



Gastrointestinal Sistem Tümörlerinde PET Yol Gösterici Olabilir Mi?

Can PET be a Guide in Gastrointestinal System Tumors?

© Fatma Sert

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

Öz

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

Anahtar Kelimeler: PET, radyoterapi, gastrointestinal sistem

Abstract

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

Keywords: PET, radiotherapy, gastrointestinal system

Giriş

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

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

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

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

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



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

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

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

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

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

Özofagus Kanseri

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

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

Mide Kanseri

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

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

Pankreas Kanseri

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

GTV konturlaması için kullanılan farklı görüntüleme teknikleri arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır (13). Lokal ileri evre pankreas kanserli 14 hastalık bir çalışma, 5 hastada, F-18-FDG-PET ile elde edilen bilgilere dayalı olarak GTV'nin, BT tabanlı konturlanan bölgenin ötesinde ilave lenf nodu metastazları veya primer tümörün uzantıları nedeniyle modifiye edilmesi gerektiğini göstermişti (16). PET temelli konturlanan GTV, tek başına BT'ye dayalı başlangıç GTV'sinden anlamlı seviyede daha büyük ölçülmüştür (104,5 cm³ karşılık 92,5 cm³). Öte yandan, bu farklılığın doz hesaplamasında komşu risk altındaki organlarda önemli doz farklılıklarına

neden olmadığı görülmüştür. Bu bulgulara dayanarak, aynı grup F-18 FDG-PET/BT tabanlı bir GTV kullanımının etkisini inceledikleri bir faz II çalışması başlatmışlardır. Bu faz II çalışmanın ilk 30 hastasının ön analizleri, F-18 FDG-PET/BT ile tanımlanan GTV boyutunun, kemo-RT ile tedavi edilen lokal ileri evre pankreas kanserli hastaların tedavi sonucunu ön görme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (17). Topkan ve ark.'ları (16), BT ve F-18 FDG-PET bilgilerini birleştirdiğinde ortalama GTV'nin arttığını bulurken, Li ve ark.'ları (18), F-18 FDG-PET/BT tabanlı bir hedef belirleme yöntemi kullanıldığında ortalama GTV'nin önemli ölçüde daha küçük olduğunu belirtmişlerdir (sırasıyla 49,3 cm³ ve 64,1 cm³). Bu fark, her iki çalışmada PET görüntülerinin ölçek ayarlarındaki farklılıklara yorumlanabilir. Pankreas kanserlerinde hedef hacmi tanımlamak için F-18 FDG-PET kullanışlı görünse de, pankreatik tümörün solunum sırasında önemli hareket değişkenliği göstermesi nedeniyle uygulanması zor görünmektedir. Bu nedenle Kishi ve ark. (19), solunum takipli PET (4D-PET) kullanımının pankreas kanseri için RT planlamasını iyileştirip iyileştirmediğini 14 hastada araştırmışlardır. Bu çalışmada, ortalama olarak 4D F-18 FDG-avid tümör hacimlerinin, non-respiratuvar takipsiz F-18 FDG-PET ile tanımlanan hedef hacimlerden 2 kat daha küçük olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, 4D F-18 FDG-PET, geleneksel takipsiz F-18 FDG-PET ile karşılaştırıldığında normal dokunun ışınlama hassasiyetini artırmak veya azaltmak için kullanılabileceği vurgulanmıştır. Son olarak, hedef hacmi tanımlamak için F-18 FDG'nin yanı sıra diğer izleyicilerin kullanımı da araştırılmıştır. Pretz ve ark. (20) tarafından yapılan 9 hastanın analizinde, F-18 FLT izleyicisinin GTV tanımlamasını yaparken gözlemci arası uyumu artırdığını bulunmuştur. Bu amaçla kullanımı henüz netleşmemiş olmasına rağmen, hipoksi markeri [F-18]-3-Fluoro-2-(4-((2-nitro-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propan-1-ol ([F-18]HX4), yüksek yeniden üretilebilirlik gösterdiği için RT planlaması için umut verici bir belirteç olarak düşünülmektedir (21).

Safra Yolu Kanseri

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

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

Karaciğer Kanseri

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

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

Rektum Kanseri

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

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

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

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

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

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

Anal Kanser

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

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

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

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

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

Kaynaklar

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

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

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