



# Akciğer Kanserinde Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG PET/BT Görüntüleme

## FDG PET/CT Imaging for Evaluation of Treatment Response in Lung Cancer

© İnanç Karapolat

Özel Kent Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İzmir, Türkiye

### Öz

Akciğer kanseri, tüm dünyada kanser ilişkili mortalitenin en yaygın sebebidir. Akciğer kanseri tedavisinde kullanılan modaliteler cerrahi, radyasyon tedavisi, sistemik kemoterapi ve biyolojik tedavilerdir. Bilinen sınırlılıklarına rağmen bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme, akciğer kanserinin kemo-radyoterapiye cevabını değerlendirmede standart tekniktir. F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/BT (PET/BT) ile yapılan metabolik görüntüleme, tedavi yanıtını anatomik ve fonksiyonel olarak değerlendirerek farklılık gösterir. Birçok akciğer kanserinin yüksek FDG tutulumu göstermesi ve başarılı tedavi sonrası bu tutulumun azalması tedavi yanıtını değerlendirme amaçlı PET/BT kullanımını artırmıştır. Bu derlemede, akciğer kanserinde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde F-18 FDG PET/BT'nin rolünü destekleyen fikir ve güncel kanıtlar tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, FDG PET/BT, tedavi yanıtının değerlendirilmesi

### Abstract

Lung cancer is the most common cause of cancer-related mortality worldwide. Surgery, radiation therapy, systemic chemotherapy, and biological therapy are the modalities used to treat lung cancer. Despite recognized limitations, structural imaging with computed tomography (CT) remains the standard technique for evaluating the response of lung cancer to both chemotherapy and radiotherapy. Metabolic imaging with positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) using F-18 fluoro-2-deoxy-glucose (FDG) shows difference in monitoring the tumor response to therapy by integrating anatomic and functional measures of treatment effects. The high uptake of F-18 FDG in most lung cancers and the demonstration that successful treatment reduces uptake have led to increasing enthusiasm for the use of PET/CT to assess the therapeutic response. In this review, theoretic considerations and current evidence supporting the role of F-18 FDG PET/CT for evaluation of treatment response in lung cancer are discussed.

**Keywords:** Lung cancer, FDG PET/CT, treatment response assessment

### Giriş

Akciğer kanseri, önlem ve tedavi seçeneklerindeki belirgin gelişmelerle rağmen hala tüm dünyada kanser ilişkili ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (1). Sigara içimi akciğer kanseri olgularının yaklaşık olarak %90'ından sorumludur. Akciğer kanserlerinin yaklaşık

%85'i küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) olup, geri kalanını küçük hücreli akciğer kanserleri (KHAK) oluşturmaktadır. Akciğer kanseri prognoz ile korelasyon gösterdiği ispatlanan TNM sistemi ile evrelendirilmektedir. Beş yıllık sağkalım süreleri tüm evreler için yaklaşık %14'tür (2).

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. İnanç Karapolat, Özel Kent Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İzmir, Türkiye

E-posta: [inanckarapolat@hotmail.com](mailto:inanckarapolat@hotmail.com) ORCID ID: [orcid.org/0000-0001-6950-6382](http://orcid.org/0000-0001-6950-6382)

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Pozitron emisyon tomografi (PET), klinik tanı için gerekli fizyolojik bilgileri doku metabolizmasındaki değişikliğe dayalı olarak veren moleküler bir görüntüleme yöntemidir. F-18 izotopu ile işaretlenmiş fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) ile yapılan PET ile malign tümörlerin birçoğu, artmış glikoz metabolizmaları nedeniyle noninvaziv olarak görüntülenebilmektedir. Daha sonra bilgisayarlı tomografi (BT) entegre edilmiş PET tarayıcıların (PET/BT) geliştirilmesi ile onkolojik PET uygulamaları önemli ölçüde yaygınlaşmıştır. Akciğer kanserleri de en sık yapılan PET/BT uygulamalarının başında gelmektedir. FDG PET/BT günümüzde akciğer kanserlerinde tanı, evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, yeniden evreleme, radyoterapi planlaması ve prognoz tayini amacıyla kullanılmaktadır (3).

Akciğer kanserinin teşhis ve evrelemesi tamamlandıktan sonra cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve biyolojik tedavilerden oluşan çeşitli tedavi yöntemlerine karar verilmektedir. Uygulanan tedavinin başarısını değerlendirmek için görüntüleme çalışmaları gerekmektedir. Uzun yıllar tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tümörün boyutsal küçülmesi standart yaklaşım olarak kabul edilmiştir. Bu amaçla kesitsel görüntüleme yapan BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmıştır. Bununla birlikte bu yöntemler tümörün sadece boyutlarını değerlendirmekte, canlılığını ve fizyolojik durumunu değerlendirememektedir. Ayrıca özellikle erlotinib gibi sitostatik tedaviler sonrası tümörün küçülmesi nispeten uzun sürmektedir. Oysa moleküler düzeyde sadece canlı tümör hücrelerinin bir göstergesi olan FDG tutulum yoğunluğu, tedaviye yanıtı belirlemede daha duyarlıdır. Bu derlemede genel olarak tedavi yanıtını değerlendirme kriterleri, akciğer kanserlerinde tedavi yanıtını değerlendirmede FDG PET/BT ile kısaca FDG dışındaki radyofarmasötiklerin rolü ve bu amaçla kullanılan parametrelerden bahsedilecektir.

### PET ile Tümör Kantifikasyonu

PET ile tümör tedavi yanıtını izlemede görüntülerin iyi nasıl kantifiye edileceği çok önemlidir. Birçok merkezde görüntülerin rutin incelemesi, zemin aktiviteye göre artmış tutulum gösteren odakların değerlendirilmesi şeklindedir. Çoğunlukla görsel değerlendirme, standart tutulum değerinin [standardized uptake value: (SUV)] kullanıldığı semikantitatif değerlendirme ile desteklenmektedir. Çünkü birçok tümör tedavi sonrası gözle görülebilir tutulum göstermeye devam etse bile, metabolizmasının azalması iyi bir yanıtın göstergesidir (4).

PET görüntülerinde tümör kantifikasyonu için kullanılan semikantitatif parametrelerin tekrarlanabilirliği çok önemlidir. Çünkü bu ölçümler teknik, fiziksel ve biyolojik birçok faktörden etkilenmektedir (5). Radyofarmasötik enjeksiyonu esnasındaki kan glikoz ve insülin düzeyi, vücut kitle indeksi, enjeksiyondan sonra görüntüleme için geçen süre, enjeksiyonun kalitesi, ilgi alanı [region of interest: (ROI)] büyüklüğü, kullanılan rekonstrüksiyon ve atenüasyon düzeltme teknikleri, solunum artefaktları, PET görüntünün piksel boyutu ve parsiyel volüm efekti SUV ölçümünü etkileyen en önemli faktörlerdir (6). Bununla birlikte bu faktörlerin birçoğu standardize edilebilir (7). Yapılan birçok çalışmada teknik detaylara dikkat gösterildiğinde, SUV'un çalışmalar arası tekrarlanabilir olduğu %20'den az hata payı ve %95 güvenilirlik aralığı ile gösterilmiştir (8,9).

SUV her PET/BT cihazında bulunan bir fonksiyondur ve pek çok radyofarmasötiğe uyarlanabilir. SUV en sık onkolojik uygulamalarda kullanılmaktadır ve aşağıdaki gibi formülize edilir:

$SUV = \frac{\text{ilgi alanı içindeki radyoaktivite konsantrasyonu (kBq/mL) / enjekte edilen radyoaktivite konsantrasyonu (kBq) / gram cinsinden vücut ağırlığı}}{1}$

1 gr vücut ağırlığı 1 mL olarak kabul edildiğinde; ölçülen SUV, SUV<sub>bw</sub>'dir [bw: body weight (vücut ağırlığı)]. SUV değeri enjekte edilen radyoaktivite vücutta homojen bir şekilde dağılırsa, radyoaktivite miktarı ve vücut ağırlığından bağımsız olacak şekilde 1 olmalıdır (10). Bununla birlikte PET uygulamalarında en sık kullanılan radyofarmasötik olan FDG vücutta eşit olarak dağılıma uğramaz. Örneğin; özellikle ağızda çok az FDG yağ dokusuna gider ve bu dokularda düşük SUV değeri (<1) saptanır. Çoğunlukla kanserde glikoz metabolizması artmış olduğundan, buna bağlı olarak FDG tutulumu da zemin aktiviteye oranla artış gösterir. Özellikle akciğerde SUV değeri 2,5'in üzerinde olan lezyonların malign olma olasılığı daha yüksektir. Ayrıca yüksek SUV değeri proliferatif aktivitesi yüksek olan agresif maligniteleri düşündürmektedir ve genellikle prognoz ile ters orantılıdır.

Maksimum SUV (SUV<sub>maks</sub>) klinik pratikte en çok kullanılan parametredir. Ortalama SUV (SUV<sub>mean</sub>) tümör çevresinden çizilen ilgi hacmi (volume of interest) içerisindeki ortalama piksel değerini yansıtır ve klinik pratikte daha az kullanılmaktadır. Her ne kadar SUV formülü vücut ağırlığına göre ayarlama yapsa da, SUV vücut kitesi ve boyutundan bağımsız değildir. Vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arttıkça kanda ve normal dokuda SUV artmaktadır. Bu yüzden SUV hesaplamasında

vücut kitlesi yerine ideal vücut ağırlığı ( $SUV_{LBW}$ ), yağsız vücut kitlesi ( $SUV_{LBM}$  veya  $SUL$ ) veya vücut yüzey alanı ( $SUV_{BSA}$ ) değerlerinin kullanılması mevcut problemleri büyük ölçüde ortadan kaldırmaktadır (11). Ayrıca son zamanlarda PET görüntülerinde tümör kantifikasyonu amacıyla metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) gibi bazı volümetrik parametreler kullanılmaya başlanmıştır (12). MTV, lezyon çevresinden çizilen ROI ile ölçülen üç boyutlu total volümü göstermektedir. TLG ise MTV ile  $SUV_{mean}$  değerlerinin çarpımından elde edilmektedir (13).

### Solid Tümörlerde Tedavi Yanıtını Değerlendirme Yöntemleri

Kanser tedavisindeki hızlı gelişmeler ve kanser hastalarına yönelik daha fazla tedavi seçeneğinin ortaya çıkması, klinik onkolojide kanser tedavisinin izlenmesi alanının oluşmasına neden olmuştur. Özellikle tümör yanıtının erken ve doğru değerlendirilmesi, devam eden etkin olmayan kemoterapinin toksisitesi ve gereksiz tedavi masraflarının önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Tümör yanıtının değerlendirilmesi ile ilgili ilk çalışmalar 1976 yılında Moertel ve Hanley tarafından yapılmıştır. Bu çalışmayı takiben 1979 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ilk defa boyuta dayalı tümör tedavi yanıt kriterlerini açıkladı. Her iki çalışmada da morfolojik olarak tümör boyutunun %50'den fazla küçülmesi tedaviye olumlu yanıt olarak değerlendirilmiştir. 2000 yılında Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) yayınlanmış olup, bu kriterler 2009 yılında RECIST 1.1, 2010 yılında modifiye RECIST olarak revize edilmiştir (14). Bu revizyonlarda RECIST kriterlerine ilk defa FDG PET dahil edilmiştir. Ayrıca 2004 yılında MD Anderson Kanser Hastanesi kemik metastazlarında kullanılabilecek tedavi yanıt kriterlerini yayınlamışlardır.

Boyut ölçülmesine dayalı tedavi yanıtının değerlendirilmesinde duyarlılık ve özgüllüğü etkileyen en önemli faktörler, canlılığını yitirmekte olan tümörün küçülmesinde gecikme, bazı tümörlerin yavaş büyümesinin getirdiği yanılgı, sitostatik tedavilerin hızlı tümör küçülmesine yol açmaması ve tümördeki fibrotik ve nekrotik dokunun sebat etmesidir (15). Tüm bu kısıtlamalardan dolayı kanser hastalarında tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kantitatif FDG PET ile yapılan metabolik kriterler üzerinde çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. 1999 yılında Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) ve 2009 yılında Amerikalı araştırmacılar tarafından Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri (PERCIST 1.0) yayınlanmıştır. Her

iki çalışmada da kantitatif FDG PET ile tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ilk ve takip incelemelerde elde edilen SUV değerlerindeki değişimler esas alınmaktadır. EORTC kriterleri vücut ağırlığının SUV üzerindeki etkisini azaltmak amacıyla vücut yüzey alanına normalize edilmiş  $SUV_{bsa}$  kullanımını önermektedir. Bununla birlikte EORTC kriterleri titiz bir standardizasyon protokolü sunamamıştır. PERCIST 1.0 kriterlerinde ise vücut ağırlığının SUV üzerindeki etkisini azaltmak amacıyla yağsız vücut kitlesine normalize edilmiş  $SUL$  parametresi kullanılmaktadır. Ek olarak PERCIST 1.0 kriterlerinde  $SUL_{peak}$  ve TLG parametrelerinin kullanımı önerilmektedir.  $SUL$  kullanımı özellikle kemoterapi uygulanan boyunca vücut ağırlığında meydana gelebilecek değişimlerin etkisini minimize etmektedir. Bununla birlikte serum glikoz seviyesine ve parsiyel volüm etkisine göre düzeltme yöntemleri kullanılmaz. Ayrıca PERCIST 1.0 kriterlerinde karaciğer sağ lob üzerinden, karaciğerin tutulum gösterdiği durumlarda ise desendan aorta üzerinden ROI çizilerek background aktivitesi hesaplamalara dahil edilir. Tüm bu anatomik ve metabolik yanıt kriterlerinde tedaviye yanıt; tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık gibi terimlerle ifade edilmiştir (16). Tablo 1'de solid tümörlerde tedavi yanıtını değerlendirme kriterleri ana hatlarıyla karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

### Akciğer Kanseri Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG PET/BT Görüntüleme

Kanser tedavisinin efektif olmasının kesin kanıtı klinik semptomlarda iyileşme ve yaşam süresinin uzamasıdır. Kanser tedavisinde nihai amaç ise hastalığın tamamen ortadan kaybolmasıdır. Bu amaca bazı hematolojik malignitelere ulaşılsa bile, solid tümörlerde bu başarı oldukça nadir olarak karşımıza çıkmaktadır.

Daha başarılı tedavi alternatifleri geliştikçe, tedavinin sonuçlarının ölçülmesi daha önemli hale gelmektedir. Örneğin; daha önce kemoterapinin inoperabl KHDAK'nin tedavisinde çok az faydası olduğu düşünülmekteydi. Günümüzde ise metastatik hastalığın tedavisinin hastanın yaşam süresini uzatabileceği kabul edilmektedir. Yanıt değerlendirmesinde zamanlama da oldukça önem taşımaktadır. Sitotoksik ilaçlarla yapılan tedavilerde standart yaklaşım anatomik görüntüleme yöntemleri (BT veya MRG) ile 2 ayda bir hastalığın takip edilmesidir. Bugün ise anatomik görüntüleme yöntemlerinin kısıtlılıkları nedeniyle (özellikle atelektazi varlığında tümör boyutu ölçülmesinde yapılan hatalar, nodal evrelemenin yeterli doğrulukta olmaması ve rezidü viabl dokuyu ayırt edememe), birçok çalışmada

Tablo 1. Solid Tümörlerde Tedavi Yanıtını Değerlendirme Kriterleri

	DSÖ	RECIST 1.1	EORTC	PERCIST 1.0
Baseline lezyonların ölçülebilirliği	İki boyutlu ölçülebilir lezyonlar (en uzun çap ve dikey boyutun ölçülmesi)	En uzun boyutu $\geq 10$ mm olan lezyonlar veya kısa aksı $\geq 15$ mm olan lenf bezleri	Yüksek FDG tutulumu gösteren lezyonlar	Baseline minimal tümör $SUL_{peak}$ 'i gösteren lezyonlar ( $> 1,5 \times$ karaciğer ortalama $SUL + 2 \times$ $SUL_{SD}$ veya $> 2 \times$ blood pool ortalama $SUL + 2 \times$ $SUL_{SD}$ )
Objektif yanıt	<p>Tam yanıt: En az 4 hafta ara ile yapılan çalışmada tüm hastalık bölgelerinin tamamen yok olması</p> <p>Parsiyel yanıt: Tümör boyutunda <math>\geq \%50</math> azalma</p> <p>Progresif hastalık: Tümör lezyonlarında <math>&gt; \%25</math> artış ve/veya yeni tümör odaklarının ortaya çıkması</p> <p>Stabil hastalık: Tümör boyutlarında <math>&lt; \%25</math> artış veya azalış</p>	<p>Tam yanıt: Tüm tümöral lezyonların yok olması</p> <p>Parsiyel yanıt: Tümöral lezyonların en uzun çapının toplamda en az <math>\%30</math> azalması</p> <p>Progresif hastalık: Tümöral lezyonun en uzun çapının toplamında en az <math>\%20</math> artması veya yeni tümör odaklarının ortaya çıkması</p> <p>Stabil hastalık: Tam veya parsiyel yanıt ile progresif hastalık olmayışı</p>	<p>Tam metabolik yanıt: Hedef organda FDG tutulumu olmaması</p> <p>Parsiyel metabolik yanıt: 1 siklus sonrası SUV'da <math>\%15-25</math> ve daha sonrası <math>&gt; \%25</math>'den fazla düşüş</p> <p>Progresif metabolik hastalık: SUV'da <math>&gt; \%25</math> artış, tümör tutulumu alanında görünür <math>\%20</math> artış veya FDG tutulumu gösteren yeni metastatik odakların oluşması (enfeksiyon veya enflamasyon dışlandığında)</p> <p>Stabil metabolik yanıt: SUV'da <math>&lt; \%25</math> artış veya <math>&lt; \%15</math> düşüş, tümörün yayılımında görünebilir değişiklik olmaması</p>	<p>Tam metabolik yanıt: FDG tutulumu gösteren tüm lezyonların tam rezolüsyonu (lezyonların background blood-pool aktivitesinden ayırt edilememesi veya ortalama karaciğer aktivitesine eşit veya düşük aktivite tutulumu göstermesi)</p> <p>Parsiyel metabolik yanıt: <math>SUL_{peak}</math>'de en az <math>\%30</math> veya 0,8 ünite azalma</p> <p>Progresif metabolik hastalık: <math>SUL_{peak}</math>'de en az <math>\%30</math> veya 0,8 ünite artış saptanması veya <math>SUL</math> değerinde düşme olmaksızın TLG'de <math>\%75</math> artış veya FDG tutulumu gösteren yeni metastatik odakların oluşması (enfeksiyon veya enflamasyon dışlandığında)</p> <p>Stabil metabolik yanıt: Tam veya parsiyel metabolik yanıt ile progresif metabolik yanıt olmayışı</p>

FDG: Fluoro-2-deoksi-glikoz, SUV: Standardized uptake value

tedavi yanıtının değerlendirmesinde FDG PET/BT'nin rolü araştırılmış ve tedavi sonrası farklı zamanlarda FDG PET/BT görüntüleme yapılmıştır. FDG PET/BT görüntülemenin zamanlaması; tümör tipine, uygulanan tedaviye ve görüntülemeye beklenen amaca yönelik değişkenlik göstermekte olup, tedavi başladıktan hemen sonra yapılabileceği gibi, tedavi ortasında veya tedavi tamamlandıktan çok sonra da gerçekleştirilebilmektedir. Özellikle radyoterapi sonrası erken dönemde (ilk 6-12 hafta) gelişen enflamatuvar reaksiyonlar PET görüntülerinde yalancı pozitif değerlendirmelere neden olabilmektedir. Bu nedenle radyoterapi tamamlandıktan sonra PET çalışmasının ideal olarak 6 ay (asgari 2-3 ay) sonra yapılması önerilmektedir. Kemoterapiden sonra PET imajlarında yanıltıcı olabilecek derecede enflamatuvar reaksiyonlar nadiren gelişmektedir. Bununla birlikte kemoterapinin erken döneminde tümör hücrelerinin glikoz metabolizmasındaki modülasyona bağlı "stunning" etkisi nedeniyle yalancı negatiflikler

veya tam aksine tümör tutulumunda "flare" etkisine bağlı artış oluşabileceği için, kontrol PET çalışmasının kemoterapi tamamlandıktan en az 2 hafta sonra yapılması daha uygun olacaktır (17).

FDG PET/BT'nin de birtakım sınırlı yönleri mevcuttur. PET/BT'nin uzaysal rezolüsyonundaki sınırlamalar yanlış negatif sonuçlardan sorumludur. Mikrometastazların tespiti ise ne yazık ki hiçbir görüntüleme yöntemi ile mümkün değildir. Akciğer kanserlerinin birçoğu yüksek FDG tutulumuna sahip olmakla birlikte; adenokarsinomların bazı alt tipleri, bronkial karsinoid ve müsinöz neoplazmlar gibi yavaş gelişen tümörler düşük FDG tutulumları nedeniyle yanlış negatif FDG PET incelemenin diğer önemli nedenleri arasındadır. Ayrıca FDG PET görüntülemeye tüm hipermetabolik lezyonlar kanser değildir. Enflamatuvar süreçler, özellikle de sarkoidoz gibi granülomatöz enfeksiyonlar malignensilerde görüldüğü kadar yüksek yoğunlukta FDG tutulumu gösterebilirler. Enfeksiyonlar ve enflamatuvar

süreçler, glikoz ihtiyacı artmış metabolik olarak aktif makrofajları biriktirerek, FDG PET görüntüleme yanlı pozitif sonuçlara neden olabilmektedirler (18).

Tümöral lezyonda FDG tutulumu birçok faktöre bağlı olmakla birlikte, lezyonun FDG uptake'i ile kanser hücrelerinin sayısı arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. FDG tutulumunun azalması canlı tümör hücrelerinin sayısında azalma, FDG tutulumunun artması ise enflamasyon dışlandığında canlı tümör hücrelerinin sayısında artma ve tümörde progresyon ile birlikte. Kanser tanısı genellikle lezyon 10-100 gr ağırlığa veya  $10^{10}$ - $10^{11}$  hücre sayısına ulaştıktan sonra konur. Güncel PET sistemlerinin rezolüsyonu 0.4 -1 cm çapları arasında olup, bu rakamlar yaklaşık 1 gr ağırlığa veya  $10^8$ - $10^9$  hücre sayısına karşılık gelmektedir. Bu nedenle tedavi sonrasında FDG-PET incelemesinin negatif olması, ortamda kanser hücresinin olmadığı veya  $10^7$  hücreden daha fazla sayıda kanser hücresi içeren lezyon olmadığı anlamına gelmektedir. Birçok hastada tümör rekürrensini mikroskopik rezidüel hastalık varlığı nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Bununla birlikte tedavinin tamamlanması sonrasında tamamen negatif PET çalışması tipik olarak iyi prognoz göstergesi olup, pozitif PET çalışması ise (enflamasyon yokluğunda) rezidüel tümörün göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Günümüzde tüm PET/BT çalışmalarının yaklaşık beşte biri tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır. Akciğer kanseri tedavisinin FDG PET/BT görüntülemesi genellikle kombine tedaviler sonrası yapılır. Akciğer kanserlerinde tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılacak prostat spesifik antijen veya tiroglobulin gibi spesifik bir moleküler marker olmadığından görüntüleme yöntemleri oldukça önem taşımaktadır. FDG PET/BT'nin tedavi yanıtını değerlendirmedeki klinik yararı, tümör dokusunun tanı anındaki metabolik aktivitesi, uygulanan tedavinin tipi ve etkinliği ile alternatif tedavilerin var olup olmaması gibi çok çeşitli faktörlere bağlıdır (19). Örneğin; Pöttgen ve ark. 50 lokal ileri KHDAK hastasını tedavi öncesi, 3 kür indüksiyon kemoterapisi ve takip eden kemoradyoterapi sonrası olmak üzere toplam 3 kez PET/BT ile değerlendirdiler. Otuz yedi hasta kemoradyoterapi sonrası rezektabl olarak kabul edildi ve operasyon uygulandı. Bu çalışmada tedavi öncesi ve her iki takip PET/BT incelemesinde tümör FDG tutulumunda meydana gelen %45-62 oranında azalmanın, histopatolojik yanıtla korelasyon gösterdiği saptanmıştır (20). Elli altı hastalık bir çalışmada, neoadjuvan kemoterapi sonrası F-18 FDG PET'te izlenen lezyonların  $SUV_{max}$ 'larındaki değişiklikler ile patolojik yanıt arasında yakın lineer bir ilişki olduğu ve

BT'de lezyonların boyutlarında izlenen değişikliklere göre daha doğru öngörülerde bulunduğu saptanmıştır. Bu çalışma  $SUV_{max}$ 'da %80 veya daha fazla azalma olduğunda, hücre tipinden bağımsız olarak hastanın yüksek olasılıkla (%96 doğrulukla) tedaviye tam olarak yanıt verdiğini göstermiştir (21). Benzer şekilde Vansteenkiste ve ark. evre IIIa-N2 KHDAK hastaları ile yaptıkları bir pilot çalışmada; indüksiyon kemoterapisi sonrası primer tümör uptake'inde izlenen %50 oranında azalmanın, standart DSÖ kriterlerine göre daha iyi bir sağkalım öngörüsüne sahip olduğunu göstermişlerdir (22).

Evre 1 ve 2 KHDAK hastalarında uygun vakalarda standart tedavi operasyondur. Evre 3 ve 4 inoperabl hastalarda ise tedavi yaklaşımı tolere edebilecek hastalarda kemoterapi veya ardışık veya eş zamanlı kemoradyoterapidir. Bu hastalarda hiçbir kemoterapi rejiminin diğerlerine üstünlüğü kesin olarak kanıtlanamamıştır. Ayrıca hem KHDAK hastalarının hepsinin kemoterapiye olumlu cevap verememesi, hem de uygulanan kemoteropatiklerin toksisitesi ve maliyeti nedeniyle tedaviye olumlu yanıt veren hastaların erken dönemde saptanması önem taşımaktadır. F-18 FDG ile yapılan metabolik görüntülemenin tedavi yanıtını konvansiyonel anatomik görüntüleme yöntemlerine göre daha erken bir zamanda gösterdiği bilinmektedir (23). Bu amaçla yapılan bir çalışmada Nahmias ve ark. kemoterapi uygulanan 16 KHDAK hastasının tümör metabolik yanıtını tedavi başlangıcından 1 ve 3 hafta sonra FDG PET/BT ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada olumlu tümör metabolik cevabının kemoterapiye yanıt veren hastaları erken dönemde saptayabildiği ve uzun dönem sağkalım ile korele olduğu gösterilmiştir (24). Ayrıca neoadjuvan kemoterapi uygulanan 47 lokal ileri KHDAK hastası ile yapılan bir prospektif çalışmada; 1 kür kemoterapi sonrası çekilen interim FDG PET/BT incelemesinde baseline incelemeye göre FDG tutulumunda %35 ve üzeri azalmanın artmış sağkalım ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (25).

Son zamanlarda lokal ileri KHDAK hastalarında düşük doz fraksiyone radyoterapi ile indüksiyon kemoterapisinin eş zamanlı uygulanmasının prognozu olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir. Mattoli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada eş zamanlı düşük doz fraksiyone radyoterapi ve indüksiyon kemoterapisi uygulanan 44 hastanın tedaviye yanıtı PERCIST kriterleri ile değerlendirilmiştir (26). Bu çalışmada primer evreleme amacıyla elde edilen FDG PET/BT incelemesinde primer tümör ve metastatik lenf bezlerinde yüksek  $SUL_{peak}$  değerleri saptanan hastalarda lokal rekürrens ve uzak metastazların daha sık gözlemlendiği saptanmıştır. Ayrıca PERCIST kriterlerine göre

tam veya parsiyel yanıtın ilerlemesiz sağkalım ile korele olduğu gösterilmiştir (26). Benzer şekilde indüksiyon kemoterapisi uygulanan 21 lokal ileri KHDAK hastasının erken dönemde tedavi yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada; PERCIST kriterlerinin progresif metabolik hastalık ile progresyon göstermeyen stabil metabolik hastalık ve parsiyel metabolik yanıtı saptayabildiği, ayrıca ilerlemesiz sağkalım ve genel sağkalımı öngörebildiği bildirilmiştir (27). KHDAK hastalarında kemoterapiye yanıtı değerlendirmek amacıyla RECIST 1.1, EORTC ve PERCIST 1.0 kriterlerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise; araştırmacılar EORTC ve PERCIST 1.0 kriterlerinin RECIST 1.1 kriterlerine göre tedavi yanıtını değerlendirmede daha doğru ve duyarlı yöntemler olduklarını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca her ne kadar EORTC ve PERCIST 1.0 kriterleri benzer sonuçlar gösterse de; PERCIST 1.0 kriterlerinin daha detaylı ve açık tanımlamalar içerdiğinden öncelikle tercih edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (28). Bununla birlikte adenokarsinomların bazı alt tipleri, bronkial karsinoid ve müsinöz neoplazmlar gibi düşük FDG tutulumu gösteren tümörler ile doğru kantifikasyon yapılamayan küçük tümörlerde, DSÖ ve RECIST gibi anatomik görüntüleme esaslarına dayalı kriterlerin öncelikle kullanılabilirliği akıldan çıkarılmamalıdır.

Morfolojik görüntüleme yöntemlerinin nekrotik tümör veya fibrotik skarların rezidüel canlı tümör dokusundan ayırt edilmesindeki kısıtlılıkları bilinmektedir. Radikal radyoterapi ve kemo-radyoterapi uygulanan 73 KHDAK hastasının tedavi yanıtları tedavi bitiminden ortalama 70 gün sonra FDG PET ve BT ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada FDG PET ile 34 hastada tam metabolik yanıt gösterilirken, BT ile yalnızca 10 hastada tam yanıt saptanabilmiştir (29). Eschmann ve ark. neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan 70 evre 3 KHDAK hastasının tedavi yanıtını FDG PET/BT ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada FDG PET/BT'nin rezidüel canlı primer tümörü saptamada sensitivite, spesifisite ve doğruluğu sırasıyla %95, 80 ve 91 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca komplet metabolik yanıtı olan veya  $SUV_{max}$  değerinde %80 ve üzeri düşme saptanan hastaların, parsiyel metabolik yanıt gösterenlere göre daha uzun bir sağkalım gösterdikleri, progresif metabolik hastalığı olanların ise kötü prognoza sahip olduklarını bildirmişlerdir (30). TLG ile tedavi yanıtının değerlendirildiği iki çalışmada ise; kemo-radyoterapi uygulanan lokal ileri KHDAK hastalarında TLG'nin ilerlemesiz sağkalım ve genel sağkalımı öngörebildiği, ayrıca tedavi başlangıcından en

erken 2 hafta sonra tedaviye yanıtı değerlendirebildiği ileri sürülmüştür (31,32).

DSÖ, RECIST ve RECIST 1.1 gibi çoğunlukla anatomik görüntüleme esasına dayanan kriterlerin, özellikle hastalığı stabilize eden yeni sitostatik ajanlar ile yapılan tedavi yanıtlarını değerlendirmede kısıtlılıkları vardır. Son zamanlarda FDG PET/BT'nin akciğer kanserlerinde kullanılan epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) tirozin kinaz inhibitörleri gibi biyolojik ajanların tedavi yanıtını değerlendirmede de kullanılabilirliğine dair çalışmalar yapılmaktadır. KHDAK hastalarında; biyolojik ajanlarla yapılan tedavinin başlangıcından 1-2 hafta sonra elde edilen FDG PET/BT'nin, metabolik aktivitesinde azalma izlenen (tedaviden olumlu yanıt alınan) hastaları erken dönemde saptayabileceği bildirilmiştir (33). Başka bir çalışmada ise Ho ve ark. erlotinib tedavisi uygulanan 23 metastatik akciğer adenokarsinomu hastasında; sistemik yaklaşım ile elde edilen TLG kriterlerinin EORTC ve PERCIST kriterlerine göre sağkalım sonuçlarını daha iyi öngörebildiğini ileri sürmüşlerdir (34).

Ayrıca EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen 210 hasta, yedi çalışmadan oluşmuş bir derlemenin sonuçlarına göre; tedavi başlangıcından 1-2 hafta sonra elde edilen FDG PET görüntülemesinde metabolik aktivitenin azalmasının devam eden tedavinin başarısının göstergesi olduğu bildirilmiştir (35).

EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi sürecinde gelişen mutasyonlar bu tedaviye olan dirençten sorumludur. Son dönemlerde göze çarpan bazı çalışmalarda; tedavi sonrası sebat eden yüksek FDG uptake'inin tümör direncini gösteren güvenilir bir biyomarker olduğu, bununla birlikte düşük FDG uptake'inin olumlu tümör yanıtı ile uyumlu olabileceği gibi, tümör direnci anlamına da gelebileceği belirtilmektedir. Dirençli tümörlerde proliferasyon yolağı aktif olarak devam ederken, tümörün erken metabolik değişimle aerobik glikolizisten oksidatif fosforilasyona geçerek eksternal glikoz ihtiyacını azalttığı düşünülmektedir (36).

KHAK'leri tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. KHAK'de TNM evrelendirme sistemi kullanılmakla birlikte, sıklıkla başvuru olan yöntem hastalığın sınırlı ve yaygın hastalık olarak iki başlık altında sınıflandırılmasıdır. Oldukça agresif seyreden tümörler olup, tüm gelişmelere rağmen 5 yıllık sağkalım oranı %5-10 arasındadır. Sınırlı hastalıkta tedavi seçeneği kemoradyoterapi iken, yaygın hastalıkta palyatif kemoterapi uygulanmaktadır. Başlangıçtaki kemosenzitiviteye rağmen, relaps kaçınılmaz olarak

karşımıza çıkmaktadır. KHAK'lerinde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde FDG PET kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Kemoterapi ve radyoterapi uygulanan 29 KHAK hastasının tedavi yanıtlarının EORTC ve PERCIST kriterlerine göre değerlendirildiği bir çalışmada, tam metabolik yanıt elde edilen hastaların genel sağkalımı diğerlerine göre anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Ayrıca post-terapötik SUL değerinin de genel sağkalım ile korele olduğu saptanmıştır (37). Shirvani ve ark. ise radyoterapi uygulanan sınırlı evre KHAK hastalarında MTV'deki değişimin sağkalım ile korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (38).

### FDG Dışındaki Radyofarmasötikler ile Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Akciğer kanserinde tümörün biyolojik yanıtını öngörmek amacıyla başka radyofarmasötikler de kullanılmıştır. F-18 florotimidin (FLT) hücre proliferasyonu gösteren bir ajan olup, hücre içinde tutulumu DNA sentezi ve hücre büyümesinde up-regüle olan timidin kinaz-1 enzim aktivitesi ile korelasyon gösterir. Başka bir proliferasyon ajanı olan C-11 timidin kısa yarılanma süresi (20 dk) ve hızlı metabolizması nedeniyle rutin kullanıma girememiştir. F-18 FDG'ye göre F-18 FLT'nin pek çok tümörde tutulumu daha düşük olmakla birlikte tedaviye olan yanıtın değerlendirilmesinde daha spesifik olabileceği düşünülmektedir. F-18 FLT'nin hücresel tutulumu histopatolojik Ki-67 ekspresyonu ile korele olduğundan, F-18 FDG'ye göre daha spesifik bir onkolojik görüntüleme ajanıdır. Proliferasyon ajanlarında izlenen belirgin karaciğer ve kemik iliği tutulumu bu organların değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Ayrıca bu ajanların fizyolojik beyin tutulumu olmadığından, beyin metastazlarının değerlendirilmesinde daha üstündür. Bununla birlikte akciğer kanserlerinde nodal evrelemede sensitivitesinin daha düşük olduğu (%53) bildirilmiştir (39). Sohn ve ark. gefitinib (bir EGFR tirozin kinaz inhibitörü) kullanan ileri evre akciğer adenokarsinoma hastalarında tedavi öncesi ve tedavinin 7. gününde F-18 FLT tutulumunu değerlendirmişler ve aktivite tutulumundaki azalmanın tedaviye yanıt ile belirgin korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (40). Bununla birlikte KHDAK'lerinde kemoterapiye erken yanıtın değerlendirildiği başka bir çalışmada; FLT PET görüntülemenin FDG PET görüntülemeye göre belirgin bir üstünlüğünün olmadığı iddia edilmiştir (41).

Metionin esansiyel bir aminoasittir. C-11 metionin radyofarmasötiği özellikle kanserlerde artış gösteren aminoasit transportu ve protein sentezini göstermektedir.

*In vitro* çalışmaların sonuçları tümör tedavisi başarılı olduğunda, tümörde protein sentezinde azalmanın glikoz metabolizmasından daha hızlı olduğunu göstermektedir. C-11 metionin özellikle beyin metastazlarının değerlendirilmesi ve akciğer nodüllerinde benign-malign ayırımında kullanılmaktadır. Enflamatuvar hastalıklarda tutulum göstermemesi nedeniyle daha spesifik bir ajan olmakla birlikte, akciğer kanserlerinde tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla kullanım alanı bulamamıştır.

Hipoksi oksijen konsantrasyonunun fizyolojik sınırların altında olmasıdır. Tümör hipoksisi malign tümörler için karakteristik olmasa da, malignitede sık gözlenir. Tümör hipoksisinin, hipoksik hücrelerin iyonizan radyasyona azalmış duyarlılığı şeklinde iyi bilinen bir etkisi vardır. Ayrıca antikanser tedaviye direnç ve tümör ilerlemesi açısından anlamlı bir kötü prognostik faktördür. F-18 floromizonidazol (FMISO) ve benzeri ajanlar ile tümörlerin tedaviye yanıtının ölçümünde hipoksinin rolü araştırılmıştır (42,43). Sınırlı sayıda çalışmada ise kemo-radyoterapi uygulanan KHDAK hastalarında tümörlerin tedaviye bağlı oksijenizasyon durumları ve tedaviye dirençleri F-18 FMISO PET ile incelenmiştir (44,45).

Pulmoner nöroendokrin tümörler akciğer tümörlerinin %15-20'sini oluşturmaktadır (%15 küçük hücreli akciğer karsinomu, %3 büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve %1-2 karsinoid tümörler). Aynı başlık altında toplanmalarına rağmen klinik, epidemiyolojik ve genetik olarak ciddi farklılıkları mevcuttur. Özellikle orta-düşük dereceli nöroendokrin karsinomlarda günümüzde PET ile yapılan somatostatin reseptör görüntüleme önemli bir kullanım alanı bulmuştur. Çünkü bu tümörlerin %80'den fazlasında hücre yüzeyinde normal dokulara oranla daha yüksek somatostatin reseptörleri bulunmaktadır. Bu amaçla ilk olarak F-18 dihidroksifenilalanin kullanılmıştır. Daha sonraları Ga-68 ile işaretli DOTA-peptidler (TOC/TATE/NOC) kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde en sık kullanılan Ga-68 DOTATATE PET/BT ile görüntülenen nöroendokrin tümörlerde Lu-177 ve Y-90 gibi ajanlarla peptid reseptör radyonüklid tedavi uygulanmaya başlanmıştır. Pulmoner nöroendokrin tümörlerde de peptid reseptör radyonüklid tedaviler sonrası yanıt değerlendirmek amacıyla Ga-68 DOTATATE PET/BT kullanımı giderek artmaktadır.

### Sonuç

Görüntüleme yöntemleri akciğer kanserlerinde tedavi yanıtını değerlendirmede önemli bir yer tutmaktadır. Anatomik görüntüleme yöntemlerinin kısıtlılıkları nedeniyle, akciğer kanserlerinde genellikle kombine

tedaviler sonrası tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla FDG PET/BT görüntülemesi yapılmaktadır. Birçok çalışmada tümöral dokularda tedavi sonrası azalan FDG tutulumunun, nasıl ve ne zaman değerlendirildiğinden bağımsız olarak, patolojik yanıt ve sağkalım ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Solid tümörlerde tedavi yanıtını metabolik olarak değerlendirmek amacıyla, daha detaylı ve açık tanımlamalar içerdiğinden, PERCIST 1.0 kriterlerinin öncelikle tercih edilmesi gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca her ne kadar son zamanlarda PET görüntülerinde tümör kantifikasyonu amacıyla bazı volümetrik parametreler kullanılmaya başlansa da, standardize edilmiş  $SUV_{max}$  ölçümünün tedavi yanıtını takipte daha kolay ve pratik olduğu genel kabul görmektedir. Tüm bunlara rağmen akciğer kanserlerinde FDG PET/BT ile tedavi yanıtının değerlendirilmesinde birçok değişken parametre olduğundan standardizasyon için daha ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

**Finansal Destek:** Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

### Kaynaklar

- De Santis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:252-271.
- Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136:260-271.
- Kitajima K, Doi H, Kanda t, et al. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of lung cancer. *Jpn J Radiol* 2016;34:387-399.
- Price P, Jones T. Can positron emission tomography (PET) be used to detect subclinical response to cancer therapy? The EC PET Oncology Concerted Action and the EORTC PET Study Group. *Eur J Cancer* 1995;31:1924-1927.
- Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:310-320.
- Pillot G, Siegel BA, Govindan R. Prognostic value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in non-small cell lung cancer: a review. *J Thorac Oncol* 2006;1:152-159.
- Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med* 2006;47:1059-1066.
- Weber WA, Ziegler SI, Thödtmann R, Hanauske AR, Schwaiger M. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J Nucl Med* 1999;40:1771-1777.
- Nakamoto Y, Zasadny KR, Minn H, Wahl RL. Reproducibility of common semi-quantitative parameters for evaluating lung cancer glucose metabolism with positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose. *Mol Imaging Biol* 2002;4:171-178.
- Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR* 2010;31:496-505.
- Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff AW, Wahl RL. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology* 1999;213:521-525.
- 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.
- Hatt M, Visvikis D, Pradier O, Cheze-le Rest C. Baseline 18F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1595-1606.
- Shang J, Ling X, Zhang L, et al. Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1945-1953.
- PET ve PET/BT, Prensipler ve Uygulamalar. 2. Baskı. Caner B, Uğur Ö, Bozkurt MF, çev. editörleri. Ankara: Rotatıp Kitabevi; 2011.
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):122-150.
- Sönmezoğlu K. Akciğer kanserinde pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanımı. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2007;58:133-140.
- Tümkiye E, Büyükdere G. Akciğer Kanserinde F-18-FDG PET ve PET/BT'nin Rolü. *Çukurova Üniversitesi Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2013;22:470-485.
- Weber WA. Assessing tumor response to therapy. *J Nucl Med* 2009;50:1-10.
- Pöttgen C, Levegrün S, Theegarten D, et al. Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2006;12:97-106.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, Ohja B, Bartolucci AA. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1903-1909.
- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verbeken EK. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIa-N2 non-small-cell lung cancer: a prospective pilot study. The Leuven Lung Cancer Group. *Ann Oncol* 1998;9:1193-1198.
- Hicks RJ. Role of 18F-FDG PET in assessment of response in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2009;50:31-42.



24. Nahmias C, Hanna WT, Wahl LM, Long MJ, Hubner KF, Townsend DW. Time course of early response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2007;48:744-751.
25. Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF, et al. Prognostic relevance of response evaluation using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8362-8370.
26. Mattoli MV, Massaccesi M, Castelluccia A, Scolozzi V, Mantini G, Calcagni ML. The predictive value of 18F-FDG PET-CT for assessing the clinical outcomes in locally advanced NSCLC patients after a new induction treatment: low-dose fractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy. *Radiat Oncol* 2017;12:4.
27. Fledelius J, Khalil AA, Hjorthaug K, Frøkiaer J. Using positron emission tomography (PET) response criteria in solid tumours (PERCIST) 1.0 for evaluation of 2'-deoxy-2'-[18F] fluoro-D-glucose-PET/CT scans to predict survival early during treatment of locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Med Imaging Radiat Oncol* 2016;60:231-238.
28. Shang J, Ling X, Zhang L, et al. Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1945-1953.
29. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1285-1292.
30. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. 18F-FDG PET for assessment of therapy response and preoperative re-evaluation after neoadjuvant radio-chemotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:463-471.
31. 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.
32. Yossi S, Krhili S, Muratet JP, Septans AL, Campion L, Denis F. Early assessment of metabolic response by 18F-FDG PET during concomitant radiochemotherapy of non-small cell lung carcinoma is associated with survival: a retrospective single-center study. *Clin Nucl Med* 2015;40:215-221.
33. van Gool MH, Aukema TS, Hartemink KJ, Valdés Olmos RA, van Tinteren H, Klomp HM. FDG-PET/CT response evaluation during EGFR-TKI treatment in patients with NSCLC. *World J Radiol* 2014;6:392-398.
34. Ho KC, Fang YD, Chung HW, et al. TLG-S criteria are superior to both EORTC and PERCIST for predicting outcomes in patients with metastatic lung adenocarcinoma treated with erlotinib. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2155-2165.
35. van Gool MH, Aukema TS, Hartemink KJ, Valdés Olmos RA, van Tinteren H, Klomp HM. FDG-PET/CT response evaluation during EGFR-TKI treatment in patients with NSCLC. *World J Radiol* 2014;6:392-398.
36. De Rosa V, Iommelli F, Monti M, Mainolfi CG, Fonti R, Del Vecchio S. Early 18F-FDG uptake as a reliable imaging biomarker of T790M-mediated resistance but not MET amplification in non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *EJNMMI Res* 2016;6:74.
37. Ziai D, Wagner T, El Badaoui A, et al. Therapy response evaluation with FDG-PET/CT in small cell lung cancer: a prognostic and comparison study of the PERCIST and EORTC criteria. *Cancer Imaging* 2013;13:73-80.
38. Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:91-97.
39. Buck AK, Halter G, Schirrmeister H, et al. Imaging proliferation in lung tumors with PET: 18F-FLT versus 18F-FDG. *J Nucl Med* 2003;44:1426-1431.
40. Sohn HJ, Yang YJ, Ryu JS, et al. [18F]Fluorothymidine positron emission tomography before and 7 days after gefitinib treatment predicts response in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Clin Cancer Res* 2008;14:7423-7429.
41. Crandall JP, Tahari AK, Juergens RA, et al. A comparison of FLT to FDG PET/CT in the early assessment of chemotherapy response in stages IB-IIIa resectable NSCLC. *EJNMMI Res* 2017;7:8.
42. Koh WJ, Rasey JS, Evans ML, et al. Imaging of hypoxia in human tumors with [F-18]fluoromisonidazole. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:199-212.
43. Peeters SG, Zegers CM, Lieuwes NG, et al. A comparative study of the hypoxia PET tracers [18F]HX4, [18F]FAZA, and [18F]FMISO in a preclinical tumor model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:351-359.
44. Koh WJ, Bergman KS, Rasey JS, et al. Evaluation of oxygenation status during fractionated radiotherapy in human nonsmall cell lung cancers using [F-18]fluoromisonidazole positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:391-398.
45. Gagel B, Reinartz P, Demirel C, et al. [F18]fluoromisonidazole and [F18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response evaluation after chemo-radiotherapy of non-small-cell lung cancer: a feasibility study. *BMC Cancer* 2006;6:51.