PET/BT ile 200 hasta değerlendirilmiştir (17). Bu çalışmada PET bulguları cerrahi spesimendeki histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılmıştır. PET/BT'nin mediastinal lenf nodlarının evrelendirilmesinde duyarlılığı (%83) ve negatif öngörü değeri (NPV) oldukça yüksek bulunmuştur (%91). FDG-PET/BT ile boyutları patolojik olmayan artmış FDG tutulumu gösteren lenf nodları nedeni ile radyoterapi alanı değişir. Hellwig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm evrelerde BT'nin duyarlılığı %56, FDG-PET'in duyarlılığı %83 olup BT'de lenf nodlarının boyutları artmış ise PET'in duyarlılığı %90, lenf nodlarının boyutları normal ise duyarlılık %70 olarak bulunmuştur (18). FDG-PET/BT'nin mediastinal lenf nodu metastazlarını tespit etmede yüksek negatif öngörü(NPV) değerinin olması nedeni ile (NPV>90) rutin elektif nodal ışınlama önerilmemektedir (19). FDG-PET çalışmasında mediastinal lenf nodu metastazı saptanmazsa bu hasta grubunda primer tümöre SBRT uygulanmasına karar verilebilir. Selektif lenf nodu ışınlaması yani FDG-PET aktivite tutulu-

mu gösteren lenf nodlarının ışınlaması güvenilir bir yöntem olup bu lenf nodlarında lokal kontrolü sağlamak ve hedef volümlerin küçültülmesine olanak vermektedir (16, 20). Hwangbo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FDG-PET/BT ile yapılan mediastinal evreleme yaklaşık %30 hastada yanlış pozitif değerlendirmeye neden olmuştur. Bu nedenle mediastinoskopi veya endoskopik ultrason kılavuzluğunda yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (EUS-İİAB) ile patolojik değerlendirme yapılması uygun olabilir. Skuamoz hücreli kanserde mediastinal metastazları belirlemede EUS-İİAB ile FDG-PET/BT'nin duyarlılıkları benzer iken (EUS-İİAB: %97,9, FDG-PET %96,3), adenokarsinom tanısı alan hastalarda EUS-İİAB daha yüksek duyarlılıkla tespit edilmiştir (EUS-İİAB: %94,6, FDG-PET: %77,8) (21).

Van Der Wel ve arkadaşlarının yaptığı dozimetrik çalışmada FDG-PET/BT ile yapılan planlamada N2 ve N3 KHDAK olan 21 hastada tümörün alacağı radyasyon dozu artırılarak özefagus ve akciğerlerin radyasyon maruziyeti alt seviyede tutulabilmiştir.

FDG-PET/BT KHDAK hasta grubunda definitif radyoterapi uygulanacak hastaları belirlemede en önemli yöntemdir. FDG-PET/BT uzak metastazları ve ileri bölgesel hastalığı tespit ederek hastalığın evrelemesi ve bunun sonucunda radyoterapi veya kemoradyoterapi gibi küratif amaçlı yapılan tedavilerin başarısını etkilemektedir (22). Mac Manus ve arkadaşlarının yaptığı 153 hastanın dahil edildiği prospektif çalışmada konvansiyonel evreleme ile küratif radyoterapi planlanan hastaların %30'unda tedavi planı FDG-PET/BT sonrası palyatif tedaviye dönmüştür. Çünkü hastaların %20'sinde uzak metastaz, %10'unda yaygın intratorasik hastalık tespit edilmiştir (23). PET ile evreleme, küratif tedavi planlanan hastalarda yaşam beklentisini konvansiyonel evrelemeye göre daha üstün olarak ön görür. Yaşam beklentisi kısa olan hasta grubunda yapılacak gereksiz tedavilerin önlenmesini sağlar. KHDAK hastalarda PET/BT ile yapılan evrelemenin doğruluğu daha yüksek olup onkologların doğru tedaviyi vermesine olanak sağlar. 105 KHDAK hastasının dahil edildiği prospektif bir çalışmada FDG-PET ile yapılan evreleme sonrasında hastaların %26'sında tedavi stratejisi küratifden palyatife değişmiş ve bu çalışmada tüm hasta grubunda %67 hastada tedavi planı değişmiştir (24). KHDAK olan 153 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada FDG-PET sonrası hastaların %33'de evre ve %25'de hedef volümlerin değiştiği görülmüştür (25). Tümör volümlerinin belirlenmesinde FDG-PET çalışması radyasyon onkologları arasında ve hatta aynı onkoloğun yaptığı (intraobserver) planlamada farklılıkları anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir (26).

FDG-PET'İN HEDEF VOLÜMLERİN BELİRLENMESİNE ETKİSİ

FDG-PET/BT, bir çok çalışmada gösterildiği gibi hedef volümün boyutlarında ve şeklinde belirgin değişikliklere sebep olmaktadır (15, 20, 27-33).

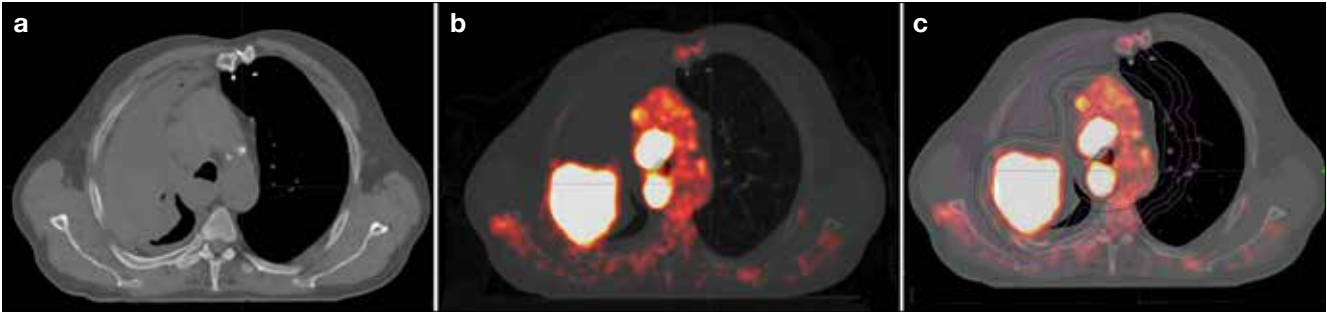
Tablo 1'de özetlenen bu çalışmalar gözden geçirilirse FDG-PET ile tedavi planlaması sonucunda hedef volümlerde %20'den fazla ve evrelemenin de %20-50

değiştirdiği görülmüştür (34). En belirgin değişiklik atelektazi alanının PET görüntülerinde tümör alanından ayırt edilebilmesi (Resim 1) ve BT'de boyutları küçük olan lenf nodlarında FDG aktivite tutulumu görülerek lenf metastazlarının tespit edilmesi ile ilgilidir (15, 27-30, 33) (Resim 2). Bradley ve ark yaptığı çalışmada evre I-III KHDAK hastalarında hedef volümlerin belirlenmesi amacıyla yapılan FDG-PET/BT ile planlanan tümör volümlerinde (PTV) %58 ve hastalığın evresinde ise

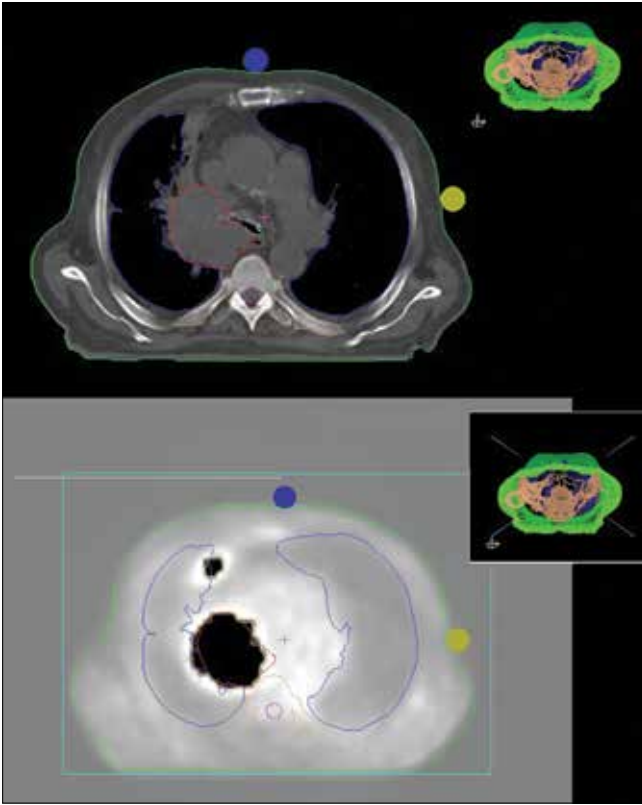
Tablo 1. KHDAK'de FDG-PET ile belirlenen hedef volümlerdeki değişimler

Kaynak	Evre	FDG-PET ile volüm değişimi	Dozimetrik etki
Nestle ve ark. (15)	IIIB-IV	Radyasyon alanlarının boyut ve şeklinde değişiklik: %35 Alan küçülmesi: %26 (ort %19,3) Atektazi varlığında daha çok değişim mevcut ($p=0,03$)	
Erdi ve ark. (27)	Bilinmiyor	PTV artma (ek nodal hastalık): %19 PTV azalma: %18	Bir hastada PET planlama ile ortalama kalp dozu %50 azaldı
Mah ve ark. (28)	III (2/7)	Evre değişimi: %23 Üç gözlemci arasında PTV'de azalma ve artış: 24-70 ve %30-76	PET/BT ile planlamada ortalama maksimum spinal kord dozunda azalma ($p\leq 0,01$)
Bradley ve ark. (29)	I-III (%65 evre III)	Evre değişimi: %31 PTV değişiklik: %58 GTV azalma (atektazi): %12 GTV artış (ek primer ve nodal hastalık): %46	GTV değişimi özefagus ve akciğerlerin aldığı dozda değişime neden oldu
Van der Wel ve ark. (20)	III	Nodal GTV'de ort 3,8 cm ³ azalma ($p=0,011$) Radyasyon alanı değişimi: %66,7 (%52,4 azalma, %14,3 artış)	GTV değişimi özefagus ve normal akciğerlerin aldığı dozda değişime yol açtı PET doz artırımına (ort 56 Gy'den 71 Gy'e) ($p=0,038$) & tümör kontrol olasılığını ortalama en az %6 artmaya neden oldu ($p<0,05$)
Ceresoli ve ark. (30)	%66,7 III	Evre değişimi: %48 $\geq 25\%$ GTV'de değişim: %39 5/7 GTV artışı (ek nodal hastalık) 2/7 GTV azalması (PET negatif büyümüş lenf nodu ve atelektazi nedeni ile)	PET planlama ile spinal kanalın aldığı dozu azalttığı gözlemlendi (ort 41,7 Gy vs. 45,7 Gy, $p<0,05$) GTV değişimi normal akciğerlerin aldığı dozda değişime yol açtı
Faria ve ark. (32)		Evre değişimi: %44 GTV değişimi: %56 GTV Azalma: %37,3 GTV Artış: %18,7	
Yin ve ark. (33)	III (tüm hastalarda atelektazi mevcut)	GTV değişimi: %100 (≥ 25 hastada %40 değişim) Azalma: %73,3 (ort: 155,1-111,4 cm ³) Artış: %26,7 (ort 125,8-144,7 cm ³)	PET ile planlama akciğerlerin V20, V30, V50, V55 değerlerinde ve özefagusun dozunda önemli değişiklikler

PTV: Planlanan Target volüm, GTV: Gros Tümör volüm



Resim 1. a-c. KHDAK, BT'de atelektazi alanı tümör dokusundan ayırt edilememekte olup PET görüntülerinde tümör dokusunda yoğun artmış FDG tutulumu izlenmektedir. PET görüntüleri ile oluşturulan hedef volümlerde belirgin farklılık olduğu görülmektedir.



Resim 2. Normal boyutlu mediastinal lenf nodunda PET'de artmış aktivite tutulumu izlenmiş olup GTV dahil edilmiştir.

%31 değişikliğin olduğu gösterilmiştir (29). Üç boyutlu konformal RT planlanan 24 hastanın 3'ünde atelektazi tespit edilerek gross tümör volümünün (GTV) azaldığı, 10 hastada lenf nodu metastazı ve 1 hastada da ilave parankimal hastalık tespit edilerek GTV'nin arttığı gösterilmiştir. Atelektazi saptanarak GTV azalan hastalarda normal akciğerin ve özefagusun alacağı dozun azaldığı görülmüştür. Benzer çalışmalarda FDG-PET/BT sonrasında hedef volümlerin değişmesi nedeni ile kalp, özefagus, spinal kord ve normal akciğerlerin aldığı dozun azaldığı gösterilmiştir (27, 28, 30, 31, 33). FDG-PET/BT ile mediastinal lenf nodlarında hastalık tespit edilen

ve GTV artan grupta çevre dokuların alacağı radyasyon dozunda artış tespit edilmiş olsa da bu artış tüm hastalarda klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Van Der Wel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada N2-3 KHDAK hastalarında FDG-PET/BT ile nodal GTV azaldığı ve böylece özefagusun ve normal akciğerlerin aldığı dozun azaldığı gösterilmiştir (20).

Kliniğimizde yapılan 25 akciğer kanserinin dahil edildiği çalışmada, F18 FDG-PET/BT ve BT görüntüleri ile ayrı ayrı oluşturulmuş hedef volümler karşılaştırıldığında hastaların %96'sında tedavi planlarında değişiklik tespit edilmiştir. Hastaların %64'de FDG-PET/BT ile oluşturulan GTV ve CTV değerleri BT ile elde edilenlere göre daha az bulunmuştur. PET/BT atelektazik akciğerden tümörün ayırt edilmesine yardımcı olmuştur (35).

FDG-PET İLE HEDEF VOLÜMLERİNİN BELİRLENMESİ

PET ve BT görüntülerinin elde edilmesi ve füzyon görüntülerinin oluşturulması sonrasında tümör volümlerinin ve hedef volümlerinin belirlenmesi en önemli basamaktır. Nükleer tıpta kullanılan görüntüleme ajanlarının biyodağılımı, dinamik ve görüntüleme özelliklerindeki farklılıklar nedeni ile her hasta için bireyselleşmiş görüntü değerlendirilmesi ve tümör sınırlarının belirlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle hedef volümlerin belirlenmesinde PET ile yapılan standart bir uygulanma mevcut değildir. PET görüntüleri ile hedef volümlerin doğru ve tutarlı biçimde belirlenmesi bazı faktörlerden etkilenmektedir. Bunlardan birincisi GTV belirlemede PET'in uzaysal çözünürlüğünün sınırlı olması (son jenerasyon PET/BT cihazlarında yaklaşık 4,5 mm) ve kısmen kötü çözünürlük nedeni ile lezyonların tespit edilmesinde zorluk oluşabilmesidir. Boyutları 1 cm'den büyük olan veya aktivite tutulum şiddeti geri plan aktiviteden 4 kat fazla olan lezyonların neredeyse hepsi tespit edilebilirken küçük olan lezyonlarda ise sadece yüksek FDG tutulumu gösterenler belirlenebilir. Kısmen

kötü uzaysal çözünürlük nedeni ile bazı lezyonlar PET görüntülerinde silik ve sınırları belirsiz olarak görülebildiğinden görsel değerlendirme ile tümör sınırlarının belirlenmesi subjektif olup klinisyenin tecrübesi ile başarı oranları değişir. Ayrıca PET görüntülerinde pencere, renk skalası, lezyon/geri plan oranı ve komşu normal yapılarıdaki parlamaya bağlı değerlendirme başarısı değişebilir. PET görüntülerinde uzaysal çözünürlükle ilgili problemler anatomik bilgilerin elde edildiği BT görüntüleri ile birleştirilerek oluşturulan PET/BT füzyon görüntüleri ile aşılabılır. Füzyon görüntüleri ile PET veya BT'nin tek başına vereceği bilgiden daha fazla bilgi elde edilerek tümör net olarak belirlenebilir.

FDG-PET ile evreleme yapılan ve küratif radyoterapiye uygun olan hastalarda PET görüntüleri radyoterapi planlama amacıyla da kullanılabilir (29). İdeal olarak radyoterapiye aday olan hastalarda yapılan PET evreleme görüntüleri, radyoterapi tedavi pozisyonunda ve uygun immobilizasyon aletleri kullanılarak kaydedilirse radyoterapi planlamada direkt olarak kullanılabilir (36). Eğer PET/BT cihazı bölümde yoksa, PET ve BT görüntüleri daha sonra füzyon yapılırsa referans belirteçlerin kullanılması gerekir (37). Eğer evreleme için yapılan PET görüntüleme doğru pozisyonda yapılmamışsa (örneğin kollar yukarıda görüntü alınmamışsa) veya başlangıç evreleme görüntülemesinin üzerinden belirli bir zaman geçmişse PET görüntülemenin uygun pozisyon verilerek tekrarlanması önerilir.

Radyoterapi planlamada yarı kantitatif hesaplamalardan elde edilen PET verileri kullanılarak oluşturulan matematiksel modelleme yöntemleri kullanılabildiği gibi insan gözü, zekası ve tecrübesi ile yapılan görsel değerlendirme ile de hedef volümler oluşturulabilir. Hedef volümlerin belirlenmesinde kullanılan yöntemler:

1. Görsel değerlendirme

Görsel değerlendirme ile radyoterapi planlama yapılan hemen hemen tüm çalışmalarda standart uptake değeri (SUD) ve benzer parametrelerin kullanıldığı görülmektedir. Literatürde görsel metod tanımlanmamış olup bu yöntemle planlama yapacak merkezlerde ayrıntılı bir protokol oluşturulması gerektiği görülmektedir. Görsel değerlendirme ile yapılacak radyoterapi planlama sürecine başlamadan önce radyasyon onkoloğu ve nükleer tıp doktorunun iş birliği ile PET/BT ve füzyon görüntülerinin uygunluğu anatomik işaretlerle doğrulanmalı ve uygun tanısal bir pencere seçimi yapılmalıdır. Doll C ve ark yapmış olduğu 44 uluslararası ve farklı disiplinlerin katıldığı çalışmada nükleer tıp doktoru ve radyasyon onkoloğunun bulunduğu ekiplerde tümör volümlerinin en uyumlu biçimde belirlendiği gösterilmiştir (38).

2. Otomatik veya yarı-otomatik metodlar

FDG-PET/BT ile hedef tümör volümlerinin belirlenmesinde kullanıcılar arasındaki farkı azaltmak için otomatik veya yarı otomatik yöntemler kullanılarak daha objektif bir yöntem araştırılmıştır. Ancak bu yöntemler FDG tümöre özgü bir madde olmadığından neoplastik dokuyu, fizyolojik veya inflamatuvar süreçten ayırt edememiştir. Bu yöntemler fantom çalışmalarında çok iyi sonuçlar verirken insan çalışmalarında kullanıcılar tarafından yeniden gözden geçirilerek tümör volümleri belirlenmesi gerekmiştir. FDG'nin tümör hücrelerinin yanısıra makrofajlarda ve granülasyon dokusu tarafından da tutulduğunu unutulmamalıdır. FDG-PET üç boyutlu glukoz dağılımını gösteren bir harita olup kanser hücrelerini gösteren bir harita değildir (39).

2.1. STANDART UPTAKE DEĞERİ(SUD)

SUDmax klinikte tümör aktivitesini değerlendirmede en uyumlu ve güvenilir olan yaygın olarak kullanılan kantitatif parametredir [SUD max=maksimum aktivite konsantrasyonu/(enjekte edilen doz/ağırlık)]. Pulmoner nodülü olan 87 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup lezyonlar patolojik değerlendirme ile doğrulanmış ve en az 2 yıl takip edilmiştir. Akciğer kanseri tanısı koymada SUD 2,5 değeri eşik değer olarak bakıldığında duyarlılığı %97, özgüllüğü %82 ve doğruluğu %92 olarak bulunmuştur (40). Radyoterapi planlamada GTV belirlenmesinde SUD 2,5 eşik değer olarak önerilmektedir (41).

2.2. EŞİKLEME YÖNTEMİ

En yaygın kullanılan eşikleme yaklaşımında tümöral kitlenin maksimum aktivite değerine göre oluşturulan sabit yüzde yoğunluk seviyesinin kapsadığı bölge tümörün sınırlarını belirlediği kabul edilmiştir (42). Literatürde bir çok araştırmacının sabit eşik değerini %40-50 olarak kabul ettiği çalışmalarda lezyon boyutu, homojenitesi ve lezyon/geri plan kontrastına bağlı volüm hesaplarında bu eşik değerinin ciddi hatalara yol açtığı görülmüştür (43). Çeşitli konturlama yöntemlerinin karşılaştırılması, bu yaklaşımın boyutları büyük nonhomojen aktivite tutulumu gösteren primer KHDAK hastalarında GTV'nü belirgin biçimde küçük hale getirebileceği göstermiştir (44). Bu nedenle, kontrast bağımlı adaptif eşikleme yöntemleri ile gros tümör sınırlarının belirlenmesinde daha fazla araştırma yapılması gerekliliği ortaya çıkmıştır.

2.3. GERİ PLAN KESME (CUT-OFF) YÖNTEMİ VE KAYNAK/GERİ PLAN ALGORİTMALARI

Otomatik olarak belirlenen başka bir konturlama yöntemi olan geri plan kesme yönteminde belirlenen değerlerin üstünde kalan alanlar çizilerek tümör volümler-

ri oluşturulur (örneğin aktivite tutulum şiddeti geri plan aktiviteden 3 standart sapma gösteren alanlar veya SUD 2,5 üstünde olan alanlar gibi) (45). Bu yöntemin avantajı lezyon içinde izlenen heterojen aktivite tutulumundan bağımsız olarak sınırlar belirlenebilir. Ancak bu geri plan kesme yaklaşımının doğruluğu bu yöntem için kullanılan istatistiksel modelin doğruluğuna bağlıdır.

KHDAK'nde PET ile GTV belirlenmesinde geri plan FDG konsantrasyonunun tümör volümlerine etkisi hesaplanarak kontrast odaklı eşikleme algoritması önerilmektedir (46). Bu yaklaşımla sadece BT ile çizilen volümlerle karşılaştırıldığında GTV azaldığı ve patolojik tümör volümü ile oldukça uyumlu olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada alt lobda yer alan tümörlerde ise nefes alıp verme sonucunda patolojik tümör volümü ile belirlenen farklılık olduğu tespit edilmiştir. Üç boyutlu PET görüntüleme ile bu hataların önüne geçilebileceği öngörülmüştür. Oto segmentasyon yaklaşımı ile belirlenen kaynak/geri plan oranı kullanılarak yapılan bir çalışmada, KHDAK olan 33 hastada patolojik tümör boyutu ile oldukça uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (47).

2.4. GRADYAN BAZLI YAKLAŞIM

İstatistiksel imaj kirliliği ve rezolasyon bulanıklığını minimize etmek için gradyan bazlı yaklaşımla belirlenen PET-GTV önerilmektedir (48). Werner-Wasik ve arkadaşlarının yaptığı fantom çalışmasında PET-GTV belirlenmesinde diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında gradyan bazlı yaklaşım daha doğru sonuçlar vermiştir (49). Bu yöntem ayrıca cerrahi örneklerle kıyaslanarak GTV'nin belirlendiği diğer yöntemlerle karşılaştırılmıştır (50, 51). Evre I-II KHDAK tanısı almış ve lobektomi uygulanmış 10 hastanın dahil edildiği çalışmada görsel, %40-50 sabit eşik ve kaynak/geri plan oranı yöntemleri ile belirlenen PET-GTV ve 4D PET/BT ile BT görüntülerinde görsel olarak belirlenen GTV değerlerine oranla daha üstün bulunmuştur (50). 19 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada, cerrahi öncesi normal nefes alıp verirken yapılan PET/BT görüntülerinde gradyan bazlı yaklaşımla belirlenen tümör volümleri cerrahi örneklerle yüksek uyumluluk göstermiştir (51).

2.5. OTOMATİK METODLAR

Akciğer kanserli hastalarda FDG-PET ile tümör volümlerinin belirlenmesinde tam otomatik eşikleme yöntemleri geliştirilmiştir. Kaynak/geri plan algoritmalarının kullanıldığı otomatik eşikleme yöntemleri en sık kullanılan yöntemdir. Radyoterapi planlama amacıyla sadece fonksiyonel görüntüler kullanılarak otomatik konturlama yapılırsa ciddi kusurlar ortaya çıkabilir. Öncelikle bu tarz otomatik segmentasyon ile yapılan tümör volümlerinin belirlenmesi öncesinde yapılan BT veya

diğer anatomik görüntüleme yöntemleri ile görüntülerin eşleştirilmesi önemlidir. Daha sonra radyoaktif maddenin patolojik ve fizyolojik dağılımı otomatik eşikleme yöntemleri ile ayırt edilemediğinden kullanıcı tarafından yeniden gözden geçirilip düzeltilmesi gerekir.

Son yıllarda tümör volümlerinin belirlenmesinde yukarıda tartışılan yöntemler bildirilmiş olmasına rağmen GTV belirlenmesinde altın standart olabilecek otomatik bir yöntem mevcut değildir. KHDAK hastalarında, birçok çalışmada araştırılan farklı GTV belirleme yöntemleri ile cerrahi olarak gerçek tümör volümü arasındaki uyum Tablo 2'de özetlenmiştir (34).

TÜMÖR HAREKETİ: GATED PET/BT İLE RADYOTERAPİ PLANLAMA

Toraks malignitelerinde hedef tümör volümlerinin belirlenmesinde solunum, kardiyak siklus ve diğer faktörler nedeni ile organ hareketi ve bunun sonucunda da lezyonun hareket etmesi önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişmiş konformal radyoterapi organ hareketleri göz önüne alınarak hesaplamalar yapılmalıdır (56). Organ hareketi izlenerek yapılan tedavi daha doğru ve kesin olabilir. Eğer sınırlar dar bırakılırsa organ hareketi nedeni ile tümörün bir kısmı düşük doz alan bölgede kalabilir. Randomize olmayan birkaç çalışmada akciğer kanserli hastalarda yüksek doz ile tedavi edilmesi avantaj olarak görülse de yan etkiler ortalama akciğer dozu ile ilişkili bulunmuştur (57). Dört boyutlu (4D) radyoterapi ile planlanan tümör volümleri azaltılarak tümörün alacağı doz artırılıp çevre sağlıklı doku korunabilir. 4D Gated PET/BT görüntüleme solunum siklusu ile senkronize olarak hem PET hem de BT görüntüleri kaydedilebilmektedir. 4D PET/BT solunum siklusunun spesifik bir fazını temsili olarak alarak görüntüler oluşturulur bu şekilde tümörün ve vücudun solunumla hareketi ile hareket eden tümörün görüntüsü elde edilir (58). Böylece tümör sınırları net olarak belirlenerek hedef volümlerin doğruluğu artar ve normal dokular daha iyi korunabilir. Akciğer kanseri hastalarında yapılan 4D Gated PET/BT harekete bağlı hareket bulanıklılığını düzeltir ve tümörün solunumla hareket eden fonksiyonel aktiviteyi tutan alanı net olarak gösterir.

Lamb ve ark yaptığı bir çalışmada, 3 hastada alt loblarda bulunan 4 adet lezyonun tümör volümleri 4D BT ve 4D Gated PET/BT ile oluşturularak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 4D PET/BT ile oluşturulan GTV'ler 4D BT ile oluşturulan volümlerden yaklaşık %30 küçük bulunmuştur. Aynı çalışmada 4D BT ile normal PET görüntülerinden oluşturulan hedef tümör volümleri arasında fark küçük olarak değerlendirilmiştir. Gated PET

Tablo 2. PET ile GTV belirleme yöntemlerinin cerrahi örneklerle karşılaştırılması

Kaynak	Hasta sayısı	PET ile GTV belirleme yöntemi	BT, PET, PET/BT ile patolojik tümör boyutunun korelasyonu
Lin ve ark. (46)	37	Füzyon PET/BT görüntülerinde tümör çevresine çizilen halo	PET/BT GTV ile patolojik tümör boyutları arasında güçlü korelasyon Çizilen sınırın dış kenarındaki SUV mean değeri: $2,41 \pm 0,73$ Halo sınırında ölçülen SUV ile T evresi ve histoloji önemli biçimde ilişkili bulundu.
Yu ve ark. (52)	52	SUD: 2,5	FDG-PET/BT özellikle atelektazi bulunan hastalarda BT veya sadece PET'e göre cerrahi örneklerde daha iyi korelasyon gösterdi
Yu ve ark. (53)	15		PET GTV ve gerçek tümör boyutu arasındaki en iyi korelasyon SUV eşik değeri $\%31 \pm 11$ ve SUV $3,0 \pm 1,6$ alındığında elde edilmiştir
Wu ve ark. (54)	31	SUD _{max} değerinin $\%20-55$ eşiklenmesi	Maksimal tümör boyutları BT'de pencere seviyesi 1,600 ve -300 HU alındığında PET GTV'lere (patolojik tümör volümü ile en iyi korelasyon gösteren değer SUVmax $\%50$) göre daha doğru tahmin edilebilir
Schaefer ve ark. (55)	15	Tümör eşik değeri = $A^* \text{ort SUD}_{70\%} + B^* \text{geri plan}$	Patolojik tümör volüm: 39 ± 51 MI PET tümör volüm: 48 ± 62 MI BT tümör volüm: $60,6 \pm 86,3$ MI Hem BT hem de PET volümleri patolojik tümör volümleri ile oldukça uyumlu bulundu ($p < 0,001$). Alt loblarda lokalize tümörlerde PET ile patolojik tümör volümleri arasındaki uyumsuzluk daha fazla bulundu
van Baardwijk ve ark. (28)	33	Kaynak/geri plan oranı otosegmentasyon	PET GTV maksimal tümör çapı ile cerrahi örneklerle yüksek korelasyon gösterdi (CC:0,90). PET/BT'de otosegmentasyon yöntemi ile oluşturulan GTVler elle çizilen GTV'lere daha küçük bulundu
Wanet ve ark. (50)	10	Gradyan bazlı yöntem SUD _{max} $\%40-50$ sabir eşik değeri yöntemi Kaynak geri plan oranına göre uyarlanabilir eşikleme yöntemi	BT ve PET GTV'lerin karşılaştırılması Gradyan bazlı yöntem GTV'nin en iyi hesaplanmasını sağladı
Cheebson ve ark. (51)	19	Mutlak SUD kesim değeri yöntemi (2,5) Sabit eşik değeri SUD _{max} $\%50$ ve $\%70$ Adaptif eşikleme SUD _{max} $\%41-70$ Kontrast odaklı algoritma Kaynak/geri plan oranı Gradyan bazlı yöntem	Adaptif $\%50$ ve gradyan bazlı yöntemlerle oluşturulan maksimum tümör boyutları patolojik tümör boyutu ile en iyi korelasyon gösterdi.

SUDmax: Maksimum Standart Uptake Değeri, GTV: Gros Tümör volüm

özellikle alt loblarda yer alan hareketin en fazla olduğu tümörlerde SBRT planlamasında 4D BT'ye daha yüksek doğrulukta GTV belirlenmesine olanak sağlamaktadır. 4D BT, alt loblarda yer alan lezyonlarda tümörün yumuşak dokuya yakınlığı nedeni ile (sağ tarafta karaciğer, sol tarafta dalak/mide nedeni ile) tümör hareket değerlendirilmesindeki doğruluğu azalmaktadır (59).

Gelişmiş konformal radyoterapi uygulayan merkezlerde tümör hareketi en önemli zorluk nedenidir. İdeal radyoterapi uygulamasında, tedavi uygulayan sistemin tümörün hareketi ile oluşan değişikliklere devamlı

uyum gösterebilmesi (gerçek zamanlı izleme)(60) veya solunumun sadece spesifik bir fazında radyasyon vermesi gerekir. Bunun sonucunda üç boyutlu konformal radyoterapi tanımı dört boyutlu olarak adlandırılır.

PET/BT İLE YAPILAN RADYOTERAPİ PLANLAMANIN KLİNİK SONUÇLARI

FDG-PET/BT, KHDAK'de yüksek tanısal doğruluğu nedeni ile atelektazik akciğer dokusunda ve boyutları büyümüş FDG tutulumu göstermeyen lenf nodlarında

klirik tümör hacimlerini önemli ölçüde azaltabileceği gösterilmiştir.

Primer KHDAK'de SUDmax değerinin sağ kalım sonuçlarını ön görmeye prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca radyoterapi öncesi ve sonrası SUDmax değeri ile hem genel sağ kalım hem de hastaliksız sağ kalım arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Primer tümörde ve lenf nodu metastazlarında SUDmax değerinin yüksek olması kötü sağ kalım ile ilişkilidir (61). Tümörün yüksek glukoz tutulumu göstermesi metastaz potansiyelinin yüksek olması gerçeği ile ilgilidir.

Mac Manus ve ark radyoterapiye cevabın değerlendirilmesinde FDG-PET'in değerini araştırmışlardır. Bu çalışmada 88 KHDAK hastasına kemoradyoterapi öncesi ve sonrasında FDG-PET ile görüntüleme yapılmıştır (RT başladıktan ortalama 70 gün sonra, 60 Gy, 6 hafta boyunca 30 fraksiyon). Tedavi sonrası yapılan FDG-PET'de %45 hastada tam metabolik yanıt elde edilirken %36'da kısmi metabolik yanıt elde edilmiştir. Ortalama sağ kalım tam metabolik yanıt alınan grupta 31 ay, alınmayan grupta 11 ay olup tam metabolik yanıt alınan grupta bir yıllık sağ kalım %93 iken tam yanıt alınmayan grupta %47 bulunmuştur. Bu çalışmada radyoterapi sonrası PET'de tam metabolik yanıt elde edilmesi radyoterapiye bağlı inflamasyon gibi kafa karıştırıcı konulara rağmen sonuçların değerli olduğu gösterilmiştir (62).

Radyoterapi sırasında SUDmax değişiklikleri metabolik cevap veren grup ile cevap vermeyen grup arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Metabolik cevap veren grupta genel sağkalım cevap vermeyen grupla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. SUDmax değerindeki azalma oranı hastaliksız sağ kalım ile direkt ilişkilidir (63).

FDG-PET/BT, nüks hastalığı tespit etmede önemli role sahiptir. KHDAK'de PET/BT ile metabolik görüntüleme tedavi sonrasında nüksü göstermedeki doğruluğu yüksektir (%78-98) (64). Radyoterapi sonrası pnömonitis ve inflamasyon nedeni ile en erken 6 hafta sonrası tetkik yapılabilir, ancak genellikle önerilen zamanlama 3-6 aydır.

Metabolik cevap değerlendirilmesi lokal başarısızlık ve sağ kalımı belirlemede önemli bir parametredir. Rezidü metabolik aktivitenin tespit edilmesi ek tedavilerin planlanmasına olanak sağlar (Resim 3).

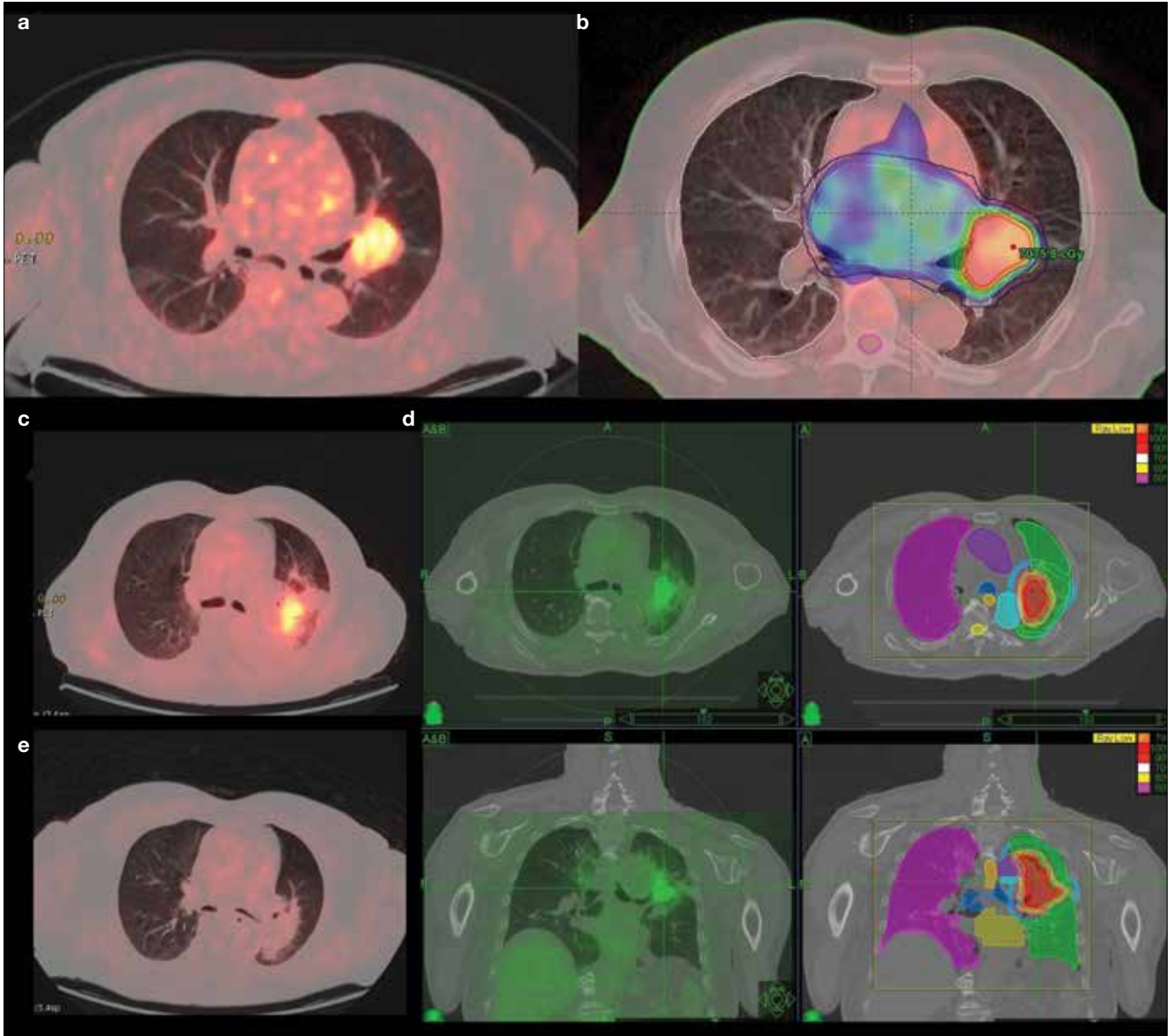
Velasquez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 101 opere edilemeyen KHDAK hastasında radikal kemoradyoterapi öncesi ve sonrası PET görüntüleri değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası PET çalışmasında rezidü metabolik aktivite tutulumu gösteren grupta genel sağ kalımın belirgin biçimde düşük olduğu görülmüştür (65). Büyük tümörler ve SUDmax değeri yüksek olan

tümörlerde radyoterapi sonrası rezidü aktivite tutulumu saptanması arasında ilişkili bulunmuştur.

Son yıllarda, iki çalışmada FDG-PET/BT ile hedef volümleri belirlenen ve kemoradyoterapi uygulanan evre II-III KHDAK hastalarının takibinde klinik sonuçlar değerlendirilmiştir (66, 67). Kemoradyoterapi uygulanan 32 hastanın dahil edildiği pilot çalışmada, sadece bir bölgesel başarısızlık ve bir lokal progresyon tespit edilmiştir (66). Bu lenf nodunda gelişen nüks analiz edildiğinde bu lenf nodunun FDG pozitif olduğu ancak hedef volüme dahil edilmediği anlaşılmıştır. PET pozitif alanlar dahil edilerek yapılan 137 evre III KHDAK hastasının incelendiği başka bir çalışmada lokal nüks %14,6, uzak metastaz ile birlikteliği ise %16,8'dir (67). Bu bulgular PET ile radyoterapi planlanan hastalarda klinik sonuçlarının en az BT ile yapılan planlama kadar iyi olduğu gösterilmiştir (68). Bununla birlikte lokal ileri KHDAK'de normal dokuyu daha fazla koruyarak primer tümöre doz artırımını yapılabilir böylece lokal kontrol sağlanması artırılabilir. Böylece meta analiz çalışmada öne sürüldüğü gibi potansiyel hasta sağ kalımını artırılabilir (69).

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ (KHAK) EVRELEME

KHAK yeni tanı alan akciğer kanserlerinin yaklaşık %20-25'ini oluşturur, sıklıkla kötü klinik seyir gösterir ve tanı anında birçok hastada uzak metastaz mevcuttur (70). Agresif tedavilere rağmen prognozu kötüdür (9). KHAK'de evrelemenin doğru yapılması uygun tedavi yönteminin belirlenmesinde en önemli faktördür, mediasten lenf nodlarının değerlendirilmesi başta olmak üzere hastalığın yayılımının belirlenmesi zordur. Fischer ve ark 29 KHAK dahil ettikleri prospektif çalışmada FDG-PET/BT ile hastalığın evrelendirilmesini standart evreleme (BT ve kemik sintigrafisi) yöntemleri ile karşılaştırmışlardır (71). Bu çalışmada PET/BT 29 hastanın 5'inde (%17) evreyi değiştirmiş olup evrelemede doğruluğu artırdığı gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada, konvansiyonel evreleme yöntemleri ile sınırlı hastalık tespit edilen hastalarda FDG-PET/BT eklenerek yeniden yapılan evrelemede hastaların %8,3-9,5'da yaygın hastalık evresinde olduğu görülmüştür (72, 73). Arslan ve ark FDG-PET/BT ve BT ile yapılan evrelemenin doğruluğunu ve genel sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmişlerdir (74). BT ile yapılan evreleme ile karşılaştırıldığında 25 hastanın 9'unda evrenin yükseldiği (%36) ve 2 hastada ise evrenin azaldığı (%8) bulunmuştur. Ayrıca, FDG-PET/BT ile evreleme ile anlamlı sağ kalım farkı öngörülmüş (p=0,019) ancak BT'de fark tespit edilememiştir (p=0,055). Bu çalışmalarda sınırlı hastalık evresindeki



Resim 3. a-e. KHDAK, 82 y,E hasta. (a) Sol parahiler bölgede tespit edilen kitlede anormal artmış metabolik aktivite tutulumu izlendi (b) bu görüntülerle yapılan IMRT planlama görüntüleri. (c) Dört ay sonra tedaviyi kontrol amacı ile yapılan PET/BT'de rezidü kitle ile uyumlu artmış metabolik aktivite tutulumu görüldü. (d) Rezidü kitleye uygulanan SBRT'ye ait plan görüntüleri. (e) Bir yıl sonra yapılan PET/CT'de patolojik aktivite tutulumu izlenmedi (tedaviye olumlu metabolik yanıt).

KHAK'de başlangıç evrelemede FDG-PET/BT'nin uygulanması önerilmiştir.

FDG-PET/BT İLE TÜMÖR VOLÜMLERİNİN BELİRLENMESİ

KHDAK ile karşılaştırıldığında, KHAK hastalarında FDG-PET/BT ile kullanılarak belirlenen tümör volümlerinin değerlendirildiği çok az çalışma mevcuttur. Ancak KHAK'de de aynı KHDAK'de olduğu gibi tümör volümlerini daha doğru belirleyerek tedavi planlarına katkı sağlayabilir.

FDG-PET/BT İLE TUTULU ALAN RADYOTERAPİ PLANLANMASI

Sınırlı hastalığı olan KHAK'de mediastinal lenf nodu bölgelerinin elektif nodal ışınlanması ile lenf nodu başarısızlığını azaltmak için gerekli olduğu kabul edilmiştir. Ancak bazı klinisyenler geniş alan ışınlanması sonucu oluşan ciddi yan etkiler nedeni ile elektif nodal ışınlamadan kaçınmaktadırlar. Bass ve ark yaptığı faz II çalışmada BT ile sınırlı hastalık tespit edilen KHAK hastalarında uygulanan tutulu alan radyoterapisini de-

ğerlendirmişlerdir (75). Bu çalışmada ortalama sağ kalım 19,5 ay bulunmuş olup yan etkilerin daha az olduğu gösterilmiştir. De Ruyscher ve ark. yapmış olduğu faz II çalışmada benzer şekilde BT ile sınırlı hastalık tespit edilen KHAK hastalarında uygulanan tutulu alan radyoterapisi araştırılmıştır (76). Genel sağ kalım ve alan içinde başarısızlık tespit edilmeyen hedef volümlerin dışında kalan bölgesel lenf nodlarındaki nüks olarak tanımlanan izole lenf nodu başarısızlığını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada izole lenf nodu metastazını beklenmedik seviyede yüksek bulmuşlardır (%11). Bu bulguların değerlendirildiği Uluslararası Atom Enerji Kurumu (IAEA) toplantısında tutulu alan radyoterapisi tartışmalı bulunmuş olup prospektif klinik çalışmalarla değerlendirilmesi önerilmiştir (77).

FDG-PET/BT elektif nodal ışınlanmanın gerekli olup olmadığını belirlemek için kullanılabilir. Güncel iki çalışmada KHAK'de FDG-PET/BT ile yapılan evreleme sonrasında elektif nodal ışınlanmanın gerekliliği değerlendirilmiştir (78, 79). Van loon ve ark yaptıkları prospektif çalışmada KHAK-sınırlı hastalığı olan 60 hastada FDG-PET ile planlanan tutulu alan radyoterapisini değerlendirmişlerdir. Ortalama genel sağ kalım 19 ay ve izole nodal başarısızlık oldukça düşük bulunmuştur (%3). FDG-PET ile planlanan bu çalışma önceki BT ile planlanan hasta grubu ile karşılaştırdıklarında izole nodal başarısızlık oranının belirgin biçimde azaldığını göstermişlerdir (%11'den %3'e). Shirvani ve ark., FDG-PET ile evrelenerek IMRT yöntemi ile tutulu alan radyoterapisi uygulanan KHAK-sınırlı hastalığı olan 60 hastayı değerlendirmişlerdir (79). İki yıllık genel sağ kalım %58 olarak hesaplanmış ve sadece bir hastada izole nodal başarısızlık tespit edilmiştir (%3). Bu çalışmalarda F18 FDG-PET ile evrelenen hastalarda güvenli biçimde elektif nodal ışınlama yerine tutulu alan radyoterapisinin uygulanabileceği sonucuna varılmıştır. PET negatif olan lenf nodlarının ışınlanmaması ile aynı radyasyon dozunda toksiteyi azaltabilir veya aynı toksite ile doz ayarlamaya sağlanabilir. KHAK'de FDG-PET ile tutulu alan radyoterapisi güncel bir tartışma konusu olup elektif nodal ışınlama yerine tutulu alan radyoterapisinin uygulanması prospektif çalışmalarla değerlendirilmelidir.

KHAK'de FDG-PET'in diğer bir rolü tedaviye yanıtın değerlendirilmesidir. FDG-PET kemoterapi veya radyoterapi uygulanan hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirme başarısı yüksek bulunmuştur (80).

Sonuç olarak, KHAK'de FDG-PET'in en önemli katkısı evrelemenin doğruluğunu artırmasıdır. Bu hasta grubunda FDG-PET ile radyoterapi uygulanması tartışmalı olsa da tutulu alan ışınlanması ilgi çeken bir yöntemdir. FDG-PET tedavi planlanması sınırlı hastalığı olan KHAK'de tedavi stratejisini değiştirebilir.

ÖZEFAGUS KANSERİNİN RADYOTERAPİ PLANLAMASINDA PET/BT'NİN ROLÜ

Özefagus kanseri yüksek mortalite oranına sahiptir ve güncel tedavilerin başarısı düşük olup 5 yıllık sağ kalım %17'dir (81). Lokal kontrolün başarılı olması sağ kalım oranı ile ilişkili bulunmuş, lokal kontrolü sağlamak için bazı tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Kombine kemoradyoterapi definitif ve neoadjuvan olarak uygulanabilir. Cerrahi rezeksiyon hastalara kür şansı sağlar ancak birçok hasta tanı anında ileri evrededir. FDG-PET/BT tanı sırasında hem primer hastalığın hem de tutulu lenf nodlarının belirlenmesinin yanında olası uzak metastazları da tespit etmekte oldukça faydalıdır. Rezeksiyon yapılan hastalarda yapılan klinik-patolojik çalışmalarda BT görüntüleme tümörün uzunlamasına yayılımını değerlendirilmesindeki başarısı düşüktür ve nodal tutulumu göstermede yetersiz kalabilir, ancak BT görüntüleme radial yayılımı göstermede oldukça başarılıdır. FDG-PET/BT özefagusa yakın olan lenf nodları dışındaki lenf nodlarının değerlendirilmesinde ve uzunlamasına yayılımı değerlendirmede BT'ye göre daha üstündür (82). IMRT/VMAT gibi ileri radyoterapi tekniklerinde hedef hacimlerin doğru belirlenmesi hemen yakındaki kritik organları korumak ve lokal kontrolü sağlamak adına çok önemlidir.

EVRELEMEDEKİ ROLÜ

Yapılan çalışmalarda özefagus kanserinde primer tümörün belirlenmesinde T1 ve T2 tümörlerin tespitinde BT ile karşılaştırıldığında duyarlılığı düşük olmasına karşın, Flamen ve arkadaşlarının 74 hasta ile yaptıkları çalışmada 70 hastada %95 duyarlılıkla primer tümör tespit edilebilmiştir (83). Bu çalışmada T1 tümörü olan 4 hastada FDG-PET/BT ile tümör tespit edilememiştir. Bunun yanında ileri evre olgularda hem primer tümörü hem de lokal tutulu lenf nodunun tespitinde BT ile karşılaştırmalarda daha yüksek doğruluk bulunmuştur (PET/BT %82, BT %64, p=0,004). Van Vliet ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada lokal metastatik lenf nodlarını tespit etmede BT ile FDG-PET bulgularını karşılaştırdıklarında duyarlılığı sırasıyla %50 ve %57, özgüllüğü %83 ve %85 olarak bulunmuştur (84). Reaktif inflamatuvar dokular, yanlış pozitif aktivite tutulumu gösteren lenf nodları, fizyolojik aktivite tutulumları ve peritümöral lenf nodlarının ayırt edilememesinden dolayı PET/BT lokal evrelemede tek başına yeterli değildir, BT ve endoskopik US altın standart olarak kullanılmaktadır. Uzak metastazların tespitinde ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde ise diğer yöntemlere göre FDG-PET/BT'nin kullanımı önemli rol almaktadır.

HEDEF HACİMLERİN BELİRLENMESİ

Günümüzde kullanılan IMRT/VMAT gibi ileri tedavi tekniklerde hedef hacimler çok yüksek dozlar verilirken çevre kritik organların korunması maksimum sağlanmaktadır. Bu tedavi modalitelerinde iyi belirlenmiş hedef hacmin hemen bitiminde yüksek doz gradyenti sağlanarak doz düşümü hedeflenir. Bu nedenle istenilen yüksek dozun hedef hacme uygulanması ve hastalığın kontrolünün sağlanabilmesi için hedef hacmin doğru belirlenmesi oldukça önemlidir. FDG-PET/BT ile tümör sınırları, lenf nodu ve uzak metastazların tespit edilerek ek bilgiler sağlar. FDG-PET/BT ile hedef volümlerin belirlenmesinde en uygun yöntem araştırılmıştır. Birçok çalışmada tümör sınırlarının belirlenmesinde görsel değerlendirme yöntemi kullanılmıştır (85-88).

Moureau-Zabotto ve ark. özefagus kanserli 34 hastada tümör sınırlarının belirlenmesinde BT'ye olan katkısını değerlendirmişlerdir, 34 hastanın 19'da GTV değişmiş olup 12 hastada (%35) GTV azalmış, 7 hastada ise artmıştır (%21) (86).

Konski ve ark. 25 özefagus kanseri olan hastada SUD 2,5 değeri eşik değer kabul edilerek PET ve BT ile tümör volümleri oluşturulmuştur. Bu çalışmada FDG-PET/BT'nin GTV'yi belirlemede ek bilgi sağladığı gösterilmiştir (89). Zhong ve ark. FDG-PET/BT ile SUD 2,5 değeri eşik değer olarak belirlenen tümör genişliklerini cerrahi örneklerle karşılaştırdıklarında boyutları oldukça benzer bulmuşlardır (90). Vali ve ark. 11 farklı yöntemi karşılaştırdıkları çalışmalarında (SUD 2,0, 2,5, 3,0, ve 3,5, SUDmax %40, %45 ve %50, ort karaciğer SUD +1, 2, 3 ve 4 standart sapma), özefagus kanserinde SUD 2,5 eşik değeri kullanılarak belirlenen GTV değerlerinin en uygun yöntem olduğu sonucuna ulaşmışlardır (91).

Literatürdeki çalışmalarda, özefagus kanserinde GTV belirlenmesinde FDG-PET/BT kullanıldığında klinisyenler arasında ve aynı klinisyenin yaptığı planlama farklılığının azaldığı gösterilmiştir. Vesprini ve ark. 10 hastaya ait GTV hacimleri 6 radyasyon onkoloğu tarafından yalnız BT ve yalnız FDG-PET/BT kullanılarak belirlendiğinde GTV hacminin belirlenmesinin PET/BT kullanıldığında klinisyenler arasında hem de aynı klinisyenin yaptığı planlama farklarının oldukça azaldığı gösterilmiştir (87).

RADYOTERAPİ BAŞARISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Özafagus kanserlerinde tedavinin başarısının değerlendirilmesinde yani rezidüel tümörün ya da lokal rekürrensin belirlenmesi oldukça önemli olup uygulanacak

cerrahi ya da palyatif tedavinin belirlenmesi için gereklidir. Radyoterapiden hemen sonra yapılan FDG-PET/BT sonuçlarında radyoterapiye bağlı değişikliklerden (özafajit ya da ülserasyon) dolayı yanlış pozitif sonuçlar görülmekte ve rezidiv tümörün tespitinde çelişkiler oluşabilmektedir. Tedavi değerlendirmek için yapılacak FDG-PET/BT'nin zamanlaması konusunda net bir bilgi olmasa da tedaviden bir kaç ay sonra yapılacak FDG-PET/BT'nin tedavi yanıtın değerlendirmesinde rolü büyüktür.

KAYNAKLAR

1. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2:94-100. [\[CrossRef\]](#)
2. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:928-35. [\[CrossRef\]](#)
3. Dogan N, Leybovich LB, Sethi A, Emami B. Improvement of dose distributions in abutment regions of intensity modulated radiation therapy and electron fields. *Med Phys* 2002;29:38-44. [\[CrossRef\]](#)
4. Zelefsky MJ, Leibel SA, Kutcher GJ, Fuks Z. Three-dimensional conformal radiotherapy and dose escalation: where do we stand? *Semin Radiat Oncol* 1998;8:107-14. [\[CrossRef\]](#)
5. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, et al: Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(3): 501-10. [\[CrossRef\]](#)
6. Van de Steene J, Linthout N, de Mey J, et al. Definition of gross tumor volume in lung cancer: inter-observer variability. *Radiother Oncol* 2002;62:37-49. [\[CrossRef\]](#)
7. van Herk M, Remeijer P, Lebesque JV. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1407-22. [\[CrossRef\]](#)
8. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-7. [\[CrossRef\]](#)
9. Lammering G, De Ruysscher D, van Baardwijk A. et al. The use of FDG-PET to target tumors by radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2010;186:471-81. [\[CrossRef\]](#)
10. Baum RP, Hellwig D, Mezzetti M. Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:119-42.
11. Weber WA, Wieder H. Monitoring chemotherapy and radiotherapy of solid tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(Suppl1):27-37. [\[CrossRef\]](#)
12. Ling CC, Li XA, Hendee WR. Over the next decade the success of radiation treatment planning will be judged by the immediate biological response of tumor cells rather than by surrogate measures such as dose maximization and uniformity. *Med Phys* 2005;32:2189-92. [\[CrossRef\]](#)

13. Rubin P. Clinical Oncology, 8th edn. Philadelphia: Saunders,2001.
14. Kernstine KH, Mclaughlin KA, Menda Y, et al. Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable non-small cell lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2002;73:394-401. [\[CrossRef\]](#)
15. Nestle U, Walter K, Schmidt S, et al. 18F-Deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:593-7. [\[CrossRef\]](#)
16. De Ruysscher D, Wanders S, Minken A, et al. Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation-dose escalation: a planning study. *Radiother Oncol* 2005;77:5-10. [\[CrossRef\]](#)
17. Li X, Zhang H, Xing L, et al. Mediastinal lymph nodes staging by 18F-FDG PET/CT for early stage non-small cell lung cancer: a multi center study. *Radiother Oncol* 2012;102:246-50. [\[CrossRef\]](#)
18. Hellwig D, Baum RP, Kirsch C. FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: a systematic review. *Nuklearmedizin* 2009;48:59-69. [\[CrossRef\]](#)
19. Senan S, De Ruysscher D, Giraud P, Mirimanoff R, Budach V. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2004;71:139-46. [\[CrossRef\]](#)
20. van Der Wel A, Nijsten S, Hochstenbag M, et al. Increased therapeutic ratio by 18FDG-PET-CT planning in patients with clinical CT stage N2/N3 M0 non-small cell lung cancer (NSCLC): a modeling study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:648-54. [\[CrossRef\]](#)
21. Hwangbo B, Kim SK, Lee HS, et al. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest* 2009;135:1280-7. [\[CrossRef\]](#)
22. Mac Manus MP, Wong K, Hicks RJ, et al. Early mortality after radical radiotherapy for non-small-cell lung cancer: comparison of PET-staged and conventionally staged cohorts treated at a large tertiary referral center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:351-61. [\[CrossRef\]](#)
23. Mac Manus MP, Hicks RJ, Ball DL, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung carcinoma: powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer* 2001;92:886-95. [\[CrossRef\]](#)
24. Kalff V, Hicks RJ, MacManus MP, et al. Clinical impact of (18)Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001;19:111-8.
25. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, et al. (18)F-FDG PET provides high impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small-cell lung cancer. *J Nucl Med* 2001;42:1596-604.
26. Fox JL, Rengan R, O'Meara W, et al. Does registration of PET and planning CT images decrease interobserver and intraobserver variation in delineating tumor volumes for non-small-cell lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:70-5. [\[CrossRef\]](#)
27. Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). *Radiother Oncol* 2002;62:51-60. [\[CrossRef\]](#)
28. Mah K, Caldwell CB, Ung YC, et al. The impact of 18 FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma:a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:339-50. [\[CrossRef\]](#)
29. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:78-86. [\[CrossRef\]](#)
30. Ceresoli GL, Cattaneo GM, Castellone P, et al. Role of computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography image fusion in conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer: a comparison with standard techniques with and without elective nodal irradiation. *Tumori* 2007;93:88-96.
31. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, et al. The impact of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000;55:317-24. [\[CrossRef\]](#)
32. Faria SL, Menard S, Devic S, et al. Impact of FDG-PET/CT on radiotherapy volume delineation in non-small-cell lung cancer and correlation of imaging stage with pathologic findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1035-8. [\[CrossRef\]](#)
33. Yin LJ, Yu XB, Ren YG, et al. Utilization of PET-CT in target volume delineation for three-dimensional conformal radiotherapy in patients with non small cell lung cancer and atelectasis. *Multidiscip Respir Med* 2013;8:21. [\[CrossRef\]](#)
34. Alexander C, Nguyen NP. The utility of positron emission tomography in the treatment planning of image-guided radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Front oncol* 2014;10:4-273.
35. Ayata BH, Güden M, Berberoğlu K, et al. Akciğer tümörlü hastalarda hedef volümün belirlenmesinde PET/BT ve BT görüntü karşılaştırılması. *Türk Onkoloji Derg* 2010;25:1;11-19.
36. Messa C, Di Muzio N, Picchio M, Gilardi MC, Bettinardi V, Fazio F. PET/CT and radiotherapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:4-14.
37. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Leruge D, et al. Impact of computed tomography and 18F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1432-41. [\[CrossRef\]](#)
38. Doll C, Duncker-Rohr V, Rucker G, et al. Influence of experience and qualification on PET-based target volume delineation. When there is no expert-ask your colleague. *Strahlenther Onkol* 2014;190:555-62. [\[CrossRef\]](#)
39. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-

- fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992;33:1972-80.
40. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr, et al. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDGPET). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:13-9. [\[CrossRef\]](#)
 41. Paulino AC, Johnstone PA. FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:4-5. [\[CrossRef\]](#)
 42. Yaremko B, Riauka T, Robinson D, et al. Thresholding in PET images of static and moving targets. *Phys Med Biol* 2005;50:5969-82. [\[CrossRef\]](#)
 43. Yaremko B, Riauka T, Robinson D, Murray B, McEwan A, Roa W. Threshold modification for tumour imaging in non-small-cell lung cancer using positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2005;26:433-40. [\[CrossRef\]](#)
 44. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, et al. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2005;46:1342-8.
 45. Zasadny KR, Kison PV, Francis IR, et al. FDG-PET Determination of metabolically active tumor volume and comparison with CT. *Clin Positron Imaging* 1998;1:123-9. [\[CrossRef\]](#)
 46. Lin S, Han B, Yu L, Shan D, Wang R, Ning X. Comparison of PET-CT images with the histological Picture of a resectable primary tumor for delineating GTV in non small cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2011;36:479-85. [\[CrossRef\]](#)
 47. van Baardwijk A, Bosmans G, Boersma L, et al. PET-CT-based auto-contouring in non-small-cell lung cancer correlates with pathology and reduces inter observer variability in the delineation of the primary tumor and involved nodal volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:771-8. [\[CrossRef\]](#)
 48. Geets X, Lee JA, Bol A, Lonneux M, Gregoire V. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1427-38. [\[CrossRef\]](#)
 49. Werner-Wasik M, Nelson AD, Choi W, et al. What is the best way to contour lung tumors on PET scans? Multiobserver validation of a gradient-based method using a NSCLC digital PET phantom. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1164-71. [\[CrossRef\]](#)
 50. Wanet M, Lee JA, Weynand B, et al. Gradient-based delineation of the primary GTV on FDG-PET in non-small cell lung cancer: a comparison with threshold-based approaches, CT and surgical specimens. *Radiother Oncol* 2011;98:117-25. [\[CrossRef\]](#)
 51. Cheebsumon P, Boellaard R, de Ruyscher D, et al. Assessment of tumour size in PET/CT lung cancer studies: PET and CT based methods compared to pathology. *EJNMMI Res* 2012;2:56. [\[CrossRef\]](#)
 52. Yu HM, Liu YF, Hou M, Liu J, Li XN, Yu JM. Evaluation of gross tumor size using CT, 18F-FDGPET, integrated 18F-FDGPET/CT and pathological analysis in non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol* 2009;72:104-13. [\[CrossRef\]](#)
 53. Yu J, Li X, Xing L, et al. Comparison of tumor volumes as determined by pathologic examination and FDG-PET/CT images of non-small cell lung cancer: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1468-74. [\[CrossRef\]](#)
 54. Wu K, Ung YC, Hornby J, et al. PET CT thresholds for radiotherapy target definition in non-small-cell lung cancer: how close are we to the pathologic findings? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:699-706. [\[CrossRef\]](#)
 55. Schaefer A, Kim YJ, Kremp S, et al. PET- based delineation of tumour volumes in lung cancer: comparison with pathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1233-44. [\[CrossRef\]](#)
 56. Webb S. Motion effects in (intensity modulated) radiation therapy: a review. *Phys Med Biol* 2006;51:403-25. [\[CrossRef\]](#)
 57. Rengan R, Rosenzweig KE, Venkatraman E, et al. Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:741-7. [\[CrossRef\]](#)
 58. Nehmed SA, Erdi YE, Pan T, et al. Quantitation of respiratory motion during 4D-PET/CT acquisition. *Med Phys* 2004;31:1333-8. [\[CrossRef\]](#)
 59. Lamb JM, Robinson C, Bradley J, et al. Generating lung tumor internal target volumes from 4D-PET maximum intensity projections. *Med Phys* 2011;38:5732-7. [\[CrossRef\]](#)
 60. Jeremic B. Incidental irradiation of nodal regions at risk during limited-field radiotherapy (RT) in dose-escalation studies in nonsmall cell lung cancer (NSCLC). Enough to convert no-elective into elective nodal irradiation (ENI)? *Radiother Oncol* 2004;71:123-5. [\[CrossRef\]](#)
 61. Liao CT, Chen JH, Liang JA, Yeh JJ, Kao CH. Meta-analysis study of lymph node staging by 18F-FDGPET/CT scan in non-small cell lung cancer. Comparison of TB and non-TB endemic regions. *Eur J Radiol* 2012;81:3518-23. [\[CrossRef\]](#)
 62. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, Wirth A, Rischin D, Ball DL. Metabolic (FDG-PET) response after radical radiotherapy/chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer correlates with pattern of failure. *Lung Cancer* 2005;49:95-108. [\[CrossRef\]](#)
 63. Lopez Guerra JL, Gladish G, Komaki R, et al. Large decreases in standardized uptake values after definitive radiation are associated with better survival of patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2012;53:225-33. [\[CrossRef\]](#)
 64. Erasums J, Patz EJr. Positron emission tomography imaging in the thorax. *Clin Chest Med* 1999;20:715-24. [\[CrossRef\]](#)
 65. Velasquez ER, Aerts HJ, Oberije C, De Ruyscher D, Lampin P. Prediction of residual metabolic activity after treatment in NSCLC patients. *Acta Oncol* 2010;49:1033-9. [\[CrossRef\]](#)
 66. Fleckenstein J, Hellwig D, Kremp S, et al. F-18-FDG-PET confined radiotherapy of locally advanced NSCLC with concomitant chemotherapy: results of the PET-PLAN pilot trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:283-9. [\[CrossRef\]](#)
 67. Van Baardwijk A, Reymen B, Wanders S, et al. Mature results of a phase II trial on individualised accelerated radiotherapy based on normal tissue constr-

- ints in concurrent chemoradiation for stage III non-smallcell lung cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:2339-46. [\[CrossRef\]](#)
68. Chi A, Nguyen NP, Welsh JS, et al. Strategies of dose escalation in the treatment of locally advanced non-smallcell lung cancer: image guidance and beyond. *Front Oncol* 2014;4:156. [\[CrossRef\]](#)
 69. Aupérin A, LePéchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-90. [\[CrossRef\]](#)
 70. Katsuyuki S, Nakagawa A, Abe T, et al. Use of FDG-PET in radiation treatment planning for thoracic cancers. *International journal of molecular imaging* 2012; Article ID 609545, 9 pages.
 71. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol* 2007;18:338-45. [\[CrossRef\]](#)
 72. Bradley JD, Dehdashti F, Mintum MA, et al. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2004;22:3248-54. [\[CrossRef\]](#)
 73. Niho S, Fujii H, Murakami K, et al. Detection of unsuspected distant metastases and/or regional nodes by FDG-PET in LD-SCLC scan in apparent limited-disease small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;57:328-33. [\[CrossRef\]](#)
 74. Arslan N, Tuncel M, Kuzhan O, et al. Evaluation of outcome prediction and disease extension by quantitative 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose with positron emission tomography in patients with small cell lung cancer. *Ann Nuc Med* 2011;25:406-13. [\[CrossRef\]](#)
 75. Baas P, Belderbos JSA, Senan S, et al. Concurrent chemotherapy (carboplatin, paclitaxel, etoposide) and involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: a Dutch multicenter phase II study. *Bri J Cancer* 2006;94:625-30. [\[CrossRef\]](#)
 76. Ruyscher DD, Bremer RH, Koppe F, et al. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol* 2006;80:307-12. [\[CrossRef\]](#)
 77. Videtic GMM, Belderbos JS, Spring Kong FM, et al. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: smallcell lung cancer (SCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:327-34. [\[CrossRef\]](#)
 78. van Loon J, Ruyscher DD, Wanders R, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18) FDG-PET scans in limited disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:329-336. [\[CrossRef\]](#)
 79. Shirvani SM, Komaki R, Heymach JV, et al. Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:91-7. [\[CrossRef\]](#)
 80. Van Loon J, Offermann C, Ollers M, et al. Early CT and FDG-metabolic tumour volume changes show a significant correlation with survival in stage I-III small cell lung cancer: a hypothesis generating study. *Radiother Oncol* 2011;99:172-5. [\[CrossRef\]](#)
 81. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29. [\[CrossRef\]](#)
 82. Choi JY, Lee KH, Shim YM, et al. Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. *J Nucl Med* 2000;41:808-15.
 83. Flamen P, Lerut A, Cutsem EV et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:3202-10.
 84. Van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Brit J Cancer* 2008;98:547-57. [\[CrossRef\]](#)
 85. Gondi V, Bradley K, Mehta M, et al. Impact of hybrid fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography on radiotherapy planning in esophageal and non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:187-95. [\[CrossRef\]](#)
 86. Moureau-Zabotto L, Touboul E, Lerouge D, et al. Impact of CT and 18F deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:340-5. [\[CrossRef\]](#)
 87. Vesprini D, Ung Y, Dinniwell R, et al. Improving observer variability in target delineation for gastro-oesophageal cancer—the role of (18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography. *Clin Oncol* 2008;20:631-8. [\[CrossRef\]](#)
 88. Muijs CT, Schreurs LM, Busz DM, et al. Consequences of additional use of PET information for target volume delineation and radiotherapy dose distribution for esophageal Cancer. *Radiother Oncol* 2009;93:447-53. [\[CrossRef\]](#)
 89. Konski A, Doss M, Milestone B, et al. The integration of 18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography and endoscopic ultrasound in the treatment-planning process for esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1123-8. [\[CrossRef\]](#)
 90. Zhong X, Yu J, Zhang B, et al. Using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to estimate the length of gross tumor in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:136-41. [\[CrossRef\]](#)
 91. Vali FS, Nagda S, Hall W, et al. Comparison of standardized uptake value-based positron emission tomography and computed tomography target volumes in esophageal cancer patients undergoing radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;7:1057-63. [\[CrossRef\]](#)