



Akciğer Kanseri Radyoterapi Uygulamalarında PET/BT'nin Rolü

The Role of PET/CT in Lung Cancer Radiotherapy

© Güler Yavaş

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Akciğer kanseri her iki cinsiyet için de dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır. Radyoterapi (RT), akciğer kanseri tedavisinde multidisipliner yaklaşımın önemli bir bileşenidir. Akciğer kanseri radyoterapisinde bilgisayarlı tomografi (BT) tabanlı planlama günümüzdeki minimum standart olmakla birlikte, flor-18-florodeoksiglikoz (F-18 FDG) ile işaretli F-18 FDG pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (PET/BT) RT'ye entegrasyonu sayesinde BT'nin sağladığı anatomik bilgilere ek olarak tümörün biyolojik özellikleri de tedavi planı ve tümörün belirlenmesinde önemli bilgiler sağlamaktadır. F-18 FDG PET/BT'nin akciğer kanseri RT'sine katkıları şöyle sıralanabilir: (i) RT kararı alınmadan önce hastalığın doğru evrelemesinde önemli bir role sahiptir (ii) PET/BT, RT planlanmasında tümörün ve tutulmuş lenf nodlarını belirlenmesinde çok değerli bilgiler sağlamaktadır (iii) PET/BT ile tümörlü dokuda doz-eskalasyonu imkanı sağlanabilmektedir (iv) PET/BT, RT sonu yanıt değerlendirilmesinde ve rezidü/rekürren hastalığın saptanmasında önemli bir role sahiptir. Bu derlemede akciğer kanseri RT planlamasının F-18 FDG PET/BT ile yapılmasının katkısı güncel literatür bilgileri ışığında incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, F-18 FDG PET/BT, küçük hücre dışı akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, radyoterapi planlama

Abstract

Lung cancer is a major cause of cancer death among both genders in all around the world. Radiotherapy (RT) is an important component of the multidisciplinary approach to lung cancer treatment. Although computed tomography (CT)-based planning is the current minimum standard in lung cancer radiotherapy, in addition to the anatomical information provided by CT, thanks to the integration of fluorine-18 fluorodeoxyglucose (F-18 FDG)-labeled positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) when transferred to RT, biological characteristics of the tumor also provide important information in treatment planning and tumor identification. The contributions of F-18 FDG PET/CT to lung cancer RT can be listed as follows: (i) It has an important role in accurate staging of the disease before the RT decision is made (ii) PET/CT provides invaluable information for the determination of tumor and involved lymph nodes in RT planning (iii) PET/CT allows dose-escalation in tumor tissue (iv) PET/CT has an important role in evaluating RT response and detecting residual/recurrent disease. In this review, the role of F18- FDG PET/CT in RT treatment planning is explained in accordance with current literature data.

Keywords: Lung cancer, F-18 FDG PET/CT, non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, radiotherapy planning

Giriş

Akciğer kanseri her iki cinsiyet için de kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2020 yılı verilerine göre, dünya genelinde akciğer kanseri insidansı ve mortalitesi sırası ile %11,6 ve %18,4'tür (1). Her ne kadar akciğer kanseri

insidansında azalma gözlense de 2040 yılında da Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölümler arasında ilk sırada yer alacağı öngörülmektedir (2). Akciğer kanseri veya bronkojenik karsinom terimi, hava yollarından veya akciğer parankiminden kaynaklanan maligniteleri ifade eder. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %95'i histolojik incelemeye dayalı olarak ya küçük hücreli akciğer kanseri

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Güler Yavaş, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 709 40 57 E-posta: guler.aydinyavas@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9481-6307



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

(KHAK) ya da küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılır. Diğer hücre tipleri, akciğerde ortaya çıkan malignitelerin yaklaşık %5'ini oluşturur. KHDAK, akciğer kanseri olgularının %80'den fazlasını temsil eder ve iki alt tip içerir: (a) skuamöz olmayan (%40 adenokarsinom, %5-10 büyük hücreli karsinom ve diğer alt tipler) ve (b) %30 skuamöz hücreli (epidermoid) karsinom (3). KHAK tüm akciğer kanseri olgularının %20'sinden azını temsil etmektedir.

Radyoterapi (RT), hem KHDAK hem de KHAK tedavisinde multidisipliner yaklaşımın önemli bir bileşenidir. Günümüzde görüntüleme tetkikleri ve RT'deki ilerlemeler doğrultusunda yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), volümetrik ark tedavisi, görüntü kılavuzluğunda radyoterapi, ve stereotaktik beden radyoterapisi gibi gelişmiş teknikler ile sağlıklı dokular ve çevre kritik organlar azami derecede korunurken, tümörde yüksek dozlar uygulayabilmek mümkün olmuştur. Bu teknolojik gelişmelerin akciğer kanserinin onkolojik sonuçları üzerine de olumlu katkıları olduğu bilinmektedir. RT, erken evre KHDAK tanılı medikal ya da teknik olarak inoperabl hastalarda cerrahiye benzer sonuçlar sağlamak ve daha ileri evrelerde hastanın yaşı ve ko-morbid özellikleri göz önüne alınarak kemoterapi (KT) ile sıralı ya da eş zamanlı olarak uygulanabilmektedir. Opere KHDAK tanılı hastalarda postoperatif cerrahi sınır pozitifliğinde ve halen tartışmalı olmakla birlikte N2 hastalık varlığında RT önerilmektedir (4). KHAK, hem sınırlı evre hem de yaygın evre hastalıkta RT önemli bir role sahiptir. Sınırlı evre hastalıkta eş zamanlı kemo-radyoterapi (KRT) tercih edilmekle birlikte bu tedaviyi tolere edemeyecek hastalarda sıralı tedavi tercih edilmektedir. Yaygın evre hastalıkta ise sistemik tedaviye iyi yanıtı olan hastalarda konsolidasyon amaçlı torasik RT önerilmektedir. Hem sınırlı evre hem de yaygın evre KHAK'de KT sonrası progresyonu olmayan hastalarda profilaktik kranial RT önerilmektedir (5).

RT'de bilgisayarlı tomografi (BT) tabanlı planlama günümüzdeki minimum standart olmakla birlikte, flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) ile işaretli pozitron emisyon tomografi/BT'nin (PET/BT) RT'ye entegrasyonu ile birlikte BT'nin sağladığı anatomik bilgilere ek olarak tümörün biyolojik özellikleri de tedavi planı ve tümörün belirlenmesinde önemli bilgiler sağlamaktadır.

PET/BT'nin Akciğer Kanseri RT'sindeki Rolü

PET/BT'nin akciğer kanseri RT'sinde pek çok katkısı ve uygulama alanı bulunmaktadır. (i) RT kararı alınmadan önce hastalığın doğru evrelenmesi şarttır ve bu anlamda PET/BT akciğer kanseri evrelemesinde

önemli bir role sahiptir. (ii) PET/BT, RT planlanmasında tümörün ve tutulmuş lenf nodlarını belirlenmesinde yani konturlamada çok değerli bilgiler sağlamaktadır. Böylece uygulanan RT'nin başarısı artmakta ve lokal kontrole ek katkı sağlanabilmektedir. Günümüzde akciğer kanserinde elektif nodal RT yerine selektif nodal RT (metastatik olduğu kanıtlanmış veya görüntülemeye şüpheli lenf nodu) kullanılması önerilmektedir (5,6). Bu anlamda PET/BT tutulmuş lenf nodları için önemli bilgiler sağlamaktadır. (iii) PET/BT ile tümörlü dokuda doz-eskalasyonu günümüzde akciğer kanseri RT'sindeki sıcak konulardan biridir ve bu konuda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. (iv) PET/BT, RT sonu yanıt değerlendirilmesinde ve rezidü/rekürren hastalığın saptanmasında da önemli bir role sahiptir. Günümüzde, F-18 FDG PET/BT akciğer kanserinin evrelemesinde, RT'de hedef hacimlerin belirlenmesinde ve rezidü/rekürren hastalığın saptanmasında standart görüntüleme modalitesidir (7). RT yanıt değerlendirilmesinde kullanılan F-18 FDG PET/BT'nin genel sağkalım için en güçlü bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir (8,9).

i. PET/BT'nin Akciğer Kanseri Evrelemesindeki Rolü

F-18 FDG PET/BT, akciğer kanseri evrelemesinde yaygın olarak kullanılmaktadır, çünkü akciğere kanserinde primer tümörün, metastatik len nodlarının ve uzak metastazların F-18 FDG aviditesi çok yüksektir. Kubota ve ark. (10) prospektif çok merkezli bir çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin çalışmaya dahil edilen 208 hastanın 149'unda (%71,6) tedavi stratejisini değiştirdiğini gösterilmişlerdir. Tek başına BT ile yapılan evrelemeye göre, F-18 FDG PET/BT daha doğru evreleme yapılma imkanı sağlanmakta ve böylece hangi hastaların doğru tedavi kararı belirlenmekte ve gereksiz sağlık harcamaları ve tedavi toksisitesinin önüne geçilebilmektedir.

KHDAK için F-18 FDG PET/BT, non-invaziv, uygun maliyetli ve güvenilir bir evreleme opsiyonu sağlamaktadır. BT ile mediastinal lenf nodu tutulumunu tespit etme duyarlılığı ve özgüllüğü sırası ile %50-70 ve %65-85 olarak bildirilirken, F-18 FDG PET/BT için bu değerler sırası ile %75-85 ve %85-90'dır (11,12). Prospektif, çok merkezli, randomize bir çalışma, preoperatif F-18 FDG PET/BT'nin konvansiyonel BT'ye kıyasla hastaların %20'sinde gereksiz cerrahiye önlediğini doğrulamıştır (11).

KHAK'nin evrelenmesinde de F-18 FDG PET/BT'nin tek başına BT'ye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (13). Martucci ve ark.'nın (13) yayınladığı 6 çalışma ve 277 hastayı kapsayan sistematik bir inceleme ve meta-analizde F-18 FDG PET/BT'nin BT'ye göre %15 hastada

sınırlı evre veya yaygın evre olarak evrelemeyi değiştirdiği saptanmıştır (7).

Akciğer kanserinin evrelenmesinde F-18 FDG PET/ BT'nin birtakım limitasyonları da bulunmaktadır. Bu limitasyonların başında beyin dokusunda F-18 FDG aviditesinin çok yüksek olması dolayısı ile beyin metastazlarının varlığının saptanmasında F-18 FDG PET/ BT'nin yeterli olmaması gelmektedir. Beyin metastazlarının saptanmasında manyetik rezonans (MR) görüntüleme önerilmektedir. Ayrıca F-18 FDG PET/ BT, granülomatoz ve enfeksiyöz hastalıklarda da yeterli bilgi vermemektedir çünkü bu hastalıklarda da F-18 FDG tutulumu gerçekleşmektedir. Müsinöz adenokarsinomlar, subsantimetrik nodüller, düşük dereceli maligniteler yeteri kadar F-18 FDG tutulumu göstermezler. Göğüs duvarı tutulumunun ayırıcı tanısında da F-18 FDG PET/ BT tek başına yeterli olamamaktadır ve MRG önerilmektedir (7).

ii. PET/BT'nin RT Planlamasındaki Rolü

RT'de Hedef Hacim Tanımları

Günümüzde eksternal RT'de kullanılan hedef hacim tanımları Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu (International Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU) tarafından belirlenmiştir (14). İlk olarak 1993 yılında ICRU 50 raporunda görünen tümör hacmi (GTV) ve klinik hedef hacmi (CTV) tanımlanmış olup, planlanan hedef hacmi (PTV) gereksinimine değinilmiştir (15). Ardından 1999 yılında yayınlanan ICRU 62 raporunda risk altındaki organlar (OAR) ve diğer hacimler tanımlanmıştır (16). ICRU 50 ve 62 ile tanımlanan başlıca hedef hacimler (Şekil 1):

GTV (Gross tumor volume - Gross tümör volümü): Makroskopik olarak görünen tümör hacmidir. Klinik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle saptanabilir (görülebilir, palpe edilebilir) tümör hacmini tanımlar.

CTV (Clinical target volume:- Klinik hedef volüm): GTV'ye ek olarak mikroskopik hastalığın yayılabileceği veya klinik deneyimle yayılma olasılığı yüksek olduğu bilinen bölgeyi tanımlar.

IM (İnternal marjin): Hastaya ait değişiklikler RT sırasında engellenemeyen solunum, sindirim, kalp atımı, mesane rektum doluluğu ile ilgili organ hareketleridir.

SM (Set up marjin): RT sırasında günlük olarak hasta pozisyonlamasında ve tedavi cihazına özgü mekanik hata payının göz önünde bulundurulmasını içermektedir.

ITV (Internal target volume-İnternal hedef volüm): Solunum hareketleri dolayısı ile CTV'de kaynaklanacak olan hareket ve deformasyonların üstesinden gelmek için CTV'ye eklenmesi gereken marjin. $ITV = CTV + IM$

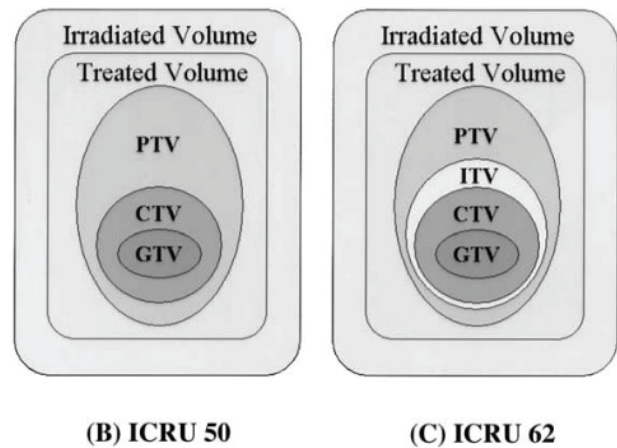
PTV (Planning target volume- Planlanan hedef volüm): Fizyolojik iç organ hareketleri (solunum, mesane ve rektum doluluğu gibi) veya teknik nedenlerle (hasta hareketi, maske hareketi, yatış pozisyonu gibi) tedavi alanını CTV'den biraz daha büyük saptanan volümü tanımlar. $PTV = CTV + IM + SM$.

TV (Treated volume-Tedavi volümü): Minimum komplikasyon yaratabilecek referans izodozun kapsadığı volümü tanımlar. Genel olarak PTV'yi kapsayan %95'lik izodozun kapsadığı PTV'yi içeren volümdür.

IV (Irradiated volume- ışınlanan volüm): Normal doku tolerans dozları dahilinde anlamlı miktarda dozları alan volümü tanımlar.

Hedef Hacim Tanımları ve Konturlanmasında PET/BT

F-18 FDG PET/BT, akciğer kanseri RT planlamasında ve hedef hacimlerin konturlanmasında çok önemli bir rol oynamaktadır (7,17,18). F-18 FDG PET/BT, tümörün atelektazik alanlardan ve sağlıklı akciğer dokusundan daha net ayrılmasını sağladığı için konturlamadaki belirsizlikler ve inter/intra observer değişikliklerin önüne geçmektedir (19,20). Hedef hacim tanımı, görülebilir tüm tümör konumlarının tanımlanmasını gerektirir. Tümör konturlanması ayırt etmek mümkün ise primer tümör (GTV primer tumor) ve lenf nodu (GTV nodal) GTV olarak iki ayrı hacimde tanımlanmalıdır. Chi ve Nguyen'in (21) yapmış oldukları bir çalışmada hedef hacimler F-18 FDG PET/BT rehberliğinde konturlandığı zaman %20



Şekil 1. (a) ICRU 50, ve (b) ICRU 62 raporlarında tanımlanan hedef hacimlerin şematik olarak gösterilmesi. (Purdy JA. Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions. Semin Radiat Oncol 2004;14:27-40)

GTV: Görünen tümör hacmi, CTV: Klinik hedef hacmi, PTV: Planlanan hedef hacmi, TV: Tedavi volümü, IV: Işınlanan volüm

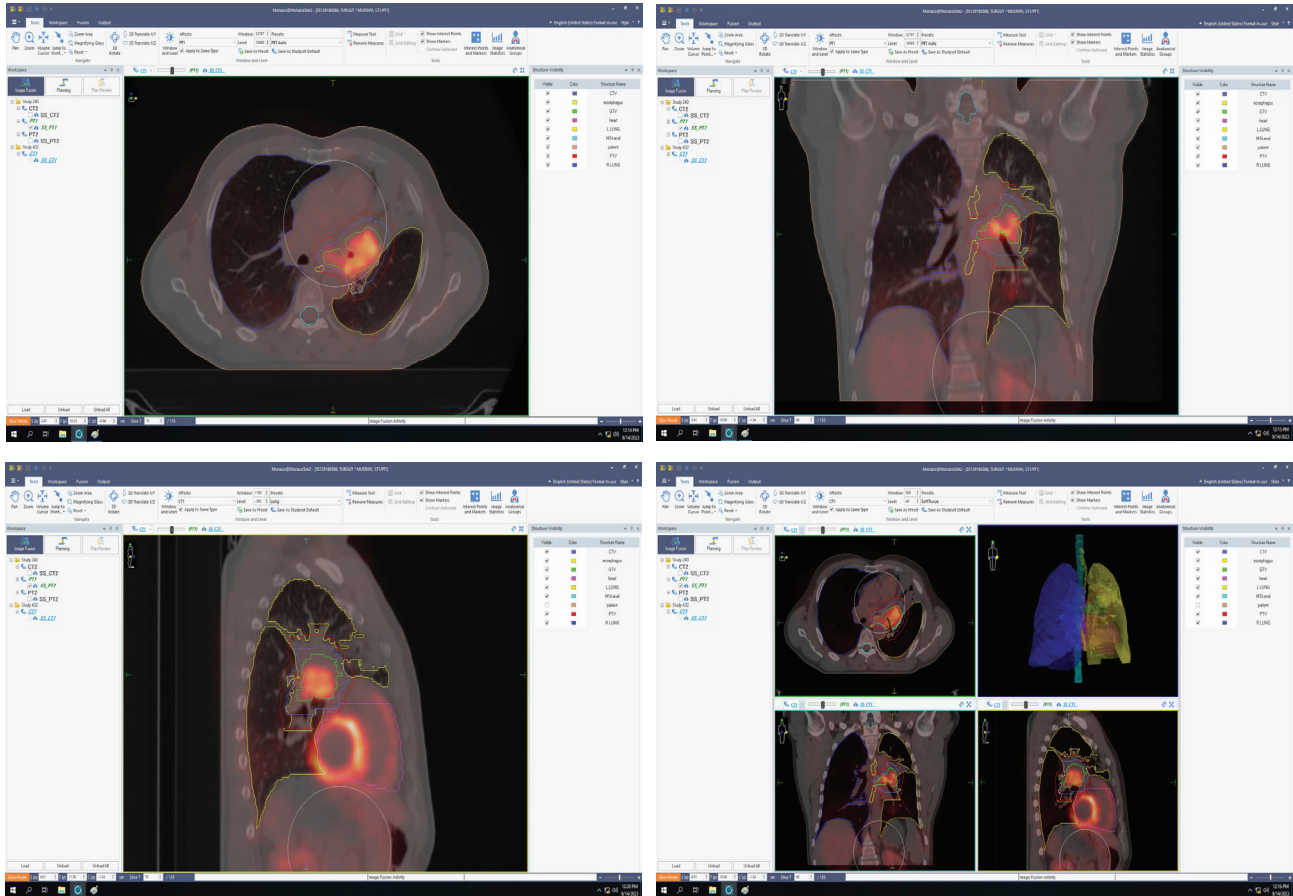
oranında değişmekte ve evreleme ise %20-50 oranında değişmektedir. Yine Bradley ve ark.'nın (22) çalışmasında evre I-III KHDAK tümör dokusunun konturlanmasında F-18 FDG PET/BT kullanımı ile konturlamada %58 oranında bir değişiklik olurken, evrelemede %31 oranında farklılık saptanmıştır (22). FDG PET'in en önemli katkıları tümürlü doku ve atelektazi ayırımının yanı sıra BT'de küçük boyutlarda görünmesine rağmen FDG tutulumu olan patolojik lenf nodlarının ayırt edilmesidir (Şekil 2) (7,21). F-18 FDG PET/BT, özellikle ekstratorasik veya mediastinal tümör yayılımı durumunda atelektazi ve tümör ayırımını sağlayabilmekte ve RT planlamasında tümör sınırlarını belirlemede yardımcı olmaktadır.

Evreleme amaçlı çekilen F-18 FDG PET/BT ile RT planı arasındaki sürenin 3 haftayı geçmemesi önerilmektedir. Çünkü hastalık progresyonu gelişebilir ve hedef hacimler

değişebilir (5,6,7,18). Neoadjuvan/indüksiyon KT uygulanan hastalarda nodal GTV için KT öncesi F-18 FDG PET/BT görüntülerinin kullanılması önerilirken, primer tümör için KT sonrası F-18 FDG PET/BT tercih edilmesi önerilmektedir (6,7).

RT planlamada yarı kantitatif hesaplamalardan elde edilen PET verileri kullanılarak oluşturulan matematiksel modelleme yöntemleri kullanılabildiği gibi insan gözü, zekası ve deneyimi ile yapılan görsel değerlendirme ile de hedef volümler oluşturulabilmektedir. PET ve BT görüntüleri elde edildikten sonra füzyon görüntülerde hedef hacim tanımlanırken kullanılan metotları şöyle özetleyebiliriz:

1. Görsel değerlendirme: Görsel değerlendirme ile yapılan RT planlamasının tercih edildiği pek çok çalışmada maksimum standardize alım değeri (SUV_{maks})



Şekil 2. KHDAK tanılı bir hastanın tedavi planlama amaçlı konturlaması (a) transvers (b) koronal (c) sagittal kesitler: BT'de atelektazi alanı tümör dokusundan ayırt edilememekte olup PET/BT ile tümürlü bölgede artmış FDG tutulumu izlenmektedir. (d) Hastanın tüm eksenlerde konturları (GTV: yeşil, CTV: mavi, PTV: kırmızı)

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, GTV: Görünen tümör hacmi, CTV: Klinik hedef hacmi, PTV: Planlanan hedef hacmi, FDG: Florodeoksiglukoz

ve diğer benzer parametreler kullanılmaktadır (26). Görsel yöntem literatürde tanımlanmamıştır, bu nedenle, bu yöntemi kullanacak merkezler tarafından ayrıntılı bir protokolün oluşturulması önerilir. Anatomik yapılar ile PET/BT ve füzyonun uygunluğunu doğrulamalıdır.

2. Otomatik ve yarı-otomatik metotlar: FDG-PET/BT ile tümör hacimleri belirlenirken kullanıcılar arası değişikliklerin üstesinden gelmek için daha objektif yöntemler olan otomatik ve yarı-otomatik metotlar araştırılmıştır. FDG tümöre spesifik bir belirteç olmadığı için bu yöntemler ile fizyolojik enflamatuvar süreçler ile tümörlü doku ayrımının yapılabilmesi mümkün olmamaktadır. Bu yöntemler fantom çalışmalarında çok iyi sonuçlar verirken insan çalışmalarında kullanıcılar tarafından yeniden gözden geçirilerek tümör volümleri belirlenmesi gerekmiştir. FDG'nin tümör dokusu dışında makrofajlarda ve granülasyon dokusunda da tutulumu olduğu akılda bulundurulmalıdır. FDG-PET üç boyutlu glukoz dağılımını gösteren bir harita olup kanser hücrelerini gösteren bir harita değildir (23).

2.a. SUV: SUV_{maks} klinik pratikte tümör aktivitesini belirlemede yaygın olarak kullanılan en uyumlu ve güvenilir kantitatif metottur. Akciğer kanseri tanısında SUV eşik değeri 2,5 olarak seçildiğinde duyarlılık, özgüllük ve doğruluk sırasıyla %97, %82 ve %92 olarak saptanmıştır (24). RT planlaması sırasında GTV'nin saptanmasında önerilen eşik SUV_{maks} değeri 2,5'tir (23,25).

2.b. Eşikleme yöntemi: En sık tercih edilen eşik yöntemi, tümör konturunun belirlenmesinde tümörün maksimum aktivitesine göre sabit bir yüzdede tutulum değerlerinin olduğu alanların seçilmesidir (26). Yapılan pek çok çalışmada sabit eşik değeri %40-50 olarak kabul edilmiştir, bu eşik değerin lezyon boyutu, homojenlik ve lezyon/zemin kontrastına bağlı hacim hesaplamalarında ciddi hatalara yol açtığı gözlemlenmiştir. Bu yöntem ile büyük, non-homojen tümörü olan vakalarda, KHDAK'de GTV hacimlerini daha küçük olduğuna dair veriler bulunmaktadır (23,26). Bu nedenle kontrast bağımlı adaptif eşikleme yöntemleriyle tümör hacminin belirlenmesi için daha çok çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

2.c. Geri plan kesme (cut-off) yöntemi ve kaynak/geri plan algoritmalar: Görüntülerin yorumlanmasında fizyolojik olmayan ve arka plan aktivitesine oranla artmış aktivite tutulumları olan odaklar değerlendirilir. Literatürlerde $SUV > 2,5$ olması durumunda lezyonun hipermetabolik olduğunun düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir. Bu hipermetabolik odaklar her

zaman tümöral bir lezyon olduğu anlamına gelmez de ise algılanan değer üzerindeki alan konturlama yöntemi ile tümör hacimleri çizilerek oluşturulur. Bu yöntemin avantajı konturların lezyondaki heterojen FDG tutulumundan bağımsız olarak saptanmasıdır. Ancak yöntemin doğruluğu kullanılan istatistiksel metota bağlıdır (23). KHDAK'sinde PET ile hedef belirlenmesinde geri plan FDG konsantrasyonun 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 (23,26).

2.d. Gradyan-tabanlı yaklaşım: İstatistiksel imaj kirliliği ve rezolasyon bulanıklığını en az düzeye indirmek için gradyan bazlı yaklaşımla belirlenen PET-GTV'nin tercih edilmesi önerilmektedir (23). Werner-Wasik ve ark.'nın (27) çalışmasında PET-GTV saptanmasında gradyan-bazlı yöntem diğer yöntemlere kıyasla daha doğru olduğu bulunmuştur.

2.e. Otomatik metotlar: KHDAK'de F-18 FDG PET/BT ile hedef hacimlerin tanımlanmasında tam otomatik eşikleme yöntemleri geliştirilmiştir. En sık kullanılan yöntemler kaynak/geri plan algoritmaların kullanıldığı otomatik eşikleme yöntemleridir. Sadece fonksiyonel görüntüleme kullanılarak RT planlama için otomatik konturlama yapılırsa önemli problemler ile karşılaşılabilir. Otomatik segmentasyon ile yapılan tümör hacimlerinin belirlenmesinden önce mutlaka yapılan BT veya diğer anatomik görüntüleme yöntemleri ile görüntülerin eşleştirilmesi gerekmektedir. Daha sonra radyoaktif maddenin patolojik ve fizyolojik dağılımı otomatik eşikleme yöntemleri ile ayırt edilemediğinden kullanıcı tarafından yeniden gözden geçirilip düzeltilmesi gerekir (23).

Literatürde KHAK'de hedef hacimlerin RT konturlamasında F-18 FDG PET/BT kullanımı için spesifik kılavuzların yetersizliği nedeni ile primer tümör ve lenf nodu konturlanmasında F-18 FDG PET/BT rolü daha çok KHDAK baz alınarak irdelenmiştir.

Primer Tümör Tanımında PET/BT

Akciğer kanseri RT planlamasında hedef hacimlerin belirlenmesinde F-18 FDG PET/BT kullanımı, konturlamadaki belirsizlikler ve inter/intra observer değişiklikleri önemli ölçüde azaltmaktadır (19,20). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde F-18 FDG PET/BT kullanımı BT kullanımına kıyasla ile GTV'de %13-17 oranında daha küçük hacimlerin konturlandığı dikkati çekmektedir (23,28). Radyoterapi Onkoloji Grubu'nun

[Radiation Therapy Oncology Group - RTOG] 0515 prospektif faz II çalışmasında RT planlaması sırasında F-18 FDG PET/BT kullanılması ile BT'ye kıyasla tümör hacimlerinin anlamlı olarak küçüldüğü (86,2 mL vs 98,7 mL) (29). Hallqvist ve ark.'nın (30) yayınladığı bir meta-analizde F-18 FDG PET/BT'nin RT'ye entegrasyonu ile yaklaşık %36 akciğer kanseri tanılı hastada (%43 KHDAK ve %26 KHAK) hedef hacim tanımı değişmiş olup, yine yaklaşık %20 hastada da (%22 KHDAK ve %9 KHAK) tedavinin küratif veya palyatif olarak amacı değişmiştir (30).

Lenf Nodu Tanımında PET/BT

RT planlamasında tutulmuş lenf nodlarının GTV'ye dahil edilmesi konusunda fikir birliği bulunmaktadır. Her ne kadar FDG tutulumu olan lenf nodlarının patolojik konfirmasyonu yapılmısa da, patolojik FDG tutulumu olan lenf nodlarının GTV'ye dahil edilerek yüksek doz uygulanması hastalık kontrolüne ek katkı sağlarken çevredeki sağlıklı dokuların daha iyi korunmasını sağlayabilmektedir (7). RTOG 0515 çalışmasında F-18 FDG PET/BT kullanımının nodal GTV konturlarını %51 oranında değiştirdiği gösterilmiştir (29). Lenf nodlarının hedef hacim olarak belirlenmesinde PET/BT veya PET ile altın standart olan cerrahiye karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Vanuytsel ve ark.'nın (31) çalışmasında F-18 FDG PET/BT kullanımının tek başına BT'ye göre nodal GTV'yi %62 oranında değiştirdiği saptanmıştır. Patolojik veriler ile karşılaştırıldığında GTV kapsamı sadece BT ile %75 oranında artarken, F-18 FDG PET/BT ile %89 oranında artmaktadır (31). Tüm bunlara rağmen halen gerçek nodal GTV özellikle ileri evre hastalarda F-18 FDG PET/BT varlığında bile olduğundan daha az saptanabilmektedir (7).

Nodal GTV için PET BT ile konturlama prensipleri primer hastalık konturlaması ile aynıdır. FDG pozitif lenf nodlarının RT planlamasına tek dahil edilemeyeceği durum patolojik olarak negatif olduğu ispatlanmış FDG tutan lenf nodlarıdır. Bunun dışında tüm FDG tutulumu olan lenf nodları RT planlamaya dahil edilmelidir (32,33). Nestle ve ark.'nın (33) çalışmasında F-18 FDG PET/BT ile araştırmacılar arası nodal GTV konturlamasındaki belirsizliklerin azaldığı vurgulanmıştır.

F-18 FDG PET/BT'nin nodal konturlamada yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara yol açabileceği bazı durumlar bulunmaktadır. Karsinoid, müsinöz tümörler ve lepidik adenokarsinom histolojilerinde FDG tutulumu düşük olmaktadır. Ek olarak santimetreden küçük boyutta olan lenf nodlarında yalancı negatiflik olabilmektedir (7). Tersine enflamasyon ve sarkoidoz

gibi granülomatuar hastalıklarda, postoperatif erken dönemde ve RT sonrası kısa dönemde yalancı pozitiflik söz konusu olabilmektedir (7).

iii. PET/BT'nin Doz Eskalasyonundaki Rolü

Görüntüleme yöntemleri ve RT tekniklerinin ilerlemelerine bağlı olarak son yıllarda akciğer kanserinde doz eskalasyonunun lokal kontrol ve sağkalıma olan etkisi önemli bir araştırma konusu olmuştur. Bu teknikler arasında en yüz güldürücü sonuçlar F-18 FDG PET/BT, yoğunluk ayarlı RT, adaptif görüntü kılavuzluğunda RT ile elde edilmiştir. F-18 FDG PET/BT'nin metabolik aktif tümör volümünün belirlenmesinin RT planlamasına ek katkısı, doz eskalasyonunda hedef alınacak hacimlerin ve hangi hastanın daha fazla fayda göreceğinin belirlenmesidir (20). Bradley ve ark.'nın (22) çalışmasında evre I-III KHDAK tümör dokusunun konturlanmasında F-18 FDG PET/BT kullanımı ile konturlamada %58 oranında bir değişiklik olduğu saptanmıştır. Buna göre, çok merkezli PET ile RT planlaması çalışması, PET kılavuzluğunda RT kullanımı için olası bir izotoksik doz artışı göstermiştir (10). Ancak hedef hacim küçültülürken tümörün de yeteri kadar doz kapsadığından emin olunmalıdır.

RTOG 0617 çalışmasında, 74 Gy ile yüksek doz kemo-RT'nin standart 60 Gy kemo-RT'ye göre toksisiteyi artırırken, genel sağkalım üzerine de olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (34). Ancak bu çalışmanın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Çalışmada konvansiyonel fraksinasyon kullanılmış bu nedenle tedavi süreleri uzamıştır. Ayrıca uniform doz eskalasyonu kullanılmış olup, F-18 FDG PET/BT gibi daha ileri görüntüleme tekniklerinin kullanılması protokole göre zorunlu değildi. RTOG0617 çalışmasından farklı olarak tüm tümöral dokuda doz eskalasyonu yapmak yerine dirençli tümör bölgelerinde doz eskalasyonu uygulanabilir. Tümör dokusu hipoksi, hücre yoğunluğu, proliferasyon ve vaskülarizasyon açısından heterojen bölgeler içerebilir. Sonuç olarak tümörün tümörün bazı bölümleri daha fazla diğerlerine göre tedaviye dirençlidir (35). Tümörün dirençli bölgelerine doz eskalasyonu yapmak hastalık kontrolüne arttırırken sağlıklı dokuları daha iyi korumamıza yardımcı olabilir.

KHDAK tanılı hastalarda tedavi sırasında F-18 FDG PET/BT uygulanarak dirençli hastalık bölgelerinin belirlenmesini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Literatürdeki verilere göre RT'nin ilk 2-5 haftasındaki yanıt sağkalım açısından prognostik olabilmektedir (36). Kong ve ark. (37) faz II prospektif bir çalışmada inoperabl 42 evre I-III KHDAK tanılı hastalarda tedavinin ortasında F-18 FDG PET/BT uygulayarak dirençli

tümör hücrelerinin bulunduğu hacime 30 fraksiyonda 86 Gy RT uygulamışlardır. İki yıllık takip sonrasında alan içi lokal kontrol %82, 2 yıllık lokal kontrol %62 ve medyan genel sağ kalım 25 ay olarak raporlanmıştır. Bu çalışmanın cesaret verici sonuçları doğrultusunda Kong ve arkadaşları faz II randomize NRG-TOG 1106/ACRIN 6697 çalışmasını planlamışlardır (38). Devam etmekte olan NRG-TOG 1106/ACRIN 6697 çalışmasında kontrol grubundaki hastalara RTOG 0617 çalışması ile benzer olarak 60 Gy RT (+ haftalık karboplatin/paklitaksel) uygulanmıştır (38). RTOG 0617'nin araştırma kolu, alan/doz adaptasyonu olmaksızın 37 fraksiyonda 74 Gy kullanırken, RTOG 1106 çalışmasında günlük fraksiyon dozu 2,2-3,8 Gy olan kişiselleştirilmiş doza uyarlanabilir bir RT planı tasarlamak için tedavi ortası FDG-PET'i (40 Gy'den sonra) görüntüleri alınmıştır (80,4 Gy/30 fraksiyona kadar). Hastaların %93'ünde YART uygulanmıştır. Hiçbir hastaya konsolidasyon immünoterapisi uygulanmamıştır. RTOG 1106 çalışmasına 2012-2017 yılları arasında 127 hasta dahil edilmiştir (43 standart kolda ve 84 adaptif kolda). Adaptif kolda uygulanan medyan absolü RT dozu 71 Gy'dir. Kontrol kolunda lokal-bölgesel progresyonsuz süre medyan 27,5 ay iken, çalışma kolunda 28,4 aydır. Üç yıllık sağkalım oranları %49,1'e karşı %47,5'tir (p=0,80). Grad 3 ve üzeri toksisite iki grup arasında farklı değildir. Adaptif RT ile lokal-bölgesel tümör kontrolü %11 artarken, adaptif RT ile alan içi primer tm kontrol oranı %17 oranında artmaktadır.

Günümüzde akciğer kanseri RT'sinde Tc-99m tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) uygulamaları da önemli bir araştırma konusudur. Tc-99m SPECT, RT planlamalarında "fonksiyonel akciğer dokusunu" tespit etmek amacı ile kullanılmış ve SPECT-rehberli RT planlamalarında; fonksiyonel akciğer dokusunun V10-V20 değerleri ve diğer akciğer parametrelerinde iyileşme olduğu gözlenmiştir (39).

iv. PET-BT'nin Yanıt Değerlendirilmesinde ve Rezidüel/Rekürren Hastalık Belirlenmesindeki Rolü

Akciğer kanserinde RT'ye yanıtı değerlendirmede yaygın olarak kullanılan F-18 FDG PET/BT, RT planlamasında olduğu gibi RT'ye yanıtın değerlendirilmesi ve takiplerde yol gösterici olup sağkalım ve prognozu belirlemede önemli role sahiptir. Diğer solid tümörlerde olduğu gibi akciğer kanseri için de morfolojik değişiklikleri temel alan "Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST 1.0)" kullanılmaktadır. 2009 RECIST 1.0 yılında bu kriterler tekrar düzenlenerek RECIST 1.1 olarak yayınlanmıştır. DSÖ ve RECIST kriterleri; tam yanıt, parsiyel yanıt,

stabil hastalık, ve progresif hastalık olarak 4 kategoride sınıflandırılır (40).

Akciğer dokusu ve çevre organlarda RT'den sonra gelişen morfolojik değişiklikler sistemik tedavilerden sonra oluşan doku değişikliklerinden farklıdır. RT sonrasında akciğer fibrozis gibi doku değişiklikleri sıklıkla görülmekte ve bu bulgu rezidüel hastalık ile karışabilmektedir. RECIST kriterleri, morfolojik bulgulara dayanmakta olup canlı tümör hücrelerini gösteremediğinden RT sonrası tedavi yanıtını değerlendirmede bu kriterlerin yeri sınırlıdır (41). Bu anlamda akciğer kanseri için F-18 FDG PET/BT'nin en önemli limitasyonu rezidü tümör ile radyasyona bağlı enflamasyon ve değişikliklerin ayırımının yapılamamasıdır. Bu nedenle metabolik görüntülemeye ek olarak anatomik görüntülemenin de yapılması önemlidir. F-18 FDG PET/BT ile RT yanıtı değerlendirilirken belirli bir bekleme süresinden sonra görüntülemenin yapılması kritiktir (42). Tedavi sırasındaki değerlendirmede tam bir fikir birliği sağlanamasa da, tedavinin başlangıcından 2-3 haftada F-18 FDG PET/BT doz eskalasyonu çalışmalarında prognostik belirteç olarak kullanılabilirken (36,37,38), definitif/neoadjuvan RT'den sonra 12. haftada (en erken 5-8 hafta sonra) tedavi yanıtını belirlemek amaçlı F-18 FDG PET/BT uygulanabilmektedir (42,43).

Metabolik değerlendirmede görsel ve/veya kantitatif kriterler ve PET parametreleri kullanılmakla birlikte RT yanıtı değerlendirmede standart kantitatif kriterler yoktur. Yanıt değerlendirmede pek çok parametre kullanılmakla birlikte klinik pratikte metabolik yanıtı değerlendirmede en çok kullanılan semikantitatif parametre SUV_{maks} 'dir (43,44).

Evre III KHDAK'de kemo-RT'den 14 hafta sonra yapılan F-18 FDG PET/BT'nin prognostik değerine araştıran ACRIN 6668-RTOG 0235 prospektif çalışmasında yüksek tümör SUV 'ları (SUV_{pik} veya SUV_{maks}), daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). ACRIN 6668-RTOG 0235 çalışmasının 2015'te yayınlanan makalesinde tedavi sonrası rezidüel bölgesel lenf nodlarında ölçülen yüksek metabolik aktiviteyi olumsuz lokal-bölgesel yanıt ile korele olduğu saptanmıştır (46). Na ve ark.'nın (9) yayınladığı bir meta-analizde RT öncesi primer tümörde SUV_{maks} için 13 çalışma ve RT sonrası SUV_{maks} için 5 çalışma sonuçları incelenmiş ve bu değerlerin prognostik öneminin olup olmadığı analiz edilmiştir. Sonuçta hem RT öncesi hem de RT sonrası primer tümör SUV_{maks} değerlerinin RT uygulanan KHDAK tanılı hastalarda genel sağkalım ve lokal kontrol açısından prognostik öneminin olduğu gösterilmiştir. Usmanij ve ark. (47) çalışmasında KHDAK tanısı ile KRT uygulanan hastalarda RT sonrası erken yanıt değerlendirilmiş olup, RT'den

2 hafta sonraki metabolik parametrelerin bir yıllık progresyonsuz sağ kalımda anlamlı bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada bakılan metabolik parametre total lezyon glikolizisindeki azalma %38 ve daha fazla ise 1 yıllık progresyonsuz sağkalım %36'dan %80'e yükselmektedir.

NCCN v2.2023 kılavuzu KHDAK'de PET'i interim değerlendirmede ve tedaviden hemen sonra rutin kullanımda önermemekte, radyasyona bağlı enflamasyondan dolayı yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için PET'in RT'den en erken 3 ay sonra yapılmasını tavsiye etmektedir. Radyasyona bağlı akciğer hasarı 24 aya kadar sürebilir. Bu nedenle enflamasyonu tümör rekürrensinden ayırt etmede aralıklı olarak, semikantitatif F-18 FDG PET/BT ile değerlendirme yararlı olabilir (48).

Sonuç ve Öneriler

Akciğer kanseri tedavisinde F-18 FDG PET/BT günümüzde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. F-18 FDG PET/BT, günümüzde BT tabanlı planlama teknolojilerine anatomik bilgilere ek olarak tümörün biyolojik özelliklerini de göstermesi açısından çok önemlidir. F-18 FDG PET/BT'nin akciğer kanseri RT'sine katkıları daha tanı anında hastalığın evrenmesi ile başlar. Akciğer kanseri için F-18 FDG PET/BT, non-invaziv, uygun maliyetli ve güvenilir bir evreleme opsiyonu sağlamaktadır. PET/BT, RT planlanmasında tümörün ve tutulmuş lenf nodlarını belirlenmesinde çok değerli bilgiler sağlamaktadır. Akciğer kanseri RT planlamasında hedef hacimlerin belirlenmesinde F-18 FDG PET/BT kullanımı, konturlamadaki belirsizlikler ve inter/intra observer değişiklikleri önemli ölçüde azaltmaktadır. F-18 FDG PET'nin RT planlamasına entegrasyonu ile tümörlü doku ve atelektazi ayrımı yapılabilmektedir ve BT'de küçük boyutlarda görünmesine rağmen FDG tutulumu olan patolojik lenf nodlarının ayırt edilebilmektedir. F-18 FDG PET/BT, özellikle ekstratorasik veya mediastinal tümör yayılımı durumunda atelektazi ve tümör ayrımını sağlayabilmekte ve RT planlamasında tümör sınırlarını belirlemede yardımcı olmaktadır. PET/BT ile tümörlü dokuda doz-eskalasyonu imkânı sağlanabilmektedir ve konu ile ilgili yürüyen önemli çalışmalar bulunmaktadır. PET/BT, RT sonu yanıt değerlendirilmesinde ve rezidü/rekürren hastalığın saptanmasında önemli bir role sahiptir. Bu katkıları dolayısı ile PET/BT akciğer kanseri RT'sinin vazgeçilmez bir unsuru olarak düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. WHO. Available from: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=4-cancer-country-profiles-2020&alias=51561-global-cancer-profile-2020&Itemid=270&lang=en. Accessed: February 2023.
2. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. JAMA Netw Open 2021;4:e214708.
3. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. Mayo Clin Proc 2019;94:1623-1640.
4. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(Suppl 4):iv1-iv21.
5. Le Pechoux C, Faivre-Finn C, Ramella S, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the thoracic radiation treatment of small cell lung cancer. Radiother Oncol 2020;152:89-95.
6. Nestle U, De Ruysscher D, Ricardi U, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 2018;127:1-5.
7. Vaz SC, Adam JA, Delgado Bolton RC, et al. Joint EANM/SNMMI/ESTRO practice recommendations for the use of 2-[¹⁸F]FDG PET/CT external beam radiation treatment planning in lung cancer V1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2022;49:1386-1406.
8. Liu J, Dong M, Sun X, Li W, Xing L, Yu J. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. PLoS One 2016;11:e0146195.
9. Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis. J Thorac Oncol 2014;9:834-842.
10. Kubota K, Matsuno S, Morioka N, et al. Impact of FDG-PET findings on decisions regarding patient management strategies: a multicenter trial in patients with lung cancer and other types of cancer. Ann Nucl Med 2015;29:431-441.
11. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. Lancet 2002;359:1388-1393.
12. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by pet in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:287-293.

13. Martucci F, Pascale M, Valli MC, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT in staging patients with small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Med* 2020;6:336.
14. Purdy JA. Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:27-40.
15. ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Report 50. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
16. ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). Report 62. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
17. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:328-354.
18. Konert T, Vogel W, MacManus MP, et al. PET/CT imaging for target volume delineation in curative intent radiotherapy of non-small cell lung cancer: IAEA consensus report 2014. *Radiother Oncol* 2015;116:27-34.
19. van Baardwijk A, Bosmans G, Boersma L, et al. PET-CT-based auto-contouring in nonsmall-cell lung cancer correlates with pathology and reduces interobserver variability in the delineation of the primary tumor and involved nodal volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:771-778.
20. Steenbakkers RJ, Duppen JC, Fitton I, et al. Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:435-448.
21. Chi A, 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;4:273.
22. 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.
23. Berberoğlu K. Use of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Radiation Treatment Planning for Lung Cancer. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2016;25:50-62.
24. Duhainglongsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDGPET). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:130-139.
25. Paulino AC, Johnstone PA. FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:4-5.
26. 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;46:1342-1348.
27. 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;82:1164-1171.
28. Greco C, Rosenzweig K, Cascini GL, Tamburrini O. Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2007;57:125-134.
29. Bradley J, Bae K, Choi N, et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for nonsmall-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:435-441. e1.
30. Hallqvist A, Alverbratt C, Strandell A, et al. Positron emission tomography and computed tomographic imaging (PET/CT) for dose planning purposes of thoracic radiation with curative intent in lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2017;123:71-77.
31. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, et al. The impact of (18)F-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;55:317-324.
32. Steinfurt DP, Siva S, Leong TL, et al. Systematic endobronchial ultrasound-guided mediastinal staging versus positron emission tomography for comprehensive mediastinal staging in NSCLC before radical radiotherapy of non-small cell lung cancer: a pilot study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2488.
33. Nestle U, Rischke HC, Eschmann SM, et al. Improved inter-observer agreement of an expert review panel in an oncology treatment trial—Insights from a structured interventional process. *Eur J Cancer* 2015;51:2525-2533.
34. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-term results of NRG oncology RTOG 0617: standard-dose versus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:706-714.
35. Lambin P, Petit SF, Aerts HJ, et al. From population to voxel-based radiotherapy: exploiting intra-tumour and intra-organ heterogeneity for advanced treatment of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2009;2010:145-152.
36. Piperdi H, Portal D, Neibart SS, Yue NJ, Jabbour SK, Reyhan M. Adaptive Radiation Therapy in the Treatment of Lung Cancer: An Overview of the Current State of the Field. *Front Oncol* 2021;11:770382.
37. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper M, et al. Effect of Midtreatment PET/CT-Adapted Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017;3:1358-1365.
38. Kong FM, HU C, Haken RT, et al. NRG-RTOG 1106/ACRIN 6697: A phase IIR trial of standard versus adaptive (mid-treatment PET-based) chemoradiotherapy for stage III NSCLC—Results and comparison to NRG-RTOG 0617 (non-personalized RT

- dose escalation). *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:(Suppl 15).
39. Lee E, Zeng J, Miyaoka RS, et al. Functional lung avoidance and response-adaptive escalation (FLARE) RT: Multimodality plan dosimetry of a precision radiation oncology strategy. *Med Phys* 2017;44:3418-3429.
 40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
 41. Cliffe H, Patel C, Prestwich R, Scarsbrook A. Radiotherapy response evaluation using FDG PET-CT-established and emerging applications. *Br J Radiol* 2017;90:20160764.
 42. Decazes P, Thureau S, Dubray B, Vera P. How to use PET/CT in the evaluation of response to radiotherapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2018;62:152-164.
 43. Torun N. PET/CT in the Evaluation of Radiotherapy Response. *Nucl Med Semin* 2021;7:212-219.
 44. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging* 2018;52:5-15.
 45. Machtay M, Duan F, Siegel BA, et al. Prediction of survival by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer undergoing definitive chemoradiation therapy: results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:3823-3830.
 46. Markovina S, Duan F, Snyder BS, Siegel BA, Machtay M, Bradley JD. Regional Lymph Node Uptake of [(18)F] Fluorodeoxyglucose After Definitive Chemoradiation Therapy Predicts Local-Regional Failure of Locally Advanced NonSmall Cell Lung Cancer: Results of ACRIN 6668/RTOG 0235. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:597-560.
 47. Usmanij EA, de Geus-Oei LF, Troost EG, et al. 18F-FDG PET early response evaluation of locally advanced non-small cell lung cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. *J Nucl Med* 2013;54:1528-1534.
 48. NCCN Guidelines Version 2.2023. Non-Small Cell Lung Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf