



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 tümörlü 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 azaltılabileceği 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 olmaları 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 arttırılabileceğini 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 metodlarla 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.