



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 tanılı 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.