



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

November 2023 Cilt: 9 Sayı: 3 www.nukleertipseminerleri.org

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Tevfik Fikret Çermik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Editör / Editor

Tamer Özülker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yardımcı Editör / Associate Editor

Özlem Özmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Danışma Kurulu/Advisory Board

Gülin Uçmak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Murat Fani Bozkurt

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

M. Özdeş Emer

Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Elif Özdemir

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

Ankara Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği

Elgin Özkan

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

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.



Yayınevi İletişim/Publisher Contact

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

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27 E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

Yayın Tarihi/Publication Date: Aralık 2023/November 2023

E-ISSN: 2149-6447

Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

The international scientific journal is published every four months.

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Amaç Kapsam

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçedir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin yayın hedefi uluslararası medikal yayıncılık standartları ve etik ilkelere uygun olarak nükleer tıp alanında görev yapan hekimlere, fizikçilere, radyofarmasistlere ve diğer sağlık profesyonellerine yönelik hakemli eğitim materyallerinin oluşturulmasıdır. Kanıt dayalı tıp literatürüne yansımış güncel bilgileri içeren Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi eğitim amaçlı yazılar ve görsel materyaller derginin içeriğini oluşturmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, **EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, J-Gate, IdealOnline** ve **Türk Medline** tarafından indekslenmektedir.

Derginin yayın politikası Nükleer tıp Seminerleri Dergisi yönergesi kapsamında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu tarafından atanan bir Editör ve bir Editör yardımcısından oluşan Editörler Kurulu tarafından uluslararası tıbbi yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir. Editörler Kurulu her sayı için Nükleer Tıbbın çalışma konularından bir veya iki ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için bir Konuk Editör atanır. Editörler Kurulu, konuk Editör ile birlikte alt başlıkları ve yazarları planlarlar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri Konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Konuk Editörlerinin görev ve sorumlulukları (www.nukleertipseminerleri.org) internet adresinde yayınlanan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarının başkan ve çekirdek üyeleri Dergi Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Uygulama kılavuzları için konuk editör atanmaz.

Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne başvurmalıdır.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative(BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın,

serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

Baskı İzinleri

CC-BY-NC lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanım (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Telif Hakkı

Yayınlanan makalenin telif hakkı, CC BY-NC 4.0 lisansı altında yazarlara aittir.

Yazar (lar) makalesinin ticari hakkını, makalenin yayına kabul edildiği durumlarda geçerli olacak şekilde Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'ne devreder. Telif hakkı, herhangi bir çoğaltma biçiminde (baskı, elektronik ortam veya başka herhangi bir şekilde) makalenin çoğaltılması ve dağıtılması için münhasır ve sınırsız hakları kapsar; ayrıca tüm diller ve ülkeler için çeviri haklarını da kapsar.

Yayın kararını aldıktan ve kabul ettikten sonra, başvurulara "Telif Hakkı Sözleşme Formu" eşlik etmelidir. Form, derginin makale gönderme ve değerlendirme sitesinden indirilebilir. Telif hakkı sözleşme formu katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve ıslak imzalı belgenin taranmış bir sürümü sunulmalıdır.

Editör Ofisi

Cinnah Caddesi Pilot Sokak No:10/12 06650 Çankaya / ANKARA
+90 312 441 00 45+90 312 441 12 97info@nukleertipseminerleri.org
İşbirlikçi Katılımcı

Galenos Publishing House

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. 21/1 Fındıkzade, Fatih, İstanbul/Turkey
Phone: +90 212 621 99 25
Fax: +90 212 621 99 27
Web page: <http://www.galenos.com.tr>
E-mail: info@galenos.com.tr



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



About

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish and it is being published three times a year in March, July, November.

The aim for publishing the Nuclear Medicine Seminars is providing peer-reviewed educational materials in conjunction with the international medical publishing standards and ethical issues, to physicians, physicists, radiopharmacists, and other health professionals working in the field of nuclear medicine. The contents of the journal are educational and visual materials, such as Reviews that incorporates the updated information based on evidence-based medicine, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines.

The Nuclear Medicine Seminars is indexed in **EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, J-Gate, IdealOnline** and **Türk Medline**.

The publication policy of the journal is determined and audited by the Editorial Board that appointed by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society, and which includes an Editor and an Assistant Editor, according to Nuclear Medicine Seminars directives and international medical publishing standards and ethical principles. The Editorial Board determines one to two main headings from the working area of Nuclear Medicine for each issue, and appoints a Guest Editor for content planning and coordination. The Editorial Board plans the sub-headings and the authors, together with the Guest Editor. The reviews and content revisions are conducted by the Guest Editor and the Editorial Board prior to publication. The missions and the responsibilities of the Guest Editors were determined by the directives of Nuclear Medicine Seminars that issued in (www.nukleertipseminerleri.org) internet address. The Advisory Board of the journal includes the president and the core members of study groups. A Guest Editor is not appointed for the application Guidelines.

The institutions willing to advertise should make an application to the Turkish Nuclear Medicine Society.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By

"open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

This work is licensed under a Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Copyright

The copyright of the published article belongs to its author under CC BY-NC 4.0 license.

The author(s) transfer(s) the commercial rights to his/their article to The Nuclear Medicine Seminars effective if and when the article is accepted for publication. The copyright covers the exclusive and unlimited rights to reproduce and distribute the article in any form of reproduction (printing, electronic media or any other form); it also covers translation rights for all languages and countries.

After receiving and accept decision for publication, submissions must be accompanied by the "Copyright Agreement Form". The form is available for download on the journal's manuscript submission and evaluation site. The copyright agreement form should be signed by all contributing authors and a scanned version of the wet signed document should be submitted.

Editorial Office

Cinnah Caddesi Pilot Sokak No:10/12 06650 Çankaya / ANKARA
+90 312 441 00 45+90 312 441 12 97info@nukleertipseminerleri.org

Corporate Contributor: Galenos Publishing House

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. 21/1 Fındıkzade, Fatih, İstanbul/Turkey

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

Web page: <http://www.galenos.com.tr>

E-mail: info@galenos.com.tr





NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Yazarlara Bilgi

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçe'dir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazılar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiyeye gönderilen yazılar değerlendirilmeye alınmaz.

Nükleer Tıp Seminerleri makale başvuru ücreti veya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

Yazıların formatı "International Committee of Medical Journal Editors (ICJME)" ve "Committee on Publication Ethics (COPE)" organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak düzenlenmelidir.

Yazarlar, ticari haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Telif Hakkı Sözleşme Formu, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak dergi editörüne göndermelidir. Bu formlara dergi web adresinden (www.nukleertipseminerleri.org) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiyeye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Editörler Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör, editör yardımcısı ve konuk editörün incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin kısaltması "Nucl Med Semin"dir.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izniyle Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne, yazarların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basımları için Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne müracaat edilmelidir.

Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

Yayın Politikası ve Makale Yazım Kuralları aşağıda belirtilen maddeler "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

YAZIM KURALLARI

Kısaltmalar

Makalelerde kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmamalı; ek alırsa (!) ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Système International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

Yazım Dili

Derginin yayın dili Türkçe olup, Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.gov.tr adresi esas alınmalıdır. Makalelerin ve özetlerin (özetlerin), dergiyeye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyonelce gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları düzeltilmektedir. Makalelerin yazım ve dil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Dergiyeye Gönderilecek Makale Türleri ve Özellikleri

* Her makale için 3-4 kelimelik kısa başlık eklenmelidir.

* Yazarların isimleri, kurumları, akademik ünvanları ve ORCID ID numaraları verilmelidir.

* Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresi verilmelidir.

* Metin, Times Roman yazı tipinde 12 puntoluk yazı tipi kullanılarak her iki tarafa 2,5 cm kenar boşlukları olacak şekilde satırlar arasında çift boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Nükleer Tıp Seminerleri (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997;336:309-315); kısaca; "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayınlar.

Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarla ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır.

Derleme

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe öz ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce öz, İngilizce anahtar kelimeler

ilemelidir. Derleme türü makalelerde öz tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 400 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır;

Tam metin dosyası en fazla 4000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 70 adedi geçmemelidir.

Tüm makaleler en az 3 en fazla 5 anahtar kelimeyle birlikte gönderilmeli, anahtar sözcükler özetin hemen altına yazılmalıdır. Kısaltmalar anahtar sözcük olarak kullanılmamalıdır. Anahtar sözcükler "National Library of Medicine (NLM)" tarafından hazırlanan "Medical Subject Headings (MeSH)" veritabanından seçilmelidir.

Giriş: Derlemenin anahtarlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükmeye ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsa, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

Makale Hazırlığı:

"Nükleer Tıp Seminerleri", Tıp Dergilerinde Bilimsel Çalışmaların Yürütülmesi, Raporlanması, Düzenlenmesi ve Yayınlanmasına İlişkin Yönergeleri takip eder ("Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi - <http://www.icmje.org/>). Makalenin sunulması üzerine, yazarlar deneme / araştırma türünü belirtmeli ve uygun olduğunda aşağıdaki kuralların kontrol listesini sağlamalıdır:

Sistemik gözden geçirmeler ve meta-analizler için tercih edilen raporlama maddeleri için PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Grubu. Sistematik İncelemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Maddeleri: PRISMA Beyanı. PLoS Med 2009; 6 (7): e1000097.) (<http://www.prisma-statement.org/>),

Uygulama Kılavuzu

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grupları tarafından Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavileri konusunda hekimlere ve sağlıkçılara yol göstermek, metodolojiyi tanımlamak, bu uygulamaların doğru ve standart bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla hazırlanır.

Çalışma grubunun her üyesi kılavuzun yazarlarında birevidir. Çalışma grubunun başkanı tarafından kılavuz metninin oluşturulmasında gördüğü üyelerin isimleri başa yazılır, diğer üyeler yazar listesinde alfabetik sıra ile yer alırlar.

Kılavuzlar; SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6*, Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7'de tanımlanan formata göre hazırlanır. Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime) tanımlanmalıdır. Ana metin; giriş, amaç, tanımlar, endikasyonlar, hasta hazırlığı, radyofarmasötik, uygulama, radyasyon güvenliği, kaynaklar, tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaraları ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Altı isimden fazla olan kaynaklarda ilk 3 isim yazılmalı Türkçe için ve ark. İngilizce için et al." ifadesi eklenmelidir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "ortak kurallara" başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunamayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi listesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov/>) elde edilebilir.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir.

Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçınca baskı olduğu. Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

Kaynak yazımı için örnekler:

Dergi Yazıları:

Dergi: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substage: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Kitaplar

Kitap yazar(lar)ı kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazarı kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 2nd Edition. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



Yazarlara Bilgi

Çeviri kitap: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Şekil, Tablo ve Grafikler

* Tüm figürleri (grafikler, çizelgeler, fotoğraflar ve çizimler) metindeki alıntı sırasına göre numaralandırın. Gönderim sırasında aşağıdaki dosya biçimleri kabul edilebilir: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Şekiller metin dosyasının sonuna yerleştirilebilir veya gönderilmek üzere ayrı dosyalar olarak yüklenebilir. Tüm görüntüler aşağıdaki görüntü çözünürlüklerinde, hedeflenen boyutta veya üstünde olmalıdır ZORUNLU: Line Art 800 dpi, Kombinasyon (Line Art + Yarım Ton) 600 dpi, Yarım Ton 300 dpi. Görüntü dosyaları da gerçek görüntüye mümkün olduğunca yakın kırılmalıdır.

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özelliği olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, Editörler Kurulu'na bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekillere metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya basılarak, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin; tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurma gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi, izin araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

İletişim

Prof. Dr. Tamer Özüiker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: tozulker@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9521-683X



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Intructions to Authors

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish and it is being published three times a year in March, July, November.

Only the manuscripts that determined and invited by the Editorial Board and the Guest Editor are published in Nuclear Medicine Seminars. The other manuscripts that sent to the journal out of this concept are not taken into consideration.

The Nuclear Medicine Seminars does not charge any article submission or processing charges.

The format of the articles should be prepared in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and the Committee on **Publication Ethics (COPE) organizations**

The format of the manuscripts should be constructed according to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" regulations. The authors should also complete a consent form properly for delivering the commercial rights and send the form to the journal Editor. These forms can be reached from the journal's web address (www.nukleertipseminerleri.org). By signing this document, all authors guarantee that the manuscript has not been published previously and/or under assessment for publishing in a journal, and declare their scientific contribution and responsibility on the manuscript. No fee or provision is paid for the manuscripts that published in the journal.

The authors send the Reviews, Interesting Cases, Atlas and Procedure Guidelines by the online submission system of the journal (www.nukleertipseminerleri.org). They should also complete the approval form, which states that they delivered the copyrights to the Nuclear Medicine Seminars. Also, all authors must participate to the manuscript by signing for their scientific contribution and responsibilities, and they do not have conflict of interest on the manuscript.

The Editorial Board has right to organize, send back to the author, arrange the format, or refuse the manuscript in cases when the manuscripts do not comply with the publication requirements. The manuscripts are published after the reviews of the Editor, Assistant Editor, and Guest Editor, and after completion of the necessary revisions, if there is any, by the authors. The manuscripts are being evaluated prior to publication by the plagiarism detection software, iThenticate.

The abbreviation of the Nuclear Medicine Seminars is "Nucl Med Semin".

The copyright of the published article belongs to its author under CC BY-NC 4.0 license.

The royalty of the Nuclear Medicine Seminars, and the commercial rights of the published content that delivered by the written permissions of the authors, are belonged to Turkish Nuclear Medicine Society, and the scientific and ethical responsibilities of the manuscripts are belonged to the authors. An appeal to the Turkish Nuclear Medicine Society is necessary for using and copying of the manuscripts, tables, visual materials, and all remaining content.

Any technical or financial support or editorial contributions (statistical analysis, English/Turkish evaluation) towards the study should appear at the end of the article.

The Editorial Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" by the International Committee of Medical Journal Editors (2013, archived at <http://www.icmje.org/>).

RULES FOR WRITING

Abbreviations

The abbreviations that used in the manuscripts should be used according to their internationally accepted styles, should be written in unabbreviated forms and should be written as abbreviated in parenthesis at the first place in manuscript. For example, Positron Emission Tomography (PET) should be used in the first mention. If the drug names are used, the generic names should be written in Turkish pronunciation. The measurement units should be in metric scales, e.g. "mg". A period should not be used, and the attachments should be separated by ('). The laboratory values should be reported by International System (Système International: SI) units.

Language

The publication language of the articles is Turkish, and Turkish manuscripts should be based on the Turkish Dictionary or the www.tdk.gov.tr web page of the Turkish Language Society. If necessary, the manuscripts and the abstracts should be reviewed professionally for grammatical rules prior to submitting to the journal. Also, the typos and grammatical errors in the submitted manuscripts are being corrected. The appropriateness of the manuscripts to writing and grammatical rules are in responsibility of the authors.

Article Types and Properties

* There must be a short title for each article containing 3-4 words

* There must be the author names, affiliations, education degrees and ORCID ids

* There must be the name, address, phone number, fax number and email address of the corresponding author,

* The text should be written in Times New Roman and 12 punto, and there must be 2,5 cm space (double space).

Nuclear Medicine Seminars publishes the manuscripts that prepared in conjunction with the rules of International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE, 5th edition, which was published in 1997 (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315), and which is called shortly as "Vancouver Style".

The articles should be written in PC based computers with Microsoft Word software. There should be 2 cm of space in both sides of the page, double line-spacing, and the font should be "Arial, Calibri, or Times New Roman". All of the correspondence for the articles should be made to the first author, unless otherwise stated.

Reviews

The reviews should be prepared by a maximum of three authors. It should contain Turkish title, Turkish abstract, Turkish keywords, English title, English abstract, and English keywords. The abstract should be one paragraph in reviews, and should not exceed 400 words. It should consist the following sub-headings:

The full-text should be maximum 4000 words, and the number of the references should be maximum 70.

All articles must be submitted with a minimum of 3 and a maximum of 5 keywords, which should be written just below the abstract. Abbreviations should not be used as keywords. The keywords should be selected from the "Medical Subject Headings (MeSH)" database prepared by the National Library of Medicine (NLM).

Introduction: It should contain the mainframe of the review, and it should mention the previous work on the subject.

Review body: Text should include headings and paragraphs related to the subject. Each heading should reach to a conclusion.

Conclusion: A brief paragraph should be prepared to include the outcomes about the subject of the review. If appropriate, it should make recommendations for the future studies.

Preparation of Manuscripts

The " Nuclear Medicine Seminars" follows the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (International Committee of Medical Journal Editors - <http://www.icmje.org/>). Upon submission of the manuscript, authors are to indicate the type of trial/research and provide the checklist of the following guidelines when appropriate:

PRISMA for preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097.) (<http://www.prisma-statement.org/>),

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

These are the manuscripts that present and discuss the properties of one or more cases, which have scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Procedure Guideline

These are prepared by the workgroups of Turkish Nuclear Medicine Society for the physicians and health professionals for guidance, defining the methodologies, and providing accurate and standardized applications about the imaging and treatment options of Nuclear Medicine.

Each member of the workgroup is also an author of the guideline. The names of the members, who were recruited for the preparation of the guideline, are presented in first order, and the names of the remaining members are presented in alphabetical order afterwards.

The guidelines are prepared according to the format that described in "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbeke D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7". They include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words). Main text should contain Introduction, Aim, Definitions, Indications, Patient Preparation, Radiopharmaceutics, Application, Radiation Safety, References, and Tables/figures/images.

References

References are numbered according to the order in the text, and presented in parenthesis in the text, tables, and footnotes of tables and images. If there are more than 6 authors in the references, the first 3 authors names should be written and "et al" statement should be added. The page numbers in references should be mentioned clearly. The following samples should be taken into consideration for the references. The "Common Rules" are applied for the references without samples. The names of the journals should be abbreviated according to Index Medicus; and unabbreviated names should be used for the journals which are not listed. The list of the journals can be obtained from the webpage (<http://www.nlm.nih.gov/>) of the National Library of Medicine of USA.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



Intructions to Authors

It is recommended to choose the references from the publications in recent years. The accuracy of the reference(s) is in the responsibility of the authors.
Journal: Author A, Author B, Author C. Title. Abbreviated Name of the Journal 2011;4:25-27.

Book: Author A, Author Bi Author C. Chapter Title. In: Name of the Book. Edition Number. Editors Editor A, Editor B, Editor C. Place of Publication: Publisher; 2011. Pages. 25-27.

Samples for references

Journal Articles

Journal: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Institution as the Author: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Supplement: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Books

Person as the Author(s): Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Institution as the Author: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Book Chapter: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 2nd Edition. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Translation: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Koroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Figure, Table, and Illustrations

* Number all figures (graphs, charts, photographs, and illustrations) in the order of their citation in the text. At submission, the following file formats are acceptable:

AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Figures may be embedded at the end of the manuscript text file or loaded as separate files for submission. All images MUST be at or above intended display size, with the following image resolutions: Line Art 800 dpi, Combination (Line Art + Halftone) 600 dpi, Halftone 300 dpi. Image files also must be cropped as close to the actual image as possible.

Figures and tables should be selected carefully. A maximum of 4 figures/tables should be allowed for reviews and original articles, and 2 figures/tables should be allowed for case-reports. All images should be named as "Figure" and should be cited numerically in the text. Figures should have a descriptive title and explanation. All abbreviations which are not in the main text, and only in the figures, should be defined in the figure explanations. If more than 4 figures/tables are needed in a specified manuscript, authors should inform Editorial Board about it. All tables and figures should be cited in the text.

Each table should be printed on separate pages, and numbered according to the order in the text. Each table should have a title and footnotes, if necessary (e.g. abbreviations in the tables). Each table should be exploratory enough that there should be no need to check the text.

If a previously published figure or table is going to be used, all illustrations and all details of the references should be provided by the authors. Publisher permission will be sought for the production of the figures. The required permissions for the figures and illustrations are in responsibility of the authors.

Contact

Prof. Tamer Özülker, MD

University of Health Sciences Turkey, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital, Clinic of Nuclear Medicine, İstanbul, Turkey

E-mail: tozulker@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9521-683X



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

Dergimizin bu sayısında çok kıymetli hocalarımızla radyasyon onkolojisi pratiğinde nükleer tıp tekniklerinin yerini tartıştık. Ana yöntem olarak pek çok malignitenin tanısında, evrelemesinde ve tedavi yanıtının belirlenmesinde vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemi olan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ele alınmıştır. PET tanısında tümörün bölgesel lenf nodlarına yayılımı ve uzak metastazları saptayarak daha doğru bir evreleme yapmakta ve radyoterapi kararını da etkilemektedir. Radyoterapi planlamasında hedeflenen tümör dokusunun ve organ anatomisinin belirlenmesinde rutinde BT veya manyetik rezonans gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Radyoterapi planlaması için tümörün sınırlarının doğru olarak belirlenmesi, sağlıklı dokunun korunması ve komplikasyonların engellenmesini açısından önemlidir. Ayrıca malign dokunun tamamının tedavi alanına girmesi nüks veya progresyon riskini azaltır. PET metabolik aktif tümör sınırları radyolojik yöntemlerden daha iyi gösterebilir. Özellikle konsolidasyon/atelektazi alanından primer tümörü ayırt ederek, anatomik yapısı bozulmuş alanlarda hastalığı doğru olarak saptayarak planlamaya rehberlik eder.

F-18 florodeoksiglukoz (FDG) ülkemizde en yaygın kullanılan, hücrelerin glukoz tüketimini dolayısıyla malign hücrelerin biyoloji ve metabolizmasını yansıtan bir radyofarmasötiktir. Malign hastalığın nekrotik dokudan ayırt edilmesine olanak sağlar. Ayrıca hücre proliferasyonunu, lipid metabolizmasını, hipoksiyi gösteren veya reseptörleri hedefleyen birçok yeni ajanın geliştirilmesi, PET/BT endikasyon sınırlarını genişletmekte ve radyasyon onkolojisi pratiğinde giderek daha fazla yer bulmaktadır. Bu nedenle radyoterapi planlamasında PET/BT'nin endikasyonlarını, tuzaklarını ve görüntüleme prosedürlerini bilmek büyük önem kazanmıştır. Uygun alt yapının hazırlanması ve personel eğitimi ile hastaların görüntüleme esnasında tedavi ile benzer şekilde pozisyonlanması, nükleer tıp ve radyasyon onkolojisi ekibinin bir arada çalışmasıyla ortak bir dil geliştirilmesi PET/BT rehberliğinden elde edilecek faydayı artıracaktır.

Bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşarak, dergimizin bu sayısının hazırlanmasına büyük katkı sağlayan başta konuk editörlerimiz Prof. Dr. Yavuz Anacak ve Doç. Dr. Fatma Sert olmak üzere tüm yazarlarımıza gönülden teşekkür ediyor, sayımızın Nükleer Tıp ve Radyasyon Onkolojisi pratiğine katkı sağlamasını diliyorum.

Saygılarımla

Prof. Dr. Özlem Özmen

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



Editörden/Editorial

Sayın okurlar,

Cerrahi ve kemoterapiyle birlikte önemli kanser tedavi yöntemlerinden olan radyoterapi uygulamaları büyük bir hızla gelişmekte ve yenilenmektedir. Radyolojik görüntüleme başdöndürücü ilerlemeler radyoterapinin gelişmesini hızlandıran en önemli etkidir. Günümüzde tümörü çok daha iyi görüntüleyip, daha küçük radyasyon hacimleri kullanarak tedavi edebiliyoruz. Yakın zamana dek tümörü ve çevresindeki sağlam yapıları sadece anatomik olarak görüntüleme olanağı varken PET görüntülemenin klinik uygulamaya girmesiyle birlikte artık tümör dokusunu sağlıklı dokulardan daha iyi ayırt edebiliyoruz. Böylece biz radyasyon onkologları daha küçük radyoterapi sahaları ve daha düşük sağlıklı organ dozlarıyla tedavimizi planlayarak tümörü öldürücü yüksek radyasyon dozlarına rahatlıkla ulaşabiliyoruz. PET görüntüleme, kısa süre içerisinde radyasyon onkologlarının en büyük yardımcılarında birisi haline gelmiş oldu.

Burada şüphesiz ki; tümör kontrolünde PET'in sağladığı başarının esas kaynağı nükleer tıp ile radyasyon onkolojisi arasındaki iş birliğinin sağlanmış olmasıdır. İki kardeş disiplinin kanser tanı ve tedavisindeki yeri çok önemlidir. Günlük pratiğimizde bu iş birliği nükleer tıp uzmanlarının tümörün lokal-bölgesel yayılımını ve uzak metastazlarını tanımlaması ve radyasyon onkoloğunun da buna dayanarak radyoterapi endikasyonu koyması ve tedavi sahalarını PET görüntülemeye göre şekillendirerek gerekli doz modifikasyonlarını yapması şeklinde gelişmektedir. Bunu bir sonraki adımı kanser hastasının daha PET görüntüleme aşamasında nükleer tıp uzmanı ve radyasyon onkoloğu tarafından birlikte değerlendirilerek, PET/BT simülasyon ile radyoterapi sahalalarının dizayn edilmesi ve tedavi sonrasındaki izlem sürecinde de lokal yineleme ve uzak metastazların birlikte değerlendirilmesidir.

PET/BT'nin radyasyon onkolojisindeki kullanım alanlarının değerlendirildiği bu özel sayının hem nükleer tıp hem de radyasyon onkolojisi hekimleri, sağlık fizikçileri, radyofarmasistler, nükleer tıp ve radyoterapi teknikerleri tarafından ilgiyle okunacağını umuyoruz. Bu sayıda emeği geçen, değerli radyasyon onkolojisi hocalarımıza, Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'nin bu sayısını radyasyon onkolojisine ayıran Nükleer Tıp Derneği'ne ve editör sayın Prof. Dr. Tamer Özülker'e teşekkür ederiz.

Prof. Dr. Yavuz Anacak

Doç. Dr. Fatma Sert

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



PET/BT Teknolojisi ve Radyoterapide Kullanımı

PET/CT Technology and Its Use in Radiotherapy

Yavuz Anacak, Mert Delikaya

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) günlük kullanıma girdikten çok kısa süre sonra radyoterapi uygulamalarındaki en güvenilir görüntüleme yöntemlerinden birisi haline gelmiştir. PET/BT radyoterapi pratiğinde tanı, evreleme, planlama ve izlemede sıklıkla kullanılmaktadır. Radyoterapide PET/BT uygulamalarından hastalar için en iyi sonucu almak PET/BT cihazlarının temini, kurulması ve işletilmesi sırasında Radyasyon Onkolojisi ve Nükleer Tıp arasında iş birliği ile mümkündür.

Anahtar Kelimeler: PET/BT, radyoterapi, radyoterapi planlaması

Abstract

Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) has become one of the most precise imaging modalities for radiotherapy applications shortly after its invention. In daily radiotherapy practice PET/CT is frequently used in diagnosis, staging, planning and follow-up of patients. Collaboration between Nuclear Medicine and Radiation Oncology is essential during purchase, installation and usage of PET/CT to get the maximum benefit for the patients.

Keywords: PET/CT, radiotherapy, radiotherapy planning

Giriş

1895 yılında Almanya'da Konrad Röntgen'in X-ışınlarının keşfetmesi ve hemen bir yıl sonra da Fransa'da Henry Becquerel'in doğal radyoaktivitenin varlığının göstermesi radyolojik bilimlerin doğmasına neden olmuştur. Tıbbi görüntüleme ve tedavide radyolojik bilimler uzun yıllar radyoloji adı altında tek bir disiplin olmasına rağmen özellikle 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren radyoloji, radyoterapi ve Nükleer Tıp olarak birbirine yakın ama farklı tıp dalları haline gelmiştir.

21. yüzyıla beraber bilgisayar yazılım ve donanım teknolojilerindeki başdöndürücü gelişmelerin radyolojik bilimlere yansısıyla radyoloji, Nükleer Tıp ve radyoterapi disiplinlerinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Hücreye özgün çok sayıda yeni radyoizotopların geliştirilmesi ve bu radyoizotoplarla fonksiyonel ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin

birlikte kullanılmaya başlanması sonucunda pozitron emisyon tomografisi (PET) birkaç yıl içerisinde günlük onkoloji pratiğinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir (1).

Radyoterapideki Gelişmeler

Teknolojik gelişmeler radyoterapi uygulamalarının da tamamen değişmesine yol açmıştır. 20. yüzyılın son on yılında geliştirilen ve bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinin rekonstrüksiyonu temeline dayanan üç boyutlu radyoterapi uygulamaları ve hemen ardından yoğunluk ayarlı radyoterapi, volümetrik ark radyoterapisi, stereotaktik radyoterapi ve protonterapi yöntemleriyle günümüzde radyoterapi çok daha güvenilir şekilde uygulanan ve tümör etrafındaki sağlıklı doku ve organların daha az radyasyon dozuna maruz kaldığı, dolayısıyla erken ve geç yan etkilerin belirgin derecede azaldığı bir yöntemdir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Yavuz Anacak, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 555 551 28 03 E-posta: Yavuz.anacak@ege.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2548-1109



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

Radyoterapinin başarısı tümör kitlesinin ve bu kitlenin çevre doku ve organlara uzanımlarının çok iyi belirlenmesi ve buna uygun tedavi planının geliştirilmesine dayanmaktadır. Radyolojik ve Nükleer Tıp görüntülemesi olmadan tümörün sınırlarını ve yayılım alanlarını belirlemek mümkün değildir (2,3). Tümörün yanı sıra etraftaki sağlam doku ve organların sınırlarının ve tümör ile komşuluk ilişkilerinin de doğru biçimde görüntülenmesi önemlidir.

Radyoterapi Uygulamalarında PET/BT'nin Yeri

En önemli Nükleer Tıp uygulamalarından birisi olan PET mevcut görüntüleme teknikleri arasında radyasyon onkologlarının tümör aktivitesini hedeflemek için tercih ettikleri en önemli yöntemdir. Fonksiyonel görüntüleme radyoterapi planlamasında, uygulamasında ve radyoterapi sonrası izlemde radyasyon onkoloğunun en önemli kılavuzlarından birisidir (1,4).

Çok sayıda araştırma, değişik izotoplarla PET görüntülemenin, radyoterapi planlamasında ve daha iyi doz dağılımı sağlanmasında etkili olduğunu göstermektedir. Enerji kullanan aktif dokuları gösteren ve tümör ile sağlıklı dokuların ayırt edilmesinde büyük katkı sağlayan F-18 florodeoksiglukoz en sık kullanılan izotop olmakla birlikte, diğer molekülleri işaretleyen ve farklı fonksiyonları görüntüleyen yöntemlerin kullanılması da mümkündür (5). Örneğin, tümörün radyodirençli olduğunu bildiğimiz hipoksik alanlarının, F-18 mizonidazol ile gösterilmesi bu bölgelere daha yüksek radyoterapi dozu planlanması ve tedavi başarısının artmasına katkı sağlayabilir (6).

Radyoterapi uygulamasının belirli zamanlarındaki görüntüleme, tümörün tedaviye verdiği yanıtın değerlendirilmesini sağlar. Tedavi yanıtına bağlı olarak, tümör volümleri veya radyoterapi dozu değiştirilebilir. Radyoterapi şeması devam eden ancak PET ile aktif tümördeki küçülmenin gösterilebildiği tümörlerde hedef volümlerin küçültülmesi sağlıklı dokuların radyasyon maruziyetini sınırlayarak toksisitenin azalmasına katkıda bulunur, yanıt vermeyen tümörlerde ise ek radyasyon dozu uygulamasına gidilebilir (2,3).

Radyoterapinin tamamlanmasından sonraki izlem sürecindeki PET görüntülemeleri tedavi yanıtı, erken nüks ve uzak metastazlar konusunda önemli bilgi vermektedir (4).

Radyoterapide fonksiyonel görüntülemeye en iyi verimi almak için PET kullanımının belirli kurallara ve uygulama ilkelerine bağlanması önemlidir. Her merkezdeki radyasyon onkolojisi ve nükleer tıp bölümleri merkezin olanakları, kendi deneyimleri ve ulusal-

uluslararası kılavuzlara dayanarak merkezin fonksiyonel görüntüleme uygulama kurallarını ve kılavuzunu geliştirmelidir (7,8).

Radyoterapi planlaması, uygulaması ve tedavi sonrası hasta izleminde PET kullanımı için genel aşamalar şu şekilde özetlenebilir (8):

- PET/BT'nin radyoterapi için kullanılması için gerekli altyapının sağlanması,
 - Uygulama kuralları ve kılavuzlarının geliştirilmesi,
 - Radyasyon onkolojisi ve Nükleer Tıp arasında gerekli koordinasyonun sağlanması,
 - Pratik uygulamada karşılaşılabilecek sorunların üstesinden gelebilmek için gerekli önlemlerin alınması.
- Bu hedeflerin uygulamaya konması ve kesintisiz sürdürülmesi için gerekli düzenlemeler şu şekilde sıralanabilir:

1. Radyasyon Onkolojisi ve Nükleer Tıp Çalışma Grubunun Oluşturulması

Böyle bir grubun oluşturulması her iki disiplinin de bir arada çalışma isteğinin göstergesidir. İki taraftan da sadece hekimler değil, sağlık fizikçileri, teknikerler ve hemşireler de bu grupta temsil edilmelidir. Bu grubun görevleri:

- Görüntüleme cihazlarının seçiminde radyoterapi ekipmanları ile uyumluluğun sağlanması,
- Radyoterapi bölgelerine göre endikasyonların oluşturulması,
- Görüntüleme protokollerinin oluşturulmasında radyoterapi gerekliliklerine dikkat edilmesi,
- Teknik veya lojistik sorunların çözülmesi,
- Her iki bölüme de yeterli aydınlatıcı bilgilerin zamanında aktarılması,
- Kalite kontrol sistemi oluşturulması,
- Protokollerin ve kılavuzların uygulanmasının izlenmesi.

2. Nükleer Tıp ve Radyasyon Onkolojisi Arasında Hasta ve Bilgi Akışının Düzenlenmesi

- PET/BT istemi radyasyon onkoloğu tarafından talep edilmeli ve nükleer tıp uzmanı tarafından onaylanmalıdır. İstem belgesinde tümörün tipi, lokalizasyonu, radyoterapi uygulanacak alan, daha önceki tedaviler yer almalıdır.

- Nükleer Tıp görüntülemesi radyoterapi tedavi pozisyonunda ve hasta sabitleme ekipmanlarıyla yapılmalıdır. Görüntüleme sırasında hasta pozisyonu radyasyon onkolojisi ekibiyle birlikte düzenlenmelidir.

- Çekim tekniği ve detaylarına (kontrast madde kullanımı, 4D görüntüleme vs.) birlikte karar verilmelidir

- Radyasyon onkoloğu ve Nükleer Tıp uzmanı hasta hakkındaki bilgilere aynı düzeyde ulaşabilmelidir. Gerekli dokümanlar hastane bilgi sisteminde, radyoterapi veya Nükleer Tıp bilgi sistemlerinde kolayca ulaşılabilecek durumda bulundurulmalıdır.

3. Personelin Eğitimi

- Her iki anabilim dalındaki ilgili personel Nükleer Tıp ve radyasyon onkolojisi arasındaki bilgi akışı ve uygulamaların sorunsuz işlemesi için eğitilmelidir.

- Sekreterler hasta randevularının uygun şekilde verilmesini sağlamalıdır.

- Nükleer Tıp teknikerleri görüntülemeyi radyoterapi pozisyonunda ve sabitleme cihazlarıyla yapmak için eğitilmelidir.

- Radyoterapi fizikçileri PET verilerinin radyoterapi planlaması için kullanabilmelidir.

- Nükleer Tıp uzmanları tümör yayılımını radyasyon onkologlarına aktarmalı, görüntüleri radyoterapi için uygun formatta hazırlamalıdır.

- Radyasyon onkologları nükleer görüntüleme yöntemlerinin özelliklerini ve sınırlılıklarını bilmelidir.

4. Altyapının Hazırlanması

- PET/BT cihazında elde edilen görüntülerin radyoterapi planlamasında kullanılabilmesi için tedavi pozisyonunda ve sabitleme ekipmanlarıyla pozisyonlamanın yanı sıra cihazda bazı modifikasyonlar da gereklidir

- Geniş gantri açıklığı: BT ve PET/BT cihazlarının standart gantri açıklığı 70 cm'dir. Hastanın tedavi cihazında nötral pozisyonda yattığı tanısal görüntüleme için bu açıklık yeterli olmakla birlikte, pek çok radyoterapi uygulamasında hastalara farklı pozisyonlar verilmekte, çeşitli pozisyonlama ve sabitleme ekipmanları kullanılmaktadır. Hastaların bu pozisyonlarda ve bu ekipmanlarla standart gantri açıklığı olan cihazlarda görüntülenmesi çoğunlukla mümkün değildir. Son yıllarda radyoterapi planlaması kullanımına uygun 80-90 cm geniş gantri açıklığına sahip cihazlar geliştirilmiştir.

- Karbon fiber ve düz masaüstü: Radyoterapi için kullanılan lineer hızlandırıcıların tedavi masası üzerinde indeksleri bulunan düz ve karbon fiber yapıdadır. Bu sayede hastanın her tedavi gününde sabit şekilde pozisyonlanması, indeksler aracılığıyla submilimetrik hata payı ile sabitlenmesi ve karbon fiber yapı sayesinde radyasyon doz saçılması ve absorpsiyonunun en aza indirilmesi amaçlanmıştır. Radyoterapi planlaması için kullanılacak PET/BT masalarının da merkezde bulunan radyoterapi cihazları ile benzer indeks sistemine sahip

karbon fiber yapıda masa üstüne sahip olması son derece önemlidir.

- Eksternal lazerler: Güncel radyoterapi uygulamaları tedavi volümünün içinde bir eşmerkez (izocenter) belirlenmesi ve hasta pozisyonlaması ile tedavi cihazının tüm hareketlerinin bu eşmerkeze göre ayarlanmasına dayanmaktadır. Radyoterapi volümünün ortasında belirlenen eşmerkezin hasta derisi üzerindeki izdüşümleri ise PET/BT ve tedavi odalarının duvarlarına yerleştirilen üçlü lazer sistemi ile belirlenmektedir. Bu şekilde hastanın planlama ve tedavi sırasında milimetrik hata payı ile pozisyonlaması sağlanır.

- Yeni bir PET/BT satın alınması ve kurulumunda yukarıda sıralanan ve radyoterapi planlaması için zorunlu olan özelliklere dikkat edilmesi ve radyasyon onkolojisi ile iş birliği yapmak sistemin sorunsuz çalışması için önemlidir.

5. Çekim

-PET/BT çekimi hastanın radyoterapi sırasındaki pozisyonunda ve aynı sabitleme ekipmanları (maske, eğik düzlem, vakum torbası vs.) kullanılarak çekim yapılmalıdır.

-Radyoterapi planlaması için en uygun kesit kalınlığı seçilmelidir.

-Tüm vücut kesitinin çepeçevre FOV içinde olması sağlanmalıdır.

-Radyoterapi için uygun çekim parametreleri (kV mAs) kullanılmalıdır.

-IV kontrast kullanımına radyasyon onkoloğu ile birlikte karar verilmelidir.

-Radyoterapide kullanılacak solunum ayarları (inspiryum-ekspiryum, mümkünse 4D BT) ile çekim yapılmalıdır.

6. Kalite Kontrolü

-Radyoterapi uygulamalarında cihazın mekanik parametrelerinin ve ışın çıkış geometrisinin hassasiyeti son derece önemlidir. Bu parametreler düzenli aralıklarla ölçülerek edilerek kalite kontrolü yapılmalıdır.

- Lazerler,
- Masanın düzlüğü,
- Z-aksı hasta pozisyonlaması,
- Hounsfield skalası kontrolü,
- Veri transferi,
- PET kalite kontrolleri,

- Bütün parametreleri ve prosedürleri içeren bir kalite kontrol sistemi geliştirilmelidir.

Sonuç

Nükleer Tıp görüntüleme kanser tanısı, hastalığın yaygınlığının saptaması, nükslerin ve yan etkilerin değerlendirilmesinde radyasyon onkoloğunun vazgeçilmez desteğidir. Radyoterapi planlaması için uygun koşullarda elde edilen PET/BT görüntüleri üzerinde radyasyon onkolojisi ekibi başka bir radyolojik görüntülemeye ve simülasyona gerek kalmadan bir radyoterapi planı geliştirebilir. Bu da PET görüntülerinin doğrudan radyoterapi planlamasında kullanılmasını sağlayacağı gibi, yeni bir BT simülasyonu için zaman kaybını önler, hastanın ilave radyasyon almamasını sağlar ve ekonomik olarak da simülasyon için BT çekimi maliyetini ortadan kaldırır. PET/BT'nin simülasyon amaçlı kullanılması için cihazın temini, kurulması ve işletilmesi sırasında radyasyon onkolojisi ile iş birliği yaparak gerekli koşulların sağlanması ve düzenlemelerin yapılması ile mümkündür. Tüm bunları sağlayacak en önemli koşul ise iki disiplin arasında karşılıklı fayda ve güvene dayanan kuralları net olarak belirlenmiş sürekli bir iş birliğinin oluşturulmasıdır.

Kaynaklar

1. Fonti R, Conson M, Del Vecchio S. PET/CT in radiation oncology. *Semin Oncol* 2019;46:202-209.
2. Grosu AL, Piert M, Weber WA, et al. Positron emission tomography for radiation treatment planning. *Strahlenther Onkol* 2005;181:483-499.
3. Isnardi V, Thureau S, Vera P. Impact of positron emission tomography with computed tomography for image-guided radiotherapy. *Cancer Radiother* 2020;24:362-367.
4. Decazes P, Thureau S, Modzelewski R, Damilleville-Martin M, Bohn P, Vera P. Benefits of positron emission tomography scans for the evaluation of radiotherapy. *Cancer Radiother* 2020;24:388-397.
5. Schutze C, Krause M, Yaromina A, Zips D, Baumann M. [Nuclear medicine meets radiation therapy- the radiooncologist's view]. *Nuklearmedizin* 2010;49(Suppl 1):S11-15.
6. Giraud N, Popinat G, Regaieg H, Tonnelet D, Vera P. Positron-emission tomography-guided radiation therapy: Ongoing projects and future hopes. *Cancer Radiother* 2020;24:437-443.
7. The Role of PET/CT in Radiation Treatment Planning for Cancer Patient Treatment: International Atomic Energy Agency; 2008.
8. Modzelewski R, Gensanne D, Hapdey S, Gouel P, Vera P, Thureau S. How to work together between nuclear medicine and radiotherapy departments? *Cancer Radiother* 2020;24:358-361.



Radyoterapi Uygulamalarında PET/BT Neleri Değiştirdi?

What has PET/CT Changed in RT Applications?

© Vildan Kaya^{1,2}, © Melek Tuğçe Yılmaz³

¹Medstar Antalya Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Antalya, Türkiye

²Antalya Bilim Üniversitesi, Tıbbi Görüntüleme Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Radyoterapi, günümüz modern kanser tedavisinin köşetaşı tedavilerinde biridir ve kanser hastalarının %50'si, tüm tedavileri boyunca en az bir aşamada radyoterapi almaktadırlar. Optimal hedef hacim tayini ve bu hacime reçetelendirilen dozu hassas bir şekilde uygulama, modern radyoterapinin temel prensiplerini oluşturmaktadır. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), radyasyon onkolojisi disiplini için; hassas ve standart hedef hacim tayini, buna bağlı olarak normal doku toksisitesinin minimize edilmesi, tümör için metabolik heterojenite gösteren alanların belirlenmesi ve buna yönelik tedavinin adaptasyonu gibi iyileştirmeler getirmiştir. Bu derlemede, PET/BT'nin radyasyon onkolojisi disiplinine katkısı, tümör tiplerine göre değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Radyoterapi, PET/BT, konturlama, hedef hacim

Abstract

Radiotherapy is a fundamental modality in today's modern cancer treatment, with about half of all cancer patients undergoing radiotherapy at some stage in their treatment. Determination of the optimal target volume and precise application of the dose prescribed to it constitute the basic principles of modern radiotherapy. Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) has made significant contributions not only to nuclear medicine but also in the field of radiation oncology. It has enhanced the accuracy and precision of target volume determination, thereby reducing the risk of normal tissue toxicity. Additionally, PET/CT enables the identification of areas within the tumor that exhibit metabolic heterogeneity, allowing for tailored treatment strategies. In this review, the contributions of PET/CT to the discipline of radiation oncology will be evaluated by dividing it into subheadings according to tumor types.

Keywords: Radiotherapy, PET/CT, contouring, target volume

Giriş

Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) fonksiyonel ve anatomik görüntülemeyi birleştiren; birçok kanserin evrelemesi, tedavi yanıtı ve takibinde baş rol oynayan bir görüntüleme tekniğidir. PET/BT'nin klinik kullanımda yaygınlaşması, tanı anında tümörün doğru evrelendirilmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve takipte erken dönemde

rekürrenslerin fark edilmesi açısından onkolojide devrim niteliğinde olmuştur (1,2). Radyasyon onkolojisinde ise, PET/BT; daha iyi hedef hacim belirlenmesi, erken dönemde lokal-bölgesel hastalığın tayini, tümör içerisindeki tedaviye dirençli hipoksik bölgelerin ve metabolik olarak daha aktif bölgelerin belirlenmesi, hedef konturların standardizasyonu ve normal doku toksisitesini azaltma gibi rolleri üstlenmiş ve günümüz

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Vildan Kaya, Medstar Antalya Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği ve Antalya Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Görüntüleme Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Tel.: +90 533 479 74 08 E-posta: vildan.kaya@antalya.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9035-4977



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

modern radyoterapi (RT) yaklaşımının oluşturulmasında kritik bir rol oynamıştır.

PET/BT ile görüntüleme en sık kullanılan izleyici F-18 fluorodeoksiglukozdur (F-18 FDG) ve sıklıkla tümör gradi, evresi, tümör çoğalma hızı, tedavi yanıtı ve prognoz ile ilişkilidir (3). Ancak F-18 FDG haricinde başka radyonüklid işaretlemelerin kullanılması çeşitli kanser tiplerinde önem teşkil etmektedir. Bunların başında hipoksiye spesifik radyonüklid işaretleme olan F-18 fluoromisonidazol (F-18 FMISO) ve F-18 fluoroazatiomisin arabinosid (F-18 FAZA) gelmektedir. Hipoksik alanlar baş-boyun kanserleri ve akciğer kanserleri başta olmak üzere birçok çeşit tümörde kullanılabilir, hipoksik alanlar radyasyon direnci ile ilişkilendirilmektedirler (4,5). Bu alanların hipoksi spesifik izleyiciler ile belirlenebilmesi, bu alanlara dozun derinleştirilmesi ve böylelikle tedavi sonuçlarının iyileşmesi düşüncesini doğurmuştur (6,7). Bahsedilen iki en sık kullanılan hipoksi spesifik izleyici haricinde, F-18 fluoroerythronitroimidazol (F-18 FETNIM), F-18 flortanidazol (F-18 HX4) ve Cu-60,61,62,64 diasetil-bis (N4- methylthiosemicarbazon, Cu-60,61,62,64 ATSM) gibi radyonüklid işaretlemeler de hipoksi takibinde kullanılabilirlerdir.

Artmış hücresel çoğalma ve artmış metabolizmaya sahip bölgenin tayini ile bu bölgeye doz eskalasyonu RT'de lokal kontrolü etkileyen faktörlerdendir. Timidin kinaz aktivitesini izleyen F-18 fluorothymidine (F-18 FLT), tümör hücresi proliferasyonunu gösterebilen bir radyonüklid işaretlemedir (8). Glial hücrelerin artmış aminoasit transportuna sekonder artmış metabolizmasını izleyen C-11 methionine PET (MET/PET) ise hedef hacim tayini için umut vaat edicidir. Yapılan çalışmalarda MET/PET ile glioblastom tanıli hastalarda rekürrens riskinin en yüksek olduğu alanların belirlenebildiği gösterilmiştir (9).

PET/BT'nin onkoloji alanına girişi ile onkolojide daha iyi tanı, evreleme, tedavi ve takip pratiğinin doğduğu açıktır. Bu derleme ile PET/BT'nin radyasyon onkolojisinde getirdiği yenilikler ve en çok katkısının olduğu alanlar incelenecektir.

Baş Boyun Kanserleri

PET/BT'nin en çok kullanım alanlarından birisi baş-boyun kanserleridir. Baş boyun kanserleri heterojen bir kanserler grubudur ve son 20 yıllık dönemde tedavilerinde organ koruyucu tedavi yaklaşımı önem kazanmıştır (10). Organ koruyucu tedavi yaklaşımda ise temel tedavi yöntemi RT+/- kemoterapidir (KT). Baş boyun kanserlerinde definitif RT planı, farklı risk bölgelerinin tayini ve bu risk bölgelerine uygun dozların reçetelendirilmesi ile oluşturulur. Bu nedenle yüksek

riskli hedef hacimlere optimal dozu verebilmek, tümör kontrolünü sağlamada önemli role sahiptir. Bunun yolu da bölgesel lenf nodlarında mikro-metastazlarının tanı anında yüksek duyarlılık ve özgüllük ile tespit edilmesinden geçmektedir. PET/BT'nin primer tümörün belirlenmesinde en az BT ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme kadar özgül olduğu gösterilmiştir (11). Bölgesel hastalık, uzak metastaz ve ikinci primer tümörün tespitinde ise PET/BT, BT ve MR'dan üstündür (12,13). Literatürde %97'ye kadar çıkan duyarlılığı ile PET/BT, baş boyun kanserleri evrelemesi ve RT tedavi alanlarının belirlenmesinde vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemidir ve gross tümör hacmi (GTV) konturlanması için optimal yöntem olarak nitelendirilmektedir (14,15).

Baş boyun kanserlerinde PET/BT'nin bir diğer kullanım alanı tümör içi daha agresif olduğu düşünülen bölgelere doz eskalasyonu uygulamalarıdır. Derlememizin daha önceki bölümlerinde bahsedildiği gibi hipoksiye spesifik PET izleyicileri ile tedaviye daha rezistan olan ve metabolik aktif tümör bölgeleri belirlenebilmektedir. Madani ve ark. (16), maksimum tolere edilebilecek dozu (MTD) belirlemek için yola çıktıkları faz I çalışmalarında; PET/BT yardımı ile belirlenen alanlara, bir gruba 80,9 Gy, bir gruba 85,9 Gy doz eskalasyonu yapmışlardır ve MTD 80,9 Gy olarak bulunmuştur. Rasmussen ve ark. (17), PET tabanlı 82 Gy doz eskalasyonunu uygulanabilir bulmuşlardır. Welz ve ark. (7) ise F-18 FMISO ile belirledikleri hipoksik alt hacimlere dozu 77 Gy'e çıkarmıştır; ancak doz eskalasyonu yapılan grup ve yapılmayan grup arasında 5 yılda lokal kontrol farkı gözlenmemiştir (p=0,15).

PET/BT spesifik tedavilerle doz eskalasyonu mümkün olabileceği gibi, daha az agresif tümörlerde de de-eskalasyon rejimleri ile tedaviye bağlı yan etkilerin azaltılması hedeflenmiştir. Troost ve ark.'nın (18) 10 hastanın dahil edildiği orofarenks kanseri serilerinde F-18 FLT PET ile RT'ye erken yanıtı olgular belirlenebilmiştir. Böylelikle erken tedavi yanıtı vereceği düşünülen olgular adaptif tedavi ile doz de-eskalasyonuna yönlendirilebilir. Adaptif tedavi çalışmalarında tedaviye bağlı geç yan etkilerin azaltılması amaçlı PET/BT sayesinde daha küçük GTV ve klinik hedef volüm (CTV) konturlandığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (19).

Akciğer Kanseri

Akciğer kanserinin tedavisinde evreleme hayati öneme sahiptir ve hastalıkta en önemli prognostik faktör, tanı anındaki hastalık evresidir. Başlangıçta hastaların büyük bir çoğunluğu lokal ileri evre ya da metastatik evrede tanı konulduğu için bu hastalarda cerrahi ilk

seçenek tedavi olmayabilir. Akciğer kanseri tedavisinde, lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde definitif kemoradyoterapi ve erken evrede ise seçilmiş olgularda stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT), standart tedavi yaklaşımıdır (20,21). PET/BT'nin temel kullanım alanı ise primer tümör ve nodal hedef hacmin oluşturulmasıdır. Özellikle primer tümörün atelektazi ve fibrozis ile prezente olduğu tümörlerde; gerçek tümör volümü ve atelektazi alanını ayırmak ve gereksiz normal doku ışınlamasını önlemek için kullanılmaktadır (22). Yine mediasten bölgesinde metastatik lenf nodlarının değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır. PET/BT'nin, bölgesel evrelemeyi belirlemede BT'den daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (23). Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (*European Society of Medical Oncology*) kılavuzlarında PET/BT'nin evreleme için standart teknik olduğu, Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (*European Society for Radiotherapy and Oncology*) kılavuzlarında ise PET/BT'nin SBRT öncesi optimal teknik olduğu belirtilmektedir (24,25).

Oligometastatik hastalık, lokal ileri hastalık ve yaygın metastatik hastalık arasında tanımlanan; potansiyel olarak kür edilebileceği düşünülen bir geçiş formudur (26). Erken dönem oligometastatik akciğer kanseri serilerinde, sayılı metastatik odağa yapılan SBRT ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım katkısı elde edilmiştir (27). PET/BT'nin beyin lokalizasyonu dışındaki uzak metastazların tespitinde diğer görüntüleme tekniklerinden üstün olması, oligometastatik hastalığın erken dönemde tespitinde bu tekniği değişmez kılmıştır (28). Oligometastatik hastalığın erken tespiti ile hastaları gereksiz invaziv girişimlerden kurtarabilir ve sistemik tedavi ya da uygun olgularda SBRT gibi lokal ablatif tedaviler açısından değerlendirilebilirler (29).

Lenfoma

PET/BT'nin en çok günlük pratiğimizi değiştirdiği alanlardan birisi de lenfomadır. Geçmiş yıllarda "ters Y" ve "mantle" gibi çok geniş alan ışınlaması işe başlayan RT alanları; "involved field-tutulu alan RT (IFRT)"'ye, ardından PET/BT'nin evrelemeye girişi ile "involved node RT (INRT)" anlayışına yerini bırakmıştır (30,31). INRT'nin sıkı kurallarının rutin klinikte uygulanmasının zorluğu ile de günümüzde standart haline gelmiş olan "involved site RT (ISRT)" kavramı ortaya çıkmıştır (32). PET/BT'nin aktif hastalığı yüksek bir duyarlılık ve özgüllük ile göstermesi; RT alanlarının küçülmesi ve PET/BT adaptif tedavilerle lenfoma tedavilerine yeni bir boyut kazandırmıştır (33).

PET/BT'nin lenfomada evreleme, interim değerlendirme ve tedavi yanıtında altın standart haline

gelmesi Lugano kriterleri ile gerçekleşmiştir (34,35). Modern çalışmaların çoğunda kullanılan interim PET tedavi yanıtının, prognoz ve relaps için prognostik olduğu gösterilmiştir (36,37,38). Sonuç olarak sistemik tedaviye yanıtı hastalarda RT de-eskalasyon stratejileri; yanıtı olmayan hastalarda da eskalasyon stratejileri ortaya çıkmıştır.

Non-hodgkin lenfoma (NHL) için de British Columbia analizinde, PET/BT temelli tedavi kararı mümkün gibi görünmektedir. Sistemik tedavi sonrası tam metabolik yanıtı olan olgularda, RT'nin tedavi protokolünden çıkarılması ile benzer sağkalım sonuçları elde edilmiştir. Yine tam metabolik yanıt sağlanamayan olgularda ise RT ile yanıt alınmaya çalışılmıştır (39). Alman OPTIMAL-60 çalışmasında da, R-CHOP sonrası tam metabolik yanıtı olgularda RT uygulanmaması ile, 2 yılda benzer progresyonsuz sağkalım sonuçları elde edilebilmiştir (40).

Hodgkin lenfoma (HL) için ise; Alman HD-16 çalışmasında erken evre, *favorable* risk grubundaki hastalar 2 kür KT sonrası IFRT ve takip kollarına ayrılmışlar ancak RT'nin tedavi programından çıkarılması ile progresyonsuz sağkalım azalmıştır (41). HD10 çalışması da yine benzer hasta grubunda RT'nin ertelenmesi ile tedavi sonuçları kötüleşmiş, ancak PET/BT yanıtı olmayan olgularda KT eskalasyonu ile progresyonsuz sağkalım avantajı sağlanmıştır (36). Son olarak güncel HD17 çalışması ile, standart tedavi (KT ve 30 Gy IFRT) ve deneysel kola (tam metabolik yanıt alınamayan hastalarda 30 Gy INRT) ayrılan hastalarda; PET/BT kılavuzluğunda yaklaşım ile %95,1 progresyonsuz sağkalım elde edilmiş ve %97,3 progresyonsuz sağkalıma sahip standart kola göre non-inferiorite sağlanmıştır (37).

Jinekolojik Kanserler

PET/BT serviks kanseri evrelemesinde standart bir görüntüleme tekniğidir. Evreleme için PET/BT, BT ve MR tekniklerinin karşılaştırıldığı 5042 hasta ve 72 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde, PET/BT ile %75 duyarlılık ve %98 özgüllük ile lenf nodları tespit edilebilmiş ve bu oran BT ve MR görüntüleme evrelemesinden üstün olarak bulunmuştur (42).

Serviks kanserinde özellikle lenf nodu evrelemesinin doğruluğu, RT alanlarının belirlenmesinde hayati önem taşır. Güncel EMBRACE-II önerilerine göre; düşük risk olarak değerlendirilen lenf nodu negatif ve 4 cm'den küçük tümörü olan hastalara common iliak lenfatik istasyonun dahil edilmediği küçük pelvis alan; yüksek risk olarak değerlendirilen pelviste 3 metastatik lenf nodu pozitifliği ve/veya 1 common iliak lenf nodu pozitifliği olan hastalara geniş pelvis ve paraaortik alan; bu iki

risk grubunu sağlamayan orta risk grubu hastalara ise common iliak istasyonun dahil edildiği geniş pelvis alan önerilmektedir (43). Yine PET/BT ile pozitifliği belirlenen hastalarda eş zamanlı entegre boost/simultane-integre-boost (SIB) tekniği ile ek doz uygulaması ile lokal-bölgesel kontrol oranları artırılabilir (44).

Gastro-intestinal Kanseler

Özofagus kanserinde, özellikle submukozal yayılım gösterebilmesi sebebiyle tümörün sınırlarının net olarak ortaya konulabilmesi tedavi başarısını etkileyen en önemli faktörlerdendir.

Özellikle cranio-caudal tedavi alanın doğru olarak tayin edilmesi, terapötik indeksin artırılması açısından oldukça önemlidir. Han ve ark. (45), F-18 FDG ve F-18 FLT PET tümör volümü ile patolojik spesimen tümör boyutu açısından karşılaştırdıkları 22 hastada benzer tümör boyutları elde etmişlerdir. Özofagus tümörlerinde; akciğer, kalp ve spinal kord gibi çok sayıda kritik organ risk altındaki organlardır. Tedavi başarısı tümörün doğru tespit edilmesinin yanı sıra bu kritik organların da toksisite oluşturulmadan korunmasıyla mümkün olacaktır.

Anal kanserler RT'nin organ koruyucu tedavi yaklaşımı olarak kullanıldığı kanser türlerindedir. Mahmud ve ark. (46) 17 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde, PET/BT'nin evreleme ve RT tedavi planlamasında etkili olduğunu göstermişlerdir (46).

Genito-üriner Kanseler

Prostat kanserinde, Galyum-68 işaretli prostat spesifik membran antijeni (PSMA) izleyicisi kullanılan PET/BT'nin klinik pratiğe girmesi ile PET/BT özellikle yüksek riskli ve cerrahi sonrası biyokimyasal rekürrensi olan hastalarda standart haline gelmiştir (47). Ga-PSMA ile gösterilen nodal metastazları belirlemedeki yüksek özgüllük (%95), özellikle definitif RT planlamasında lenfatik alanın doğru belirlenebilmesi için katkı sağlamaktadır (48).

Radyasyon Onkolojisinde PET-BT Kullanımının Kısıtlılıkları

PET/BT radyasyon onkolojisinde gerek evreleme gerek konturlama açısından birçok kolaylık ve değişim sağlasa da bazı kısıtlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. En optimal tekniği sağlayabilmek için multidisipliner çalışma ile mümkün olabilmektedir. (49). Özellikle lenfoma tedavisi için INRT tekniğinin uygulandığı kliniklerde, RT tedavi pozisyonunda PET/BT için gerekli hasta immobilizasyon ve pozisyonlanma protokolleri oluşturulmalıdır. RT planlamalarında, doz

reçetelendirilmesi esnasında her ne kadar PET/BT'nin birçok kanser tipi için yüksek duyarlılık ve özgüllük raporlanmış olsa da; yanlış pozitiflik açısından dikkatli olunmalı, özellikle enflamasyon-tümör ayrımı konusunda nükleer tıp hekimlerinin görüşüne başvurulmalıdır. Yine yapılan birçok çalışmada malign-benign ayrımı için standart uptake value maksimum değeri için sınır değer 2,5 olarak da alınsa; bunun için belirlenmiş optimal bir değer olmadığı da akılda tutulmalıdır (50).

Sonuç

Son yıllarda radyasyon onkolojisi ve nükleer tıptaki gelişmeler, hassas ve kusursuz tedavi planı ve uygulanması açısından önemli aşama kaydedilmesine neden olmuştur. Şüphesiz ki PET/BT bu aşamada en çok katkısı olan görüntüleme yöntemlerindedir. Doğru evreleme ve doğru hedef hacim tayininin tedavi başarısını ve hasta hayat kalitesinde iyileşmeyi getireceği; hassas takip ve erken rekürrens tespitinin de kür şansında artış sağlayacağı açıktır. PET/BT tekniklerindeki gelişmeler sadece kendi disiplinini değil, radyasyon onkolojisindeki gelişmeleri de etkilemektedir. PET/BT'nin bu iyileştirici katkısı önümüzdeki yıllarda da artarak devam edecektir.

Kaynaklar

1. El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for Staging; Past, Present, and Future. Semin Nucl Med 2018;481:4-16.
2. Pinker K, Riedl C, Weber WA. Evaluating tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;441(Suppl 1):55-66.
3. Mankoff DA, Farwell MD, Clark AS, Pryma DA. Making Molecular Imaging a Clinical Tool for Precision Oncology: A Review. JAMA Oncol 2017;35:695-701.
4. Horsman MR, Mortensen LS, Petersen JB, Busk M, Overgaard J. Imaging hypoxia to improve radiotherapy outcome. Nat Rev Clin Oncol 2012;912:674-687.
5. Tamaki N, Hirata K. Tumor hypoxia: a new PET imaging biomarker in clinical oncology. Int J Clin Oncol 2016;214:619-625.
6. Thureau S, Dubray B, Modzelewski R, et al. FDG and FMISO PET-guided dose escalation with intensity-modulated radiotherapy in lung cancer. Radiat Oncol 2018;131:208.
7. Welz S, Paulsen F, Pfannenbergl 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.
8. Yue J, Chen L, Cabrera AR, et al. Measuring Tumor Cell Proliferation with 18F-FLT PET During Radiotherapy of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Pilot Clinical Study. J Nucl Med 2010;514:528-534.

9. Lee IH, Piert M, Gomez-Hassan D, et al. Association of 11C-methionine PET uptake with site of failure after concurrent temozolomide and radiation for primary glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;732:479-485.
10. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group; Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;32424:1685-1690.
11. Rudmik L, Lau HY, Matthews TW, et al. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. *Head Neck* 2011;337:935-940.
12. Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H, et al. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 2010;287:1190-1195.
13. Xu G, Li J, Zuo X, Li C. Comparison of whole body positron emission tomography (PET)/PET-computed tomography and conventional anatomic imaging for detecting distant malignancies in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2012;1229:1974-1978.
14. Zhu L, Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis. *Surg Oncol* 2013;223:190-194.
15. Grégoire V, Thorwarth D, Lee JA. Molecular Imaging-Guided Radiotherapy for the Treatment of Head-and-Neck Squamous Cell Carcinoma: Does it Fulfill the Promises?. *Semin Radiat Oncol* 2018;281:35-45.
16. Madani I, Duprez F, Boterberg T, et al. Maximum tolerated dose in a phase I trial on adaptive dose painting by numbers for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2011;1013:351-355.
17. Rasmussen JH, Håkansson K, Vogelius IR, et al. Phase I trial of 18F-Fluorodeoxyglucose based radiation dose painting with concomitant cisplatin in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2016;1201:76-80.
18. 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.
19. 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.
20. Chang JY, Mehran RJ, Feng L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol* 2021;2210:1448-1457.
21. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2022;4012:1301-1311.
22. 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;1161:27-34.
23. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997;2022:441-446.
24. 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:iv1-iv21.
25. Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2017;1241:11-17.
26. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;131:8-10.
27. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019;3718:1558-1565.
28. Mac Manus 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;502:287-293.
29. 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;3599315:1388-1393.
30. Kaplan HS. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* 1962;78:553-561.
31. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006;793:270-277.
32. Wirth A, Mikhaeel NG, Aleman BMP, et al. Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;1075:909-933.
33. Girinsky T, Aupérin A, Ribrag V, et al. Role of FDG-PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;895:1047-1052.
34. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment

- of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;3227:3059-3068.
35. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014;3227:3048-3058.
 36. André MP, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2017;3516:1786-1794.
 37. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;222:223-234.
 38. Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, et al. Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;3217:1776-1781.
 39. Freeman CL, Savage KJ, Villa DR, et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2021;1377:929-938.
 40. Pfreundschuh M, Christofyllakis K, Altmann B, et al. Radiotherapy to bulky disease PET-negative after immunochemotherapy in elderly DLBCL patients: Results of a planned interim analysis of the first 187 patients with bulky disease treated in the OPTIMAL> 60 study of the DSHNHL. *American Society of Clinical Oncology* 2017.
 41. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clinical Oncol* 2019;3731:2835-2845.
 42. Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, et al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACIN6671/GOG0233 trial. *Gynecol Oncol* 2016;1423:413-419.
 43. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;9:48-60.
 44. Kahvecioglu A, Gurlek E, Yedekci FY, Sari SY, Gultekin M, Yildiz F. Simultaneous integrated or sequential boost to clinically involved lymph nodes in patients with locally advanced cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol* 2023;176:10-15.
 45. Han D, Yu J, Yu Y, et al. Comparison of 18F-Fluorothymidine and 18F-Fluorodeoxyglucose PET/CT in Delineating Gross Tumor Volume by Optimal Threshold in Patients With Squamous Cell Carcinoma of Thoracic Esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;764:1235-1241.
 46. Mahmud A, Poon R, Jonker D. PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2017;901080:20170370.
 47. Zschaek S, Lohaus F, Beck M, et al. PSMA-PET based radiotherapy: a review of initial experiences, survey on current practice and future perspectives. *Radiat Oncol* 2018;131:90.
 48. Hope TA, Eiber M, Armstrong WR, et al. Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for Pelvic Nodal Metastasis Detection Prior to Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Multicenter Prospective Phase 3 Imaging Trial. *JAMA Oncol* 2021;711:1635-1642.
 49. Thorwarth D. Functional imaging for radiotherapy treatment planning: current status and future directions-a review. *Br J Radiol* 2015;881051:20150056.
 50. Jeraj R, Bradshaw T, Simončič U. Molecular Imaging to Plan Radiotherapy and Evaluate Its Efficacy. *J Nucl Med* 2015;5611:1752-1765.



Nöro-onkolojide PET Radyoterapi Planlamasına Nasıl Yardımcı Olabilir?

The Potential Effect of PET on Radiotherapy Treatment Planning in Neuro-oncology

✉ Ertuğrul Şentürk¹, ✉ Petek Erpolat²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Van, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Radyoterapi santral sinir sistemi tümörlerinin tedavisinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Yoğunluk ayarlı radyoterapi gibi güncel radyoterapi uygulamalarında tümoral dokunun normal dokulardan keskin şekilde ayırılması hem tümör kontrolü için hem de tedavi ilişkili yan etkilerin azaltılması için oldukça önemlidir. Güncel rutin pratikte kontrastlı manyetik rezonans gibi anatomik-morfolojik görüntüleme yöntemleri radyoterapi planlamasında hedef hacimleri belirlemek için sıklıkla kullanılmaktadır. Konvansiyonel tetkiklerin aksine pozitron emisyon tomografisi (PET) tümörün biyolojisi, moleküler özellikleri ve viabilitesi hakkında daha net bilgiler sağlayabilmektedir. Tedavi hacimlerini belirlememize olanak veren PET, konvansiyonel tetkiklerin yetersiz kaldığı durumlarda radyoterapi planlama sürecini yönlendirebilmektedir. Prostat, akciğer, serviks gibi visseral tümörlerde radyoterapi planlamasında PET kılavuzluğu standart bir araç haline gelmişken, nöro-onkolojik tümörlerde kullanımı halen oldukça kısıtlıdır. Bu derleme, PET'in nöro-onkolojik radyoterapi planlamadaki güncel ve olası potansiyel kullanım alanlarına odaklanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nöro-onkoloji, radyoterapi, PET

Abstract

Radiation therapy plays a key role in the treatment of central nervous system tumors. In modern radiation therapy applications such as intensity-modulated radiotherapy, the precise delineation of tumor tissue from normal tissues is crucial for both tumor control and the reduction of treatment-related side effects. Current routine practices often use anatomical-morphological imaging methods, such as contrast-enhanced magnetic resonance, to delineate target volumes in radiation therapy planning. In contrast to conventional studies, positron emission tomography (PET) can provide further information about the biology, molecular characteristics, and viability of the tumor. PET, which allows us to determine biological treatment volumes, can guide the radiation therapy planning process in situations where conventional studies fall short. While PET-guided planning has become a standard tool in the radiation therapy planning of visceral tumors such as prostate, lung, and cervix, its use is still quite limited in neuro-oncological tumors. This review will focus on the current and potential future applications of PET in neuro-oncological radiation therapy planning.

Keywords: Neuro-oncology, radiotherapy, PET

Giriş

Radyoterapi (RT), santral sinir sisteminin (SSS) hem malign hem de benign tümörlerinin tedavisinde kritik bir role sahiptir (1). RT meningeoma, schwannoma gibi bazı SSS tümörlerin tedavisinde tek başına küratif olarak kullanılabileceği gibi, glial tümörler gibi bazı

tümörlerde ise cerrahi ve kemoterapi ile kombine edilerek multimodal küratif tedavinin bir parçası olarak kullanılabilmektedir.

Anatomik görüntülemeye dayalı 3 boyutlu alan kontrolü ve tedavi planlama, RT sürecinin en önemli basamaklarından biridir. Özellikle güncel standart tedavi olan yoğunluk ayarlı radyoterapi ve nöro-onkolojide

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Ertuğrul Şentürk, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Van, Türkiye

Tel.: +90 530 606 07 11 E-posta: ertugrulsenturk@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7186-731X



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

her geçen gün daha çok alan bulan stereotaktik RT uygulamalarında tedavi hedef bölgelerinin normal çevre dokulardan hassas bir şekilde ayırt edilmesi gerekmektedir.

RT planlamasında doz hesaplama algoritmaları, elektron yoğunluğu hakkında bilgi sağladığı için bilgisayarlı tomografileri referans görüntüleme olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, özellikle SSS bölgesini temel aldığımızda tomografi görüntülemeleri parankimal doku ile tümör sınırlarını ayırt etme yeterliliğine sahip değildir. Bu sebeple manyetik rezonans gibi ikincil görüntülemelerinin tedavi hacmini belirlemede kullanılması gerekmektedir. Morfolojik görüntülemeye dayalı kontrastlı manyetik rezonans uzun süredir RT hacimlerini belirlemede vazgeçilmez bir araç olarak kullanılmaktadır. Viable tümör alanının net olarak belirlenmesi ise bu konvansiyonel tetkiklerle her zaman mümkün olmamaktadır ve tedavinin sadece morfolojik görüntüleme ile belirlenmesi bazı önemli klinik senaryolarda yetersiz kalabilmektedir. Örneğin; glial tümörlerin tedavisinde olduğu gibi RT'nin cerrahiye adjuvan olarak tercih edildiği durumlarda lokal tedavinin sebep olduğu enflamasyon, viable rezidü tümör alanının belirlenmesini oldukça güçleştirmektedir (2). Benzer şekilde daha önce RT uygulanmış kişilerde ikinci seri RT'lerde rekürren tümör hacimlerinin belirlenmesi önceki tedavinin sebep olduğu nekroz ve enflamasyon nedeniyle oldukça karmaşıktır (3). İlâveten lokal tedavi uygulanmamış tümörlerde dahi morfolojik alan ile viable tümör alanı arasındaki klinik sonuçları etkileyecek farklılıklar gözlenebilmektedir (4). Primer tümör hacminin keskin şekilde belirlenememesi tedavi başarısızlıklarına sebep olabilmektedir. Bazı durumlarda ise daha geniş tedavi alanlarının radyasyona maruz kalmasına neden olmakta ve tedavi toksisitesini artırmaktadır.

Pozitron emisyon tomografisi (PET), konvansiyonel görüntülemelerin sağladığının ötesinde tümörün biyolojisi, metabolizması ve moleküler özelliklerine dair bize bilgi verebilmektedir. Bu nedenle yukarıda bahsettiğimiz engelleri aşmamızda önemli bir yardımcı olabilir. PET'in tümör metabolizması ve reseptör ekspresyonu ile ilgili verdiği bilgiler, tümörün yerleşimi ve sınırları hakkında daha keskin bilgiler sağladığı gibi bazen de RT dirençli olabilecek bölgeleri, örneğin hipoksik alanları göstererek doz artışı ile tümör kontrol olasılığının artırılmasına olanak sağlayabilmektedir. PET'in bu avantajları klasik tedavi anlayışı olan gross tümör hacmi kavramından tümör viabilitesini ön plana alan biyolojik tümör hacmi kavramına geçilmesine olanak sağlamaktadır. Aslında PET görüntülemelerine

dayalı biyolojik RT planlaması SSS dışı tümörlerde oldukça sık kullanılmaktadır. En çok kullanım alanı olan F-18 florodeoksiglukoz (FDG)-PET, baş boyun (5), akciğer (6), serviks (7), özofagus (8), meme kanseri (9) ve lenfoma (10); prostat spesifik membran antijeni-PET prostat kanseri (11) planlamasında hem tedavi alanlarının hem de doz artışı yapılacak hacimlerin belirlenmesine kılavuz olmaktadır. Glial tümörler, beynin metastatik tümörleri ve lenfomalar FDG tutulumu göstermekle beraber, normal beyin parankiminin bazal F-18 FDG-PET aktivitesi PET'in SSS tümörlerinde yaygın ve tanısal kullanılmasını uzun süre engellemiştir. C-11 MET, F-18 FET, F-18 FDOPA, C-11 AMT, F-18 FACBC gibi normal beyin dokusunda düşük birikime sahip olan amino asit metabolizmasına yönelik farmasötiklerin klinik kullanıma girmesi ile PET görüntülemelerinin SSS tümörlerindeki önemi hızla artış göstermektedir (12). Bu farmasötiklerin normal parankimdeki düşük aktiviteleri ve kan beyin bariyerine minimal bağımlılıkları sayesinde, PET görüntülemeler mükemmel lezyon-normal doku kontrastı sağlayabilmekte ve viable tümör sınırlarını keskinleştirebilmektedir. Diğer taraftan bir proliferasyon belirteci olan F-18 FLT gibi farmasötikler ise kan beyin bariyerini sadece hasar gören bölgelerde geçebildiği için kontrastlı manyetik rezonans (MR) görüntülerine ek bir katkı sağlayamamaktadır (13). Alternatif bir diğer PET yöntemi olan FMISON-18 ise tümörün hipoksik bölgelerini göstermede fayda sağlayabilmektedir (14).

Bu derleme, diğer kullanım olanaklarının ötesinde PET'in sadece RT planlama süreçlerine nasıl dahil olabileceğini ve bu süreçleri nasıl etkileyebileceğini tümör histolojik tipine göre tartışılacaktır. PET görüntülemeleri SSS tümörlerinde ayrıca tümör tanısında, derecelendirmesinde, tedavi yanıtı değerlendirmede, toksisite-rekürrens ayırımı (psödoprogresyon gibi) yapmada da sıklıkla kullanılmaktadır; ileri bilgi için diğer kaynaklara başvurulması önerilir (15).

SSS Radyoterapi Uygulamalarında PET'in Kullanımı

Glial Tümörler

Glial tümörler lokal olarak agresif tedavi edilmesi gereken tümörlerdir. Cerrahi ve RT'nin beraber kullanılmasına rağmen halen majör başarısızlık sebebi lokaldır. RT planlamasında tedavi hacminin doğru belirlenmesi esastır. Fakat hem glial tümörlerin infiltratif bir yapı göstermesi hem de cerrahi ilişkili değişiklikler hacmin net olarak belirlenmesini engellemektedir. Güncel standart tedavi yaklaşımında hedef hacimler

konvansiyonel MR görüntülemelerine dayanmaktadır. Yüksek dereceli glial tümörlerde T1 ağırlıklı MR görüntülerinde kontrast artışı gösteren alanlar ve cerrahi kavite gros tümör hacmi olarak tanımlanmaktadır (16). Fakat yüksek infiltratif özellikleri olması ve mikroskopik tümör invazyonu açısından yüksek riskli olması nedeni ile T2/FLAIR sekanslarındaki tümör ilişkili ödeme ait sinyal değişikliği gösteren alanlar da bazı kılavuzlarda klinik hedef hacime dahil edilebilmektedir. Düşük dereceli glial tümörlerde ise T2/FLAIR sekans değişiklikleri gros tümör alanına dahil edilerek konturlanmaktadır.

Glial tümörlerde kontrastlı görüntülemeye dayalı hedef hacimler, hasar görmüş kan beyin bariyeri sebebi ile net değildir ve yanıltıcı olabilir. Bir başka senaryoda ise kontrast artışı göstermeyen tümör alanları primer tümör hacmine dahil edilmeyebilir ve lokal başarısızlık ihtimali artabilir. Diğer taraftan tümör sınırlarının net ayırt edilememesi nedeni ile non-tümöral normal beyin dokusu yüksek doz RT alanları içerisinde kalmakta ve tedavi ilişkili yan etkilerde artışa sebep olmaktadır. Konvansiyonel görüntülemelerin bu kısıtlılıkları sebebi ile kan beyin bariyerinden etkilenmeyen PET farmasötikleri kılavuzluğunda biyolojik hedef hacimleri belirlemek umut vaat edici olsa da halen araştırma aşamasındadır.

PET görüntülemeleri gerek sadece biyopsi yapılmış intakt gerek postoperatif rezidü belirleme de fayda sağlayabilir. Preoperatif dönemde tetkik edilen aminoasit izleyici PET görüntülemenin hem yüksek hem de düşük dereceli tümörlerde metabolik aktif tümör alanını saptama da konvansiyonel MR tetkiklerinden daha güvenilir olduğu birçok çalışmada histoloji ile verifiye edilerek gösterilmiştir (17,18,19,20). Benzer şekilde, diğer bazı çalışmalar operasyon sonrası konvansiyonel MR görüntüleme ile saptanamayan rezidü tümör alanlarının MET akümüasyonu gösterebildiğini, C-11 MET-PET kılavuzluğunda adjuvan kemoRT uygulamanın prognostik olduğunu göstermiştir. (21,22) FET-PET ile yapılan bir çalışmada, hastaların %30'unda PET tutan alanların kontrast tutan alanlardan 2 cm'den daha uzak yerleştiğini ve klasik klinik hedef hacim tanımlamasının dışında kaldığını göstermiştir (23). Bir başka çalışmada ise hastaların yaklaşık yarısında MR temelli tümör hacim ile FET-PET temelli hacimler arasında belirgin uyumsuzluk olduğu bildirilmiştir (24). Diğer bir çalışmada ise kontrast tutan alana 2 cm ek hacim ile birlikte belirlenen hedef hacmin PET kılavuzlu hacimleri %90 oranında sardığı gözlenmiştir (25). PET görüntüleme ile belirlenmiş hedef hacimler tümürlü alanları daha net belirlenirken, daha küçük klinik hedef marjin verilmesine olanak vererek toplam tedavi hacimlerinin azalmasını sağlayabilir

(26). Ayrıca, aminoasit metabolizmasına yönelik PET görüntülemelerinin kan beyin bariyerinden etkilenmemesi nedeni ile özellikle kontrast artışı göstermeyen glial tümörlerde, tümör alanının saptanmasında da faydalı olabileceği belirtilmektedir (27).

Glial tümörlerin önemli bir kısmı daha önceki RT alanı içerisinde nüks etmektedir. Uygulanmış olan tedavilerin sebep olduğu nekroz ve enflamasyon sebebi ile rekürren tümörün tanımlanması güç olabilmektedir. Bu sebeple rekürren/persistent tümör ve tedavi ilişkili değişiklikler konvansiyonel MR görüntüleri ile ayırt edilemeyebilir (28). İkinci seri RT'nin getireceği potansiyel yüksek toksisite riskini minimize etmek için tedavi alanının olabildiğince küçük tutulması ve non-tümöral dokunun tedavi alanından dışlanması zorunludur. Rekürren glial tümörlerde MET ve FET-PET kılavuzluğunda RT uygulamanın tedavi hacminin belirlenmesi iyileştirdiğini (29) ve sağkalım sonuçlarını olumlu etkilediği (28) retrospektif serilerde gösterilmiştir. Bir prospektif randomize çalışma olan ve halen devam eden NOA10/ARO2013-1 çalışması buna daha net bir kanıt sunabilir (30).

Sıklıkla kullanılan aminoasit metabolizmasına yönelik radyofarmasötikler olan MET, FET ve FDOPA'nın biyolojik tümör hacmini belirlemede eş değer olduğu düşünülmektedir (31,32,33) Güncel ESTRO-EANO (16) ve PET-RANO çalışma grubunun (34) temel önerisi daha çok kanıt olması nedeni ile FET ve MET radyofarmasötiklerinin tedavi hacmi belirlemede kullanılmasıdır. Prospektif yeterli güçlü kanıtlar olmaması ve planlamada belirsizlikler olması nedeni ile tedavi hacimlerinde sadece PET kılavuzlu biyolojik tedavi hacimlerin kullanılması ve bu bağlamda tedavi marjininin azaltılması şu an için rutin klinik uygulamalarda önerilmemektedir (35). Kuvvetli kanıtlar gelene kadar, elde edilen hacimler MR görüntüleri ile birleştirilerek son tedavi hacmi belirlenmelidir. Glial tümörler klasik histolojik temelli derecelendirmeye dayalı sınıflandırmanın ötesinde artık moleküler olarak sınıflandırılmaktadır (36). Muhtemelen radyofarmasötiklerin sağladığı hacimsel keskinlik MGMT ve IDH gibi moleküler özelliklere göre değişiklik gösterecektir (24). Moleküler özelliklere göre tasarlanmış çalışmalar ise oldukça sınırlıdır. Genel olarak baktığımızda, glial tümörlerde radyofarmasötikler kılavuzluğunda hedef hacimlerin modüle edilmesinin; (1) olası hedef hacim dışı kalan tümörlerin hedef hacme dahil edilmesine, (2) keskin tümöral doku-parankimal doku kontrastı sayesinde geniş klinik marjinlerin azaltılmasına, (3) non-tümöral dokunun yüksek toksik dozlardan korunmasına, (4) rekürren tümörlerde hedef hacmin önceki tedavi ilişkili değişikliklerden

ayırt edilebilmesine ve (5) konvansiyonel tetkiklerin yorumlanmasından dolayı ortaya çıkan değişkenlikleri azaltabileceği düşünülmektedir.

Bir diğer potansiyel beklenti ise PET'in RT rezistans olabilecek intratümöral alanları belirleyebilme beklentisidir. Glial tümörler sıklıkla lokal rekürrens geliştirmesine rağmen doz artışı yapılan çalışmalarda bu artışın lokal kontrole katkısı tartışmalıdır (37,38). PET kılavuzluğunda, rekürrens riski yüksek alanlara doz boyama metodu ile doz artışı sağlanması yeni bir araştırma alanıdır. Bir faz 2 çalışmada, F-18 DOPA-PET kullanılarak yüksek [tümör standartlaştırılmış alım değeri (SUV)_{maks}/karşı beyin SUV_{ortalama} oranı >2] ve düşük (tümör SUV_{maks}/karşı beyin SUV_{ortalama} oranı >1,2, <2) tümör infiltre alanlar belirlenerek, yüksek tümör infiltre alanlara doz boyama metodu ile 30 fraksiyonda 76 Gy doz reçete edilmiştir (39). Yetmiş beş hastanın dahil edildiği bu çalışmada, bu metodla uygulanan doz artışı primer sonlanım noktası olan MGMT metilasyonu olmayan hastaların 6 aylık progresyonsuz sağkalımını artırırken genel sağkalıma belirgin bir katkı sağlamamıştır. Bu çalışma net bir sonuç sağlamamıştır ancak PET kılavuzlu doz artış çalışmalarının bu tümörler için potansiyel olarak önemli olabileceğini göstermektedir.

Meningioma

Meningiomalar beyin en sık görülen primer tümörleridir (40). Meningiomaların önemli bir kısmı benignidir ve genellikle yavaş büyüyen ekstraaksiyel tümörlerdir. Derece 1 tümörlerde cerrahi rezeksiyon küratifken, RT unrezektabl durumlarda ve rekürrenste lokal ablatif olarak kullanılabilir. Yüksek riskli derece 2 tümörlerde ve derece 3 tümörlerde ise RT adjuvan olarak kullanılmaktadır (41). Glial tümörlerde olduğu gibi bu tümörlerin RT'sinde de intakt tümör ve rezidü tümör sınırlarını belirlemek için kontrastlı MR ve kemik yapıları görüntülemek için tomografi tetkikleri hedef hacimlerin belirlenmesinde standart olarak kullanılmaktadır.

Meningiomalar yüksek düzeyde somatostatin reseptör (SSR) ekspresyonu sergilemektedir (42). Ga-68 DOTATOC, Ga-68 DOTATATE, Ga-68 DOTANOC gibi somatostatin reseptörlerini hedef alan PET ligandları, normal parankim ve kemik dokunun düşük düzeyde somatostatin reseptörü ekspresyonuna sahip olması sebebiyle bu tümörleri saptamada oldukça sensitiftir (43,44). Meningiomaların primer tanısı için genel bir kullanım alanı olmasa da RT'de hedef hacmin belirlenmesinde faydalı olabilir. Özellikle MR görüntülemenin sınırlı kaldığı kafa tabanı veya sagittal sinüs meningiomalarında

olası kemik, dura veya sinüs invazyonunu göstermede PET üstünlük sağlayabilmektedir (45,46). Opere edilmiş tümörlerde reaktif değişiklikler veya skar dokusu özellikle rekürren tümörlerde tedavi hacminin kararlaştırılmasını güçleştirebilir ve rezidü tümörün atlanmasına sebep olabilir. PET'in morfolojik MR görüntülerine eklenmesi rezidü tümör alanını saptamada doğruluğunu artırabilir (47). Dahası PET görüntüleme satelit tümör alanları da saptayabilir ve RT alanlarını değiştirebilir. Retrospektif bir yayında 25 hastanın değerlendirmesinde 7 farklı doktor tarafından hem MR hem de GA-68 DOTATE-PET ile tekrar konturlandığı bir çalışmada (47), 25 hastanın 7'sinde, doktorların MR ile saptayamadığı fakat PET tutan ve doktorların tedavi alanına dahil ettiği kitleler bildirilmiştir. Yazarlar bu kitleleri "yeni yapışık olmayan" kitleler olarak tanımlamıştır ve bu lezyonların saptanmadığı takdirde klasik klinik hedef marjları dışında kalacağını bildirmiştir. Bu sonuçlar bazı PET kılavuzlu hedef hacmi belirlemenin lokal kontrolü arttırabileceğini ve progresyonsuz sağkalıma katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Aminoasitli PET'lerin meningiomada kullanımı mümkün olmakla beraber somatostatin reseptörlerini hedef alan farmasötiklerin duyarlılığının yüksek olması sebebiyle kullanımı yaygın değildir. C-11 MET-PET'in kullanıldığı bir çalışmada meningiomalı 32 hastanın sadece 3 tanesinde PET faydalı bulunmuş ve gros tümör hacmini ortalama %9,4 genişletmiştir (48). DOTATE'in reseptör afinitesinin DOTATOC'dan daha fazla olması sebebiyle RT planlamasında radyofarmasötik olarak DOTATE tercih edilmelidir (49). Bununla birlikte dikkat edilmelidir ki, hipofiz bezinin yüksek somatostatin reseptörü ekspresyonu sebebiyle bu bölgeye yakın meningiomalarda PET lezyon sınırlarını göstermede yetersiz kalabilmektedir ve bu alanda yerleşik tümörlerin PET kılavuzluğunda planlamasına dikkat edilmelidir (50). Meningiomalarda PET'in tedaviye dahil edilmesi diğer metotlarla atlanmış rezidü tümörleri saptayarak tedavi kararını değiştirebilir, hedef hacim doğruluğunu artırarak lokal kontrol sonuçlarını iyileştirip, normal doku hasarını azaltabilir. Fakat eldeki veriler retrospektif verilere dayalı düşük kanıt düzeyine sahiptir. Prospektif dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç

PET görüntülemeleri RT uygulanan SSS tümörlü hastalarda gün geçtikçe daha sık kullanılmaktadır. PET, yeni radyofarmasötiklerin yaygınlaşması ve kullanımları ile ilgili klinik kanıtların artması ile birçok klinik senaryoda önemli bir araç olma potansiyeli

taşımaktadır. PET görüntülemeleri kılavuzluğunda elde edilen biyolojik hedef hacimler, tümörün daha net bir şekilde hedef alınmasını sağlayabilir. Neticede, bu katkı tümör kontrol oranını artırabilir, normal doku hasarını ve ilişkili komplikasyonları azaltabilir. Bu potansiyel önemli katkılarına rağmen, biyolojik hedef hacim tanımı oldukça yenidir ve standart yaklaşım olması için klinik düzeyi yüksek kuvvetli kanıtlara ihtiyaç duymaktadır.

Kaynaklar

- Rahman R, Sulman E, Haas-Kogan D, Cagney DN. Update on Radiation Therapy for Central Nervous System Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2022;36:77-93.
- Rykkje AM, Li D, Skjøth-Rasmussen J, et al. Surgically Induced Contrast Enhancements on Intraoperative and Early Postoperative MRI Following High-Grade Glioma Surgery: A Systematic Review. *Diagnosics (Basel)* 2021;11.
- Verma N, Cowperthwaite MC, Burnett MG, Markey MK. Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neuro Oncol* 2013;15:515-534.
- Harat M, Rakowska J, Harat M, et al. Combining amino acid PET and MRI imaging increases accuracy to define malignant areas in adult glioma. *Nat Commun* 2023;14:4572.
- Newbold K, Powell C. PET/CT in Radiotherapy Planning for Head and Neck Cancer. *Front Oncol* 2012;2:189.
- Cooke SA, de Ruyscher D, Reymen B, et al. 18F-FDG-PET guided vs whole tumour radiotherapy dose escalation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (PET-Boost): Results from a randomised clinical trial. *Radiother Oncol* 2023;181:109492.
- Adam JA, Arkies H, Hinnen K, et al. 18F-FDG-PET/CT guided external beam radiotherapy volumes in inoperable uterine cervical cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2018;62:420-428.
- Seol KH, Lee JE. PET/CT planning during chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiat Oncol J* 2014;32:31-42.
- Sakellis CG, Jacene HA. Imaging for Radiation Planning in Breast Cancer. *Semin Nucl Med* 2022;52:542-550.
- Phillips EH, Iype R, Wirth A. PET-guided treatment for personalised therapy of Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Br J Radiol* 2021;94:20210576.
- Petit C, Delouya G, Taussky D, et al. PSMA-PET/CT-Guided Intensification of Radiation Therapy for Prostate Cancer (PSMAgRT): Findings of Detection Rate, Effect on Cancer Management, and Early Toxicity From a Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;116:779-787.
- Galldiks N, Niyazi M, Grosu AL, et al. Contribution of PET imaging to radiotherapy planning and monitoring in glioma patients - a report of the PET/RANO group. *Neuro Oncol* 2021;23:881-893.
- Herholz K. Brain Tumors: An Update on Clinical PET Research in Gliomas. *Semin Nucl Med* 2017;47:5-17.
- Langen KJ, Eschmann SM. Correlative imaging of hypoxia and angiogenesis in oncology. *J Nucl Med* 2008;49:515-516.
- Verger A, Kas A, Darcourt J, Guedj E. PET Imaging in Neuro-Oncology: An Update and Overview of a Rapidly Growing Area. *Cancers* 2022;14:1103.
- Niyazi M, Andratschke N, Bendszus M, et al. ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy details for glioblastoma. *Radiother Oncol* 2023;184.
- Kracht LW, Miletic H, Busch S, et al. Delineation of brain tumor extent with [11C]L-methionine positron emission tomography: local comparison with stereotactic histopathology. *Clin Cancer Res* 2004;10:7163-7170.
- Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 2005;128:678-687.
- Pafundi DH, Laack NN, Youland RS, et al. Biopsy validation of 18F-DOPA PET and biodistribution in gliomas for neurosurgical planning and radiotherapy target delineation: results of a prospective pilot study. *Neuro Oncol* 2013;15:1058-1067.
- Verburg N, Koopman T, Yaqub MM, et al. Improved detection of diffuse glioma infiltration with imaging combinations: a diagnostic accuracy study. *Neuro Oncol* 2020;22:412-422.
- Seidlitz A, Beuthien-Baumann B, Löck S, et al. Final Results of the Prospective Biomarker Trial PETra: [11C]-MET-Accumulation in Postoperative PET/MRI Predicts Outcome after Radiochemotherapy in Glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2021;27:1351-1360.
- Suchorska B, Jansen NL, Linn J, et al. Biological tumor volume in 18F-FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM. *Neurology* 2015;84:710-719.
- Weber DC, Zilli T, Buchegger F, et al. [(18F)]Fluoroethyltyrosine-positron emission tomography-guided radiotherapy for high-grade glioma. *Radiat Oncol* 2008;3:44.
- Niyazi M, Geisler J, Siefert A, et al. FET-PET for malignant glioma treatment planning. *Radiother Oncol* 2011;99:44-48.
- Munck Af Rosenschold P, Costa J, Engelholm SA, et al. Impact of [18F]-fluoro-ethyl-tyrosine PET imaging on target definition for radiation therapy of high-grade glioma. *Neuro Oncol* 2015;17:757-763.
- Fleischmann DF, Unterrainer M, Schön R, et al. Margin reduction in radiotherapy for glioblastoma through 18F-fluoroethyltyrosine PET? - A recurrence pattern analysis. *Radiother Oncol* 2020;145:49-55.
- Langen K-J, Galldiks N, Hattingen E, Shah NJ. Advances in neuro-oncology imaging. *Nat Rev Neurol* 2017;13:279-289.
- Grosu AL, Weber WA, Franz M, et al. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:511-519.

29. Debus C, Waltenberger M, Floca R, et al. Impact of 18F-FET PET on Target Volume Definition and Tumor Progression of Recurrent High Grade Glioma Treated with Carbon-Ion Radiotherapy. *Sci Rep* 2018;8:7201.
30. Oehlke O, Mix M, Graf E, et al. Amino-acid PET versus MRI guided re-irradiation in patients with recurrent glioblastoma multiforme (GLIAA) – protocol of a randomized phase II trial (NOA 10/ARO 2013-1). *BMC Cancer* 2016;16:769.
31. Grosu A-L, Astner ST, Riedel E, et al. An Interindividual Comparison of O-(2- [18F]Fluoroethyl)-L-Tyrosine (FET)– and L-[Methyl-11C]Methionine (MET)–PET in Patients With Brain Gliomas and Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1049-1058.
32. Becherer A, Karanikas G, Szabó M, et al. Brain tumour imaging with PET: A comparison between [18F]fluorodopa and [11C] methionine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1561-1567.
33. Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, et al. Intra-individual comparison of 18F-FET and 18F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro Oncol* 2013;16:434-440.
34. Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol* 2016;18:1199-1208.
35. Barry N, Francis RJ, Ebert MA, et al. Delineation and agreement of FET PET biological volumes in glioblastoma: results of the nuclear medicine credentialing program from the prospective, multi-centre trial evaluating FET PET In Glioblastoma (FIG) study-TROG 18.06. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:3970-3981.
36. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23:1231-1251.
37. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:853-860.
38. Gondi V. Radiotherapy intensification for glioblastoma: enhancing the backbone of treatment. *Chin Clin Oncol* 2021;10:39.
39. Laack NN, Pafundi D, Anderson SK, et al. Initial Results of a Phase 2 Trial of ¹⁸F-DOPA PET-Guided Dose-Escalated Radiation Therapy for Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110:1383-1395.
40. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol* 2013;15(Suppl 2):ii1-ii56.
41. Rogers CL, Won M, Vogelbaum MA, et al. High-risk Meningioma: Initial Outcomes From NRG Oncology/RTOG 0539. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106:790-799.
42. Dutour A, Kumar U, Panetta R, et al. Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors. *Int J Cancer* 1998;76:620-627.
43. Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA, et al. Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. *J Nucl Med* 2015;56:347-353.
44. Afshar-Oromieh A, Giesel FL, Linhart HG, et al. Detection of cranial meningiomas: comparison of 68Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1409-1415.
45. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Henze M, et al. Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [68Ga]-DOTATOC-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:222-227.
46. Galldiks N, Albert NL, Sommerauer M, et al. PET imaging in patients with meningioma—report of the RANO/PET Group. *Neuro Oncol* 2017;19:1576-1587.
47. Perlow HK, Siedow M, Gokun Y, et al. 68Ga-DOTATATE PET-Based Radiation Contouring Creates More Precise Radiation Volumes for Patients With Meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;113:859-865.
48. Astner ST, Dobrei-Ciuchendea M, Essler M, et al. Effect of 11C-methionine-positron emission tomography on gross tumor volume delineation in stereotactic radiotherapy of skull base meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1161-1167.
49. Soto-Montenegro ML, Peña-Zalbidea S, Mateos-Pérez JM, et al. Meningiomas: A Comparative Study of 68Ga-DOTATOC, 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE for Molecular Imaging in Mice. *PLoS One* 2014;9:e111624.
50. Henze M, Schuhmacher J, Hipp P, et al. PET imaging of somatostatin receptors using [68Ga]DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients with meningiomas. *J Nucl Med* 2001;42:1053-1056.



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 kullanılabilen, 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 tanılı 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, Pfannenbergl 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.



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-florodeoksiglukoz (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 evrelemede

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 görüntüleme 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 evrelemede, 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 prediktor olduğu gösterilmiştir (8,9).

i. PET/BT'nin Akciğer Kanseri Evrelemedeki Rolü

F-18 FDG PET/BT, akciğer kanseri evrelemede 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 evrenmesinde 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. $ITV=CTV+IM$

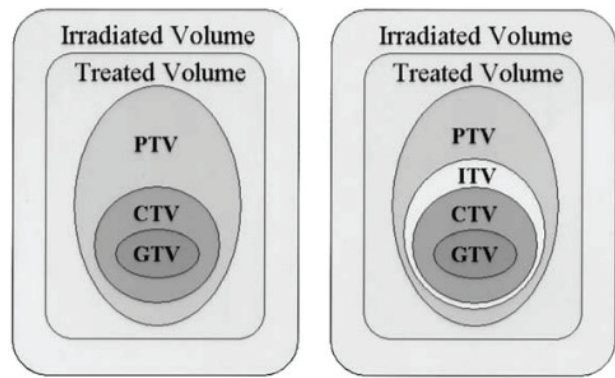
PTV (Planning target volume- Planlanan hedef volüm): Fizyolojik iç organ hareketleri (solunum, mesane ve rektum doluluğu gibi) veya teknik nedenlerle (hasta hareketi, maske hareketi, yatış pozisyonu gibi) tedavi alanını CTV'den biraz daha büyük saptanan volümü tanımlar. $PTV=CTV+IM+SM$.

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



(B) ICRU 50

(C) ICRU 62

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 ayırımının 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 yüzde tutulum değerlerinin olduğu alanların seçilmesidir (26). Yapılan pek çok çalışmada sabit eşik değeri %40-50 olarak kabul edilmiştir, bu eşik değerinin 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 tümoral 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 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 (23,26).

2.d. Gradyan-tabanlı yaklaşım: İstatistiksel imaj kirliliği ve rezolüsyon 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 algoritmalarının 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 konturlanmasında 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 azaltılmaktadır (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 yapılmıyorsa 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 granüloematuar 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 planlanması çalışması, PET kılavuzluğunda RT kullanımı için olası bir izotoksik doz artışını 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-RTOG 1106/ACRIN 6697 çalışmasını planlamışlardır (38). Devam etmekte olan NRG-RTOG 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 teknolojisine 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 Ruyscher 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. Duhaylongsod 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 interobserver 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



Prostat Kanseri Radyoterapisinde PSMA-PET Güvenilirliği ve Kısıtlılığı

PSMA-PET in Prostate Cancer Radiotherapy

© Ozan Cem Güler¹, © Cem Önal^{1,2}

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Radyoterapi, prostat kanseri tedavisinin hemen hemen tüm aşamalarında tedavinin önemli bir parçası olarak kendine yer bulmaktadır. Prostat spesifik membran antijeni (PSMA)-pozitron emisyon tomografisi (PET) gerek evreleme gerekse rekürrenslerin tespitinde konvansiyonel görüntülemelere üstünlüğü nedeni ile sıklıkla kullanılmakta olup, veriler arttıkça tedavi kararı üzerine etkileri, tedavi yanıt değerlendirmedeki duyarlılığı ve prognostik önemi ile özellikle radyoterapi uygulanan prostat kanserli hastalarda devrim niteliğinde bir görüntüleme yöntemi olduğu ortaya çıkmıştır. Bu derlemede, prostat kanseri nedeni ile radyoterapi uygulanan hastalarda PSMA-PET'in tedavi karar aşamasından yanıt değerlendirmeye ve oligometastatik hastalardaki metastaza yönelik tedaviye kadar olan tüm safhalardaki etkinliği hakkında bilgiler toplanmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, PSMA-PET, radyoterapi

Abstract

Radiotherapy plays an important role in almost all stages of prostate cancer treatment. Prostate specific membrane antigen (PSMA)-positron emission tomography (PET) is frequently used due to its superiority over conventional imaging in both staging and detection of recurrences. As the data increases, it has become clear that it is a revolutionary imaging method, especially in prostate cancer patients treated with radiotherapy, with its effects on treatment decisions, sensitivity in treatment response evaluation and prognostic importance. In this review, we tried to collect information about the effectiveness of PSMA-PET at all stages, from the treatment decision to response evaluation and treatment for metastasis in oligometastatic patients, in patients receiving radiotherapy for prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer, PSMA-PET, radiotherapy

Giriş

Prostat kanseri (PK) erkeklerde en sık görülen kanser olup kansere bağlı ölümlerde en sık ikinci hastalık olarak bildirilmektedir (1). Lokalize PK tedavisinde hastalığın risk grubu sınıflamasına göre hormonoterapi, radikal prostatektomi (RP) ve radyoterapi (RT) tek başına veya kombinasyonlar halinde kullanılabilir. İleri evre veya metastatik hastalarda ise sistemik kemoterapiler ön plana çıkmaktadır. RT, lokalize ve lokal ileri hastalıkta definitif olarak kullanılabilir gibi, RP sonrası

postoperatif (adjuvan) veya nüks hastalarda kurtarma radyoterapisi şeklinde, oligometastatik hastalıkta metastaza yönelik tedavi (MYT) veya yaygın metastatik hastalarda palyatif olarak uygulanabilmektedir. Özetle RT, PK tedavisinin başından sonuna kadar tüm evrelerinde tedavinin önemli bir parçası olarak kendine yer bulabilmektedir.

PK evrelemesinde konvansiyonel olarak bilgisayarlı tomografi (BT), tüm vücut kemik sintigrafisi ve seçili hastalarda manyetik rezonans (MR) görüntüleme

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Ozan Cem Güler, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Tel.: +90-322-3444444/1304 E-posta: ocguler@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6908-3412



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

kullanılmaktadır. Difüzyon ağırlıklı-MR (DW-MR) görüntüleme ve prostat spesifik membran antijeni/ pozitron emisyon tomografisi (PSMA-PET) gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri sayesinde anatomik yapıların yanı sıra tümör metabolizması hakkında da bilgi sahibi olunabilmektedir. Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre PSMA-PET ile LN metastazı ve uzak metastazlar daha sensitif olarak saptanabilmektedir (2,3). Ayrıca gerek RP gerekse definitif RT sonrası PSMA-PET ile rekürrenslerin konvansiyonel yöntemlerden daha duyarlı bir şekilde saptandığı bildirilmiştir (4,5). PSMA-PET günümüzde RT'ye inisyel evrelemeden hastalık rekürrensine ve hatta yanıt değerlendirmeye kadar tüm aşamalarda ışık tutmaktadır. Bu derlemede, PK nedeni ile RT uygulanan hastalarda PSMA-PET'in tedavi karar aşamasından yanıt değerlendirmeye ve oligometastatik hastalardaki MYT kadar olan tüm safhalardaki etkinliği hakkında bilgiler toplanmaya çalışılmıştır.

Diagnostik Önemi: Evreleme, Tedavi Kararı, Radyoterapi Alan Tanımlamaları

Görüntüleme PK yönetiminde hayati bir rol oynamaktadır. Prostat hücresinde bulunan PSMA ligandı folat katalizörü olarak görev yapan enzimatik fonksiyona sahip bir transmembran glikoproteindir. Bu katalitik rol basitçe folatın hücre metabolizma için kullanılabilir hale getirilebilmesi ve hücre içine alımı olarak tanımlanabilmektedir. PSMA-PET ile saptanan yüksek folat konsantrasyonu, artan tümör büyümesi ve tümör agresifliği ile ilişkilidir (6,7). İşte bu sayede daha tedavinin başlangıç aşamasında hiçbir konvansiyonel görüntüleme yöntemi ile sağlanamayacak bir bilgi olan tümör metabolizması hakkında bir öngörü ile hasta tedavisine yön verme şansımız bulunmaktadır.

PSMA-PET'in primer hastalık tespitinde MR çekilemeyen veya daha önce negatif biyopsisi bulunan zorlu olgularda da kendine yer bulduğunu gözlemlemekteyiz. PRIMARY çalışması, klinik anlamlı PK'yı saptamada kombine PSMA-PET artı multiparametrik MR'nin (mp-MRG) tek başına mp-MRG'ye göre üstünlüğünü araştıran prospektif, çok merkezli bir çalışmadır (8). Yaklaşık 300 hastanın incelendiği bu çalışmanın sonuçlarına göre PSMA-PET, mp-MR, ve PSMA PET + mp-MR için duyarlılık sırası ile %90, %83 ve %97 olarak raporlanmış olup kombine veya tek başına PSMA-PET'in klinik anlamlı PK tespitinde mp-MR'ye göre daha üstün olduğu bildirilmiştir (8).

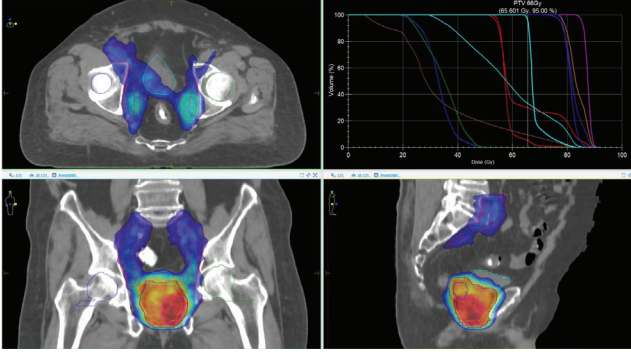
PSMA-PET evreleme için kullanıldığında, primer PK'nin doğru evrelemede geleneksel görüntülemeden daha iyi performans göstermekte olup

görüntüleme bulgular tedavi sonrası sonuçları da tahmin edebilmektedir (9). Yüksek riskli PK hastalarında başlangıç evrelemede PSMA-PET'in kombine BT ve kemik taramasına üstünlüğü proPSMA çalışmasıyla gösterilmiştir (3). Bu çok merkezli randomize çalışmanın sonuçlarına göre PSMA PET'in, konvansiyonel görüntülemeye göre %27 (%95 güven aralığı) daha yüksek doğruluğa sahip olduğu bildirilmiştir.

Orta ve yüksek riskli PK'de primer lenf nodu (LN) evrelemesi için PSMA-PET'in kullanımını araştırdığı on sekiz klinik çalışmanın derlemesinde %93'lük bir özgüllük oranı ile konvansiyonel yöntemlere göre daha üstün olduğu bildirmiştir (10). Ancak LN evrelemede özellikle küçük lenf nodlarında PSMA-PET'in özgüllüğü düşebilmektedir. Meijer ve ark. (11) tarafından yapılan PSMA-PET'deki pozitif LN'lerinin histopatolojik verifikasyonunu araştıran çalışmada küçük boyutlu (2-3 mm) LN'de yanlış negatifliğin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. PSMA-PET'teki LN evrelemede yanlış negatiflik yüksek riskli PK hastalarında daha da öne çıkabilmektedir (12). Bu nedenle, hastalarda görüntüleme yanı sıra prostat spesifik antijen (PSA) değeri gleason skoru (GS) gibi majör risk faktörleri de lenfatik ışınlama planlanan özellikle yüksek riskli hastalarda göz önüne alınmalıdır.

PK'nin definitif tedavisinde RT dozu ile biyokimyasal hastaliksız sağkalım arasında doğrudan bir ilişki olduğu bilinmektedir (13). Yakın zamanda yayınlanan çok merkezli randomize kontrollü faz III FLAME çalışmasında (14) intraprostatik dominant lezyona (IPL) fokal boost ile ek doz verilmesinin sağkalım üzerine etkileri araştırılmıştır. Orta ve yüksek riskli PK'de IPL'ye uygulanan ek dozun toksisiteyi ve yaşam kalitesini etkilemeden biyokimyasal hastaliksız sağkalımı artırdığı raporlanmıştır. IPL'ye ek doz uygulayabilmek için planlama BT yanı sıra daha detaylı bilgi alınabilecek ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmakta olup DW-MR bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır (15). IPL'ye ek doz planlanan hastalarda PSMA-PET de kullanılabilir (16). Ancak PSMA-PET ile çizilen IPL volümünün DW-MRG ile çizilen volüme göre daha yüksek olabileceği göz önüne alınmalıdır (Şekil 1).

Her ne kadar konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre üstünlüğü kanıtlanmış olsa da PSMA-PET'in maliyet etkinliği ise farklı bir tartışma konusudur. ProPSMA çalışmasının maliyet analizlerine bakıldığında yüksek riskli PK'li hastaların ilk evrelemede PSMA-PET daha yüksek doğruluk ve konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre daha ucuz olması nedeni ile daha etkin olarak bildirilmiştir (17).



Şekil 1. Yüksek riskli prostat kanseri nedeni ile definitif radyoterapi uygulanan bir hastanın plan görüntüleri ve doz volüm histogramı (Kırmızı: İntraprostatik lezyon boost 86 Gy, Turuncu: Prostat + Seminal vezikül 78 Gy, Mavi: Pelvik lenfatikler 54 Gy/39 fr)

Konvansiyonel yöntemlere ek olarak uygulanan PSMA-PET'in risk grup tanımlaması ve RT alanları üzerine etkilerini incelediğimiz definitif RT ile tedavi edilen 191 hastanın bulunduğu çalışmamızda PSMA-PET taramaları sonrasında 26 hastada (%13,6) risk grup değişikliği olduğunu, 4 hastada oligometastatik evreden polimetastatik evreye geçiş olduğunu ve 4 hastada da parankimal veya uzak met nedeni ile RT'nin tamamen iptal edildiğini raporlamıştık (5). Benzer bulgular Hofman ve ark. (3) çalışmasında da PSMA-PET sonrasında 146 hastanın 39'unda (%27) tedavi değişikliği olduğu ve bu değişikliklerin büyük çoğunluğunun küratif tedaviden palyatif tedaviye geçiş şeklinde raporlanmıştır. Sonuç olarak PK evrelemesinde başlangıçtaki PSA değeri ve GS'den bağımsız olarak RT kararı ve alan tanımlamalarında özellikle yüksek riskli hastalarda PSMA-PET kendine oldukça önemli bir yer bulmaktadır. Ancak PK'nın inisyel evrelemesi sırasında PSMA PET'te gösterilen ek lezyonlara dayalı olarak yönetim kararlarını değiştirmenin sağkalım yararını araştıran çalışmalara ihtiyaç bulunduğu akıldta tutulmalıdır.

Nüks Hastalık Tespiti, Postoperatif Hastada Kurtarma Radyoterapisi, Oligometastaz

Her ne kadar cerrahi veya RT ile lokal hastalık kontrolü sağlanmış olsa da hastaların bir kısmı biyokimyasal nüks ve sonrasında metastatik hastalık ile başvurmaktadır. RP uygulanan hastalarda PSA nüksü, lokal tedavi sonrasında tam biyokimyasal yanıt elde edilen hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek klinik nüks ve kansere özgü mortalite riski ile ilişkilidir (18). Bu nedenle RP sonrası özellikle yüksek riskli hastalarda RT uygulanmaktadır. PSMA-PET görüntülemenin PK yönetimine en büyük katkısı, kurtarma tedavisini

yönlendirmeye yardımcı olarak PK nüksünün lokalizasyonu için en hassas görüntüleme yöntemi olarak ortaya çıktığı biyokimyasal rekürrens ortamındadır (9). PSMA-PET, gerek RT gerekse cerrahi olarak uygulanacak kurtarma tedavisini yönlendirmeye yardımcı olan PK nüksünün lokalizasyonunda en duyarlı görüntüleme yöntemidir (19,20).

Kırk üç çalışmanın birlikte incelendiği bir meta-analizde radikal tedavi edilmiş ve nüks olan, PSA değeri <0,5, 0,5-0,9, 1-1,9 ve 2 ng/mL olan hastalar için PSMA-PET ile hastalık tespit oranları sırası ile %45, %61, %78 ve %94 olarak bildirilmiştir (21). Serum PSA düzeyi arttıkça nüks yerinin lokalizasyonu açısından PSMA-PET pozitifliği ihtimali artmaktadır. Kurtarma RT sırasında PSMA-PET'te tutulum olmayan ve prostat yatağına radyasyon alan hastaların tedaviye yanıt verme olasılığı daha yüksek olup ve 3 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım değerleri daha iyi olarak bildirilmiştir (22). Ayrıca, PSMA-PET'te hastalık tutulumu olmayan hastalarda metastazsız sağkalım ve kastrasyona dirençli duruma ulaşma süresi, PSMA-PET pozitif hastalara göre daha uzundur (23). Benzer şekilde RP sonrası biyokimyasal nüksü olan ve PSMA-PET negatif 300 hastanın çok merkezli olarak incelendiği Adebahr ve ark. (24) çalışmasında da kurtarma RT sonrası 3 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım, metastazsız sağkalım ve genel sağkalım değerleri sırası ile %73,9, %87,8 ve %99,1 olarak bildirilmiş olup erken kurtarma RT'sini destekler niteliktedir.

Zamboglou ve ark. (25) PSMA-PET rehberliğinde kurtarma RT'si ile ilgili sonuçlarını yayınlamış ve bir nomogram oluşturmuşlardır. Beş farklı ülkeden 1000'in üzerinde hastanın incelendiği bu çalışmaya göre kurtarma RT öncesi PSA değeri, ISUP skoru, pT evresi, cerrahi sınır pozitifliği, hormonoterapi kullanımı, RT dozu ve PSMA-PET'de nodal rekürrens varlığı biyokimyasal progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler olarak bildirilmiştir. PSMA-PET rehberliğinde kurtarma RT'sini inceleyen prospektif faz II PROPER1 (26) çalışmasında hastalara PSA yanıtına göre adaptif olarak pelvik lenfatik ışınlama yapılmış olup görüntüleme ve laboratuvar bulgularına göre bireyselleştirilmiş tedavi yapılan hastalarda yüksek tümör kontrol oranları raporlanmıştır. Bu çalışmalar sonrasında da çok yakın zamanda PSMA-PET rehberliğinde kurtarma RT'si planlanan hastalarda hasta konturlamaları ve klinik hedef hacmi (CTV) volümlerinin nasıl olması gerektiği ile ilgili kılavuzlar yayınlanmıştır (27).

PSMA-PET tüm vücuttaki tümör yükünü göstermesi açısından oldukça önem arz etmektedir. PSMA PET'ten türetilmiş hacimsel ölçümlerin hasta sağkalımı

üzerindeki etkisi, geniş bir hasta kohortunda ayrıntılı olarak araştırılmış olup yüksek tümör yükünün daha kısa bir hastalısız sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (28). Bu sonuçlar oligometastatik süreç olarak adlandırılan, hem primere hem de MYT uygulanan ve küratif tedavi amaçlanan hastalarda daha da önem arz etmektedir. Oligometastatik PK'li hastalarda PSMA-PET rehberliğinde RT'nin fizibilitesini araştırdığımız uluslararası çalışmamızda 1 yıllık lokal kontrol ve progresyonsuz sağkalım oranları sırası ile %100 ve %51 olarak raporlanmış, grad 3 ve üzeri toksisite izlenmemiştir (29). Kastrasyon sensitif hastalardaki sağkalım değerleri ise kastrasyon dirençli hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur. Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği 09-002 çalışmasında (30) ise MYT uygulanan 176 PK'li hasta incelenmiş olup tedavi alanında lokal kontrol %93,2 olarak raporlanmıştır. Aynı çalışmada yüksek sayıda metastaz bulunması ve primer tümör için definitif lokal tedavi uygulanmamış olması genel sağkalım için negatif prediktör olarak bildirilmiştir.

Stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) MYT'de yüksek lokal kontrol oranları ve kısa tedavi süresi nedeni ile hemen hemen tüm kanser türlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. PK'nin oligometastatik evresi kastrasyon sensitif veya kastrasyona dirençli olarak karşımıza çıkabilmektedir. Hastanın tümör biyolojisi ve kastrasyon durumundan bağımsız olarak gerek kastrasyon duyarlı aşamada (31) gerekse kastrasyona dirençli aşamada (32) PSMA-PET rehberliğinde SBRT uygulanan oligometastatik PK'li hastalarda mevcut sistemik tedavi değişikliği olmadan aynı sistemik tedaviyi 16,4 ay kadar daha kullanılabildiği bildirilmiştir.

Ancak oligometastatik hastalar hariç tutulmak kaydı ile, PSMA-PET'e dair tüm olumlu çalışmalara ve yüksek tespit oranlarına rağmen PSMA-PET pozitif hastalığın doğal seyri ve agresif erken tedavinin hastalarda sağkalım sonuçlarını iyileştirip iyileştirmeyeceğine ilişkin sorular devam etmektedir.

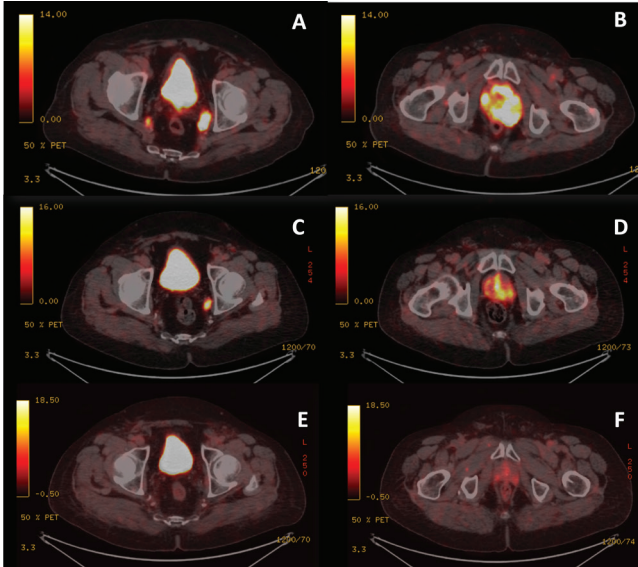
Tedavi Yanıt Değerlendirme: Hormonoterapi, Definitif Radyoterapi

PSMA-PET kemoterapi, birinci ve ikinci basamak HT, RT ve lutesyum uygulanan hastalarda tedavi yanıtını öngörmek için faydalıdır (9). PK'deki ekspresyon düzeyi, kastrasyona dirençli PK'de, metastatik hormona duyarlı PK ile karşılaştırıldığında daha yüksektir; bu da lokalize PK ile karşılaştırıldığında daha yüksek düzeyde PSMA ekspresyonu gösterir. PK ilerlemesinin farklı aşamalarındaki bu farklı PSMA ekspresyonu, ekspresyon

seviyesinin tümörün agresifliği ve hasta sonuçlarıyla orantılı olduğunu göstermektedir (33).

Hormonoterapi, lokal ileri ve metastatik hastalarda sağkalım avantajı sağlaması nedeni ile tedavinin önemli bir basamağıdır (34). PK'li hastalarda hormonoterapi yanıtı serum PSA ve testesteron düzeyi ölçülerek belirlenmektedir (20). Ancak PSA düzeyi düşük olan hastalarda da yaklaşık %20 oranında hastalık progresyonu izlenebilmektedir (35). Bu yüzden serum androjen düzeylerinden bağımsız olarak hormonoterapi sonrası erken hastalık progresyonunu saptayabilecek non-invaziv bir biyobelirteç ihtiyacı doğmaktadır. PSMA-PET tam da bu noktada serum androjen seviyelerinden bağımsız olarak bize hastalık progresyonunu gösterebilmektedir (36). Daha önce herhangi bir tedavi almamış, metastazı olmayan, neoadjuvan hormonoterapi öncesi ve sonrası PSMA-PET görüntülerini karşılaştırdığımız 108 PK'li hastayı incelediğimiz çalışmamızda ISUP skoru yüksek olan hastalarda PSA yanıtının daha düşük olduğunu saptadık (36). Toplam 16 hastada (%15) hastalık progresyonu izlendi ve 9 (%8) hastada PSMA-PET sonrası RT kararı modifiye edildi. Lokal ileri evre ve metastatik olup daha önce herhangi bir tedavi almamış PK'li hastalarda hormonal tedaviye PSMA-PET yanıtı Tseng ve ark. (37) tarafından prospektif olarak incelenmiştir. On altı hasta (%53) ISUP grup 5 olup bu hastaların hiçbirinde tam yanıt elde edilemediği ve maksimum standartlaştırılmış alınımlar (SUV_{maks}) değerindeki azalmanın diğer gruba kıyasla daha az olduğu belirtilmiştir. Bu nedenlerle andiferansiye PK'li hastalarda (GS9-10 veya ISUP5) PSMA-PET ile yanıt değerlendirmesi yapılırken yanıt oranlarının düşük olduğu ve bunun tümör dediferansiyonundan kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (38). Benzer şekilde kastrasyon rezistan PK'li hastalarda tedaviye yanıt değerlendirme ile ilgili verilerin sınırlı olduğu unutulmamalıdır.

Definitif RT uygulanan hastalarda da RP uygulanan hastalara benzer şekilde serum PSA düzeyleri ile takipler planlanmaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile tedavi yanıt tayini rutin olarak önerilmemektedir (Şekil 2). PK'li hastalarda tedavi öncesi evreleme ve RT planlama amacı ile çekilen DW-MRG'deki görünür difüzyon katsayısı (*apparent diffusion coefficient* - ADC) değeri ile klinik parametreler arasında korelasyon olduğu raporlanmıştır (39). Benzer şekilde tedavi sonrası tümör ADC değerinin, PK hastalarında definitif RT sonrası erken tedavi yanıtının değerlendirilmesi için kullanılabileceğini gösteren yayınlar da bulunmaktadır (40). Ancak PSMA-PET'in RT sonrasında tedavi yanıtı değerlendirilmesi amacı ile kullanımına dair yayınlar ise sınırlı sayıdadır. Orta



Şekil 2. Yüksek riskli prostat kanserli bir hastanın evreleme (A-B), hormonoterapi sonrası yanıt değerlendirme (C-D) ve definitif radyoterapi sonrası yanıt değerlendirme (E-F) amaçlı çekilen PSMA-PET görüntüleri

PSMA: Prostat spesifik membran antijeni, PET: Pozitron emisyon tomografisi

veya yüksek riskli PK nedeni ile definitif RT uygulanan hastalarda PSMA-PET'te primer tümör SUV_{maks} değeri ile klinik karakteristikleri arasındaki ilişkiyi incelediğimiz çalışmamızda serum PSA >10 ng/mL, GS >7, yüksek riskli hastalar ve pelvik LN metastazı varlığının daha yüksek SUV_{maks} değerleri ile ilişkili olduğunu bildirmiş bulunmaktayız. Definitif RT ile tedavi edilen 108 PK'li hastada PSMA-PET ile yanıt değerlendirmesini araştırdığımız çalışmada PERCIST kriterlerine göre %52,4 hastada tam yanıt, %34,3 hastada parsiyel yanıt, %8,6 hastada stabil hastalık ve %4,7 hastada progresyon saptanmıştır. Ayrıca daha yüksek oranda SUV yanıt oranlarına sahip hastalar, SUV yanıt oranı düşük hastalara kıyasla anlamlı derecede daha iyi PSA yanıtlarına sahip olarak bildirilmiştir (%99,7±0,8'e vs.%95,6±10,5; p=0,001).

Sonuç

PSMA-PET görüntüleme, PK yönetiminde devrim yaratmış olup evreleme ve rekürrenslerin tespiti konusunda konvansiyonel yöntemlere olan üstünlüğünün yanı sıra tedavi kararı üzerine etkileri, tedavi yanıt değerlendirmedeki duyarlılığı ve prognostik önemi ile tüm aşamalarda aktif olarak RT'ye yardımcı olmakta ve rutin pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. PK'li hastalarda PSMA-PET görüntüleme yapay

zekanın devreye girmesi ve agresif tümör biyolojisinin değerlendirilmesinde PSMA-PET'in prognostik değeri ile ilgili çalışmalar geldikçe daha geniş bir kullanım alanı bulacağı ve hastalara daha fazla fayda sağlayabileceği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
2. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol* 2016;195:1436-1443.
3. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020;395:1208-1216.
4. Ingrosso G, Bottero M, Becherini C, et al. A systematic review and meta-analysis on non-metastatic castration resistant prostate cancer: The radiation oncologist's perspective. *Semin Oncol* 2022;49:409-418.
5. Onal C, Torun N, Akyol F, et al. Integration of 68Ga-PSMA-PET/CT in Radiotherapy Planning for Prostate Cancer Patients. *Clin Nucl Med* 2019;44:e510-e516.
6. Yao V, Berkman CE, Choi JK, O'Keefe DS, Bacich DJ. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid. *Prostate* 2010;70:305-316.
7. Caromile LA, Dortche K, Rahman MM, et al. PSMA redirects cell survival signaling from the MAPK to the PI3K-AKT pathways to promote the progression of prostate cancer. *Sci Signal* 2017;10:eaag3326.
8. Emmett L, Buteau J, Papa N, et al. The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. *Eur Urol* 2021;80:682-689.
9. Lawal IO, Ndlovu H, Kgatle M, Mokoala KMG, Sathekge MM. Prognostic Value of PSMA PET/CT in Prostate Cancer. *Semin Nucl Med* 2023;S0001-2998(23)00058-2.
10. Petersen LJ, Zacho HD. PSMA PET for primary lymph node staging of intermediate and high-risk prostate cancer: an expedited systematic review. *Cancer Imaging* 2020;20:10.
11. Meijer D, Ettema RH, van Leeuwen PJ, et al. The prognostic value of lymph node staging with prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and extended pelvic lymph node

- dissection in node-positive patients with prostate cancer. *BJU Int* 2023;131:330-338.
12. Franklin A, Yaxley WJ, Raveenthiran S, et al. Histological comparison between predictive value of preoperative 3-T multiparametric MRI and (68) Ga-PSMA PET/CT scan for pathological outcomes at radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *BJU Int* 2021;127:71-79.
 13. Onal C, Erbay G, Guler OC, Yavas C, Oymak E. Treatment outcomes of simultaneous integrated boost to intraprostatic lesions with external beam radiotherapy in localized prostate cancer patients. *Prostate* 2023;83:1158-1166.
 14. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, et al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021;39:787-796.
 15. Onal C, Sonmez S, Erbay G, Guler OC, Arslan G. Simultaneous integrated boost to intraprostatic lesions using different energy levels of intensity-modulated radiotherapy and volumetric-arc therapy. *Br J Radiol* 2014;87:20130617.
 16. Gaudreault M, Chang D, Hardcastle N, et al. Feasibility of biology-guided radiotherapy using PSMA-PET to boost to dominant intraprostatic tumour. *Clin Transl Radiat Oncol* 2022;35:84-89.
 17. de Feria Cardet RE, Hofman MS, Segard T, et al. Is Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging Cost-effective in Prostate Cancer: An Analysis Informed by the proPSMA Trial. *Eur Urol* 2021;79:413-418.
 18. Bianchi L, Nini A, Bianchi M, et al. The Role of Prostate-specific Antigen Persistence After Radical Prostatectomy for the Prediction of Clinical Progression and Cancer-specific Mortality in Node-positive Prostate Cancer Patients. *Eur Urol* 2016;69:1142-1148.
 19. Cerci JJ, Fanti S, Lobato EE, et al. Diagnostic Performance and Clinical Impact of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT Imaging in Early Relapsed Prostate Cancer After Radical Therapy: A Prospective Multicenter Study (IAEA-PSMA Study). *J Nucl Med* 2022;63:240-247.
 20. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2021;79:263-282.
 21. Tan N, Bavadian N, Calais J, et al. Imaging of Prostate Specific Membrane Antigen Targeted Radiotracers for the Detection of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Definitive Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* 2019;202:231-240.
 22. Emmett L, Tang R, Nandurkar R, et al. 3-Year Freedom from Progression After (68)Ga-PSMA PET/CT-Triaged Management in Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Results of a Prospective Multicenter Trial. *J Nucl Med* 2020;61:866-872.
 23. Bianchi L, Ceci F, Costa F, et al. The Impact of PSMA-PET on Oncologic Control in Prostate Cancer Patients Who Experienced PSA Persistence or Recurrence. *Cancers (Basel)* 2022;15:247.
 24. Adebahr S, Althaus A, Scharl S, et al. The prognostic significance of a negative PSMA-PET scan prior to salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023.
 25. Zamboglou C, Peecken JC, Janbain A, et al. Development and Validation of a Multi-institutional Nomogram of Outcomes for PSMA-PET-Based Salvage Radiotherapy for Recurrent Prostate Cancer. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2314748.
 26. Gunnlaugsson A, Johannesson V, Wieslander E, et al. A prospective phase II study of prostate-specific antigen-guided salvage radiotherapy and (68)Ga-PSMA-PET for biochemical relapse after radical prostatectomy - The PROPER 1 trial. *Clin Transl Radiat Oncol* 2022;36:77-82.
 27. Staal FHE, Janssen J, Oprea-Lager DE, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography-Based Clinical Target Volume Delineation Guideline for Postprostatectomy Salvage Radiation Therapy: The PERYTON Guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;S0360-3016(23)07928-2.
 28. Seifert R, Rasul S, Seitzer K, et al. A Prognostic Risk Score for Prostate Cancer Based on PSMA PET-derived Organ-specific Tumor Volumes. *Radiology* 2023;307:e222010.
 29. Guler OC, Engels B, Onal C, et al. The feasibility of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography(PSMA PET/CT)-guided radiotherapy in oligometastatic prostate cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2018;20:484-490.
 30. Hurmuz P, Onal C, Ozyigit G, et al. Treatment outcomes of metastasis-directed treatment using (68)Ga-PSMA-PET/CT for oligometastatic or oligorecurrent prostate cancer: Turkish Society for Radiation Oncology group study (TROD 09-002). *Strahlenther Onkol* 2020;196:1034-1043.
 31. Onal C, Ozyigit G, Akgun Z, et al. Oligometastatic Bone Disease in Castration-Sensitive Prostate Cancer Patients Treated With Stereotactic Body Radiotherapy Using 68Ga-PSMA PET/CT: TROD 09-004 Study. *Clin Nucl Med* 2021;46:465-470.
 32. Onal C, Ozyigit G, Oymak E, et al. Stereotactic radiotherapy to oligoprogressive lesions detected with ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT in castration-resistant prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:3683-3692.
 33. Hupe MC, Philippi C, Roth D, et al. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) on Biopsies Is an Independent Risk Stratifier of Prostate Cancer Patients at Time of Initial Diagnosis. *Front Oncol* 2018;8:623.
 34. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate

- cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066-1073.
35. Kwak C, Jeong SJ, Park MS, Lee E, Lee SE. Prognostic significance of the nadir prostate specific antigen level after hormone therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002;168:995-1000.
 36. Onal C, Guler OC, Torun N, Reyhan M, Yapar AF. The effect of androgen deprivation therapy on ⁶⁸Ga-PSMA tracer uptake in non-metastatic prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:632-641.
 37. Tseng JR, Chang SH, Wu YY, et al. Impact of Three-Month Androgen Deprivation Therapy on [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT Indices in Men with Advanced Prostate Cancer-Results from a Pilot Prospective Study. *Cancers (Basel)* 2022;14:1329.
 38. Bakht MK, Derecichei I, Li Y, et al. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer leads to PSMA suppression. *Endocr Relat Cancer* 2018;26:131-146.
 39. Onal C, Erbay G, Guler OC, Oymak E. The prognostic value of mean apparent diffusion coefficient measured with diffusion-weighted magnetic resonance image in patients with prostate cancer treated with definitive radiotherapy. *Radiother Oncol* 2022;173:285-291.
 40. Onal C, Erbay G, Oymak E, Guler OC. The impact of the apparent diffusion coefficient for the early prediction of the treatment response after definitive radiotherapy in prostate cancer patients. *Radiother Oncol* 2023;184:109677.



Hodgkin Lenfoma Tedavisinde PET/ BT ile Yanıt Değerlendirilmesi ve Radyoterapi Planlaması

Response Evaluation with PET/CT and Radiotherapy Planning in Hodgkin Lymphoma Treatment

© Serra Kamer

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Lenfomalar farklı tipte lenfositlerden kaynaklanan geniş bir yelpazede bir hastalık grubudur. Son yarım dekada, tedavi olanaklarındaki ardışık gelişmeler, hasta prognozunun ölümcül sonuçlardan kür elde edilebilen bir klinik duruma gelişmesine yol açmıştır. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi tabanlı görüntüleme evrelemede ve tedavi yanıtının optimal değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle lenfoma hastalarında vazgeçilmez bir tedavi yöntemi olan radyoterapinin yeri, tekniği ve doz seçimi kemoterapi sonrası fonksiyonel görüntülemenin durumuna göre belirlenmektedir. Uluslararası Lenfoma Radyasyon Onkoloji Grubu, görüntülemenin optimal kullanımına yönelik kılavuzlar geliştirmektedir. Tekdüze geniş alanlı tedavi hacimlerinden fonksiyonel görüntülemeye dayalı biyolojik yanıt değerlendirmelerini dikkate alan karmaşık bireysel kurulumlara geçiş, yan etkilerin daha da azalmasına olanak sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, radyoterapi, PET/BT

Abstract

Lymphomas are a broad group of diseases arising from different types of lymphocytes. Over the last half decade, successive advances in treatment possibilities have led to an improvement in patient prognosis from fatal outcomes to a clinical situation where cure can be achieved. High rates of disease control and long-term survivors. Positron emission tomography/computed tomography based imaging plays an important role in staging and optimal evaluation of treatment response. The location, technique and dose selection of radiotherapy, which is an indispensable treatment method especially in lymphoma patients, are determined according to the status of functional imaging after chemotherapy. The International Lymphoma Radiation Oncology Group develops guidelines for the optimal use of imaging. The transition from uniform large-area treatment volumes to complex individual setups that take into account biological response assessments based on functional imaging allows for further reductions in side effects.

Keywords: Hodgkin lymphoma, radiotherapy, PET/CT

Giriş

Lenfomalar mutasyona uğramış lenfatik B veya T hücrelerinin klonojenik büyümesinden kaynaklanır. Hastalık tutulumunun yeri lenfatik veya ekstra-lenfatik olmak üzere neredeyse vücudun her alanında ortaya çıkabilir. Hastalık evrelendirmesi; tutulan lenf nodu veya ekstra-lenfatik bölgeye, sayısına ve eşlik eden

ilgili semptomlarla ilişkili olarak Ann-Arbor sınıflaması kullanılarak yapılmaktadır (1,2,3).

Hodgkin lenfomalarda evreleme dışında farklı tedavi gruplarının tanımladığı alt risk grup özellikleri (yaş, tanıda Bulky hastalık varlığı, yükselmiş sedimantasyon hızı, 3'ten fazla nodal alan tutulumu veya ekstralenfatik tutulum varlığı) de hastalığın evre-risk grubunu belirlemede kullanılmaktadır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Serra Kamer, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 462 22 11 E-posta: serra.kamer@ege.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8316-9976



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

Non-Hodgkin Lenfomalarda; Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) risk sınıflandırmasında (yaş, p+erformans durumu, LDH seviyesi) evre ile birlikte kullanılır ve risk gruplamasına göre tedavi planlaması yapılır.

Lenfatik malignitelerin iyonize ışınlamaya duyarlılığı iyi bilinmektedir ve bu da birçok tedavi konseptinde radyasyon tedavisinin (RT) önemli rolünü ortaya koymaktadır. Uluslararası Lenfoma Radyasyon Onkoloji Grubu (ILROG), tüm lenfoma türleri için tedavi planlaması ve tanımlama konseptlerine ilişkin önerileri 2010 yılında kurulmasının ardından aralıksız olarak yayınlamaktadır (4,5,6,7,8).

Prognozdaki değişkenlik, başlangıç yaşı ve uzun vadede hayatta kalanların oranlarının sürekli artması nedeniyle, tedavi toksisitesinin azaltılması giderek lenfoma tedavilerinde tedavi başarısı yanı sıra en önemli hedef olmuştur. RT ile ilgili olarak, bu esas tedavi alanı boyutlarının ve radyasyon dozlarının azaltılmasıyla elde edilmiştir. Genişletilmiş alandan (EFRT) hacimlerin küçültülmesi ile birlikte tutulu alan (IFRT) ve daha güncel olarak tutulu bölge (ISRT) radyoterapi konseptleri bu amaçla tanımlanmıştır.

Bu evrimin temel amacı, gelişmiş tedavi planlaması ve uygulama stratejileri kullanarak; hastalık kontrolünden ödün vermeden toksisiteyi en aza indirmektir. Görüntü kılavuzluğunda radyoterapinin ve Multileaf-kolimatör tabanlı yoğunluk ayarlı radyoterapi yoluyla uygun şekilde uyarlanmış tedavi hacimlerinin mevcudiyeti, önemli bir husustur ve bu yeni yaklaşımların kilometre taşlarıdır. Lenfoma yüksek glukoz alımına sahip metabolik aktif tümörlerdir ve (FDG) pozitron emisyon tomografisi görüntüleme amacıyla kullanılır (PET/BT) (9).

Lenfoma tedavisinde Lugano Kriterleri ve FDG-PET/BT kullanımı altın standart olarak 2014 yılında tanımlandı. Hastalık aktivitesinin parametreleri 5 kademeli sistem kullanılarak standardize edilmiştir. Hem Hodgkin hem de Non-Hodgkin lenfoma tanısında, evrelendirilmesi ve risk sınıflandırmasında aynı zamanda tedavi cevap değerlendirmesinde de kesin yerini almıştır (10,11,12).

Tedavi sonrası cevabı yorumlama kriteri olarak puanlama sistemi "Deauville Skoru" (DS) olarak isimlendirilen beş basamaklı bir skora sistemine dayandırılmıştır. DS görsel olarak şunları ilişkilendirir: rezidüel lenfoma dokusu içindeki alım ile karşılaştırmalı dokudaki fizyolojik alım (yani mediastinal kan havuzu ve karaciğer dokusu) beş adımlı bir ölçeği gösterir. Bu sınıflandırma yanıt değerlendirilmesi için bir temel olarak kullanılabilir. Bugün çoğu lenfoma tedavisinde konsepti belirler ve şekillendirir (10,11,12).

Evreleme

Pek çok çalışma, lenfomalarda PET/BT'nin normal kontrastlı BT görüntülemeye göre hastalığın evrelendirmesindeki üstünlüğünü kanıtlamıştır. İlgili hastalık lokasyonlarının tespiti ile çoğu zaman hayati öneme sahip olan daha kesin bir tanı evrelemesini sağlamaktadır. Evreleme ve doğru tedavi kararları ancak gerçek ve güvenilir bir görüntüleme ile sağlanabilir. Başlangıç PET/BT aynı zamanda radyoterapi tedavi planlaması için sadece hedef tanımı için kullanılmaz aynı zamanda tedaviye ihtiyacı olan hastalar için öngörü görevi görebilir. Metser ve ark. tarafından yakın zamanda Kanada'da yapılan çok merkezli bir kayıt çalışmasında; sınırlı evre HL'si veya agresif NHL'si olan 850 hastada PET ve BT bazlı evrelemenin etkisini analiz edilmiş ve hastaların %38,6'sı için fonksiyonel görüntüleme yaklaşımına dayalı bir tedavi değişikliği bulmuşlardır. Dahası, hastaların %17,6'sında ardışık evrelemede özellikle NHL olgularında konvansiyonel görüntülemeye göre üstün ve hayati öneme sahip tedavi değişiklik ihtiyacı kayıt edilmiştir (13).

Cevabın Değerlendirilmesi

Güncel lenfoma tedavi protokollerinin çoğunda genellikle 2 kür sistemik tedavi sonrası ara veya erken yanıt değerlendirmesi amaçlı PET/BT önerilmektedir. Bu hem hastalığın değerlendirmesi hem de devam tedavinin yönünü belirlemek amacı ile önerilmektedir. Pek çok çalışmada erken tedavi sonrası değerlendirmede devam eden FDG tutulumunun kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir. Sonuç olarak erken yanıtı göre azaltılmış tedaviler veya yetersiz yanıtı göre radyoterapi endikasyon ve dozların genişletilmesini hedefleyen yaklaşımlar kabul görmektedir.

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) hastalarında kemoterapi sonrası konsolidatif-tamamlayıcı RT 'nin yeri oldukça tartışmalıdır. Modern yaklaşımda kemoterapi sonrası FDG tutulumu devam eden olgulara RT önerilmektedir. British Columbia ekibinin 2021'de yayınladığı geniş hasta sayılı retrospektif değerlendirmesinde; kemoterapiye yetersiz yanıt elde edilen olgularda radyoterapi eklenmesinin prognoza olumlu etkisi gösterilmiştir. Aynı çalışmada; kemoterapi ile tam yanıt alınan olgularda tanıda bulku hastalık varlığında dahil RT'nin güvenle tedaviden çıkarılabileceği bildirilmektedir (14).

Hodgkin lenfoma için Alman Hodgkin Lenfoma Grup Çalışmaları tedavi yönlendirmesi ve risk sınıflamasında standart olarak PET/BT önermektedirler. HD-16 çalışmasında; erken evre favorabl HL olgularında 2 kür

KT sonrası tam yanıt olan olgular 20 Gy düşük doz RT için randomize edilmiştir. Sonuç olarak RT uygulanmayan grupta hastaliksız sağkalım oranlarının düşük olduğu (%93 vs %86) bildirilmiştir. EORTC tarafından yine erken evre favorabl olguları hedefleyen HL-10 çalışmasında benzer sonuçları bildirmiştir (15).

HD-17 çalışması; orta risk grubu HL hastalar için dizayn edilmiştir. 1100 olgu kemoterapi sonrası PET/BT sonucuna göre RT için randomize edilmiştir. Tam yanıt elde edilen olgularda 30 Gy RT randomize edilmiş, tam yanıt alınamayan olguların tamamına RT tedavinin bir komponenti olarak eklenmiştir. Sonuç olarak KT ile tam yanıt elde edilen olgularda hastaliksız sağkalım sonuçlarında göre RT 'nin güvenle terk edilebileceği bildirilmektedir (16).

Genel olarak, PET tabanlı yanıt değerlendirmesi HL'de RT tedavi endikasyonu için standart olarak görülebilir ve NHL'de de uygulanmıştır. Yeni güncellenen Alman kılavuzlarına ve ayrıca NCCN kılavuzlarına da eklenmiştir.

Lenfomalarda PT/BT'ye Dayalı Radyoterapi Planlaması

PET/BT görüntülemenin tanıda hastalığın bulunduğu alanları kesin bir sonuç ile tanımlamada önemli bir rolü vardır. Bu özellikle RT gibi kişiselleştirilmiş tedavi planlamalarında hayati önem kazanmaktadır. Çeşitli analizler PET/BT görüntülemenin RT planlamasına dahil edilmesinin, yani hayati önem taşıyan alanların daha iyi tanımlanması nedeniyle alanı genişletme veya azaltma aracı olarak olumlu etkisini göstermişlerdir. Terazakis ve ark.'nın (17) PET/BT veya konvansiyonel görüntüleme yaparak radyoterapi volümlerini karşılaştıran prospektif çalışmasının sonuçları; tedavi alanlarının hem genişliği hemde dahil edilmesi gereken tedavi volümlerinin tanımlanmasında belirgin farklılıklar oluştuğunu göstermiştir. PET/BT kullanımı ile %27 olguda tedavi volümü genişletilmiş, %39,5 olguda küçültülme durumunda kalmıştır. Bazı durumlarda PET görüntüleme, yeni hastalık lokasyonlarının belirlenmesine (95 hastadan 2'si), ek tedavi bölgeleri veya revize edilmiş evrelemeyle sonuçlanan ve hatta tüm tedavi konseptinin değişmesine neden olmuştur (17).

ILROG tarafında yayınlanan 512 hasta üzerinde yapılan benzer bir değerlendirmede; PET evrelemesi kullanılarak terapötik gruplara daha iyi bir şekilde ayırım gösterildiği bu etkinin hem ileri evre olgularda hem de erken evre olgularda ortaya çıktığı bildirilmektedir (18).

Günümüzde tüm modern tedavi hacmi belirleme protokollerinde; halihazırda tedavi pozisyonunda elde edilen FDG-PET görüntülerinin planlama-BT taramasına görüntü füzyon ile kullanılması önerilmektedir.

Tarihsel olarak radyoterapi volümlerinin ve sahalarının evrimi, tutulu olmayan tedavi alanların ihmal edilmesini ve söz konusu alanların etrafındaki marjinlerin azaltılmasını içermektedir. Tutulu nodal radyoterapi (INRT) kavramı, tedavi öncesi ve tedavi sırasında hassas PET görüntülemeye dayanan en yeni tedavi stratejisidir. HL tedavisi için 2006 yılında tanıtılan konsept, küçük bir güvenlikle normal dokunun yüksek derecede korunmasını sağlamayı hedeflemektedir ve ancak tedavi öncesi PET/BT taraması olan olgulara uygulanabilir. Maksimum tutarlı konumlandırma elde etmek için tedavi pozisyonunda (sabit konumlandırma ve immobilizasyon araçlarıyla) RT planlaması ve mümkünse aynı pozisyonda elde edilmiş PET/BT görüntülerinin kullanımı gerekliliklerini ortaya koymaktadır (9).

Bu kavram çoğu zaman günlük yaşamda gerçekleştirilemediği için ILROG, tutulu bölge radyoterapiyi (ISRT) klinik uygulamaya alternatif olarak 2014 yılında tanımlamıştır. INRT ile kıyaslandığında ISRT kavramı küçük tedavi alanları, yalnızca lokal hastalık bölgeleri dahil küçük güvenlik marjlarını amaçlamaktadır. Tanı anındaki görüntülemenin eksik kalabilecek risklerini ortadan kaldırmak için; tedavi sınırları INRT'den daha cömert, biraz daha yüksek olacak şekilde ayarlanmıştır. PET bazlı tanımlamanın ardından CTV genellikle GTV'yi radyal bir şekilde 0,5 cm, kraniyokaudal mesafede birkaç cm'ye kadar uzanacak şekilde tanımlanır. Ayrıca 5 cm'den daha uzak hacimler için sahaların arasında boşluklar ayarlanabilir. Bu kavramın hayata geçirilmesi halen zorludur ve sınırların tanımlanması klinik deneyim gerektirir.

Günümüzde ISRT güvenli ve etkili RT uygulamasının tedavi standardı olarak görülmektedir ve FDG-PET/BT görüntülemenin kullanımı önemli bir husustur.

Santral sinir sistemi ve nazal tip ektranodal NK/T hücreli lenfomalı olgularda FDG tutulumunun kranial tutulumdaki limitasyonları nedeniyle evreleme ve tedavi yanıt değerlendirmede manyetik rezonans görüntüleme tekniği FDG/PET den üstün görünmektedir. Aynı zamanda FDG tutulumu lenfomalarda alt tipe bağlı olarak da değişebilir. İndolent lenfoma alt tipleri agresif lenfomalara göre daha düşük afinite gösterirler. Bu nedenle özellikle folliküler lenfomada yüksek SUV seviyeleri malign dönüşümün işareti olabilir (9).

Sonuç

Sonuç olarak; özellikle de lenfoma hastalarını tedavi eden radyasyon onkologlarının FDG/PET'i tedavi planı açısından değerlendirme ve yorumlamada

deneyimli olması gereklidir. Tedavi kararları verilirken ve yapılandırılırken FDG-PET/BT'nin değeri, yorumu ve sınırlamaları hakkında bilgi sahibi olmak, nükleer tıp hekimleri ile yakın iletişimde olmak tedavi başarısını arttırmak için temel bir alan olarak dikkate ele alınmalı ve göz ardı edilmemelidir.

Kaynaklar

- Zelenetz A, Gordon LI, Abramson JS, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas, version 6.2023 NCCN Guidelines 2023.
- Hoppe RT, Advani R, Ai WZ, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Hodgkin lymphoma, version 6.2023 NCCN Guidelines 2022.
- Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: T-cell lymphoma, version 6.2023 NCCN Guidelines 2023.
- Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89:49-58.
- Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92:11-31.
- Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:854-862.
- Constine L, Yahalom J, Ng A, et al. The role of radiation therapy in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:1100-1118.
- Ng AK, Yahalom J, Goda JS, et al. Role of radiation therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:652-669.
- Pepper NB, Oertel M, Rehn S, Kobe C, Eich HT. Modern PET-Guided Radiotherapy Planning and Treatment for Malignant Lymphoma. *Semin Nucl Med* 2023;53:389-399.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068.
- Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group [published correction appears. *J Clin Oncol* 2014;32:3048-3058.
- Terezakis SA, Schöder H, Kowalski A, et al. A prospective study of ^{18}F FDG-PET with CT co-registration for radiation treatment planning of lymphomas and other hematologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:376-383.
- Metser U, Prica A, Hodgson DC, et al. Effect of PET/CT on the Management and Outcomes of Participants with Hodgkin and Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma: A Multicenter Registry. *Radiology* 2019;290:488-495.
- Freeman CL, Savage KJ, Villa DR, et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2021;137:929-938.
- Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2019;37:2835-2845.
- Andre MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:1786-1794.
- Terezakis SA, Hunt MA, Kowalski A, et al. [^{18}F]FDG-positron emission tomography co-registration with computed tomography scans for radiation treatment planning of lymphoma and hematologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:615-622.
- Rehn S, Pixberg M, Reinartz G, et al. ^{18}F -FDG PET-CT in Radiotherapy of localized Follicular Lymphoma. *Angewandte Nuklearmedizin* 2022;45:47-55.



Gastrointestinal Sistem Tümörlerinde PET Yol Gösterici Olabilir Mi?

Can PET be a Guide in Gastrointestinal System Tumors?

© Fatma Sert

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Radyoterapi (RT), çeşitli gastrointestinal (GI) tümörlerin multimodal tedavisinde standart bir yaklaşımdır; bu tümörler arasında özofagus kanseri, mide kanseri, rektal kanser ve anal kanser yer almaktadır. Ayrıca, RT karaciğer kanseri, safra yolları kanseri ve pankreas kanseri hastalarında cerrahiye alternatif olarak da tercih edilmektedir. Pozitron emisyon tomografisi (PET), genellikle bilgisayarlı tomografi ile birleştirilerek, çeşitli GI tümörlerin teşhisinde, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve yeniden evlendirmesinde önemlidir. Ancak, PET'in adaptif RT açısından da, özellikle tedavi planlama ve doz tanımlama sürecindeki ek değeri hala belirsizdir. RT sırasında gerçekleştirildiğinde, PET, tedaviye bağlı olarak fonksiyonel tümör hacmindeki değişiklikleri değerlendirmeyi amaçlar, böylece radyasyon hedef hacmini azaltmaya yardımcı olur. Ayrıca, RT planlamasında, PET görüntülerini dahil ederek tümör tanımlamasının daha doğru olması sağlanabilir ve metabolik tümör hacmini belirlemeye yardımcı olabilir. Bu derlemede, adaptif RT protokollerinde PET'in ek değerini ve özofagus, mide, pankreas, karaciğer, safra yolları, rektum ve anal neoplazilerde bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri için hedef hacim adaptasyonu için olan katkısına değinilmektedir.

Anahtar Kelimeler: PET, radyoterapi, gastrointestinal sistem

Abstract

Radiotherapy (RT) is a standard approach in the multimodal treatment of various gastrointestinal (GI) tumors; these tumors include esophageal cancer, stomach cancer, rectal cancer and anal cancer. Additionally, RT is preferred as an alternative to surgery in patients with liver cancer, biliary tract cancer and pancreatic cancer. Positron emission tomography (PET), often combined with computed tomography (CT), is important in diagnosing, assessing treatment response, and restaging a variety of GI tumors. However, the additional value of PET also in terms of adaptive RT, especially in the treatment planning and dose definition process, is still unclear. When performed during RT, PET aims to evaluate changes in functional tumor volume due to treatment, thus helping to reduce the radiation target volume. Additionally, by including PET images in RT planning, tumor identification can be more accurate and can help determine metabolic tumor volume. This review addresses the additional value of PET in adaptive RT protocols and its contribution to target volume adaptation for individualized treatment strategies in esophagus, stomach, pancreas, liver, biliary tract, rectum and anal neoplasias.

Keywords: PET, radiotherapy, gastrointestinal system

Giriş

Son on yıllarda, radyoterapi (RT) kullanımı, özofagus, mide, rektum kanseri ve anal kanser gibi farklı gastrointestinal (GI) tümörlerin multimodal tedavisinde standart bir tedavi yöntemi olarak rehberlere girmiştir. Ayrıca, RT, karaciğer, safra yolları ve pankreas kanseri hastalarında cerrahiye alternatif olarak da zaman zaman

yer almaktadır. Ancak, ince ve kalın barsak yerleşimli diğer GI tümörler için RT'nin rolü sınırlıdır.

Gelişmiş RT tekniklerinin uygulanması, örneğin; yoğunluk ayarlı RT (YART), volümetrik modülasyonlu ark terapisi ve proton terapisi, farklı GI tümörlerde hassas RT ile bireyselleştirilmiş tedaviler sağlamıştır. Ancak bu artan hassasiyet, RT sürecinde hasta anatomisinde

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Fatma Sert, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: fatma.sert@ege.edu.tr E-posta: +90 (232) 311 3269 ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6052-8614



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

ve hedef hacminde değişiklikler meydana geldiğinde yetersiz doz uygulaması maliyetiyle gelmektedir. Bu tür yetersiz tedaviyi aşmak için, cone beam bilgisayarlı tomografi (CBCT) ile tedavi sırasında görüntüleme, otomatik konturlama, tümör takip teknolojileri veya manyetik rezonans (MR)-lineer hızlandırıcılar gibi hibrit makineler yeni tekniklere dayalı adaptif radyoterapi (ART) kullanarak tedavi planı ayarlamaları geliştirilmiştir.

Ayrıca, invazif olmayan bir fonksiyonel görüntüleme tekniği olan pozitron emisyon tomografisi (PET), biyolojik bilgi sağlayarak kemo-RT sırasında bir ART protokolü uygulamamızı sağlayabilir ve bu da anatomik ve fonksiyonel tümör hacmindeki tedaviye bağlı varyasyonu yansıtan tümörün biyolojik bilgisini sunarak radyasyon hedef hacmini adapte etmemize yardımcı olabilir. Modern nükleer tıp görüntüleri, PET'i MR veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile birleştiren hibrit kameralar tarafından oluşturulur. PET bilgileri, genellikle BT görüntüleri üzerine bindirilir. GI sistemi tümörlerinde en yaygın kullanılan izleyici, glukoz metabolizmasının yüksek olduğu dokularda biriken F-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) izleyicisidir (1). Günümüzde F-18-FDG, çeşitli GI tümörlerin teşhisi, yanıt değerlendirmesi ve yeniden evrelendirmesinde kurumsal bir rol oynamaktadır. PET/BT görüntülerinin hedef hacim segmentasyonunun yaygın yöntemleri, görsel değerlendirme ve standartlaştırılmış alımların değeri (SUV) eşiklerini uygulayan otomatik konturlama yöntemlerini içerir. Görsel değerlendirme, yalnızca tümör sınırlarının görsel ayırt edilmesine dayanır ve bu, subjektif olabilir ve gözlemci arası önyargıya yol açabilir. Ayrıca, ölçek ayarlarındaki farklılıklar değişkenliğe katkıda bulunur. Eşik yöntemleri genellikle sabit bir SUV veya maksimum SUV (SUV_{maks}) belirli bir yüzdesini eşik olarak kullanır. Bu yöntemler, kısmi hacim etkileri nedeniyle görüntü sayılarını etkileyen tümör boyutundaki değişkenliklerle sınırlıdır, arka plan aktivitesindeki tümörden kaynaklanan değişkenlikler ve tümörde heterojen izleyici alımı da etkileyen faktörlerdir. Gradyan tabanlı yöntemler, lezyonlar ile normal doku arasındaki sınırları tespit etmek için maksimum mekansal gradyanı kullanır ve bu, farklı görüntüleme ekipmanları, rekonstrüksiyon algoritmaları ve küre çapı etkilerinden etkilenmez.

Ne yazık ki, GI tümörlerin tedavisi sürecinde PET kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Ancak PET, RT'nin başlamadan önce hedef hacmin ve riskli organların tanımlanmasını düzenlemek ve iyileştirmek için de kullanılabilir. Ayrıca, GI tümörleri olan hastalar çok heterojen tümör aktivitesi sergilerler, bu da odaklanmış doz artırma veya azaltma gibi bireyselleştirilmiş

tedavi stratejilerinin gerekliliğini gösterir, bu biyolojik görüntüleme modalitesi işe yarar olabilir. Bu nedenle, bu makalede sadece özofagus, mide, pankreas, karaciğer, safra yolları, rektum ve anal kanserlerde ART protokollerinde PET kullanımını değil, aynı zamanda PET'in bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri için hedef hacim adaptasyonu için ek değerini de gözden geçirmeyi planladık.

Özofagus Kanseri

Özofagus kanseri için ART yaklaşımı, nadiren tercih edilmektedir. Bununla birlikte, RT uygulaması sırasında, özellikle distal tümörler için solunum hareketi ve mide doluluğu nedeniyle fraksiyon içi ve fraksiyonlar arası anatomik değişiklikler gözlenmektedir (2,3). Bu fraksiyon içi ve fraksiyonlar arası anatomik değişikliklerde, tümörün küçülmesinde bir rol oynamaktadır. Geçmişte tedavi sırasında CBCT görüntüleme veya yeniden planlama BT'si kullanarak ART stratejisi araştırılmıştır (4,5). Sadece iki retrospektif planlama çalışması, özofagus kanseri hastalarında kemo-RT sırasında F-18 FDG-PET/BT'nin doz artırımı için değerini araştırmıştır. Bu çalışmaların temelindeki mantık, özellikle definitif kemo-RT ile tedavi edilen hastalarda lokal bölgesel başarısızlıkların ve stabil hastalığın yüksek görülmesidir. Doz eskalasyonu, lokal kontrolü maksimuma çıkarmaya yönelik bir girişim olarak geçmişte başarısı kanıtlanmamış olmasına rağmen (6), tıbbi görüntüleme ve RT tekniklerindeki ilerlemeler, özofagus kanseri için doz eskalasyonuna yeniden ilgi duyulmasına yol açmıştır. PET görüntülemeye dayalı kemo-RT sırasında küçülen hedef hacim, normal doku toleransını engellemeden doz eskalasyonuna olanak tanıyabilir.

Literatür kapsamlı olarak incelendiğinde; RT sırasında ve tedavi planlamasında PET'in özofagus kanseri üzerindeki rolü henüz iyi bir şekilde belirlenmemiştir. Bununla birlikte, PET'in özofagus kanseri hastalarının tanısı ve evrelemesi konusunda faydalı olduğu kanıtlanmıştır, bu da RT uygulanmasında ve ilgili lenf nodlarının tanımlanmasına ve BT tabanlı tedavi planında ilerleyen dönemlerde değişikliklere neden olabilir.

Mide Kanseri

Mide kanserinde RT rolü hala akademik camialarda kapsamlı olarak sorgulanmaktadır. Bu nedenle, PET/BT'nin ART ve RT tedavi planlamasındaki kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Ayrıca, mide kanserinin evrelemesinde bile PET/BT'nin rolü, mide kanserinin yaygın tipleri olan yaygın ve müköz tümör tipleri ile yuvarlak hücreli karsinoma gibi düşük izleyici tutulumu kaynaklı düşük

görülme oranı nedeniyle iyi bir şekilde belirlenememiştir (7). RT sırasında PET/BT'nin rolünü inceleyen çalışmalara rastlanmamıştır. Debiec ve ark.'ları (8) lokal ileri evre rezeke edilemeyen veya inoperabl mide kanseri tanısı ile definitif kemo-RT veya tek başına RT ile tedavi edilen 24 hastada F-18 FDG-PET/BT kullanımını araştırmışlardır. F-18 FDG-PET/BT üzerinde manuel belirleme temel alınarak oluşturulan görünen tümör hacmi (GTV), CT tabanlı GTV'ye kıyasla 11 hastada (%46) daha küçük ve 13 hastada (%54) daha büyüktü. Farklı eşik seviyelerini ($SUV \geq 2,5$, $SUV \geq$ karaciğerin ortalama SUV'si artı iki standart sapma ve SUV_{maks} 'ın %10/20/30/40/50/60/70'i) kullanarak metabolik tümör volümleri (MTV) CT tabanlı GTV ile karşılaştırdıktan sonra, F-18-FDG-PET tabanlı GTV ile en yüksek korelasyon derecesi manuel tanımlama ile oluşturduğu görülmüştür. Bu çalışma dikkate alındığında, mide kanserinin RT hacimlerinin tanımlanması sürecinde F-18 FDG-PET/BT'nin kullanımına ilişkin net bir sonuç ortaya koyulamamıştır.

Pankreas Kanseri

RT, borderline rezektabl pankreas kanseri tedavisinde, neoadjuvan kemo-RT tedavisi bir parçası olarak kullanılabilir (9). Ayrıca, lokal ileri pankreas kanserli hastalarda, definitif kemo-RT, sadece KT'ye alternatif bir seçenek olabilir (10). RT tedavileri sırasındaki fraksiyonlar arası varyasyonları düzeltmek için, pankreas kanserinin tedavisi için online adaptif düzeltme şemaları araştırılmıştır. Önceki çalışmalar, bu amaçla günlük BT (11) veya MR görüntüleme kullanımına odaklanmıştır (12). BT ve MR görüntülemenin aksine, bugüne kadar RT planını günlük olarak düzenlemek için PET kullanımı incelenmemiştir. Diğer yandan, pankreas kanseri tedavisi gören hastalar için hedef hacim tanımlamanın optimizasyonu (13) ve RT yanıt durumunu iyileştirmek için bir RT doz artırımı (14,15) sağlamak amacıyla PET görüntülemenin yararlılığı ilişkin literatürde birkaç makale bulunmaktadır.

GTV konturlaması için kullanılan farklı görüntüleme teknikleri arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır (13). Lokal ileri evre pankreas kanserli 14 hastalık bir çalışma, 5 hastada, F-18-FDG-PET ile elde edilen bilgilere dayalı olarak GTV'nin, BT tabanlı konturlanan bölgenin ötesinde ilave lenf nodu metastazları veya primer tümörün uzantıları nedeniyle modifiye edilmesi gerektiğini göstermişti (16). PET temelli konturlanan GTV, tek başına BT'ye dayalı başlangıç GTV'sinden anlamlı seviyede daha büyük ölçülmüştür ($104,5 \text{ cm}^3$ karşılık $92,5 \text{ cm}^3$). Öte yandan, bu farklılığın doz hesaplamasında komşu risk altındaki organlarda önemli doz farklılıklarına

neden olmadığı görülmüştür. Bu bulgulara dayanarak, aynı grup F-18 FDG-PET/BT tabanlı bir GTV kullanımının etkisini inceledikleri bir faz II çalışması başlatmışlardır. Bu faz II çalışmanın ilk 30 hastasının ön analizleri, F-18 FDG-PET/BT ile tanımlanan GTV boyutunun, kemo-RT ile tedavi edilen lokal ileri evre pankreas kanserli hastaların tedavi sonucunu ön görme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (17). Topkan ve ark.'ları (16), BT ve F-18 FDG-PET bilgilerini birleştirdiğinde ortalama GTV'nin arttığını bulurken, Li ve ark.'ları (18), F-18 FDG-PET/BT tabanlı bir hedef belirleme yöntemi kullanıldığında ortalama GTV'nin önemli ölçüde daha küçük olduğunu belirtmişlerdir (sırasıyla $49,3 \text{ cm}^3$ ve $64,1 \text{ cm}^3$). Bu fark, her iki çalışmada PET görüntülerinin ölçek ayarlarındaki farklılıklara yorumlanabilir. Pankreas kanserlerinde hedef hacmi tanımlamak için F-18 FDG-PET kullanışlı görünse de, pankreatik tümörün solunum sırasında önemli hareket değişkenliği göstermesi nedeniyle uygulanması zor görünmektedir. Bu nedenle Kishi ve ark. (19), solunum takipli PET (4D-PET) kullanımının pankreas kanseri için RT planlamasını iyileştirip iyileştirmediğini 14 hastada araştırmışlardır. Bu çalışmada, ortalama olarak 4D F-18 FDG-avid tümör hacimlerinin, non-respiratuvar takipsiz F-18 FDG-PET ile tanımlanan hedef hacimlerden 2 kat daha küçük olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, 4D F-18 FDG-PET, geleneksel takipsiz F-18 FDG-PET ile karşılaştırıldığında normal dokunun ışınlama hassasiyetini artırmak veya azaltmak için kullanılabileceği vurgulanmıştır. Son olarak, hedef hacmi tanımlamak için F-18 FDG'nin yanı sıra diğer izleyicilerin kullanımı da araştırılmıştır. Pretz ve ark. (20) tarafından yapılan 9 hastanın analizinde, F-18 FLT izleyicisinin GTV tanımlamasını yaparken gözlemci arası uyumu artırdığını bulunmuştur. Bu amaçla kullanımı henüz netleşmemiş olmasına rağmen, hipoksi markeri [F-18]-3-Fluoro-2-(4-((2-nitro-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propan-1-ol ([F-18]HX4), yüksek yeniden üretilebilirlik gösterdiği için RT planlaması için umut verici bir belirteç olarak düşünülmektedir (21).

Safra Yolu Kanseri

Kemo-RT, non-metastatik rezekte edilemeyen ekstrahepatik kolanjiyokarsinom (EHKK) için tedavi seçenekleri arasında verilmektedir (22). RT sürecinde tedaviyi adaptif yapmak konusunda PET görüntülemenin kullanımına dair herhangi bir makale bulunamamış olsa da, Onal ve ark.'ları (23), F-18 FDG-PET/BT tabanlı hedef hacim konturlamanın RT planlaması için faydasını tartışmışlardır. Araştırmacıların 15 hastada yaptıkları değerlendirmede, BT tabanlı çizimlere kıyasla GTV

ve PTV'de önemli bir hacimsel küçülme saptanmış ve bu küçülmenin karaciğerin maruz kaldığı dozların azalmasına ve sağ böbrek dozunda da istatistiksel anlamlı bir azalmayla sonuçlandığı vurgulanmıştır. Ayrıca, BT ve F-18 FDG-PET/BT tabanlı planlar arasında GTV ve PTV arasında önemli bir uyumsuzluk gözlemlenmiştir, bu da genel sağkalım için doz-yanıt ilişkisi göz önüne alındığında EHKK için lokal kontrol ve sağkalımı olumsuz etkileyebileceği vurgulanmıştır (24). Bu nedenle, F-18 FDG-PET kullanarak RT düzenlenmesi, mevcut literatür verileri doğrulamak için daha fazla araştırma gerektirmesine rağmen, EHKK hastalarında klinik kullanım açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Karaciğer Kanseri

Karaciğerdeki malign lezyonlar, hepatoselüler karsinom, intrahepatik kolanjiyokarsinom ve karaciğer metastazlarını içerir. Bu lezyonlar için cerrahi standart lokal tedavi olsa da, çoğu hasta cerrahi aday olmayabilir. Bu nedenle, radyofrekans ablasyon ve stereotaktik vücut radyoterapisi dahil olmak üzere daha az invaziv seçeneklere olan ilgi artmaktadır. Ayrıca, transarteriyel radyoembolizasyon ve kemoembolizasyon popülerlik kazanmaktadır.

Karaciğerin RT planlamasında PET/BT'nin kullanılması, hedefin solunum hareketinden kaynaklanan görüntü bozulması ve SUV eşik standardizasyonunun eksikliği nedeniyle tartışmalıdır. Karaciğer kitlelerinde, eksternal RT uygulamalarında PET'in rolünü inceleyen çalışmalara rastlanmamasının nedeni olarak kabul edilebilir. Sadece sınırlı sayıda çalışma, karaciğer RT belirleme süreci ve tedavi planlamasında F-18-FDG-PET/BT kullanımını araştırmıştır. Parlak ve ark. (25), günde 1,5 Gy'lik iki fraksiyon halinde toplam 60 Gy'lik RT uygulanan kolorektal kanser karaciğer metastazlı 38 hastada dosimetrik bir çalışma yapmışlardır. GTV, F-18 FDG-PET/BT üzerinde belirlendikten sonra 31 hastada (%81,6) değişikliğe uğramış ve normal karaciğer parankiminden en az %10 daha büyük bir SUV eşiği alınmıştır. Sonuçlara bakıldığında; 25 (%65,8) hastada önemli ölçüde hacimsel artış ve 6 (%15,8) hastada da azalma ile sonuçlanmıştır. Ancak, risk altındaki organlarda klinik olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Literatürdeki sınırlı çalışmalara dayanarak, karaciğer lezyonlarının RT planlamasında PET'in değeri daha fazla araştırmaya gerek olduğu açıktır.

Rektum Kanseri

Rektum kanserlerinin multimodal tedavisinde, uzun dönem kemo-RT veya kısa dönem RT'nin bir parçası olarak uygulanan RT önemli bir rol oynamaktadır (26,27,28).

RT sırasında mesane ve rektum hacimdeki değişiklikler, klinik hedef hacminin (CTV) önemli bir şekil değişikliğine yol açabilmektedir (29,30,31). Rektum kanseri tedavisi için günlük adaptif planlama yapılmasının potansiyel faydasına rağmen, şu ana kadar tedavi süreci boyunca hedef hacminin kapsamını artırmak için F-18 FDG-PET kullanımına odaklanan veriler mevcut değildir. F-18 FDG-PET tümör hacminin ışın tedavisi sırasında önemli ölçüde değiştiğine dair önceki kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle, sadece tedavi öncesinde elde edilmiş görüntülemesini kullanmak, biyolojiye dayalı adaptif RT'yi mümkün kılan biyolojik görüntüleme tekniklerinin RT planlamasına dahil edilmesi gerektiği anlamına gelmektedir (32).

Hedef hacmin günlük değişimlerinden kaynaklanan sıkıntıları aşmak için ART yaklaşımının kullanılmasına ek olarak, bazı araştırmacılar tedavinin ikinci yarısında nispeten küçük marjlarla adaptif bir doz artışının geriye kalan tümör hacmine uygulanmasına odaklanmışlar, bu da tedavinin ikinci kısmında azalan rektal hacmin bir sonucu olarak uygulanabilir kabul edilmiştir (33,34,35). Tedavinin ikinci kısmında bu adaptif doz artışının aksine, Ciernik ve ark. (36), F-18 FDG-PET sinyalinin otomatik segmentasyonunun biyolojik hedef hacminin tanımlanması için doğruluğunu değerlendirdikleri çalışmalarını 2005 yılında yayınlamışlardır. Biyolojik hedef hacmi, hesaplanmış F-18 FDG-PET tabanlı hedef hacmi tanımının YART için standartlaştırılmış aynı anda entegre olarak artırılacak hacimlerin tanımlanması için kullanışlı olabileceğini belirtmişlerdir. F-18 FDG-PET/BT tarafından yönlendirilen simültene entegre boost ile radyasyon dozu yoğunlaştırmasının, lokal ileri rektal kanser için preoperatif kemo-RT bağlamında rolü 2016 yılında 40 hastalık bir faz II çalışmada değerlendirilmiştir (37). Ancak, tarihi serilerde bildirilen geleneksel uygulamalara kıyasla, primer tümörün küçülmesi veya yan etki profili açısından hiçbir avantaj gösterilememiştir. Preoperatif kemo-RT'de herhangi bir fayda gösterilmese de, cerrahi sonrası rektum kanseri nedeni ile lokal nüksüne sahip hastalar için F-18 FDG-PET tarafından yönlendirilen fokal doz eskalasyonu için bir rolü olabilir (38). Günlük 2 Gy/fx ile 20 fx'da toplam 40 Gy alan 12 hastanın yer aldığı bir dozimetrik çalışmada, SUV değeri 2,0'nin üzerinde olan tümör bölgelerine 6 Gy'lik fokal doz eskalasyonunun güvenli olduğu belirtilmiştir. Ancak bu bir dozimetrik çalışması olduğundan, klinik verilerle desteklenmediğinden, rutin uygulamaya girmesi henüz söz konusu değildir.

Roels ve ark. (39), RT hedef tanımı için iki farklı PET izleyicisinin potansiyelini araştırmışlardır: F-18

florotimidin (F-18-FLT) ve F-18 floromisonidazol (F-18 FMISO). F-18 FLT ve F-18 FDG'nin iyi bir uyum gösterdiği ve hedef hacim tanımına entegre etmek için en uygun gibi görüldüğü, F-18 FMISO'nun ise normotoksik dokuda spesifik olmayan alımı ve tracerin bağırsak duvarı üzerinden yayılması nedeniyle daha az kullanışlı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu amaçla F-18 FLT veya F-18 FMISO üzerine başka bir araştırma da yapılmamıştır.

Sonuç olarak, F-18 FDG-PET'in RT planlamasının optimize edilmesi için kullanımı yararlı görünmektedir. Ancak, F-18 FDG-PET/BT ile iyileştirilmiş tedavi planlamasının klinik bir faydaya dönüşüp dönüşmediği hala açık bir sorudur.

Anal Kanser

Anal kanal skuamöz hücreli karsinomun mevcut standart tedavisi, 5-fluorouracil ve mitomisin ile eşzamanlı kemoRT'dir (40). F-18 FDG-PET'in anal kanserli hastaların başlangıç evrelemesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve takibi için yararı pek çok çalışmada araştırılmıştır. Öte yandan, kemo-RT süreci boyunca RT planının adaptasyonu için bir araç olarak potansiyeli henüz keşfedilmemiştir. F-18 FDG-PET kullanarak gerçek adaptif RT için veri bulunmasa da, F-18 FDG-PET'in hedef hacim tanımının optimize edilmesi (41) ve lenf nodu metastazı durumu için başlangıç RT planının uyarlanması (42) veya kemik iliğinin korunması için kullanımı araştırılmıştır.

YART gibi yoğun konformal tekniklerin kullanıldığı durumlarda tedavi hacmi değişikliklerini yönetmek ve farkında olmak önemlidir. Daha önce rektum tümörleri için tartışıldığı gibi, Anderson ve ark. (43), F-18 FDG-PET tabanlı bir tanımlama yöntemi kullanıldığında ortalama GTV'nin (91,7 cm³) BT tabanlı bir yöntemle kıyasla daha küçük olduğunu (99,6 cm³) göstermişlerdir. Ancak bu sonuçlar dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır, çünkü bu çalışmada incelenen 23 hastanın sadece 3'ünde anal kanal tümörü mevcut olup; bu hastalardan sadece birinin F-18 FDG-PET hacminin planlama hacmi ile entegrasyonu PTV'de bir değişikliğe yol açmıştır. Krengli ve ark. (44) ise 27 hastadan oluşan bir grup içinde, F-18 FDG-PET tabanlı bir hacim tanımlama yöntemi kullanıldığında, BT tabanlı bir belirleme yöntemi (sırasıyla 51,5 ve 86,5 cm³) ile karşılaştırıldığında hastaların %56'sında tümör GTV'sinde bu azalmayı doğrulamıştır. Ancak her iki görüntüleme tekniğinin birleştirilmesiyle daha büyük bir GTV (95,7 cm³) elde edilmiş, bu da tümörün çevresinde jeografik bir kaçış riskini azaltmıştır. Benzer şekilde, F-18 FDG-PET/BT CTV'si, BT tabanlı CTV'ye göre hastaların

%37'sinde daha büyük olmuştur (1042,1'e karşı 991,8 cm³). Daha yakın tarihli bir çalışmada, F-18 FDG-PET/BT tabanlı bir yöntem kullanılarak hedef hacim belirleme, MR ve BT'nin birleştirildiği bir yöntemle benzer sonuçlar vermiş, ancak F-18 FDG-PET/BT'nin daha düşük gözlemci arası değişkenliğe sahip olduğu görülmüştür (41). Ne yazık ki, hedef hacimler BT tabanlı bir yöntemle karşılaştırılmamıştır. Dahası, yalnızca primer tümör GTV'sine (ilişkili lenf nodları hariç) bakıldığında, her iki belirleme yöntemi için de daha az uyum bulunmuştur, bu da fokal tümörde doz yükseltme stratejileri için önemli olabilir.

Son olarak, anal kanserli hastalar için standart kemoRT'ye bağlı hematolojik yan etkiyi azaltmak amacıyla F-18 FDG-PET, YART tekniklerini kullanırken fonksiyonel kemik iliğine verilen radyasyon dozunu azaltmak için de kullanılabilirliğini vurgulamak isteriz. Anal kanserli 12 hastada, pelvis ve lomber omurgadaki ortalama SUV'nin üstünde ve ortalama yağ fraksiyonunun altında kemik iliği alt hacimleri belirlenmiş ve bunların kesişimi, YART planlaması için fonksiyonel kemik iliği olarak tanımlanmıştır (45). Bu hastalar için fonksiyonel kemik iliği V10 (≥ 10 Gy alan hacim) ve V20 (≥ 20 Gy alan hacim), fonksiyonel kemik iliği koruyucu YART uygulandığında toplam kemik iliği koruyucu YART'ye kıyasla daha düşük bulunmuştur. Öte yandan, 10 hastadan oluşan bir grupta, F-18 FDG-PET'in otomatik tedavi planlama sürecine dahil edilmesi, dış kemik konturları kullanılarak kemik iliği tanımına kıyasla aktif kemik iliğine verilen dozu azaltmada başarısız olduğu belirtilmiştir (46). Ayrıca, 45 hastada yapılan bir çalışma, F-18 FDG-PET ile tanımlanan aktif kemik iliği bölgelerine verilen radyasyon dozunun, toplam kemik iliğine verilen radyasyon dozundan radyasyona bağlı akut hematolojik yan etkiyi daha iyi öngöremediğini raporlanmıştır (47).

Genel olarak, mevcut kanıtlara dayanarak, F-18 FDG-PET'in anal kanserli hastaların radyasyon tedavisinin uyarlanmasındaki ana uygulanabilirliği, ilgili lenf nodlarının tanımlanması ve ardından BT tabanlı bir tedavi planının değiştirilmesidir. Bununla birlikte, tümör hedef hacminin belirlenmesindeki klinik önemi ve RT sırasında kaçınılabilen kemik iliği bölgelerinin tanımlanması konularında yapılacak araştırmaları yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1. Macbeth F, Overgaard J. Expert reviews, systematic reviews and meta-analyses. *Radiation Oncol* 2002;64:233-234.
2. Patel AA, Wolfgang JA, Niemierko A, Hong TS, Yock T, Choi NC. Implications of Respiratory Motion as Measured by Four-

- Dimensional Computed Tomography for Radiation Treatment Planning of Esophageal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:290-296.
3. Bouchard M, McAleer M, Starkschall G. Impact of gastric filling on radiation dose delivered to gastroesophageal junction tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:292-300.
 4. Hawkins MA, Brooks C, Hansen VN, Aitken A, Tait DM. Cone Beam Computed Tomography-Derived Adaptive Radiotherapy for Radical Treatment of Esophageal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:378-383.
 5. Nyeng TB, Nordmark M, Hoffmann L. Dosimetric evaluation of anatomical changes during treatment to identify criteria for adaptive radiotherapy in oesophageal cancer patients. *Acta Oncol* 2015;54:1467-1473.
 6. Minsky BBD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III Trial of Combined-Modality Therapy for Esophageal Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-1174.
 7. Wu C, Zhu Z. Diagnosis and evaluation of gastric cancer by positron emission tomography. *World J Gastroenterol* 2014;20:4574-4585.
 8. Dębiec K, Wydmański J, Gorczewska I, et al. 18-Fluorodeoxy-Glucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography (18-FDG-PET/CT) for Gross Tumor Volume (GTV) Delineation in Gastric Cancer Radiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18:2989-2998.
 9. Landry J, Catalano PJ, Staley C, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2010;101:587-592.
 10. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:1844-1853.
 11. Liu F, Erickson B, Peng C, Li XA. Characterization and management of interfractional anatomic changes for pancreatic cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e423-e429.
 12. Ates O, Ahunbay EE, Moreau M, Li XA. Technical Note: A fast online adaptive replanning method for VMAT using flattening filter free beams. *Med Phys* 2016;43:2756-2764.
 13. Dalah E, Moraru I, Paulson E, Erickson B, Li XA. Variability of target and normal structure delineation using multimodality imaging for radiation therapy of pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:633-640.
 14. Wilson JM, Mukherjee S, Chu K-Y, Brunner TB, Partridge M, Hawkins M. Challenges in using (1)(8)F-fluorodeoxyglucose-PET-CT to define a biological radiotherapy boost volume in locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:146.
 15. Huang X, Knoble JL, Zeng M, et al. Neoadjuvant Gemcitabine Chemotherapy followed by Concurrent IMRT Simultaneous Boost Achieves High R0 Resection in Borderline Resectable Pancreatic Cancer Patients. *PLoS One* 2016;11:e0166606.
 16. Topkan E, Yavuz AA, Aydin M, Onal C, Yapar F, Yavuz MN. Comparison of CT and PET-CT based planning of radiation therapy in locally advanced pancreatic carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2008;27:41.
 17. Parlak C, Topkan E, Onal C, Reyhan M, Selek U. Prognostic value of gross tumor volume delineated by FDG-PET-CT-based radiotherapy treatment planning locally advanced pancreatic cancer treated with chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 2012;7:37.
 18. Li XX, Liu NB, Zhu L, et al. Consequences of additional use of contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT in target volume delineation and dose distribution for pancreatic cancer. *Br J Radiol* 2015;88:20140590.
 19. Kishi T, Matsuo Y, Nakamura A, et al. Comparative evaluation of respiratory-gated and ungated FDG-PET for target volume definition in radiotherapy treatment planning for pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2016;120:217-221.
 20. Pretz JL, Blake MA, Killoran JH, et al. Pilot study on the impact of F18-labeled thymidine PET/CT on gross tumor volume identification and definition for pancreatic cancer. *Pract Radiat Oncol* 2017;8:179-184.
 21. Klaassen R, Bennink RJ, van Tienhoven G, et al. Feasibility and repeatability of PET with the hypoxia tracer [(18)F]HX4 in oesophageal and pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 2015;116:94-99.
 22. Phelip J-M, Vendrely V, Rostain F, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer: Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9902 phase II randomised study. *Eur J Cancer* 2014;50:2975-2982.
 23. Onal C, Topuk S, Yapar AF, Yavuz M, Topkan E, Yavuz A. Comparison of computed tomography-and positron emission tomography-based radiotherapy planning in cholangiocarcinoma. *Onkologie* 2013;36:484-490.
 24. Habermehl D, Lindel K, Rieken S, et al. Chemoradiation in patients with unresectable extrahepatic and hilar cholangiocarcinoma or at high risk for disease recurrence after resection: Analysis of treatment efficacy and failure in patients receiving postoperative or primary chemoradiation. *Strahlenther Onkol* 2012;188:795-801.
 25. Parlak C, Topkan E, Sonmez S, Onal C, Reyhan M. CT-versus coregistered FDG-PET/CT-based radiation therapy plans for conformal radiotherapy in colorectal liver metastases: A dosimetric comparison. *Jpn J Radiol* 2012;30:628-634.
 26. Swedish Rectal Cancer Trial; Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L, Rutqvist LE, Wilking N. Improved

- survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-987.
27. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative Radiotherapy combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646.
 28. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
 29. Nuyttens JJ, Robertson JM, Yan D, Martinez A. The variability of the clinical target volume for rectal cancer due to internal organ motion during adjuvant treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:497-503.
 30. Tournel K, De Ridder M, Engels B, et al. Assessment of intrafractional movement and internal motion in radiotherapy of rectal cancer using megavoltage computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:934-939.
 31. Brierley JD, Dawson LA, Sampson E, et al. Rectal motion in patients receiving preoperative radiotherapy for carcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:97-102.
 32. Haustermans K, Roels S, Verstraete J, Depuydt T, Slagmolen P. Adaptive RT in rectal cancer: Superior to 3D-CRT? A simple question, a complex answer. *Strahlenther Onkol* 2007;183:21-23.
 33. Passoni P, Fiorino C, Slim N, et al. Feasibility of an adaptive strategy in preoperative radiochemotherapy for rectal cancer with image-guided tomotherapy: Boosting the dose to the shrinking tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:67-72.
 34. Raso R, Scalco E, Fiorino C, et al. Assessment and clinical validation of margins for adaptive simultaneous integrated boost in neo-adjuvant radiochemotherapy for rectal cancer. *Phys Med* 2015;31:167-172.
 35. Maggiulli E, Fiorino C, Passoni P, et al. Characterisation of rectal motion during neo-adjuvant radiochemotherapy for rectal cancer with image-guided tomotherapy: Implications for adaptive dose escalation strategies. *Acta Oncol* 2012;51:318-324.
 36. Ciernik IF, Huser M, Burger C, Davis JB, Szekely G. Automated functional image-guided radiation treatment planning for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:893-900.
 37. Alongi F, Fersino S, Mazzola R, et al. Radiation dose intensification in pre-operative chemo-radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2016;19:189-196.
 38. Jingu K, Ariga H, Kaneta T, et al. Focal dose escalation using FDG-PET-guided intensity-modulated radiation therapy boost for postoperative local recurrent rectal cancer: A planning study with comparison of DVH and NTCP. *BMC Cancer* 2010;10:127.
 39. Roels S, Slagmolen P, Nuyts J, et al. Biological image-guided radiotherapy in rectal cancer: is there a role for FMISO or FLT, next to FDG? *Acta Oncol* 2008;47:1237-1248.
 40. Northover J, James R, Meadows H, Wan S, Jitlal M, Ledermann J. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer : 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer* 2010;102:1123-1128.
 41. Rusten E, Rekstad BL, Undseth C, et al. Target volume delineation of anal cancer based on magnetic resonance imaging or positron emission tomography. *Radiat Oncol* 2017;12:147.
 42. Nguyen BT, Joon DL, Khoo V, et al. Assessing the impact of FDG-PET in the management of anal cancer. *Radiother Oncol* 2008;87:376-382.
 43. Anderson C, Koshy M, Staley C, et al. PET-CT Fusion in Radiation Management of Patients with Anorectal Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:155-162.
 44. Krenkli M, Milia ME, Turri L, et al. FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in conformal radiotherapy of anal carcinoma. *Radiat Oncol* 2010;5:10.
 45. Liang Y, Bydder M, Yashar CM, et al. Prospective study of functional bone marrow-sparing intensity modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for pelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:406-414.
 46. Franco P, Fiandra C, Arcadipane F, et al. Incorporating ¹⁸FDG-PET-defined pelvic active bone marrow in the automatic treatment planning process of anal cancer patients undergoing chemo-radiation. *BMC Cancer* 2017;17:710.
 47. Rose BS, Jee KW, Niemierko A, et al. Irradiation of FDG-PET-defined active bone marrow subregions and acute hematologic toxicity in anal cancer patients undergoing chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:747-754.



Hipoksi Görüntüleme Belirteçleri ve Radyoterapideki Potansiyel Yeri

Hypoxia Imaging Markers and Their Potential Roles in Radiotherapy

© Dilek Gül¹, © Beste Atasoy²

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul

Öz

Hipoksi, hücrelerde oksijen üretim ve tüketimi arasındaki dengesizlikten kaynaklanan ve solid tümörlerde sık rastlanan bir durumdur. Hipoksik hücreler artmış anjiyogenez, invazyon, metastaz, metabolik değişim ve genomik instabilitenin yanında tedaviye direncin ve kötü prognozun bir göstergesidir. Radyoterapi sırasında tümör hipoksisini aşmayı amaçlayan farmakolojik müdahaleler, hipoksik hücrelerde seçici olarak aktive olan ön ilaçları veya hipoksik hücre hayatta kalımında rol oynayan moleküler hedeflerin inhibitörlerini içerir. Bu uygulamalar çeşitli nedenlerle klinikte yeterince yer bulamamıştır. Bununla birlikte hipoksi açısından uygulanacak stratejilerden en çok fayda sağlayan hastayı belirlemek kritiktir. Hipoksik alanlarda radyoterapi dozunu düzenlemek tümör kontrolünde önemli olabilir. Görüntüleme teknikleri modern radyoterapi tekniklerinin yaygın olarak kullanıldığı günümüzde tümörün hipoksik bölgelerini göstermeyi sağlayarak radyoterapi planlaması ve reçetelemesinde modifikasyonlara imkan verebilir. Tümör hipoksisini ortaya koymada hipoksik radyofarmasötiklerin yer aldığı pozitron emisyon tomografisinin radyoterapi ile kullanımına dair bilgi birikimi artmaktadır. Bu derlemede, radyoterapi sırasında tümör hipoksisinin davranışını karakterize ederek tümöre ve hastaya özel tedavi geliştirmede hipoksi görüntüleme belirteçlerinin yeri araştırılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hipoksi görüntüleme belirteçleri, PET, radyoterapi, tümör hipoksisi

Abstract

Hypoxia is a condition arising from an imbalance between oxygen production and consumption in cells, commonly observed in solid tumors. Hypoxic cells, indicative of increased angiogenesis, invasion, metastasis, metabolic changes, and genomic instability, also serve as markers for treatment resistance and poor prognosis. Pharmacological interventions aimed at overcoming tumor hypoxia during radiotherapy include prodrugs selectively activated in hypoxic cells or inhibitors targeting molecular factors crucial for hypoxic cell survival. Despite these efforts, such interventions have not gained sufficient traction in clinical settings for various reasons. However, identifying patients who would benefit most from strategies targeting hypoxia is critical. Modifying radiotherapy doses in hypoxic areas may significantly impact tumor control. In the era of modern radiotherapy techniques, imaging methods allowing visualization of hypoxic regions within tumors have the potential to modify radiotherapy planning and prescription. Knowledge regarding the use of hypoxia-specific radiopharmaceuticals in positron emission tomography for radiotherapy is expanding. This review aims to explore the role of hypoxia imaging markers in characterizing tumor hypoxia behavior during radiotherapy, with the goal of developing personalized treatments for both the tumor and the patient.

Keywords: Hypoxia imaging markers, PET, radiotherapy, tumor hypoxia

Giriş

Doku oksijenasyonundaki yetersizlik olarak bilinen hipoksi, tümör tedavisinde dirençten sorumlu tutulan

ve prognozu olumsuz etkileyen faktörlerden biridir (1). Özellikle radyasyon direncini (radyorezistansı) artırdığı bilindiğinden beri tümör hipoksisini aşmak adına

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Beste Atasoy, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul
Tel.: +90 216 6254739 E-posta: bmatasoy@marmara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1320-9105



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

çeşitli stratejiler geliştirilmeye çalışılmıştır (2,3,4,5). Ancak tüm bu gelişmelere rağmen, hipoksik durumun iyileştirilmesinin sonuçları istenildiği gibi pratiğe yansımamıştır. Dozun hedef içinde modüle edilebildiği yoğunluk ayarlı radyoterapi teknikleri, küçük hacimlere ablatif dozları uygulamayı sağlayan stereotaktik cihazlar ve yöntemler, proton ve karbon iyon gibi relatif biyolojik etkinliği ve derin doz dağılımı fotondan farklı ışınlar radyoterapide tedavi sonuçlarını iyileştirerek daha geniş uygulama alanları sağlayan gelişmelerdir (6).

Tümörde (hedefte) yüksek dozu normal dokuları koruyarak vermeyi amaçlayan bu gelişmeler doz eskalasyonu denilen, reçete edilen dozda değişiklikler yapabilme şansını artırılabilir (7). Bu uygulamalarda doğru hastanın uygun tedavi için seçilmesinin önemi giderek artmaktadır. Bunlardan biri de hipoksiden zengin tümörlerin tedavisinde hangi yöntemin daha iyi sonuç vereceğinin belirlenmesi olabilir (8). Şüphesiz bunun ilk şartı tümör dokusunda hipoksik hücrelerin/alanların yerinin mümkün olan en doğru şekilde gösterilebilmesi ve ölçülebilmesidir. Tıbbi görüntüleme ile ilerlemeler tümördeki hipoksik bölgelerin belirlenmesi ve karakterize edilmesi konusunda giderek gelişmektedir. Hipoksik alanları belirlemeye yardımcı farmasötiklerle yapılan pozitron emisyon tomografisinin (PET) radyoterapi planlama sürecine dahil edilmesi bireyselleştirilmiş tedavilerin düzenlenebilmesine, tedavi cevabının izlenmesine ve farklı tedavi modalitelerinin bir arada kullanımındaki başarının artmasına imkan sağlayabilir (9). Bu makalede, tümörün hipoksik alanlarının yerinin belirlenmesinin (haritalanmasının) radyoterapi planlamasına ve tedavi sonuçlarının iyileştirilmesine katkısı ve gelecekteki potansiyeli literatür ışığında özetlenecektir.

Tümör Hipoksisi ve Radyoterapi Direnci

Solid tümörlerde oksijen düzeyinin $\leq 15,2-22,8$ mmHg değerine ve %2-3 düzeyine kadar düşmesi olarak tanımlanan hipoksi tümöre ve kişiye göre heterojenite gösterebilir (10,11). Tümörde hipoksi, özellikle hızlı proliferasyon alan hücrelerde oksijen arzı ve talebi arasındaki dengesizlikten kaynaklanır ve tümör neovaskülerizasyona neden olur (11,12). Hipoksik ortamda hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 alfanın (HIF-1 α) stabilize olması endojen bir tetikleyici olup anjiyogenez, lokal invazyon, hücre proliferasyonu ve metastazı tetikleyen genlere ekspresyon yolunu açar (13,14).

Oksijenin radyoterapinin etkinliğini artırmadaki kritik rolü uzun yıllardır bilinmektedir (2,5,15,16). İyonlaştırıcı radyasyonun hücre düzeyindeki su ile etkileşimi sonucu

serbest oksijen radikalleri oluşur. Radyoterapinin hücresel düzeydeki en kritik etkisi olan DNA hasarı, direkt ve çoğu indirekt olarak oluşan serbest radikallere bağlıdır (17). Serbest radikal oluşumu oksijenin varlığında gerçekleşir. Anlaşılabileceği gibi hipoksik/anoksik ortamda bu radikallerin oluşumu azalır ve radyoterapiye direnç hücre düzeyinde başlar. Radyoterapi direncine neden olan ciddi hipokside oksijen düzeyi $<0,13$, $<0,988$ mmHg'ye düşer. Oksijenin $<0,02$, $<0,15$ mmHg olması durumunda ise radyoterapiye maksimum dirençten söz edilebilir. Bu durumda radyoterapiye bağlı hücre ölümü hipoksik-anoksik hücrelerde oksijenlenmiş hücrelere göre üç kat daha azdır (18,19).

Tümör Hipoksisi Ölçme, Değerlendirme Yöntemleri ve Klinik Uygulamalar

Tümör oksijenasyonu oldukça heterojendir ve doğrudan ölçülmesi zordur (20). Doku ve tümör oksijenasyonunu doğrudan gösteren ve kısmi oksijen basıncını değerlendiren eppendorf O₂ polarografik iğne elektrodu, invaziv olması, mekansal ve zamansal çözünürlüğünün olmaması nedeniyle klinik rutine girememiştir (21). Bunun dışında patoloji preparatlarında immünohistokimyasal boyamayla HIF-1 α ve karbonik anhidraz IX (CAIX) gibi hipoksi ile ilişkili biyobelirteçler kullanılarak tümör hipoksisi hakkında bilgi sahibi olunabilir (21,22).

Tümör hipoksisini değerlendirmede artan oranda araştırılan bir diğer yöntem de multiparametrik manyetik rezonans görüntülemesidir (mpMRG) (23). Radyoterapi açısından bu yöntemdeki zorluklardan biri tümörün çevre normal dokudan ayrımında (örnek olarak prostat kanserinde) güçlük olmasıdır. Bu nedenle görüntülemeyle histopatolojik ve genomik verilerin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Öte yandan orta ve yüksek riskli prostat kanseri tanılı hastalarda mpMRG kullanılarak yapılan bir faz III çalışmada tedavi dozunu 77 Gy'den fokal alanda (fokal boost) 95 Gy'e çıkarmanın sonuçlar üzerine etkisi incelenmiştir (24). Beş yıllık biyokimyasal hastalısız sağkalım sonuçları anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (%92'ye karşılık %85; hazard ratio 0,45, %95 güven aralığı, 0,28- 0,71, $p<0,001$). Geç toksisiteyi artırmayan bu doz eskalasyonunun genel sağkalıma etkisi gösterilememiştir.

Tümör hipoksisini belirlemede metabolik görüntüleme adına çalışmalar giderek artmaktadır. Hipoksi için PET ile görüntülemede en sık kullanılan radyofarmasötikler arasında F-18 fluoromisonidazol (FMISO), β -F-18 Fluoroazomysinarabinosid (FAZA), F-18 Fluoroeritronitroimidazol (FETNM),

F-18 2-Nitroimidazolpentafluoropropilasetamid (EF5) ve F-18 flortanidazol (HX4) bulunmaktadır (25,26,27,28,29,30,31). Bu görüntülemelerden FMISO ve FAZA'nın tümör hipoksisinin görüntülenmesindeki önemine dair çalışmalar değer kazanmıştır. Her iki farmasötik de hipoksik koşullar altında yüksek oranda reaktif oksijen radikallerine geri dönüşümlü olarak indirgenir. Oksijen radikalleri, 5 ila 10 mmHg'nin altındaki düşük PO2 değerlerinde hücre içi makromoleküllere bağlanır ve hipoksik hücreler içinde hapsolür. Tümör radyosensitivitesi 10 mmHg'lik bir oksijen kısmî basıncının altına aşamalı olarak düştüğü için bu PO2 eşığı radyoterapide özellikle önemlidir (12,13).

Baş ve boyun kanseri tanılı hastalarda tümörlerde artan FMISO tutulumunun genel sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir (30). Bununla birlikte, FMISO'nun kullanımının sınırlı olma nedeni misonidazolün geç görüntülemeyi engelleyen nispeten kısa (50 dakika) biyolojik yarılanma ömrüdür (31). Bu nedenle hipoksik alanlarda artan eser birikim normoksik doku ile hipoksik alanlar arasında injeksiyondan sonraki birkaç saat içinde görüntü kalitesinde azalmaya neden olabilir. Ek olarak, FMISO ile görüntüleme, normoksik dokuda spesifik olmayan yüksek tutulum olabileceği gibi bazı tümör tiplerinde hiç tutulum olmayabileceğine dair kanıtlar bildirilmiştir (32). Alternatif olarak, ikinci nesil bir nitroimidazol olan FAZA, FMISO'ya kıyasla daha düşük lipoflikliğe sahiptir. Bu nedenle daha yüksek perfüzyon ve kandan daha hızlı klirensle daha iyi tümör arka plan oranı (tumor background ratio-TBR) sağlayabilmektedir (27,28,29).

Hipoksinin Görüntülenme Belirteçleri ve Radyoterapi

Tümör ya da hedefte maksimum dozu sağlarken kritik yapılarda dozu sınırlayan yoğunluk ayarlı (modülasyonlu) radyoterapi (IMRT) tüm radyoterapi kliniklerinde uygulanabilmektedir. Metabolik ve anatomik tümör bilgilerinin aynı anda elde edilebildiği PET'ten ve bilgisayarlı tomografiden (PET/BT) IMRT tedavi planlamasında sıklıkla yararlanılmaktadır (33). Bununla birlikte, hipoksik tümörleri olan hastaların tanımlanması, hipoksiye bağlı radyoterapi doz artımı (eskalasyon) ya da azaltımı (de-eskalasyon) yapılabilmesi ve hipoksideki değişikliklerin bir tedavi cevabı olarak izlenmesi günümüzde araştırma aşamasındadır (34).

Metabolik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden yararlanarak tümörde (hedefte) tek düze olmayan (nonuniform) doz dağılımı elde etmek doz boyama (dose painting) olarak bilinmektedir (35). Doz

boyama ile radyoterapi reçetelerinin özelleştirilmesi ve radyodirençli bölgelerde hipoksi görüntüleme belirteçleri kullanılarak dozun seçici olarak artırılması yöntemin potansiyelidir. Henüz rutin klinik uygulamaya girmese de tümör hipoksisine bağlı rekürrens ve progresyonun sık izlendiği tümörler (örneğin; baş boyun tümörleri, yüksek dereceli glial tümörler) "hipoksi hedefli kişileştirilmiş radyoterapi" için başlıca adaylar arasındadır (36,37,38,39,40). Tıpkı IMRT'de olduğu gibi yoğunluk ayarlı proton tedavisi (IMPT) vb. farklı radyoterapi tekniklerinde de doz boyama ile tedavi modifikasyonu araştırma aşamasındadır (41,42,43).

Teknik olarak hipoksi içeren görüntüleri doz reçetelerine çevirmek için iki ayrı yöntem önerilmektedir. Bunlar konturla doz boyama (dose painting by contouring-DPBC) ve sayıyla doz boyamadır (dose painting by numbers-DPBN) (35). Bunlardan modelleme çalışmalarında özellikle DPBC ile hipoksi hedefli nonuniform doz dağılımıyla tümör kontrol olasılığını artırmada başarı sağlanabileceği gösterilmiştir (44,45,46). Klinik deneyim olarak iki ayrı FMISO PET ile yapılan faz II çalışma, hipoksi hedefli doz boyama ile doz eskalasyonunun sağlanabileceği görülmektedir (47,48). Vera ve ark. (47) küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında radyoterapi dozunu hipoksik hacimlerde %130 artırırken, Welz ve ark. (48) baş boyun kanserli hastalarda %110 artırabilmişlerdir. Tümör kontrolün sonlanım noktası olduğu bu çalışmalardan akciğer kanserinde FMISO uptake'indeki artışla 86 Gy'lik doz eskalasyonuna gidilmiş ancak tümör kontrolünde başarı sağlanamamıştır. Araştırmacılar çalışmada toplam radyoterapi süresinin uzamasının akselere repopülasyon nedeniyle başarısızlığa neden olduğunu bu nedenle simültane integre boost tekniği ile tedavi yapılmasının araştırılabileceğini vurgulamaktadır (47). Az sayıda hasta içerse de baş boyun kanserli hastalarda yapılan çalışmalar hipoksi hedefli radyoterapi için umut vadetmektedir (49,50). Choi ve ark. (49) sekiz hastanın altısında 72 Gy'den (fraksiyon başına 2,4 Gy) 78 Gy'ye (fraksiyon başına 2,6 Gy) doz artışının uygulanabilirliğini göstermiştir. Hendrickson ve ark. (50) tümör kontrol olasılığında %17'lik bir artışı öngörerek 10 hastalık bir kohortta her hasta için 10 Gy'lik bir doz artışı sağlamıştır. FMISO PET ile yapılan diğer çalışmalar rektum ve pankreas tümörleri üzerindedir (9,51). Bunlardan pankreas kanseri tanılı yedi hastada tipik PET'teki metabolik aktivite ile tümör boyutu arasında bir ilişki gösterilememiş, hipoksi ise yalnızca iki hastada tespit edilebilmiştir (51).

Tersi bir soru, hipoksik hacim içermediği gösterilen tümörlerde total radyoterapi dozunda güvenli bir şekilde

standart dozların altına inilip inilemeyeceği olabilir. Orofarenks kanserinde insan papilloma virüsünün (HPV) varlığında radyosensitivitenin arttığı ve prognozun daha iyi olduğu bilinmektedir (52). Bu amaçla HPV pozitif hasta grubunda prospektif de-eskalasyon çalışması yapılmıştır (53,54). Radyoterapi başında standart florodeoksiglukoz PET'e ek olarak FMISO PET yapılarak tümör hipoksisi olmayan hastalara 30 Gy radyoterapi ve eş zamanlı kemoterapi uygulanmıştır. Bu hastalardaki ilk sonuçlar yüz güldürücüdür.

Radyoterapinin hipoksik bölgelerdeki etkinliğini artırmak için tiripazamin gibi hipoksik radyosensitizanların eş zamanlı uygulanması kombinasyon tedavilerinin geliştirilmesine rehberlik edebilir. Rischin ve ark. (55) çalışmalarında tedavi öncesi FMISO PET ile tümör hipoksisi gösterilen hastalarda hipoksik hücrelerde sitotoksik özelliği olan tiripazamin grubunda kontrol grubuna göre prognostik ve prediktif olarak anlamlı iyileşme göstermişlerdir.

Yoğunluk ayarlı proton tedavisi (IMPT) gibi partiküler tedavilerde etkinlik açısından oksijen bağımlılığının foton enerjisi ile yapılan radyoterapiye göre çok daha az olduğu bilinmektedir (41,42). Bununla birlikte hipoksi temelli doz boyamanın IMPT için geçerliliği de bir başka araştırma konusudur (39,40,41,42,43). Bir başka farmasötik olan Cu-64/Cu-67 ile yapılan metabolik görüntülemenin radyoterapideki yeriyle ilgili çalışmalar da sürmektedir (56). Bunun yanında hipoksik radyofarmasötik PET ve mpMRG'nin birlikte kullanıldığı çalışmaların artması beklenmektedir.

Hipoksi Belirteçlerinin Radyoterapideki Potansiyeli Açısından Sorular

İdeal bir hipoksi belirtecinin nekrozla hipoksiyi ayırt edebilmesi, farklı merkezlerde üretilebilir ve uygulanabilir olması, uygulama kolaylığı, süre ve maliyet açısından avantaj sağlaması beklenir. Ne yazık ki günümüzde hiçbir belirteç tüm kriterleri karşılamamaktadır (57).

Radyoterapide amaç tümörün tamamında hücre ölümüne neden olmak değil, öncelikle çoğalma potansiyeline sahip tüm klonojenik hücrelerin öldürülmesidir. Hipoksik fragmanda bulunmayan ve doz eskalasyonu gerektiren klonojenik hücreler tümörün normoksik alanların da yer alabilir. Bu nedenle görüntüleme yöntemlerinde gelişmeler radyoterapi açısından da önemlidir (58).

Hipoksik bölgelerin hacim olarak büyüklüğü de tedavi modifikasyonunda rol alabilir. Küçük hacimli hipoksik alanlar daha az sayıda klonojenik hücre içerebilir ve doz eskalasyonuna daha az ihtiyaç gösterebilir.

Kişiselleştirilmiş doz boyamada bu özelliğin dikkate alınması henüz belirsizliğini korumaktadır (59).

Radyoterapi sürecinde ardışık görüntüleme, hipoksi seviyelerindeki değişiklikleri izlemeye yardımcı olabilir adaptif tedavi planlamaya olanak tanıyarak optimal terapötik sonuçlar adına katkı sağlayabilir. Ancak adaptif tedaviler için hipoksik belirteçlerle görüntüleme henüz inceleme aşamasındadır (60).

Sonuç

Hipoksi görüntüleme belirteçleri, radyasyon onkolojisindeki gelişmelere tedavi etkinliği, bireyselleştirilmiş tedavi ve prognoz belirleme açısından değer katma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte çalışmalardan elde edilen kanıtlar hipoksi hedefli doz eskalasyonu başta olmak üzere rutin klinik uygulamalara geçmek için henüz erkendir. Gelişmeler ışığında hipoksi görüntüleme yöntemlerinin radyoterapi tedavi planlama sürecine entegre edilmesi birkaç potansiyel fayda sağlayabilir. Hipoksi hedefli kişiselleştirilmiş radyoterapinin diğer tedavilerle kombinasyonun klinik uygulamasında mevcut sınırlamaları ve belirsizlikleri ele almak için de ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Konu güncel ve gelişmeye açıktır.

Kaynaklar

1. Larionova I, Rakina M, Ivanyuk E, Trushchuk Y, Chernyshova A, Denisov E. Radiotherapy resistance: identifying universal biomarkers for various human cancers. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022;148:1015-1031.
2. Overgaard J. Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *J Clin Oncol* 2007;25:4066-4074.
3. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, Bastholt L, Berthelsen A, Specht L, Lindeløv B, Jørgensen K. A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85. *Radiother Oncol* 1998;46:135-146.
4. Song YP, Mistry H, Irlam J, Valentine H, Yang L, Lane B, West C, Choudhury A, Hoskin PJ. Long-Term Outcomes of Radical Radiation Therapy with Hypoxia Modification with Biomarker Discovery for Stratification: 10-Year Update of the BCON (Bladder Carbogen Nicotinamide) Phase 3 Randomized Trial (ISRCTN45938399). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110:1407-1415.
5. Stępień K, Ostrowski RP, Matyja E. Hyperbaric oxygen as an adjunctive therapy in treatment of malignancies, including brain tumours. *Med Oncol* 2016;33:101.
6. Li Y, Jiang Y, Qiu B, Sun H, Wang J. Current radiotherapy for recurrent head and neck cancer in the modern era: a state-of-the-art review. *J Transl Med* 2022;20:566.

7. Atwell D, Elks J, Cahill K, et al. A Review of Modern Radiation Therapy Dose Escalation in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020;32:330-341.
8. Krause M, Alsner J, Linge A, Bütof R, Löck S, Bristow R. Specific requirements for translation of biological research into clinical radiation oncology. *Mol Oncol* 2020;14:1569-1576.
9. Grimes DR, Warren DR, Warren S. Hypoxia imaging and radiotherapy: bridging the resolution gap. *Br J Radiol* 2017;90:20160939.
10. Harrison DK, Vaupel P. Heterogeneity in tissue oxygenation: from physiological variability in normal tissues to pathophysiological chaos in malignant tumours. *Adv Exp Med Biol* 2014;812:25-31.
11. Horsman MR, Overgaard J. The impact of hypoxia and its modification of the outcome of radiotherapy. *J Radiat Res* 2016;57(Suppl 1):i90-i98.
12. Gallez B. The Role of Imaging Biomarkers to Guide Pharmacological Interventions Targeting Tumor Hypoxia. *Front Pharmacol* 2022;13:853568.
13. Vaupel P, Harrison L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. *Oncologist* 2004;9(Suppl 5):4-9.
14. Belozero VE, Van Meir EG. Hypoxia inducible factor-1: a novel target for cancer therapy. *Anticancer Drugs* 2005;16:901-909.
15. Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey S, Scott OC. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 1953;26:638-648.
16. Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer* 1955;9:539-549.
17. Kumar A, Becker D, Adhikary A, Sevilla MD. Reaction of Electrons with DNA: Radiation Damage to Radiosensitization. *Int J Mol Sci* 2019;20:3998.
18. Joiner M, Avd Kogel. *Basic Clinical Radiobiology*. London: Hodder Arnold, 2009.
19. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the Radiologist*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
20. Vaupel P. *Tumor hypoxia: pathophysiology, clinical significance and therapeutic perspectives; with 19 tables*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1999.
21. Nordmark M, Bentzen SM, Overgaard J. Measurement of human tumour oxygenation status by a polarographic needle electrode. An analysis of inter- and intratumour heterogeneity. *Acta Oncol* 1994;33:383-389.
22. Le QT, Courter D. Clinical biomarkers for hypoxia targeting. *Cancer Metastasis Rev* 2008;27:351-362.
23. Khoo A, Liu LY, Sadun TY, et al. Prostate cancer multiparametric magnetic resonance imaging visibility is a tumor-intrinsic phenomena. *J Hematol Oncol* 2022;15:48.
24. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, et al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021;39:787-796.
25. Even AJ, van der Stoep J, Zegers CM, Reymen B, Troost EG, Lambin P, van Elmpt W. PET-based dose painting in non-small cell lung cancer: Comparing uniform dose escalation with boosting hypoxic and metabolically active sub-volumes. *Radiother Oncol* 2015;116:281-286.
26. Lopci E, Grassi I, Chiti A, et al. PET radiopharmaceuticals for imaging of tumor hypoxia: a review of the evidence. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014;4:365-384.
27. Fleming IN, Manavaki R, Blower PJ, et al. Imaging tumour hypoxia with positron emission tomography. *Br J Cancer* 2015;112:238-250.
28. Halmos GB, Bruine de Bruin L, Langendijk JA, van der Laan BF, Pruim J, Steenbakkers RJ. Head and neck tumor hypoxia imaging by 18F-fluoroazomycin-arabinoside (18F-FAZA)-PET: a review. *Clin Nucl Med* 2014;39:44-48.
29. Mapelli P, Callea M, Fallanca F, et al. 18F-FAZA PET/CT in pretreatment assessment of hypoxic status in high-grade glioma: correlation with hypoxia immunohistochemical biomarkers. *Nucl Med Commun* 2021;42:763-771.
30. Rajendran JG, Schwartz DL, O'Sullivan J, et al. Tumor hypoxia imaging with [F-18] fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:5435-5441.
31. Lee ST, Scott AM. Hypoxia positron emission tomography imaging with 18f-fluoromisonidazole. *Semin Nucl Med* 2007;37:451-461.
32. Roels S, Slagmolen P, Nuyts J, et al. Biological image-guided radiotherapy in rectal cancer: is there a role for FMISO or FLT, next to FDG? *Acta Oncol* 2008;47:1237-1248.
33. Francolini G, Morelli I, Carnevale MG, et al. Integration between Novel Imaging Technologies and Modern Radiotherapy Techniques: How the Eye Drove the Chisel. *Cancers (Basel)* 2022;14:5277.
34. Horsman MR, Mortensen LS, Petersen JB, Busk M, Overgaard J. Imaging hypoxia to improve radiotherapy outcome. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:674-687.
35. Bentzen SM, Gregoire V. Molecular imaging-based dose painting: a novel paradigm for radiation therapy prescription. *Semin Radiat Oncol* 2011;21:101-110.
36. Overgaard J. Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck--a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2011;100:22-32.
37. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:145-153.
38. Mapelli P, Picchio M. 18F-FAZA PET imaging in tumor hypoxia: A focus on high-grade glioma. *Int J Biol Markers* 2020;35(Suppl 1):42-46.

39. Lee NY, Sherman EJ, Schöder H et al. The 30 ROC trial: Precision Intra-Treatment Imaging Guiding Major Radiation Reduction in Human Papillomavirus Related Oropharyngeal Cancer. Wolter Kluwer Health, 2021.
40. Boeke S, Thorwarth D, Mönnich D, et al. Geometric analysis of loco-regional recurrences in relation to pre-treatment hypoxia in patients with head and neck cancer. *Acta Oncol* 2017;56:1571-1576.
41. Flynn RT, Bowen SR, Bentzen SM, Rockwell Mackie T, Jeraj R. Intensity-modulated x-ray (IMXT) versus proton (IMPT) therapy for therapeutic hypoxia-based dose painting. *Phys Med Biol* 2008;53:4153-4167.
42. Malinen E, Søvik Å. Dose or 'LET' painting--What is optimal in particle therapy of hypoxic tumors? *Acta Oncol* 2015;54:1614-1622.
43. Bassler N, Jäkel O, Søndergaard CS, Petersen JB. Dose- and LET-painting with particle therapy. *Acta Oncol* 2010;49:1170-1176.
44. van Diessen J, De Ruyscher D, Sonke JJ, et al. The acute and late toxicity results of a randomized phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer (PET-boost trial). *Radiother Oncol* 2019;131:166-173.
45. van Elmpt W, De Ruyscher D, van der Salm A, et al. The PET-boost randomised phase II dose-escalation trial in non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2012;104:67-71.
46. Thorwarth D, Alber M. Implementation of hypoxia imaging into treatment planning and delivery. *Radiother Oncol* 2010;97:172-175.
47. Vera P, Thureau S, Chaumet-Riffaud P, et al. Phase II Study of a Radiotherapy Total Dose Increase in Hypoxic Lesions Identified by 18F-Misonidazole PET/CT in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma (RTEP5 Study). *J Nucl Med* 2017;58:1045-1053.
48. Welz S, Paulsen F, Pfannenbergl 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.
49. Choi W, Lee SW, Park SH, et al. Planning study for available dose of hypoxic tumor volume using fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission tomography for treatment of the head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2010;97:176-182.
50. Hendrickson K, Phillips M, Smith W, Peterson L, Krohn K, Rajendran J. Hypoxia imaging with [F-18] FMISO-PET in head and neck cancer: potential for guiding intensity modulated radiation therapy in overcoming hypoxia-induced treatment resistance. *Radiother Oncol* 2011;101:369-375.
51. Elamir AM, Stanescu T, Shessel A, et al. Simulated dose painting of hypoxic sub-volumes in pancreatic cancer stereotactic body radiotherapy. *Phys Med Biol* 2021;66.
52. Chen AM. De-escalated radiation for human papillomavirus virus-related oropharyngeal cancer: evolving paradigms and future strategies. *Front Oncol* 2023;13:1175578.
53. Lee N, Schoder H, Beattie B, et al. Strategy of Using Intratreatment Hypoxia Imaging to Selectively and Safely Guide Radiation Dose De-escalation Concurrent With Chemotherapy for Locoregionally Advanced Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:9-17.
54. Riaz N, Sherman E, Pei X, et al. Precision Radiotherapy: Reduction in Radiation for Oropharyngeal Cancer in the 30 ROC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:742-751.
55. Rischin D, Hicks RJ, Fisher R, et al. Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *J Clin Oncol* 2006;24:2098-2104.
56. Krasnovskaya OO, Abramchuck D, Erofeev A, et al. Recent Advances in 64Cu/67Cu-Based Radiopharmaceuticals. *Int J Mol Sci* 2023;24:9154.
57. Brender JR, Saida Y, Devasahayam N, Krishna MC, Kishimoto S. Hypoxia Imaging As a Guide for Hypoxia-Modulated and Hypoxia-Activated Therapy. *Antioxid Redox Signal* 2022;36:144-159.
58. Lee CT, Boss MK, Dewhirst MW. Imaging tumor hypoxia to advance radiation oncology. *Antioxid Redox Signal* 2014;21:313-337.
59. Chvetsov AV, Zeng J, Rajendran JG. Volume dependence in hypoxia-targeted dose escalation. *Med Phys* 2018;45:5325-5331.
60. Dolezel M, Slavik M, Blazek T, et al. FMISO-Based Adaptive Radiotherapy in Head and Neck Cancer. *J Pers Med* 2022;12:1245.



PET/MR ve Radyoterapideki Uygulamaları

PET/MR and Its Applications in Radiotherapy

© Gül Alço

T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Doz boyama ve yoğunluk ayarlı radyoterapi gibi modern radyoterapi uygulamaları iyi çözünürlük ve yüksek yumuşak doku kontrastı sunabilen tanısal görüntüler gerektirmektedir. Aynı görüntüleme seansında pozitron emisyon tomografisi (PET) ve manyetik rezonans (MR) kombinasyonu, tümör hedef hacim tanımlamasını iyileştirebilir, aynı zamanda farklı tarama süreleriyle oluşacak hastaya ait tümör ve organ hareketlerini azaltabilir. Hibrit PET/MR görüntüleme; radyoterapi planlaması, adaptif radyoterapi uygulamaları ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde artan bir ilgi görmektedir. Hibrit PET/MR görüntüleme cihazlarının yüksek maliyetleri ve göreceli olarak düşük bulunabilirliği nedeniyle günümüzde ancak akademik tek merkez ve küçük örneklem sayılı çalışmaları mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Hibrit PET/MR görüntüleme, radyoterapi, MR planlama, tümör yanıtı, tümör heterojenliği, konturlama, multi-parametrik görüntüleme

Abstract

Modern radiotherapy applications such as dose staining and intensity-modulated radiotherapy require diagnostic images that can offer good resolution and high soft tissue contrast. The combination of positron emission tomography (PET) and magnetic resonance (MR) in the same imaging session can improve tumor target volume identification, as well as reduce tumor and organ movements of the patient with different scanning times. Hybrid PET/MR imaging is gaining increasing attention in radiotherapy planning, adaptive radiotherapy applications and treatment response evaluation. Single-center studies limited to academic centers and based on small sample sizes are due to the relatively low availability of hybrid PET/MR imaging devices due to their high costs.

Keywords: Hybrid PET/MR imaging, radiotherapy, MRI-based treatment planning, tumor response, tumor heterogeneity, contouring, multi-parametric imaging

Giriş

Hibrit pozitron emisyon tomografi/manyetik rezonans (PET/MR) cihazları, PET ve MR görüntülemenin tek bir makine içerisinde birleştirildiği görüntüleme sistemleridir. Manyetik alan üreten dev bir mıknatıs gibi çalışan MR cihazı, bilgisayarlı tomografi (BT) teknolojisi gibi iyonize olabilen radyasyon içermez, yumuşak dokuyu görüntüleme yeteneği daha yüksektir ve birçok planda görüntü alabilme üstünlüklerine sahiptir. Bu üstünlüklere PET üzerinden gelen metabolik bilginin eklenmesi ile PET/MR görüntülemenin özellikle onkoloji hastalarında tanı koyma, evreleme, tedavi yanıtı değerlendirme ve hasta takibinde ön plana çıkmasını sağlamıştır.

PET/MR, beyin, baş-boyun, akciğer, abdomen, pelvis, çocukluk çağı kanserleri, yumuşak doku tümörleri ve lenfoma olgularının evrelendirilmesinde; tedaviye yanıtın belirlenmesinde ve radyasyon tedavisinin planlanmasında kullanılmaktadır (1). PET/MR'in efektif dozunun PET/BT'nin beşte biri kadar olması nedeniyle ek tetkik ve takip gerektiren pediatrik hasta grubunda ve genç erişkinlerde kullanımı daha yaygındır (2). PET/MR görüntüleme kanser tanısı konmuş hastalarda eşlik eden diğer hastalıkları tanılamada da üstünlük sağlayabilir (örneğin; multipl skleroz ve anevrizmalar dahil beyin ve omurilik yaralanmaları, miyokard infarktüsü, perikardit, kalp odacıklarındaki tümörler gibi kardiyak olaylar;

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Gül Alço, T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: gualco@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3592-9923



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

kırıklar, kemik tümörleri ve kırıkta yırtıkları gibi kemik ve eklem hastalıkları).

Son yıllarda, PET/MR teknolojisinin adaptif radyoterapi (RT) planlamasında kullanımı ve biyolojik hedef volüm tanımlama konularında artan bir ilgi vardır. Bu derlemede, hibrit PET/MR'ın RT planlamasına eklenmesindeki teknik zorluklar özetlenecek ve daha etkili kanser tedavisi için sunacağı olanaklar sistemler üzerinden tartışılacaktır.

PET/MR Görüntülemenin Radyoterapi Cihazıyla Birleştirilmesindeki Teknik Zorluklar

PET/MR verilerinin RT planlama süreçlerine uygun şekilde dahil edilebilmesi için aşılması gereken bir dizi teknik zorluk vardır, bunlardan ilki hasta konumlandırmasıdır. RT uygulaması için hastaların tüm tedavi boyunca tekrarlanabilir bir şekilde konumlandırılması gerekir. Bu nedenle vakumlu şilteler ve termoplastik maske sistemleri gibi immobilizasyon cihazları rutin olarak kullanılmaktadır. PET/MR görüntülemenin RT planlama iş akışına entegre edilmesinin karmaşıklığı, doğru radyasyon dozu hesaplaması elde etmek için BT'nin gerekli olması gerçeğiyle de ilgilidir. MR görüntülemeyen sentetik bir BT oluşturmak için çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiş ve doğrulanmıştır (özellikle pelvis ve beyinde zayıflamayı hesaplamak için "attenüasyon düzeltmeli" MR/BT [MRCAT]) (1,3).

Tümör tanımlamasını iyileştirmek için BT'ye ek görüntüleme yöntemleri (örneğin; PET/BT ve/veya MR) kullanılır. Her görüntüleme yöntemi, kurulum varyasyonlarını sınırlamak ve tedavi pozisyonunda çekim gerçekleştirmek için özel cihazlara ihtiyaç duyar. Aynı PET/BT ve MR görüntüleme ile karşılaştırıldığında, hibrit PET/MR görüntüleme, bir tedavi simülasyonu için gereken RT adımlarının sayısını azaltacaktır. Paulus ve ark. (4), prototip düz RT tablasının hibrit PET/MR görüntülemesine, kranyal görüntüleme için radyofrekans bobin tutucularına ve radyofrekans gövde köprülerine entegrasyonunu test ettiler. Bu özel RT ekipmanının klinik iş akışında uygulanması teknik olarak mümkündür. Görüntülerin "sinyal-gürültü" oranı, tanısal MR görüntülemeye kıyasla yaklaşık %20-30 oranında azalmış olsa da, görüntü kalitesi genel olarak iyi kabul edilmiştir. Test edilen tüm cihazlar PET uyumlu ve görünür artefaktlar üretmedi veya görüntü kalitesini değiştirmedi. RT cihazları tatmin edici bir yeniden konumlandırma doğruluğu göstermiştir.

Brynnfsson ve ark. (5) RT planlaması için görüntü alınan hastalara uyarlanmış hibrit PET/MR görüntüleme tarayıcısı üzerinde test edilen bir başka prototipi, düz

tablanın, bobin tutucunun ve esnek bobinin zayıflaması için düzeltme yapılırken PET görüntüleme aktivite miktarlama hatalarının %5 içinde olduğunu gösterdi. MR görüntülerinin "sinyal-gürültü" oranı, özel RT bileşenleri ile %66'dan %74'e düşürüldü. Ahangari ve ark. (6) ise, serviks kanseri olan hastalar için yalnızca PET/MR görüntüleme amaçlı RT planlama iş akışının fizibilitesini araştırdılar. Özel bir RT kurulumu (bobin tutucu ve bacak fiksasyonu) kullanıldı. Bu sistem hastalar için lojistik üstünlük, ekstra doza maruz bırakmama ve hazırlık süresi de dahil olmak üzere 45 dakikadan daha kısa bir tarama avantajları getirdi. Sentetik BT görüntüleri, belirli bir MR görüntüleme dizisinden 5 saniyeden kısa sürede üretildi. Sentetik BT (MRCAT) bazlı doz planlamasının dozimetrik analizi, PTV içinde ortalama 0,17 Gy mutlak 0,12 Gy hata gösterdi.

Bununla birlikte, olası veya anatomik değişikliklerin varlığında RT konumunda görüntüleme yapılmazsa RT planlama BT ile fonksiyonel görüntüleme bilgilerini voksel bazında kaynaştırmak için adanmış deforme olabilen görüntü kaydı [deformable image registration (DIR)] yöntemleri gereklidir (7,8).

Baş-Boyun Tümörleri

Modern RT'de reçete edilen radyasyon dozunu, tümör kontrolü ile doku toksisitesi arasında dengelemek için doz boyama tekniği geliştirilmiştir. Florodeoksiglukoz (FDG) PET/BT ile fonksiyonel görüntülemenin RT planlama sürecine dahil edilmesi, tedavilerimizin önemli bir kısmında büyük değişikliklere yol açmış, hedef hacimlerin tanımlanmasında görüntüleme ve radyasyon onkolojisi bölümleri arasında disiplinler arası bir yaklaşım uzun zamandır kullanılmaktadır (9). Hipoksi RT direncine yol açan anahtar bir mekanizmadır ve hipoksi haritalama tekniği RT planlama sistemleriyle birleştirilmeye çalışılmaktadır. Doz boyama ile tümörün RT'ye dirençli olan hipoksik alanlarında dozu yükselterek kişiselleştirilmiş RT uygulaması yapılabilir (1,10,11,12,13,14).

Tümör hipoksisi üç şekilde olabilir:

- a. Yetersiz tümör kan akışından kaynaklanan akut veya perfüzyonla ilişkili hipoksi.
- b. Tümör genişlemesinin bir sonucu olarak artan oksijen difüzyon mesafesinin neden olduğu kronik veya difüzyona bağlı hipoksi.
- c. Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalmasından kaynaklanan anemik hipoksi.

Baş-boyun kanseri üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda, F-18 MISO-PET ile gösterilen hipoksili tümör bölgelerine

uygulanan dozun artırılması ele alınmıştır. Thorwarth ve ark. (14), dinamik F-18-MISO-PET taramasından hesaplanan doz artış haritasına göre sayılarla doz boyama yoluyla tümör kontrolünü artırmanın mümkün olduğunu gösterdiler. Ancak daha sonraki çalışmalar F-18 MISO-PET'in tekrarlanabilirliğini sorgulamıştır (1).

Cu-64 ATSM, F-18 MISO veya F-18 FAZA gibi işaretleyicileri kullanan PET bazlı teknikler, $pO_2 < 10$ mmHg olduğunda hücre içi makromoleküllere bağlanarak hipoksiyi görüntüleyebilir. F-18 MISO birikimi akışa daha az bağımlıdır ve yerel oksijen gerilimi birikiminin ana belirleyicisidir, perfüzyon, difüzyon ve anemik hipoksinin görüntülenmesine olanak sağlar. Buna karşılık BOLD-MR'ın (blood oxygen level dependent=kan oksijen düzeyi bağımlı) perfüzyonla ilişkili hipoksiye karşı en duyarlı olduğu ve bu nedenle vaskülerite ve perfüzyonu değerlendirmek için sıklıkla DCE-MR (dynamic contrast enhanced=dinamik kontrastlı) ile korele olduğu düşünülmektedir. Hibrit PET/MR ile doku hipoksisini PET hipoksi izleyicisi ile tanımlamak mümkün olacak tümör hipoksisinin en baskın nedeni olarak perfüzyon ve difüzyonu ayırt etmek için BOLD ve/veya DCE-MR ile birlikte kullanılabilir. Bu yine prognozla ilişkilendirilebilir ve tedavi planlamasını etkileyebilir; tümör bölgesinde zayıf perfüzyon, reoksijenasyonu ve dolayısıyla RT'nin etkisini engelleyecektir. Hipoksinin hibrit PET/MR görüntülenmesi, hipoksi görüntülenmenin ciddi dezavantajlarından birinin, yani iki zaman noktası arasında PET hipoksi izleyicisinin tümör içi dağılımının tek orta derecede tekrarlanabilirliğinin giderilmesine de yardımcı olabilir. Alternatif olarak, eşzamanlı FDG veya FLT-PET ve BOLD veya DCE-MR, hipoksi, metabolizma, proliferasyon ve RT direnci arasındaki ilişki hakkında yeni bilgilerle moleküler görüntülemeye dayalı doz boyamanın yolunu açabilir (1,10,11,12,13,14).

Tek merkezli, kemoradyoterapi sonrası nüks etmiş 74 skuamöz hücreli baş-boyun kanserli hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada F-18 FDG-PET/difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile birleştirilmiş MR yüksek duyarlılık (%97,4) ve özgüllük (%91,7) göstermiştir (15). Nazofarenks kanserli hastaları inceleyen bir başka çalışma ise özellikle retrofarengeal lenfadenopatinin nazofarengeal primerin retrofarengeal uzantısından ayırt edilmesi açısından PET/MR görüntülenmenin T ve N evrelemesini iyileştirebileceğini göstermiştir (T3 N1 e karşı T4) (16). Terzidis ve ark. (17) skuamöz hücreli baş boyun kanserli 13 olguda görüntüleme ve patolojiden tanımlanan hacimler arasındaki uyumsuzluğu ve potansiyel klinik etkiyi değerlendirmek amacıyla BT ile entegre PET/MR görüntülemeyi preoperatif

olarak kullanmışlardır. Görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemelerle bile, MR ile ölçülen görünen tümör hacminin (GTV) %28'lik bir uyumsuzlukla patolojik olarak ölçülen GTV'den önemli ölçüde daha büyük olduğu bulunmuş, MR'daki GTV etrafına 5 mm'lik tedavi marjı eklenerek, çoğu durumda tüm patolojik hacimlerin dahil edilmesi sağlanabilmiştir (17). Cao ve ark.'da (18) nazofarengeal karsinomlu 331 hastadan oluşan bir kohortu geriye dönük olarak analiz etmişler ve F-18 FDG PET/MR görüntüleme ile primer tümör uzantısının saptanması, klinik hedef hacim risk tanımlamasını iyileştirmiştir.

Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Santral sinir sistemi tümörlerinde MR ile görüntüleme altın standart olduğu için PET ile metabolik detayı da kombine etmek üstünlük yaratacaktır (12). Beyinde fizyolojik yüksek glikoz metabolizması olması nedeniyle F-18 FDG kullanılması yarar sağlamaz, buna karşılık, beyin tümörleri, sağlıklı beyin dokusuna kıyasla önemli ölçüde artmış bir protein sentezi gösterdiği için F-18 FET (O- (2-[F-18] floroetil) -L-tirozin) veya [C-11] MET ([C-11] metil-L-metiyonin) gibi aminoasit izleyicileri nöroonkolojik hastalıkları görüntülemek için daha uygundur. Bu nedenle, bunlar bu amaç için giderek daha fazla kullanılırken, menenjiyomların somatostatin reseptör ekspresyonu (SSTR), şelatörlerle birleştirilmiş [Ga-68] Galyum etiketli SSTR ligandlarının, örneğin metabolik görüntülemeleri için [Ga-68] DOTATOC/DOTATATIN izleyicilerinin kullanılması savunulur (12). Tek başına MR ile karşılaştırıldığında tümör agresifliği ve tümör derecesi hakkında F-18 FET PET'in önemli ek bilgi sağladığını gösterilmiştir. F-18 FET PET tarafından en agresif tümör alanlarının tanımlanması sayesinde histopatolojik doku örneklemesinin ve cerrahi planlamanın doğruluğu için önemli faktörlerdir (19). Song ve ark. (20) gliomalarda F-18 FET PET/MR kullanımının, histopatolojik analizde doğrulanan kontrastlı MR'dan daha büyük tümör boyutu belirlediğini göstermiştir. RT ve/veya kemoterapiden sonraki erken aşamalarda rekürrens ile psödoprogresyon arasında ayırım yapmak ve tedavi yanıtlarını tahmin etmek açısından da F-18 FET/[C-11] MET PET görüntülenmenin tek başına kontrastlı MR'a göre daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Lohmann ve ark. (21) glioma hastalarının prognozu için önemli bir prognostik parametre olan izositrat dehidrojenaz (IDH) mutasyon durumunu invazif olmayan bir şekilde belirlemek için F-18 FET PET radyomiğini kullanmışlardır. Kullanılan görüntüleme platformunun değerli radyomik çıktı için gerekli parametrelerden biri olduğu düşünüldüğünde, çok parametrelili entegre PET/

MR verileri makul görünmektedir (21). Haubold ve ark. (22) 4 olguluk radyomik çalışmalarında F-18 FET PET-MR ve MR parmak izi kullanarak düşük dereceli ve yüksek dereceli gliomaların farklılaşması ve ATRX, IDH1 ve 1p19q'nun mutasyonel durumunun tahmin edilmesi için yüksek kaliteli görüntüleme tabanlı tümör kod çözme ve fenotipleme sağlamışlardır. Bu ilk sonuçlar, F-18 FET PET/MR'ın yüksek dereceli gliomaların farklılaşması ve ATRX, IDH1 ve 1p19q'nun mutasyonel durumunun tahmin edilmesi için invaziv doku karakterizasyonuna alternatif olarak hizmet edebileceğini göstermiştir (22).

Akciğer Kanseri

PET/BT ile karşılaştırıldığında metastazlar ve ikincil tümörleri tanılamadaki yetersizliği PET/MR'nin açık bir dezavantajıdır. Rutin uygulamada PET/MR görüntülemeyle akciğer BT incelemesi de eklenir. Sonuç olarak, tamamlayıcı akciğer BT kapsamlı değerlendirme için her zaman gerekli şarttır.

Meme Kanseri

Günümüzde primer meme kanseri hastalarının evrelemesi klinik muayene, mamografi, meme ve aksiller ultrasonografi, kemik sintigrafisi ve torakoabdominal BT'den oluşmaktadır (23). Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği 2018 ve 2020 kılavuzlarında, omurilik basısı olasılığını düşündüren nörolojik semptom ve bulguları olan hastalarda tercih edilen yöntem olarak MR eklenmiştir (24,25). Meme kanserinde hibrit görüntülemenin rolü tam olarak belirlenmemiştir ve onkolojideki klinik uygulama kılavuzları, varsa BT taramalarına ve kemik sintigrafisine alternatif olarak PET/BT'yi dikkate almaktadır. En sık kullanılan izleyici, F-18 FDG'dir; bununla birlikte, hipoksiyi ve östrojen reseptörleri (ER) ve HER2 gibi ilaç hedeflerini görüntüleyen izleyiciler geliştirilme aşamasındadır ve PET/MR'ın faydasını artırabilir (12). İnvaziv lobüler karsinom çoğunlukla ER +'dır, FES-PET işaretleyicilerin bu meme kanseri alt tipi hakkında önemli bilgiler sağlayacağına inanılmaktadır. Hibrit PET/MR, tek başına standart meme MR'a göre potansiyel bir avantaj olarak meme içindeki hastalık derecesi ve PET'in aksiller ve internal mammaryan nodal metastazları için tamamlayıcı hassasiyetleri olabilir. Ayrıca, indeks lezyonundan türetilen multiparametrik MR katmanları ve PET ölçümleri, neoadjuvan tedaviye yanıtın belirleyicileri olarak araştırılmaktadır. Bu veriler radyomiği ve ayrıca kişiselleştirilmiş tedaviyi ilerletebilir. Meme kanseri hastalarının tüm vücut görüntülemelerinde, tek merkezli çalışmalarla sağkalım yararı gösterilmemesine rağmen, PET/MR radyasyon dozunun yaklaşık yarısında PET'ten daha fazla metastaz tespit edildiğini göstermiştir.

Şimdilik, meme kanseri hastalarında tüm vücut PET/MR, seri sürveyans muayenelerinden geçebilecek genç hastalar için en uygun olabilir (26). Mevcut kanıtlara dayanarak PET/MR, şüphelenilmeyen ekstra aksiller nodal metastazlar ve özellikle hepatik ve kemik metastazların tespitinde PET-BT'den daha üstün olabilir (27,28). Konvansiyonel görüntüleme prosedürlerine veya PET/BT'ye kıyasla hibrit PET/MR'ın tanısal doğruluk ve maliyet etkinliğine üstünlüğünü göstermek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Prostat Kanseri

Multiparametrik MR (mpMR) tipik olarak T2 ağırlıklı görüntüler, T1 ağırlıklı görüntüler, difüzyon ağırlıklı görüntüler ve dinamik kontrastlı görüntüleme (DCE) olmak üzere dört MR dizisinden oluşur (29). Prostat kanserinde öncelikle kullanılan izleyiciler, ligandları hedef alan prostata özgü membran antijenidir (PSMA) (30). Birlikte kullanıldığında, PSMA PET/MR ve mpMR kombinasyonu umut verici görünmektedir (12). Prospektif bir çalışma primer prostat kanserinin tespitinde [Ga-68] PSMA-11 PET/MR'ın tanısal kalitesini artırmıştır. İlginç bir şekilde, [Ga-68] PSMA-11 PET/MR, tek başına MR ile karşılaştırıldığında daha yüksek duyarlılığa (%97'ye karşı %83) ve daha yüksek negatif prediktif değere (%91'e karşı %72) sahiptir. Kayıtlı hastaların %19'unun bir kısmında MR bulgusu yoktu, ancak PSMA pozitifliği, bu da PET görüntülemenin potansiyel avantajını vurgulamaktadır (31). PSMA PET kullanan ilk klinik çalışmalar, prostat kanserinde PET bazlı fokal doz artışı için bir ön koşul olacak olan intraprostatik tümör odaklarının tanımlanması için çok umut verici sonuçlar göstermekte; az hasta sayılı pekçok çalışma PET/MR'ın tanısal, radyomik ve teranostik konularla ilgili kapsamlı endikasyonları olan prostat kanseri için değerli bir görüntüleme aracı olduğunu vurgulamıştır (12).

Jinekolojik Tümörler

Jinekolojik kanserlerde MR görüntülemenin önemli bir tanısal rolü vardır ve F-18 FDG PET, hedef hacim tanımında giderek daha fazla kullanılmaktadır (9). Zhang ve ark. (32), hibrit F-18 FDG PET/MR görüntüleme uygulanan serviks kanserli bir olgularında GTV'yi, altın standart MR ile ve ayrıca PET ile tanımlayarak karşılaştırdılar. %30 maksimum standartlaştırılmış alınımlı değeri eşikle tanımlanan PET-GTV'ler MR-GTV'lerden farklı değildi; aksine, diğer eşikler ve görsel yöntemler hedef hacmi tanımlamak için yetersiz görünüyordu (32). Diğer yandan Scharl ve ark. (33) serviks kanserli olgularda F-18 FDG PET bulgularının esas olarak lenf nodu evrelemesini etkileyerek olguların yaklaşık

%70'inde hedef hacmin değişikliğine ve PET pozitif lenf düğümleri üzerindeki entegre eşzamanlı doz reçetesinde artış değişikliğine yol açtığını bildirmişlerdir.

Gastrointestinal Tümörler

Stereotaktik RT yapılacak karaciğer metastazlarında hibrit F-18 FDG PET/MR görüntüleme ile GTV tanımlamasının uygulanabilirliği test edildiğinde, PET/MR, yalnız PET veya yalnız MR görüntüleme tekniği kullanılarak hedef hacimlerin şekillendirilmesinde gözlemciler arası önemli bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, PET/MR-GTV ve PET-GTV, MR-GTV'den daha büyük ve PET/MR-GTV, MR-GTV'den önemli ölçüde farklıydı, çünkü muhtemelen PET bileşeni mikroskobik tümör uzantısını morfolojik sınırların ötesinde kolayca tespit edebildiğinden, hibrit PET/MR görüntüleme teknolojisi dikkate alınmaya değer bulunmuştur (34). Yeni tanı almış 22 unrezektabl kolanjiokarsinomlu olgunun retrospektif analizinde tek başına BT veya MR'a kıyasla F-18 FDG PET/MR bazlı hedef tanımlaması ile daha büyük GTV bulunmuş ve daha fazla sayıda pozitif lenf nodu tespit edilmiştir, coğrafi kayıp riski azalarak RT planlaması potansiyel olarak iyileşmiştir (35).

PET/MR tedavi yanıtını öngörebilen invaziv olmayan yöntemdir; hem morfolojik hem de fonksiyonel imgelemleri inceler. Bu konu, rektum kanserinde, tam yanıt verenleri tanımlayabilecek yöntemler gerektiren bekle ve gör stratejisinin ortaya çıkmasıyla daha çok araştırılmıştır. Bir İtalyan çalışmasında neoadjuvan radyokemoterapi sonrası hibrit F-18 FDG PET/MR ile görüntüleme, hastaların eksik patolojik yanıtını tahmin etmek için BT taraması ve pelvik MR görüntüleme ile karşılaştırıldı. ypT ve ypN (ameliyat sonrası patolojik T ve N evresi) evrelemesinin doğruluğu, F-18 FDG PET/MR görüntülemeyle yanaydı. BT ile karşılaştırıldığında, F-18 FDG PET/MR görüntüleme, 5 metastazdan 4'ünü doğru teşhis etti ve hastaların %11'inde F-18 FDG PET/MR görüntüleme tedavi stratejisini değiştirmiştir (36). Bir başka İtalyan çalışması ise rektum kanserinde PET/MR radyomik yönünü inceledi. Rektal kanserli 27 olgunun neoadjuvan tedavisinden sonra gerçekleştirilen F-18 FDG PET/MR görüntüleme doku analizi (yani ADC, PET ve T2 ağırlıklı görüntüler), neoadjuvan radyokemoterapiden sonra rektal kanserli hastalarda tam patolojik yanıtı tanımlamak için değerli bir araç gibi görünmektedir (eğri değerinin altındaki alan 0,863) (37).

Yumuşak Doku Tümörleri

Sarkomların primerine yönelik incelemelerde MR görüntüleme tercih edilirken pulmoner ve visseral

metastazları tanılamada PET/BT kullanılmaktadır. Oldukça nadir görülen yumuşak doku tümörlerini araştıran PET/MR çalışmaları oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte, sınırlı hasta kohortlarıyla yapılan ilk çalışmalar, farklı yerleşik görüntüleme yöntemlerine göre bazı faydalar gösterebilir. Örneğin; F-18 FDG-PET/MR, sarkomların lokal evrelemesinin (lenf nodu metastazı, bitişik yapılar, sinirler ve kan damarları infiltrasyonu) doğru bir şekilde belirlenmesine yardımcı olabilir (12). Ayrıca lipom, fibrom, rabdomyom gibi selim kitlelerin malign kitlelerden ayrımı PET ile kolaylaşır. Rabdomyosarkomlar, osteosarkomlar ve Ewing sarkomları için pediatrik ve genç hasta grubunda izlendiği için bu hastaların tanı ve takip taramalarında PET/MR kullanımı ikincil kanserlerden korumak için tercih edilebilir (2). Son zamanlarda, [Ga-68] FAPI-46 gibi radyo etiketli fibroblast aktivasyon proteini inhibitörleri tanıtılmış ve sarkom hastalarının PET görüntülemesi için ilk umut verici sonuçları alınmıştır (38).

Sonuç

PET/MR'ın RT'de uygulanması çok yenidir ve uygulanmamıştır. Önce her sistemde donanım problemleri çözülmelidir; PET ve MR bilgilerini kullanacak yeni segmentasyon algoritmalarına gerek vardır. Mevcut PET bilgisi kullanan algoritmalar MR bilgisini de kullanarak daha etkili hale getirilebilir. PET/MR'ın RT'de daha etkili olabileceğini göstermek için medikal fizikçiler, radyologlar, radyasyon onkologları ve Nükleer Tıp doktorlarının beraber çalıştığı çok sayıda ve daha büyük çalışmalar planlanmalıdır. Avrupa Nükleer Tıp Birliği, onkolojide, nörolojide ve kardiolojide PET/MR kullanımı için bir dizi kılavuz yayınlamıştır (39). Kılavuzlar, hasta hazırlığı, görüntü elde etme ve yeniden yapılandırma, veri analizi ve yorumlama ve kalite kontrolü için öneriler sunar.

Sonuç olarak, klinik uygulama ve araştırmalarda PET/MR görüntüleme benzersiz avantajlarına rağmen, maliyet, klinik talep, geri ödeme ve teknik hususlarla ilgili zorlukları mevcuttur. Merkezler, PET/MR benimsemeyi düşünürken özel ihtiyaçlarını değerlendirmelidir. Bu görüntüleme tekniğinin klinik faydasını ve araştırma potansiyelini optimize etmek için gelecekteki gelişmeler ve iş birlikleri esastır (39).

Kaynaklar

1. Zhu T, Das S, Wong TZ. Integration of PET/MR Hybrid Imaging into Radiation Therapy Treatment. Magn Reson Imaging Clin N Am 2017;25:377-430.
2. Hirsch FW, Sattler B, Sorge I, et al. PET/MR in children. Initial

- clinical experience in paediatric oncology using an integrated PET/MR scanner. *Pediatr Radiol* 2013;43:860-875.
3. O'Connor LM, Dowling JA, Choi JH, et al. Validation of an MRI-only planning workflow for definitive pelvic radiotherapy. *Radiat Oncol* 2022;17:55.
 4. Paulus DH, Oehmigen M, Grüneisen J, Umutlu L, Quick HH. Whole-body hybrid imaging concept for the integration of PET/MR into radiation therapy treatment planning. *Phys Med Biol* 2016;61:3504-3520.
 5. Brynolfsson P, Axelsson J, Holmberg A, et al. Technical Note: Adapting a GE SIGNA PET/MR scanner for radiotherapy. *Med Phys* 2018.
 6. Ahangari S, Hansen NL, Olin AB, et al. Toward PET/MRI as one-stop shop for radiotherapy planning in cervical cancer patients. *Acta Oncol* 2021;60:1045-1053.
 7. Leibfarth S, Mönnich D, Welz S, et al. A strategy for multimodal deformable image registration to integrate PET/MR into radiotherapy treatment planning. *Acta Oncol* 2013;52:1353-1359.
 8. Fortunati V, Verhaart RF, Angeloni F, et al. Feasibility of multimodal deformable registration for head and neck tumor treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:85-93.
 9. Iğdem S, Alço G, Ercan T, et al. The application of positron emission tomography/computed tomography in radiation treatment planning: effect on gross target volume definition and treatment management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:173-178.
 10. Deantonio L, Castronovo F, Paone G, Treglia G, Zilli T. Metabolic Imaging for Radiation Therapy Treatment Planning: The Role of Hybrid PET/MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2023;31:637-654.
 11. Decazes P, Hinault P, Veresezan O, Thureau S, Gouel P, Vera P. Trimodality PET/CT/MRI and Radiotherapy: A Mini-Review. *Front Oncol* 2021;10:614008.
 12. Seifert R, Kersting D, Rischpler C, et al. Clinical Use of PET/MR in Oncology: An Update. *Semin Nucl Med* 2022;52:356-364.
 13. Morsing A, Hildebrandt MG, Vilstrup MH, et al. Hybrid PET/MRI in major cancers: a scoping review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2138-2151.
 14. Thorwarth D, Eschmann SM, Paulsen F, Alber M. Hypoxia dose painting by numbers: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:291-300.
 15. Becker M, Varoquaux AD, Combesure C, et al. Local recurrence of squamous cell carcinoma of the head and neck after radio(chemo)therapy: Diagnostic performance of FDG-PET/MRI with diffusion-weighted sequences. *Eur Radiol* 2018;28:651-663.
 16. Chan SC, Yeh CH, Yen TC, et al. Clinical utility of simultaneous whole-body 18F-FDG PET/MRI as a single-step imaging modality in the staging of primary nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1297-1308.
 17. Terzidis E, Friborg J, Vogelius IR, et al. Tumor volume definitions in head and neck squamous cell carcinoma- Comparing PET/MRI and histopathology. *Radiother Oncol* 2023;180:109484.
 18. Cao C, Xu Y, Huang S, et al. Locoregional extension patterns of nasopharyngeal carcinoma detected by FDG PET/MR. *Front Oncol* 2021;11:763114.
 19. Lopez WOC, Cordeiro JG, Albicker U, et al. Correlation of (18) F-fluoroethyl tyrosine positron-emission tomography uptake values and histomorphological findings by stereotactic serial biopsy in newly diagnosed brain tumors using a refined software tool. *Onco Targets Ther* 2015;8:3803-3815.
 20. Song S, Cheng Y, Ma J, et al. Simultaneous FET-PET and contrast-enhanced MRI based on hybrid PET/MR improves delineation of tumor spatial biodistribution in gliomas: a biopsy validation study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:1458-1467.
 21. Lohmann P, Lerche C, Bauer EK, et al. Predicting IDH genotype in gliomas using FET PET radiomics. *Sci Rep* 2018;8:13328.
 22. Haubold J, Demircioglu A, Gratz M, et al. Non-invasive tumor decoding and phenotyping of cerebral gliomas utilizing multiparametric 18F-FET PET-MRI and MR Fingerprinting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:1435-1445.
 23. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30:1194-1220.
 24. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020;31:1623-1649.
 25. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)y. *Ann Oncol* 2018;29:1634-1657.
 26. Pujara AC, Kim E, Axelrod D, Melsaether AN. PET/MRI in Breast Cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49:328-342.
 27. Ming Y, Wu N, Qian T, et al. Progress and future trends in PET/CT and PET/MRI molecular imaging approaches for breast cancer. *Front Oncol* 2020;10:1301.
 28. Çelebi F, Köksal Ü, Pılandı KN, et al. PET-MRI Findings of Two Patients with Breast Carcinoma before Treatment. *J Breast Health*. 2016;12:88-90.
 29. Stabile A, Giganti F, Rosenkrantz AB, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: Current status and future directions. *Nat Rev Urol* 2020;17:41-61.
 30. Eiber M, Herrmann K, Calais J, et al. Prostate cancer molecular imaging standardized evaluation (PROMISE): Proposed miTNM classification for the interpretation of PSMA-ligand PET/CT. *J Nucl Med* 2018;59:469-478.
 31. Emmett L, Buteau J, Papa N, et al. The additive diagnostic value of prostate- specific membrane antigen positron emission tomography computed tomography to multiparametric magnetic resonance imaging triage in the diagnosis of prostate cancer (PRIMARY): A prospective multicentre study. *Eur Urol* 2021;80:682-689.
 32. Zhang S, Xin J, Guo Q, et al. Defining PET tumor volume in

- cervical cancer with hybrid PET/MRI: a comparative study. *Nucl Med Commun* 2014;35:712-719.
33. Scharl S, Weidenbaecher CB, Hugo C, et al. First experiences with PET-MRI/CT in radiotherapy planning for cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2022;306:1821-1828.
34. Zhang YN, Lu X, Lu ZG, Fu LP, Zhao J, Xiang ZL. Evaluation of hybrid PET/MRI for gross tumor volume (GTV) delineation in colorectal cancer liver metastases radiotherapy. *Cancer Manag Res* 2021;13:5383-5389.
35. Delaby G, Ataeinia B, Wo J, Catalano OA, Heidari P. Impact of 18F-FDG PET/MR based tumor delineation in radiotherapy planning for cholangiocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46:3908-3916.
36. Crimi F, Spolverato G, Lacognata C, et al. 18F-FDG PET/MRI for rectal cancer TNM restaging after preoperative chemoradiotherapy: Initial experience. *Dis Colon Rectum* 2020;63:310-318.
37. Capelli G, Campi C, Bao QR, et al. 18F-FDG-PET/ MRI texture analysis in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Nucl Med Commun* 2022;43:815-822.
38. Kessler L, Ferdinandus J, Hirmas N, et al. Ga-68-FAPI as diagnostic tool in sarcoma: Data from the FAPI-PET prospective observational trial. *J Nucl Med* 2020;63:89-95.
39. Prakken NHJ, Besson FL, Borra RJH, et al. PET/MRI in practice: a clinical centre survey endorsed by the European Association of Nuclear Medicine (EANM) and the EANM Forschungs GmbH (EARL). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:2927-2934.

2023 YAZAR DİZİNİ - 2023 AUTHOR INDEX

Ayfer Asiye Akit 16, 25, 42
Ayfer Yurt Kılçar 76
Beste Atasoy 189
Cem Önal 171
Çiğdem İçhedef 58
Dilek Gül 189
Elif Özdemir 116
Elif Tutun 7
Ertuğrul Şentürk 150
Fatma Sert 182
Fazilet Zümrüt Biber Müftüler 25, 84
Gamze Beydağı 109
Gül Alço 195
Güler Yavaş 161
Kaan Akçay 102
Levent Kabasakal 102, 109, 124
Melek Tuğçe Yılmaz 144, 156
Meliha Şen 49

Meltem Ocak 16, 31, 124
Mert Delikaya 140
Nalan Alan Selçuk 102, 109
Onur Erdem Şahin 133
Ozan Cem Güler 171
Perihan Ünak 7, 16
Petek Erpolat 150
Serap Teksöz 1
Serra Kamer 178
Sezin Yüce Sarı 156
Türkan Ertay 65
Türkay Toklu 96
Vildan Kaya 144
Yasemin Parlak 90
Yavuz Anacak 140
Zeliha Pala Kara 49

2023 KONU DİZİNİ - 2023 SUBJECT INDEX

Ac-225 DOTATATE/Ac-225 DOTATATE.....	109	Lutesyum radyofarmasötikleri/Lutetium radiopharmaceuticals.....	42
Ac-225 radyofarmasötikler/Ac-225 radiopharmaceuticals. 16		Lutesyum-177/Lutetium-177.....	42
Ac-225/Ac-225.....	16, 102	Lutesyum/Lutetium.....	42
Adaptif radyoterapi/Adaptive radiotherapy.....	156	Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri (mKDPK)/	
ADR/ADR.....	90	Metastatic castration resistance prostate	
Akciğer kanseri/Lung cancer.....	161	cancer (mCRPC).....	102
Alfa radyonüklid tedaviler/Alpha radionuclide therapies... 96		Mo-99/Mo-99.....	58
Alfa tedavi Ac-225/Alpha therapy Ac-225.....	133	MR planlama/MRI-based treatment planning.....	195
Alfa tedavi/Alpha therapy.....	102	Multi-parametrik görüntüleme/Multi-parametric imaging.....	195
At-211/At-211.....	124, 133	Nöro-onkoloji/Neuro-oncology.....	150
Baş boyun kanseri/Head and neck cancer.....	156	Nöroendokrin tümör/Neuroendocrine tumor.....	109
Biyodağılım/Biodistribution.....	49	Paketleme/Packaging.....	90
Eritrosit/Erythrocyte.....	65	Pb-212/Pb-212.....	124, 133
F-18 FDG PET/BT/F-18 FDG PET/CT.....	161	Peptid reseptör/Peptide receptor.....	109
Ga-68 radyofarmasötiklerin hazırlaması/Preparation of Ga-68		PET/BT/PET/CT.....	140, 144, 156, 178
radiopharmaceuticals.....	31	PET/PET.....	150, 182, 189
Ga-68/Ga-68.....	31	Pozitron yayıcı/Positron emission.....	25
Gasrointestinal sistem/Gastrointestinal system.....	182	Prostat kanseri/Prostate cancer.....	116, 171
Ge-68/Ga-68 jeneratörleri/Ge-68/Ga-68 generators.....	31	PSMA ligand tedavi/PSMA ligand therapy.....	102
Hedef hacim/Target volume.....	144	PSMA tedavisi/PSMA treatment.....	102
Hedefe yönelik alfa radyonüklid tedavi/Targeted alpha		PSMA-PET/PSMA-PET.....	171
therapy.....	16	Radyo korunum/Radiation protection.....	84
Hedefe yönelik alfa tedavisi/Targeted alpha therapy.....	124	Radyoaktif madde transportu/Radioactive material	
Hibrit PET/MR görüntüleme/Hybrid PET/MR imaging.....	195	transport.....	90
Hipoksi görüntüleme belirteçleri/Hypoxia imaging		Radyobiyojoloji/Radiobiology.....	96
markers.....	189	Radyofarmasi/Radiopharmacy.....	76
Hodgkin lenfoma/Hodgkin lymphoma.....	178	Radyofarmasötik/Radiopharmaceutical.....	25, 76, 84
İlaç etkileşimleri/Drug interactions.....	49	Radyoışaretli nanoparçacıklar/Radiolabelled nanoparticles	
İlaç taşıyıcı sistem/drug delivery system.....	1	Radyoışaretli/Radiolabeled.....	65
İyonlaştırıcı radyasyon/Ionizing radiation.....	84	Radyoizotop/Radioisotope.....	25
Jeneratör kalite kontrolü/Generator quality control.....	58	Radyokimya/Radiochemistry.....	7
Kalite güvence/Quality assurance.....	76	Radyonüklid jeneratörü/Radionuclide generator.....	58
Kalite kontrol/Quality control.....	76	Radyonüklid tedavi/Radionuclide therapy.....	109
Kan hücreleri/Blood cell.....	65	Radyoterapi planlama/Radiotherapy planning.....	161
Katı hedef/Solid target.....	25	Radyoterapi planlaması/Radiotherapy planning.....	140
Kemik Metastazı/Bone metastases.....	116	Radyoterapi/Radiotherapy... 7, 140, 144, 150, 171, 178, 182,	
Klinik uygulamalar/Clinical trials.....	7	189, 195	
Konturlama/Contouring.....	144, 195	Radyum-223/Radium-223.....	116
Küçük hücre dışı akciğer kanseri/Non-small cell lung c		Rölatif biyolojik/Relative biological effectiveness.....	96
ancer.....	161	SCO/SCO.....	90
Küçük hücreli akciğer kanseri/Small cell lung cancer.....	161	Siklotron/Cyclotron.....	25
Lineer enerji transferi/Linear energy transfer.....	96	SPECT ve PET görüntüleme nanoparçacıkları/ SPECT and PET	
Lökosit/Leukocyte.....	65	imaging nanoparticles.....	1
LSA/LSA.....	90	TAT/TAT.....	133
Lutesyum kimyası/Chemistry of lutetium.....	42		

2023 KONU DİZİNİ - 2023 SUBJECT INDEX

Tb-149/Tb-149.....	124
Tc-99m/Tc-99m.....	58
Teranostik, radyofarmasötik/Theranostic radiopharmaceutical	49
Terapi/Treatment.....	84
Teşhis/Diagnosis	84

Th227/Th-227.....	124
Trombosit/Platelet.....	65
Tümör heterojenliği/Tumor heterogeneity.....	195
Tümör hipoksisi/Tumor hypoxia	189
Tümör yanıtı/Tumor response.....	195
α -yayıncılar/ α -emitters.....	7