



Baş-Boyun Kanserlerinin Adaptif Radyoterapi Planlamasında PET/BT Kullanımı

PET/CT in Adaptive Radiotherapy Planning for Head and Neck Cancers

Melek Tuğçe Yılmaz, Sezin Yüce Sarı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Baş boyun kanserlerinin definitif tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirmekte olup radyoterapi bu yaklaşımın temel unsurlarından biridir. Baş boyun kanserleri definitif radyoterapisi genellikle 30-37 fraksiyonluk tedavileri kapsamaktadır. Bu tedavi sürecinde hasta anatomisinde ve tümör biyolojisinde gelişebilecek değişikliklerin tedavi sonucuna etkileri merak konusudur. Tedavi boyunca gelişen değişikliklere göre orijinal tedavi planının güncellenmesi ve bu sayede daha iyi bir tedavi planının oluşturulmasını amaçlayan yaklaşım "adaptif radyoterapi" olarak adlandırılmaktadır. Bu yaklaşım ile tedavi sırasında olabilecek olası tümör hacminin küçülmesi/büyümesi, tümör biyolojisindeki değişiklikler, kilo kaybı, kas atrofisi, enflamasyon ve normal doku değişiklikleri gibi durumlara göre tedavinin adaptasyonu sağlanmakta ve en ideal definitif tedavi amaçlanmaktadır. Bu derleme ile baş boyun kanserlerinde adaptif tedavi uygulamalarında pozitron emisyon tomografisinin kullanımı literatür verileri ile tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Baş boyun kanseri, adaptif radyoterapi, PET/BT

Abstract

The definitive treatment of head and neck cancers requires a multidisciplinary approach in which radiotherapy plays a pivotal role. The standard radiation regimen for head and neck cancers typically involves administering 30-37 fractions of treatment. The impact of alterations in patient anatomy and tumor biology that may arise throughout the course of treatment on the ultimate end result is a subject of scientific interest. The technique known as "adaptive radiotherapy" involves the modification of the initial treatment plan in response to changes observed over the course of treatment, with the objective of creating an improved treatment plan. This technique involves tailoring the therapy to account for several factors, including potential changes in the tumor volume, alterations in tumor biology, weight loss, muscle atrophy, inflammation, and normal tissue changes that may arise throughout the course of treatment. The primary objective is to identify the most optimal definitive treatment strategy. This review aims to explore the utilization of positron emission tomography in adaptive radiotherapy approaches for head and neck cancers, drawing upon relevant literature references.

Keywords: Head and neck cancer, adaptive radiotherapy, PET/CT

Giriş

Baş boyun kanserleri (BBK) tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmekte olup genellikle cerrahi, kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) kombine bir

şekilde kullanılmaktadır. Özellikle son dönemde gerek RT tekniklerinin gelişmesi, gerekse organ koruyucu yaklaşımların uygulanabilir hale gelmesi ile BBK tedavisinin çehresi değişmiştir (1). Özellikle primer tümörü nazofarinks, hipofarinks, orofarinks ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Sezin Yüce Sarı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 543 882 16 65 E-posta: sezin_yuce@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2395-6868



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.
Bu içerik, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 ile lisanslanmıştır.

larinks yerleşimli hastalarda tedavide öncelikle organ koruyucu yaklaşımlar ön planda olup RT veya KRT hastalarda tercih edilen küratif tedavi yaklaşımıdır (2). Radyasyon onkolojisinde son on yıldaki gelişmeler ve modern teknoloji ile iç içe tedaviler, bu küratif tedavi yaklaşımlarının daha hedefe yönelik ve daha hassas hale gelmesini sağlamıştır. Bu sayede yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), helikal YART ve volümetrik ark tedavileri (VMAT) BBK RT'sinde standart hale gelmiştir (3). Her ne kadar güncel sofistike tedavi yöntemleri yüksek doğrulukta hedef tayini ve hızlı doz düşüşü ile en yüksek oranda normal doku koruması sağlasa da; özellikle 30-37 fraksiyon süren BBK tedavileri sırasında olabilecek belirsizlikler, tedavide en optimali elde etme yolunda adaptif RT'yi (a-RT) gündeme getirmiştir.

A-RT, tedavi sırasında gelişen değişikliklere göre, başlangıçtaki tedavi planının güncellenmesi anlamına gelmektedir. BBK tanısı ile küratif RT alan hastalar, tedavi süresinde tedavi yanıtı ile tümör hacminin küçülmesi, tümör biyolojisindeki değişimler, kilo kaybı, kas atrofisi, enflamasyon ve normal doku değişiklikleri nedeni ile adaptif tedaviye ihtiyaç duymaktadır (4). Bu değişiklikler, tedavi başındaki plandan daha farklı doz dağılımına sebep olmaktadır. Örneğin, tedavi sürecinde yaşanan kilo kaybı, parotis bezlerinin daha medial yerleşimli hale gelmesine neden olup planlanandan daha fazla doz almasına ve hastada geç dönemde şiddetli ağız kuruluğu görülmesine neden olabilmektedir (5,6). Bu tip adaptif tedaviler anatomi odaklı a-RT'lerdir. RT sırasında yalnızca anatomik değişiklikler gelişmemektedir. RT veya KRT ile tümör biyolojisinde, hipoksi miktarında, hipoksik alanlarda, vaskularizasyonda, tümör mikroçevresinde değişiklikler gözlenmektedir (7,8). Tedavi sırasındaki biyolojik değişiklikleri takip ederek tedaviyi güncellemek, muhtemel tedavi direncinin de önüne geçebilmektedir. Bu tip adaptif tedaviler ise biyoloji odaklı a-RT'ler olup, bir moleküler ve fonksiyonel görüntüleme tekniği olan pozitron emisyon tomografisi (PET) tümörün biyolojik yanıtını izlememizi sağlamaktadır (4). Bu derlemede BBK RT'sinde anatomi ve biyoloji odaklı a-RT'nin önemi, kullanılan ajanlar ve kısıtlılıkları tartışılacaktır.

Anatomi Odaklı Adaptif Radyoterapi

BBK tedavisi 30-37 gün sürmekte ve hastaların %50'sinden fazlası vücut ağırlıklarının en az %5'ini kaybetmektedir (9). Bu durum subkütan yağ dokuda incelmeye; primer tümör, lenfatikler ve kritik organların yerlerinin değişmesine ve buna bağlı olarak da tedavi başında yapılan doz-derinlik hesaplarının değişmesine sebebiyet vermektedir. Birçok retrospektif

ve prospektif seri, tümör küçülmesinin ikinci haftada başlayabileceğini göstermektedir (10,11). Bu değişimler doz inhomojenitesine, hedef dokuların daha az doz almasına, kritik organların ise daha fazla doz almasına sebep olmaktadır (12,13). Bu noktada a-RT hedeflenene en yakın tedaviyi sağlayacağından lokal kontrolü artırabileceği düşünülmüştür. Literatürde prospektif randomize çalışma olmasa da retrospektif seriler a-RT ile muhtemel lokal kontrol artışından bahsetmektedir (14,15). Lokal kontrol artışının yanı sıra küçülen tümör volümü ile kritik organların daha etkin bir biçimde korunması da söz konusu olabilmektedir.

Anatomi odaklı a-RT'de PET, küçülen tümörün doğru konturlanması için uygun bir görüntüleme yöntemi olabilmektedir. Daisne ve ark. (16) 29 hastalık serilerinde, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve PET füzyonu ile oluşturdukları tümör volümlerini karşılaştırmışlar ve en küçük tümör volümünü PET ile elde etmişlerdir. Cerrahi spesimeni olan dokuz hastada ise makroskopik hastalık ile gros tümör hacmi (GTV), en çok PET ile uyumlu çıkmıştır. Geets ve ark.'nın (17) 10 hastalık serisinde ise a-RT planlamasında kullanılan BT, MR görüntüleme ve PET görüntülemelerinden en küçük GTV, PET ile elde edilmiştir. Buna göre a-RT ile elde edilmek istenen maksimum organ koruması PET görüntüleme ile mümkün olabilmektedir. Ancak bu farkın klinik olarak anlamlı sonuca sebep olup olmayacağı merak konusu olup klinik çalışmalarda araştırılmaktadır.

RT sırasında anatomik olarak en çok etkilenen kritik yapı parotis bezleridir. Primer tümör gibi parotis bezlerinin de hacmi küçülme, yerleşimleri daha superior ve mediale kaymaktadır (10,18). Bu durum, parotis bezlerinin yüksek doz alanlarına yaklaşmasına ve küçülen hacim nedeniyle tüm bezin daha yüksek doza maruz kalmasına neden olmaktadır. Castelli ve ark. (6) hastaların %74'ünde parotis bezlerinin klinik hedef hacme (CTV) ortalama 4,3 mm yaklaştığını göstermiştir. Bu durum VMAT tekniği ile tedavi edilen hastalarda bile %30-40 oranında görülen geç dönem ağız kuruluğunun temel nedenlerinden biri olabilir (19).

Ağız kuruluğu (kserostomi), RT'ye ikincil en sık görülen geç yan etki olması ve hastaların yaşam kalitesini ciddi biçimde bozması nedeniyle büyük önem taşıyan bir geç yan etkidir (20). Son dönemde RT sonrası geç dönem kserostomiye öngörmek için PET görüntüleme biyo-belirteçleri gündeme gelmiştir. Parotis bezlerinde düşük F-18 Florodeoksiglukoz (FDG) tutulumunun geç dönem kserostomiye öngördüğü hipotezi ile yola çıkan van Dijk ve ark. (21,22), parotis bezlerindeki tutulumun

90. persentil ve ortalama değerlerinin geç kserostomi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna göre ara dönemde a-RT için yapılan PET görüntüleme, geç dönem kserostomi belirtici olarak kullanılabilir, gerekirse ara dönem tedavi değişikliği ile parotis bezi dozlarının azaltılması mümkün olabilmektedir.

Biyoloji Odaklı Adaptif Radyoterapi

BBK'de tedavi başarısızlığının en önemli nedenlerinden biri tedavi direncidir. Bu direnç tümörün kendi histopatolojik özellikleri, akselere repopulasyon ya da tümör hipoksisi kaynaklı olabilmektedir. Tümöre uygulanan herhangi bir tedavi, çoğalma hızında artışa neden olmaktadır (23). BBK'de ise olası bir hücre ölümünün telafi mekanizması olarak Withers ve ark. (24) tarafından 28. günde hızlanmış bir repopulasyon olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar kısa tedavi süresinin lokal kontrole ve sağkalıma katkı sağladığını göstermektedir (25). Hipoksi de benzer şekilde BBK için kötü bir prognostik faktördür (26). Bu direnç mekanizmalarının tüm tümöre ya da tümörün belirli (hızlı çoğalan ya da hipoksik) bölgelerine uygulanacak doz eskalasyonu ile aşılabileceği düşüncesi araştırma konusudur.

Hipoksi, tümör içerisindeki düşük oksijen basıncını temsil etmekte olup BBK'de kötü tedavi sonuçları ile ilişkilidir (26,27). Bu kötü prognostik etkinin yanı sıra, hipoksi RT'ye direnç anlamına da gelmektedir. Hipoksi ile başa çıkma stratejilerinden biri de hipoksik bölgeye yüksek dozlarda RT uygulanmasıdır. Konvansiyonel RT'nin temel prensibi homojen doz dağılımı sağlamak olsa da, teranostik yöntemler ile heterojen dozlarda tedavi vermek oldukça ilgi toplamıştır (28). F-18 FDG PET-pozitif tümör bölgelerine 77,5 Gy doz eskalasyonu yapılan bir faz I klinik çalışmada, doz eskalasyonunun tolere edilebildiği gösterilmiştir (29). Hipoksiye özel PET ajanları kullanılarak yapılan çalışmalar da benzer sonuçlara sahiptir. F-18 Floroazomisin arabinosid (FAZA) PET ile yapılan bir çalışmada 80,5 Gy'e kadar doz eskalasyonu denenmiş ve YART teknikleri için uygulanabilir bir yöntem olduğu görülmüştür. F-18 floromisonidazol (FMISO) ile yapılan bir randomize faz II çalışmada ise, hipoksik bölgede 77 Gy'e kadar doz eskalasyonu yapılmış ve non-hipoksik tümörlerde 5 yıllık lokal kontrol %100 bulunmuştur (30,31). Hipoksik bölgede dozu yükselterek RT direncini kırmak ve yüksek lokal kontrol elde etmek gelecekteki çalışmalar için de önemli bir araştırma konusudur. Ancak henüz hangi hipoksi hedefli PET ajanının seçilmesi gerektiği belirsizdir.

Akselere repopulasyon, yassı hücreli BBK tanı hastalarda tedavinin üçüncü haftasında başlayan ve

tedavi sonuçlarını olumsuz etkileyen bir durumdur (24). RT sırasındaki hızlı tümör proliferasyonu önemli bir direnç mekanizması olarak karşımıza çıkmaktadır (32). Tümör hücresi proliferasyonunun takip edilebileceği en önemli belirteç ise F-18 florothymidin'dir (FLT). Yapılan çalışmalarda F-18 FLT PET'in tümör proliferasyonunu doğru bir şekilde gösterebildiği saptanmış olup bu bölgelerde doz eskalasyonu mümkün görünmektedir (33,34).

Doz eskalasyonunun tam zıt kutbunda ise, biyolojik yanıtı göre tedavinin de-eskalasyonu fikri bulunmaktadır. Bu fikir, tedavi arasında çekilen PET'te iyi metabolik yanıtı olan olguların daha iyi prognozlu olmasına dayanmaktadır (35,36,37). Yine iyi prognozlu olgularda yapılan fazladan tedavi, uzun dönemde toksisite olarak karşımıza çıkacak ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyecektir. Tedavinin yoğunluğunun azaltılması ve RT'nin doz de-eskalasyonu özellikle iyi prognoza sahip human papilloma virus-pozitif orofarinks kanserli olgularda son dönemde oldukça popüler bir konu haline gelmiştir (38,39). Bu olgularda erken ara dönemde yapılacak bir PET ile yanıtı göre tedavi yoğunluğunun azaltılması gelecek dönemde mümkün olabilir.

Adaptif Radyoterapide PET Kullanımının Kısıtlılıkları

Her ne kadar en doğru ve en küçük hedef hacmi vermesi nedeniyle a-RT'de PET'in kullanımını öneren yayınlar olsa da, bunun aksini savunan çalışmalar da mevcuttur. Moule ve ark. (40) PET/BT'nin a-RT için kullanımının; tümörün, arka plan aktivitesinden ayrılmasındaki zorluk ve segmentasyon algoritması nedeniyle uygun olmadığını ve yalnızca tedavi başında kullanılması gerektiğini savundu. Hentschel ve ark. ise (41) a-RT için kullanılan PET görüntülemenin tedavi sırasında gelişen enflamasyon nedeni ile hacim küçülmesine sebep olmadığını, bu nedenle a-RT için uygun olmadığını savunmuştur. Ayrıca optimal ara PET zamanlaması da bilinmemektedir. Duprez ve ark.'nın (42) prospektif faz I çalışmasında 1-10, 11-20 ve 21-30. günler arası oluşturdukları a-RT planlarında hiçbir hastada grad 4 toksisite gözlenmemiş ve tüm planlar uygulanabilir bulunmuştur. Trada ve ark. ise (43) BBK definitif RT'si sırasındaki tümör değişikliklerini izlemeyi amaçladıkları çalışmalarında FDG PET/BT'yi tedavinin 3. haftasında uygulamış ve bu haftadaki değişikliklerin lokal kontrolü en iyi şekilde predikte ettiğini göstermiştir. Ancak a-RT için hangi günün seçilmesi gerektiği belirsizliğini korurken erken gün seçiminin tümör hacminde yeterli küçülmeye neden olmayacağı, daha geç gün seçiminin ise arka plan aktivitesi nedeniyle tümör çizimini zorlaştıracağı bilinmektedir. Yine tümörün konturlanması için seçilmesi

gereken standardize edilmiş maksimum tutulum eşik değeri de belirsizdir. Bir başka kısıtlılık ise, özellikle yoğun kliniklerde a-RT'nin getireceği iş yüküdür. Tüm bu nedenler a-RT'de rutin PET uygulaması için henüz elimizdeki verilerin yeterli olmadığını ve a-RT'de PET'in ancak seçilmiş olgularda dikkatle uygulanabileceğini göstermektedir.

Gelecek Yansımaları

Biyoloji hedefli RT PET ve linak tabanlı RT sistemlerini birleştiren, oldukça yeni ve popüler bir tedavi yaklaşımıdır (44). Bu yöntem, RT sırasında gerçek zamanlı PET sinyali ile hedef doğruluğunu sağlamayı amaçlamaktadır. "Reflexion X1" bu yöntemi uygulayan ilk ticari linak tabanlı sistemdir. Biyoloji hedefli RT, günümüz kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımının radyasyon onkolojisi için gelecekteki anahtarı olacak gibi görünmektedir. Özellikle ilk fraksiyondan itibaren tümörün biyolojik özelliklerine göre doz eskalasyonu veya de-eskalasyonu ve her fraksiyonda biyolojik tabanlı a-RT uygulama imkanı, bu yeni linak sistemlerinin en büyük avantajı olacaktır.

Sonuç

A-RT, BBK tanılı hastaların 7 haftaya ulaşan küratif RT veya KRT'sinde kaçınılmaz bir tedavi yaklaşımı haline gelmiştir. Modern tedavi yaklaşımları ile hedeflenen maksimal tümör yanıtı ve minimum organ hasarı a-RT ile mümkün görünmektedir. A-RT'de PET kullanımı ile ilgili literatür oldukça sınırlıdır. Biyoloji odaklı bilgi sağlaması ve BT ve MRG gibi görüntüleme tekniklerine kıyasla daha küçük tümör hacimlerinin konturlanmasını sağlaması önemli avantajlarındandır. Ancak; sınırlılıkları nedeni ile a-RT'de PET kullanımının günlük rutine girmesi için daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

- Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008;3719625:1695-1709.
- Lacas B, Carmel A, Landais C, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiation Oncology* 2021;156:281-293.
- Network NCC. Head and Neck Cancers (Version 1.2023) [January 24, 2023]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
- Morgan HE, Sher DJ. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. *Cancers Head Neck* 2020;51:1
- Lee C, Langen KM, Lu W, et al. Assessment of parotid gland dose changes during head and neck cancer radiotherapy using daily megavoltage computed tomography and deformable image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;715:1563-1571.
- Castelli J, Simon A, Louvel G, et al. Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia. *Radiat Oncol* 2015;10:6.
- Bussink J, van Herpen CM, Kaanders JH, Oyen WJ. PET-CT for response assessment and treatment adaptation in head and neck cancer. *Lancet Oncol* 2010;117:661-669.
- Ljungkvist AS, Bussink J, Kaanders JH, Wiedenmann NE, Vlasman R, van der Kogel AJ. Dynamics of hypoxia, proliferation and apoptosis after irradiation in a murine tumor model. *Radiat Res* 2006;1653:326-336.
- Langius JA, Twisk J, Kampman M, et al. Prediction model to predict critical weight loss in patients with head and neck cancer during (chemo)radiotherapy. *Oral Oncol* 2016;52:91-96.
- Bhide SA, Davies M, Burke K, et al. Weekly volume and dosimetric changes during chemoradiotherapy with intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: a prospective observational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;765:1360-1368.
- Liu Q, Liang J, Zhou D, et al. Dosimetric Evaluation of Incorporating Patient Geometric Variations Into Adaptive Plan Optimization Through Probabilistic Treatment Planning in Head and Neck Cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;1014:985-997.
- Beltran M, Ramos M, Rovira JJ, et al. Dose variations in tumor volumes and organs at risk during IMRT for head-and-neck cancer. *J Appl Clin Med Phys* 2012;136:3723.
- Wang W, Yang H, Hu W, et al. Clinical study of the necessity of replanning before the 25th fraction during the course of intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;772:617-621.
- Chen AM, Daly ME, Cui J, Mathai M, Benedict S, Purdy JA. Clinical outcomes among patients with head and neck cancer treated by intensity-modulated radiotherapy with and without adaptive replanning. *Head Neck* 2014;3611:1541-1546.
- Luo Y, Qin Y, Lang J. Effect of adaptive replanning in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated by intensity-modulated radiotherapy: a propensity score matched analysis. *Clin Transl Oncol* 2017;194:470-476.
- Daisne JF, Duprez T, Weynand B, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 2004;2331:93-100.
- Geets X, Tomsej M, Lee JA, et al. Adaptive biological image-guided IMRT with anatomic and functional imaging in pharyngo-laryngeal tumors: impact on target volume delineation and dose distribution using helical tomotherapy. *Radiation Oncology* 2007;851:105-115.

18. Huang H, Lu H, Feng G, et al. Determining appropriate timing of adaptive radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma during intensity-modulated radiation therapy. *Radiat Oncol* 2015;10:192.
19. Van den Bosch L, van der Schaaf A, van der Laan HP, et al. Comprehensive toxicity risk profiling in radiation therapy for head and neck cancer: A new concept for individually optimised treatment. *Radiother Oncol* 2021;157:147-154.
20. Bjordal K, Kaasa S. Psychological distress in head and neck cancer patients 7-11 years after curative treatment. *Br J Cancer* 1995;713:592-597.
21. van Dijk LV, Noordzij W, Brouwer CL, et al. (18)F-FDG PET image biomarkers improve prediction of late radiation-induced xerostomia. *Radiother Oncol* 2018;1261:89-95.
22. Li Y, Sijtsema NM, de Vette SPM, et al. Validation of the (18)F-FDG PET image biomarker model predicting late xerostomia after head and neck cancer radiotherapy. *Radiother Oncol* 2023;180:109458.
23. Hermens AF, Barendsen GW. Changes of cell proliferation characteristics in a rat rhabdomyosarcoma before and after X-irradiation. *Eur J Cancer* (1965) 1969;52:173-189.
24. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;272:131-146.
25. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006;3689538:843-854.
26. Nordmark M, Bentzen SM, Rudat V, et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiother Oncol* 2005;771:18-24.
27. Nordmark M, Overgaard J. A confirmatory prognostic study on oxygenation status and loco-regional control in advanced head and neck squamous cell carcinoma treated by radiation therapy. *Radiother Oncol* 2000;571:39-43.
28. Bentzen SM. Theragnostic imaging for radiation oncology: dose-painting by numbers. *Lancet Oncol* 2005;62:112-117.
29. Madani I, Duthoy W, Derie C, et al. Positron emission tomography-guided, focal-dose escalation using intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;681:126-135.
30. Grosu AL, Souvatzoglou M, Röper B, et al. Hypoxia imaging with FAZA-PET and theoretical considerations with regard to dose painting for individualization of radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;692:541-551.
31. Welz S, Paulsen F, Pfannenbergs C, et al. Dose escalation to hypoxic subvolumes in head and neck cancer: A randomized phase II study using dynamic [¹⁸F]FMISO PET/CT. *Radiother Oncol* 2022;171:30-36.
32. Bentzen SM. Repopulation in radiation oncology: perspectives of clinical research. *Int J Radiat Biol* 2003;797:581-585.
33. Menda Y, Boles Ponto LL, Dornfeld KJ, et al. Kinetic analysis of 3'-deoxy-3'-(18)F-fluorothymidine ((18)F-FLT) in head and neck cancer patients before and early after initiation of chemoradiation therapy. *J Nucl Med* 2009;507:1028-1035.
34. Troost EG, Bussink J, Hoffmann AL, Boerman OC, Oyen WJ, Kaanders JH. 18F-FLT PET/CT for early response monitoring and dose escalation in oropharyngeal tumors. *J Nucl Med* 2010;516:866-874.
35. Min M, Lin P, Lee MT, et al. Prognostic role of metabolic parameters of (18)F-FDG PET-CT scan performed during radiation therapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;4213:1984-1994.
36. Lin P, Min M, Lee M, et al. Prognostic utility of (18)F-FDG PET-CT performed prior to and during primary radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Index node is a useful prognostic imaging biomarker site. *Radiother Oncol* 2016;1201:87-91.
37. Min M, Lin P, Lee M, et al. 18F-FDG PET-CT performed before and during radiation therapy of head and neck squamous cell carcinoma: Are they independent or complementary to each other? *J Med Imaging Radiat Oncol* 2016;603:433-440.
38. Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al. Reduced-Dose Radiation Therapy for HPV-Associated Oropharyngeal Carcinoma (NRG Oncology HN002). *J Clin Oncol* 2021;399:956-965.
39. Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS, et al. Phase II Randomized Trial of Transoral Surgery and Low-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable p16+ Locally Advanced Oropharynx Cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). *J Clin Oncol* 2022;402:138-149.
40. Moule RN, Kayani I, Prior T, et al. Adaptive 18fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography-based target volume delineation in radiotherapy planning of head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;235:364-371.
41. Hentschel M, Appold S, Schreiber A, et al. Serial FDG-PET on patients with head and neck cancer: implications for radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 2009;859:796-804.
42. Duprez F, De Neve W, De Gersem W, Coghe M, Madani I. Adaptive dose painting by numbers for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;804:1045-1055.
43. Trada Y, Keall P, Jameson M, et al. Changes in serial multiparametric MRI and FDG-PET/CT functional imaging during radiation therapy can predict treatment response in patients with head and neck cancer. *Eur Radiol* 2023;33:8788-8799.
44. Oderinde OM, Shirvani SM, Olcott PD, Kuduvalli G, Mazin S, Larkin D. The technical design and concept of a PET/CT linac for biology-guided radiotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol* 2021;29:106-112.