Akciğer Kanserinde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT

PET/CT in the Evaluation of Treatment Response in Lung Cancer

Özlem Özmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Akciğer kanserleri en sık görülen, hem tanınal hem de terapötik yaklaşımlardaki önemli ilerlemelere rağmen sağkalımı düşük tümörlerdir. F-18 florodeoksiglukoz (FDG)-pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), akciğer kanserlerinde evrelemede primer, nodal ve metastatik bölgelerin saptanmasında en doğru yöntemdir. Hastalıkta evreye bağlı olarak cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi ve radyofrekans ablasyon gibi tedavi seçenekleri mevcuttur. Tedavi sonrası görüntülemeler tedavinin etkinliğinin belirlenmesi, tedavi seçeneklerinin doğru kullanımı, potansiyel kurtarılabılır nükslerin erken tanınması ve prognoz tahmini açısından önemlidir. Toraks BT gibi anatomik görüntülemelerin canlı tümörü tedavi sonrası değişikliklerden (kavitasyon, enflamasyon, konsolidasyondan, fibrozis) ayırt etmede doğruluğu sınırlıdır. FDG PET/BT'nin rezidü/nüks hastalığı erken ve daha doğru saptayarak hasta yönetimini değiştirebileceği bilinmektedir. Bununla birlikte kılavuzlarda akciğer kanserlerinin rutin izleminde FDG PET/BT'nin kullanımı önerilmemektedir. BT'nin tanınal olmadığı veya hastalık nüksü şüphesinde yapılması tercih edilmektedir. Bu yazıda FDG PET/BT'nin akciğer kanserlerinde tedavi yanıtı değerlendirmedeki rolü tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: FDG PET/BT, tedavi yanıtı, akciğer kanseri

Abstract

Lung cancers are the most common tumors with low survival despite significant advances in both diagnostic and therapeutic approaches. F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is the most accurate method for detecting primary, nodal and metastatic areas for lung cancer staging. Depending on the stage of the disease, treatment options such as surgery, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapies, immunotherapy and radiofrequency ablation are available. Post-treatment imaging is important for determining the efficacy of treatment, correct use of treatment options, early recognition of potentially salvageable recurrence and predicting prognosis. Anatomical imaging such as Thorax CT has limited accuracy in distinguishing viable tumor from post-treatment changes (cavitation, inflammation, consolidation, fibrosis). It is known that FDG PET/CT can change patient management by detecting residual/relapsing disease earlier and more accurately. However, the guidelines do not recommend the use of FDG PET/CT in the routine follow-up of lung cancers. It is preferred to perform when CT is non-diagnostic or disease recurrence is suspected. In this article, the role of FDG PET/CT in evaluating treatment response in lung cancers is discussed.

Keywords: FDG PET/CT, treatment response, lung cancer

Giriş

Akciğer kanserleri kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (1). Histolojik özelliklerine göre küçük hücre dışı (%85) ve küçük hücreli (%15) olarak sınıflandırılmaktadır. Akciğer kanserlerinde tedavi

yöntemini belirleyen başlıca faktörler tümör histolojisi, hastalığın evresi, yaş, pulmoner fonksiyonlar ve komorbiditelerdir. Tedavi kararında en önemli aşama evrelemedir. F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), akciğer kanserlerinin her iki histolojik tipinde evrelemede

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Özlem Özmen, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: ozmenozlem@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/ 0000-0002-5392-1626

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

primer, nodal ve metastatik bölgelerin saptanmasında en doğru yöntemdir. Doğru evreleme; gereksiz cerrahi girişimlerin önlenmesine, radyoterapi (RT) planlamasının daha doğru yapılmasına ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine rehberlik eder. Ayrıca FDG PET ile elde edilen metabolik parametreler genel sağkalım ile ilişkilidir. Tedavi sonrası görüntülemeler ise tedavinin etkinliğinin belirlenmesi, tedavi seçeneklerinin doğru kullanımı, potansiyel kurtarılabılır nükslerin erken tanınması ve prognoz tahmini açısından önemlidir. Literatürde hastaların tedavi sonrasında takiplerinde FDG PET/BT'nin kullanımı için öneriler bulunmakla birlikte kılavuzlarda PET endikasyonları nüks şüphesi ve şüpheli BT bulgusu olan hastalarla sınırlıdır (2,3).

Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları

Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserleri (KHDAK)

Erken evre (evre 1 ve 2) akciğer kanserlerinde tercih edilen tedavi şekli cerrahidir. Hastalar cerrahi sonrasında patolojik evreye göre adjuvan tedavi ya da izlem açısından değerlendirilir. Komorbiditeleri nedeniyle cerrahiye uygun olmayan ya da cerrahi yaklaşımı kabul etmeyen, özellikle periferik yerleşimli erken evre hastalarda definitif RT, tercihen stereotaktik radyoterapi (SBRT) bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Operasyon sonrasında evre 2 hastalar ile boyutu 4 cm ve üzerinde evre 1B hastalarda adjuvan kemoterapi (KT); cerrahi sınır pozitif olan evre 1 ve 2 hastalarda postoperatif RT endikasyonu vardır (4). Evre 3 hastalık oldukça heterojen bir grup olup rezeksiyona uygun olan ve olmayan hastalardan oluşmaktadır. Bu iki grupta farklı tedavi yaklaşımları söz konusudur. Olgular göğüs cerrahisinin de içinde olduğu multidisipliner bir ekiple değerlendirilmeli invaziv evreleme ile mediastinal lenf nodu metastazı saptanmadıysa ve R0 rezeksiyon yapılabileceği ön görülüyorsa cerrahi seçeneği düşünülmelidir. Bu hasta grubunda manyetik rezonans (MR) ile kraniyal metastaz ekarte edilmeli ve rezeksiyonun ardından adjuvan KT uygulanır. Operasyon sonrası patolojik nodal değerlendirmede tek istasyon N2 metastazı tespit edildiği durumlarda rezeksiyon sonrası adjuvan kemo/RT yapılması tavsiye edilir. Preop N2 hastalık varlığında ise indüksiyon KT ya da indüksiyon kemo-radyoterapi (KRT) tercih edilebilir. Dikkatli seçilmiş hastalarda tedavi sonrası cerrahi seçeneği düşünülebilir. Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri hastalık grubunda tedavi yaklaşımı eş zamanlı ya da ardışık KRT'dir. Evre 4 KHDAK'de amaç yaşam kalitesini bozmadan yaşam süresini uzatmaktır. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), anaplastik

lenfoma kinaz (ALK), ROS 1 gibi sürücü mutasyon varlığı saptanan hastalarda hedefe yönelik tedaviler tercih edilir. Tümörde yüksek düzeyde programlanmış hücre ölüm reseptörü-1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölüm ligandı-1 (PDL-1) ekspresyonu saptanan hastalarda ise immünoterapötikler kullanılabilir. Bunların dışında kalan hastalar için KT ve palyatif RT uygulamaları tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Oligometastatik hastada primer tümör potansiyel olarak rezeksiyona uygun ise cerrahi planlanabilir ve metastatik alana küratif tedavi seçenekleri değerlendirilir. Multipl primer akciğer kanseri varlığında ise her tümör ayrı ayrı evrelenerek tedavi şeması belirlenir (5,6).

Küçük Hücreli Akciğer Kanserleri (KHAK)

Küçük hücreli akciğer kanserleri metastatik yayılım, kemorezistans ve erken nükslerle karakterize, akciğerin yüksek gradeli (ki 67 indeksi ve mitotik aktivitesi >10) nöroendokrin tümörleridir. Sınırlı ve yaygın hastalık olarak evrelenir. Sınırlı hastalık tek bir hemitoraksa sınırlı hastalığı tanımlar. Yaygın hastalık güvenli bir radyasyon planının uygulanmadığı, karşı hemitoraksa yayılım, malign plevral ve perikardiyal efüzyon, birden fazla akciğer nodülü veya uzak metastaz saptanan hasta grubunu ifade eder. FDG PET sınırlı ve yaygın hastalık ayırıcı tanısında metastatik akciğer nodüllerini ve başta adrenal metastazlar olmak üzere ekstratorasik yayılımı gösterebilmesi nedeniyle BT'den üstün bir yöntemdir. FDG PET çalışmalarında standartlaştırılmış tutulum değerindeki (*standardized uptake value* - SUV), metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glükolizi (TLG) gibi kantitatif parametrelerin yanı sıra kemik iliği ve dalakta izlenen artmış tutulumun prognostik belirteç olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (7). KHAK'de tedavi sınırlı ve yaygın hastalık varlığına göre değişiklik gösterir. Toraksa sınırlı hastalık varlığında tedavi hedefi küratiftir, RT ile birlikte platin bazlı kemoterapötik ajanlar (sisplatin + etopozid) tercih edilir. Yaygın hastalıkta ise tedavi hedefi palyatif olup tedavi seçeneği KT'dir. (5) Son yıllarda yaygın hastalıkta primer tedavide ve her iki grupta immünoterapötikler tedavi şemasına girmiştir (8).

Karsinoid Tümörler

Akciğer nöroendokrin tümörlerinin yaklaşık %1-2'sini düşük gradeli (ki 67 indeksi ve mitotik aktivitesi <10) bir nöroendokrin tümör olan karsinoid tümörler oluşturmaktadır. Genellikle santral yerleşimli ve yavaş büyüyen tümörlerdir. Operasyon şansı olan hastalar için ilk tedavi tercihi cerrahidir. Metastatik ve ileri evre hastalarda tedavi seçenekleri çeşitlidir (KT,

somatostatin (SST) analogları, hedefe yönelik sistemik tedaviler ve peptit radyonüklid tedavi). Karsinoid tümörler diğer düşük gradeli nöroendokrin tümörler gibi SST reseptörü içermektedirler. Ga-68 ile işaretli SST analogları (DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC) ile PET/BT görüntülemenin tanısal performansı diğer görüntüleme yöntemlerinden yüksektir (9). Kılavuzlar düşük gradeli nöroendokrin tümörlerde evreleme ve yeniden evreleme, rezidü/nüks hastalık tespitinde, sistemik tedavilere yanıtın değerlendirilmesi ve peptit radyonüklid tedavi kararında Ga-68 DOTA-peptit PET/BT'nin kullanımını önermektedir (10). Makalede FDG ile tedavi yanıtı ele alınmakta olup bu konuda ayrıntıya girilmeyecektir.

Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Tedavi Yanıt Kriterleri

Hem tanısal hem de terapötik yaklaşımlardaki önemli ilerlemelere rağmen akciğer kanserinde tanı anındaki evreye bağlı olarak 5 yıllık genel sağkalım oranı (%17,4) düşüktür (11). Erken evre rezeksiyon yapılan olgularda bile nüks oranı yüksektir. Hastaların yaklaşık üçte birinde de birinci basamak KT sırasında tümör progresyonu görülür. Uygulanan tedavinin etkinliğinin belirlenmesi yeni tedavi rejimlerini benimsemek ve sonuçları tahmin etmek için önemlidir. Tedaviden önce ve sonra tümör boyut ölçümleri, tedavi yanıtını değerlendirmek için uygun kriterler olarak kabul edilir. Boyuta dayalı ilk tedavi yanıt kriterleri Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilmiştir. Kriterler BT ile tümörün en uzun dikey çaplarının (iki boyut) ölçümünü önermektedir. Daha sonra en uzun tümör çapının ölçülmesini tavsiye eden tek boyutlu Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - RECIST) yayınlanmış ve revize (RECIST 1.1) edilmiştir. RECIST 1.1, hedef lezyonların kaybolması, boyutunda azalma ($\geq 30\%$), stabil kalması, artış ($\geq 20\%$) veya yeni lezyon varlığına göre sırasıyla tam yanıt (TY), parsiyel yanıt (PY), stabil hastalık (SH) ve progresif hastalık (PH) olmak üzere dört yanıt kategorisini tanımlanmaktadır (12). Bu kriterler rutin uygulamada geniş çapta kabul görse de canlılığını kaybetmiş ancak nekrotik doku nedeniyle boyutu değişmeyen tümörler, tedavi sırasında enfektif/enflamatuvar süreçlere bağlı boyut artışı gösteren lenf nodları ve okuyucular arasında boyut ölçümlerindeki farklar değerlendirmelerdeki hata kaynaklarından. Ayrıca operasyon sonrasında anatomik yapının bozulması, RT bağlı değişikliklerden (atelektazi, radyasyon pnömonisi) tümörün ayırt edilememesi

nüks/rezidü tanısını zorlaştırmaktadır. Tedaviye bağlı hücresel metabolizmadaki değişiklikler morfolojik değişikliklerden daha önce gerçekleşir. FDG PET/BT hücre metabolizmasındaki değişikliği izleyebilen fonksiyonel bir görüntülemesidir. Tedavi sonrası maksimum standardize edilmiş tutulum değerindeki (SUV_{maks}) azalma terapötik yanıt tanımlar. PET rezidü/nüks hastalığı ayırt etmede ve sağkalımı öngörmeye radyolojik yöntemlerden daha başarılıdır. Onkolojik hasta grubunda sunduğu bu avantajlar nedeniyle PET'e dayalı tedavi yanıtı değerlendirme kriterleri geliştirilmiştir. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği (*European Organization for Research and Treatment of Cancer* - EORTC) tedavi öncesi ve sonrası taramalarda hedef lezyonların SUV_{maks} 'da $\geq 25\%$ azalmayı tümör yanıtı, artışı ve yeni lezyonları progresyon olarak kabul etmiştir. EORTC kriterlerinde tedavi sırasında değişebilen vücut ağırlığının SUV üzerindeki etkisini azaltmak amacıyla vücut yüzey alanına normalize edilmiş SUV_{bsa} kullanımı önerilmektedir. PET bilgisine dayalı diğer bir sınıflama da Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri'dir (*PET response criteria in solid tumors* - PERCIST). PERCIST kriterlerinde tedavi öncesi veya sonrası taramalarda en yüksek FDG tutulumuna sahip lezyon hedef lezyon olarak tanımlanmaktadır. Burada ağırlık etkisinin azaltılması amacıyla SUL_{pik} ve TLG parametrelerinin kullanımı önerilmektedir. SUL_{pik} 'de $\geq 30\%$ azalma tedavi yanıtı olarak değerlendirilmektedir (Tablo 1). Farklı tümör tiplerinin yer aldığı çalışmalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde EORTC ve PERCIST yöntemleri arasında iyi bir korelasyon saptanmıştır. PET bazlı değerlendirmeler ile RECIST kriterleri arasındaki uyum ise orta derecededir. Kantitatif parametrelerin yanında tedavi yanıtı değerlendirmesinde skorlama sistemine dayanan daha pratik görsel değerlendirme kriterleri de mevcuttur. Hopkins kriterleri mediasten ve karaciğer FDG tutulum yoğunluğunun referans alındığı 5 puan üzerinden skorlama yapılan görsel değerlendirme sistemidir. Rezidüel hastalık için sırasıyla; mediasten (skor 1) ve karaciğerden (skor 2) düşük ya da eşit tutulumlar negatif, mediasten veya karaciğerden daha yüksek diffüz tutulumlar (skor3) muhtemel enflamatuvar değişiklikler, karaciğerden daha yüksek fokal (skor 4), fokal ve yoğun tutulumlar (skor 5) pozitif olarak kabul edilir (12). Görsel kriterin kullanıldığı değerlendirmelerde okuyucular arasında uyumun daha fazla olduğu gösterilmiştir (13).

Son yıllarda PD-L1 ekspresyonu saptanan inoperabl evre III ve IV KHDAK'lı hastalarda PD-1/PD-L1 bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin (Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab ve Atezolizumab) kullanımı

yeni bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır (14). KHAK'de ise platinum bazlı tedaviler sonrası progresyonda ve yaygın hastalıkta immünoterapötikler tedavi şemalarında yer almaktadır (15,16). İmmünoterapötiklerin etki mekanizması sitotoksik ve hedefe yönelik ajanlardan farklılık gösterir. Kontrol noktalarında immün sistem inhibisyonunun kaldırılması, hücrel bağışıklık yanıtının uyarılmasına ve tümörde lenfositlerin infiltrasyonuna yol açar. Bu durum tümör boyutunun geçici artışına ve yeni lezyonların ortaya çıkmasına neden olabilir. Hücrel bağışık yanıtta rol alan hücrelerin aktivasyonu hücrelerin glikoz kullanımındaki artışı beraberinde getirir ve böylece lenfositlerle infiltrate tümördeki FDG tutulumunda artış görülür. Genellikle tedavi başlangıcından sonraki ilk 1-3 aylık dönemde ortaya çıkan ve psödoprogresyon olarak adlandırılan bu durumda terapötik karar klinik değerlendirme ve 4-8 hafta sonra yapılan ardışık görüntülemeyle verilmelidir (17,18). Tümör küçülmesinin ölçüldüğü RECIST veya glikolitik aktivitenin temel alındığı PERCIST gibi yöntemlerin immünoterapi etkinliğinin değerlendirilmesinde yetersiz

kalması immün sisteme özgü yeni yanıt kriterleri (iRECIST ve iPERCIST) geliştirilmesine neden olmuştur (Tablo 1). İmmünoterapi sırasında başlangıçta tümörde boyut ve metabolizmada geçici bir artış ve yeni lezyonların ortaya çıkması ardından boyutta gerilemenin görüldüğü gecikmiş bir yanıt veya stabilite gibi yeni yanıt modelleri tanımlanmıştır. Başlangıçtaki görülen geçici progresyon doğrulanmamış progresif hastalık (idPH) stabil hastalık, parsiyel yanıt, tam yanıt olarak sonuçlanabilir. İmmünoterapi sırasında tümörün çok hızlı büyüdüğü ve kötü prognozla giden hiperprogresyonun tanımlanması diğer önemli bir konudur. Tedavi yanıt kriterleri hiperprogresyonu ayrı bir kategori olarak tanımlamakta yetersiz kalmakta durumu sadece progresif hastalık olarak değerlendirmektedir. Tanıda lezyon boyutunun iki katından fazla artması, iki aydan kısa sürede progresyon izlenmesi, hasta performansında belirgin bozulma gibi bazı yardımcı tanı kriterler bildirilmektedir. Literatürde MTV'nin, nötrofil/lenfosit oranı gibi enflamatuvar parametrelerin hiperprogresyonu değerlendirmede öngörü değeri olabileceğini savunan çalışmalar

Tablo 1. Tedavi yanıtı değerlendirme metotları

Tedavi yanıtı değerlendirme yöntemleri				
Kriter/ Görüntüleme	Tam yanıt (TY)	Parsiyel yanıt (PY)	Stabil hastalık (SH)	Progresif hastalık (PH)
RECIST 1.1 (BT temelli, 5 hedef lezyon, tek boyutlu ölçüm)	Hedef lezyonların kaybolması, patolojik lenf nodlarının 1 cm'nin altına gerilemesi	Tümör yükünde $\geq 30\%$ azalma, yeni lezyon saptanmaması	TY, PY, PH olarak sınıflandırılmayan	Tümör yükünde $\geq 20\%$ ya da >5 mm'den fazla artış; yeni lezyonlar
EORTC (PET temelli)	Tüm lezyonlarda FDG tutulumunun kaybolması	SUV _{maks} toplamında $\geq 25\%$ azalma	TY, PY, PH olarak sınıflandırılmayan	SUV _{maks} toplamında $\geq 25\%$ artış; FDG tutan yeni lezyonlar
PERCIST 1.0 (PET temelli)	Tüm lezyonlarda FDG tutulumunun kaybolması	SUL _{pik} 'de $\geq 30\%$ azalma ve SUL _{pik} 'de $>0,8$ birim azalma	TY, PY, PH olarak sınıflandırılmayan	SUL _{pik} 'de $\geq 30\%$ artış ve SUL _{pik} 'de $>0,8$ birim artış; FDG tutan yeni lezyonlar
ImRECIST (BT temelli)	RECIST 1.1'e benzer	RECIST 1.1'e benzer	RECIST 1.1'e benzer	idPH: RECIST 1.1'e benzer. Yeni lezyonların ölçümleri tümör yükünün toplam ölçümlerine dahil edilir. PH: En erken 4 hafta arayla yapılan sonraki görüntülemelerde doğrulanır
iPERCIST (PET temelli)	PERCIST 1.0'a benzer	PERCIST 1.0'a benzer	PERCIST 1.0'a benzer	idPH: PERCIST 1.0'a benzer PH: En erken 4-8 hafta arayla yapılan sonraki PET görüntülemelerde doğrulanır Psödoprogresyon: Sonraki PET ile PERCIST'de TY/PY/SH saptanması DPH: SUL _{pik} 'de artış veya yeni FDG tutan lezyonlar

FDG: Florodeoksiglukoz, EORTC: Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Derneği, RECIST: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri, PERCIST: Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri, TY: Tam yanıt, PY: Parsiyel yanıt, SH: Stabil hastalık, PH: Progresif Hastalık, idPH: Doğrulanmamış progresif hastalık, DPH: Doğrulanmış progresif hastalık

mevcuttur. İmmünoterapide bağışıklık kontrol noktası inhibisyonunun kalkması pek çok organda otoimmün hastalıkların da ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir. Akciğer, endokrin organlar, kas iskelet sistemi gibi farklı sistemleri etkileyebilen otoimmün yan etkilerin saptanmasında FDG PET/BT başarılı bir yöntem olarak görülmektedir. PD-L1 inhibitörleri ile tedavi edilen ileri evre KHDAK'lı hastalarda yapılan bir çalışmada bağışıklıkla ilgili yan etkilerin görülmesinin tedavi etkinliği ve sağkalım ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (19,20).

Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesi

Cerrahi Tedavi Sonrasında FDG PET

Erken evre akciğer kanserlerinde en seçkin tedavi şekli cerrahidir. Ancak küratif rezeksiyona rağmen KHDAK'lı hastaların %70'inden fazlasında nüks saptanmaktadır (21). Yine Evre I ve II hastalıkta cerrahi sonrasında 5 yıllık lokal nüks oranları %23 olarak bildirilmiştir (22). KHDAK'lı

hastaların izleminde Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network - NCCN*) kılavuzunda nodal hastalığın da optimal değerlendirilebilmesi için tercihen intravenöz kontrastlı, adrenalleri de içine alan toraks BT tavsiye edilir. Ancak operasyondan sonra gelişen skar, plevral kalınlaşma ve mediastinal fibrozis gibi değişikliklerden lokal nüksü ayırmada PET/BT'nin BT'den daha başarılı olduğu bilinmektedir (Resim 1). Çalışmalar ilave olarak FDG PET/BT'nin özellikle ekstratorasik hastalığın, uzak metastazların, yeni pulmoner nodüllerin karakterinin tanımlanmasında ve ikinci primer malignitelerin saptanmasında üstün olduğunu göstermiştir (23). Choi ve ark. (24) KHDAK'lı 358 hastanın postoperatif FDG PET/BT ve toraks BT takiplerini karşılaştırdıkları çalışmalarında nüks gelişen hastaların %37'sinin sadece PET ile saptanabildiğini göstermişlerdir. Başka bir çalışmada asemptomatik KHDAK'de cerrahi sonrası nüksün saptanmasında FDG PET'nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluğunun %97'nin üzerinde olduğu

Resim 1. FDG PET lokal nüksü postoperatif değişikliklerden ayırt etmede BT'den daha başarılıdır. Sol pnömonektomi yapılan iki hastanın görüntülerinde üst sırada BT'de nüks şüphesi uyandıran poş duvarında belirgin kalınlaşma (ok) olmasına rağmen PET'de nüks açısından negatif, alt sırada belirgin bir BT bulgusu (ok) olmasına rağmen PET'de pnömonektomi poşundaki nüks görülmektedir (32)

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

hesaplanmıştır. Kurtarma tedavilerinin uygulanabileceği hastaların seçiminde FDG PET önemli katkı sunmaktadır (25). Cerrahi sonrası görüntülemenin en erken 6-8 hafta sonra yapılması önerilmektedir. Lobektomiden sonra cerrahi materyallere bağlı bronşiyal güdükte düşük-orta düzeyde FDG tutulumunun uzun dönem izlenebildiği, torakotomi sahasında zamanla azalan diffüz FDG tutulumu gözlemlendiği değerlendirmelerde akılda bulundurulmalıdır (26).

Sistemik Tedaviler Sonrasında FDG PET

Akciğer kanserlerinde hastalık evresine göre neoadjuvan ve adjuvan KT uygulamaları önemli bir tedavi seçeneğidir. KT sonrası radyolojik yöntemlerle yapılan boyuta dayalı değerlendirmelerde bazı kısıtlılıklar söz konusudur. Boyuta dayalı kriterlerin önemli bir hasta grubunda progresyonun yanlış sınıflandırıldığı, değerlendirmelerin histopatolojik yanıtla uyumsuz olduğu gösterilmiştir (27). Tedaviye cevabın doğru olarak belirlenmesi etkisiz tedavilerin erken dönemde sonlandırılması ve efektif tedavi yöntemlerine geçilmesi imkanını sağlar. FDG PET/BT'de tedavi sonrası ölçülen SUV değerlerindeki azalma tedavi yanıtının göstergesidir. Metabolik olarak aktif tümör hacmini simgeleyen MTV ile tümörün hacimsel ve metabolik yükünü ifade eden TLG gibi kantitatif PET parametrelerinin tedavi yanıtını değerlendirmede ve prognozu ön görmede güvenilir belirteçler olduğu düşünülmektedir (28). PET tam yanıtı ve sağkalımı BT'den daha iyi öngörebilmektedir. Akciğer kanserlerinde neo-adjuvan KT sonrası lokal olarak ilerlemiş hastalığın yeniden evrelendirilmesi oldukça önemlidir. Lokal olarak ileri evre ve N2 pozitif KHDAK hastalarda (evre IIIa) tedavi seçeneği eş zamanlı ya da ardışık KRT'dir. Bu grupta N2 hastalığın negatifleşmesi ile cerrahi şansı elde eden hastalarda hastaliksız sağkalım daha uzun bulunmuştur (29). FDG PET/BT indüksiyon tedavisinden faydalanmayan hastaların erken tanısı ve cerrahi şansı olan hastaların erken dönemde tespitine olanak verir.

KHDAK hastaların kontrastlı toraks ve batin BT ile takibi önerilmekle birlikte lokal ileri evre hasta grubundaki yüksek nüks oranları nedeniyle tüm vücut görüntülemenin avantaj sağlayabileceği düşünülmektedir. İleri evre semptomatik hastalarda özellikle yaşam kalitesini etkileyebilecek yeni metastatik alanların (patolojik kırıkların gelişebileceği vertebra ve femur boynu gibi) saptanması açısından da FDG PET önemlidir. Bu alanlara uygulanacak lokal tedaviler ileri evre hastalığındaki palyatif bakım amacına hizmet eder. FDG PET ile saptanan litik kemik metastazlarının

tedavi sonrası skleroz ile iyileşebileceği ve iyileşen bu alanların kemik sintigrafisinde yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği, bu nedenle yanıt değerlendirmelerin aynı yöntemle yapılması gerekliliği unutulmamalıdır (Resim 2).

NCCN kılavuzunda KHDAK kanserlerinde EGFR, ALK, ROS gibi sürücü mutasyon varlığında hedefe yönelik ajanlarla yapılan tedavilerin takibinde toraks BT önerilmektedir. Ancak klinik ya da radyolojik progresyon şüphesi varsa FDG PET görüntüleme yapılmaktadır (Resim 3). Bu olgularda FDG PET ile yanıt değerlendirme prensipleri sitotoksik ajanlarla benzerdir. Farklı olarak görüntüleme hastalar tedavilerine devam ederken gerçekleştirilir, ara verilmez.

NCCN kılavuzuna göre KHAK'de adjuvan veya eş zamanlı KRT uygulanan hastalarda tedavinin tamamlanmasından sonra, sadece sistemik tedavi alan olgularda ise 2-3 siklus bitiminde toraks ve batin BT ile değerlendirme önerilmektedir. Başlangıç evrelemesinde sınırlı ve yaygın hastalık ayrıcı tansının daha doğru bir şekilde yapılmasını sağlayan PET tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de BT'den daha başarılı bir yöntemdir. KHAK'de profilaktik kranial ışınlanmanın tedavi sonrasında kısmi veya tam yanıt elde edilen hastalarda

Resim 2. Lomber 3. vertebrada izlenen litik lezyonun RT sonrası sklerotik iyileşmesi

RT: Radyoterapi

uygulanması önerilmektedir. Chung ve ark. (30) yaygın KHAK'li hastalarda profilaktik kraniyal ışınlamadan fayda görebilecek grubun saptanmasında FDG PET/BT'nin yol gösterici olduğunu bildirmişlerdir. Yaygın hastalığı olan sistemik KT ile tam ya da tama yakın yanıt alınan olgularda konsolidatif RT'nin etkinliği kanıtlanmıştır (31). PET tam yanıtı öngörmede BT'den daha başarılı bir yöntem olarak görülmektedir. FDG PET/BT ile tam metabolik yanıt elde edilen hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalımın daha uzun olduğu saptanmıştır (Resim 4) (32). Başka bir çalışmada ise metabolik PET parametrelerinin prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir (33). Blum ve ark. (34) FDG PET/BT ile yeniden evreledikleri KHAK'li hastaların yaklaşık yarısında terapötik kararın ve hasta yönetiminin değiştiğini bildirmiştir.

Tedavi yanıtı açısından doğru bir değerlendirme yapabilmek için KT sonrasında PET görüntülemenin zamanlanması önemlidir. KT'nin erken dönemde FDG tutulumunu etkilemesi nedeniyle en erken 2 hafta sonra PET görüntüleme yapılması önerilmektedir. KT'ler sırasında sıklıkla başvuru hematopoetik büyüme faktörleri gibi kemik iliği aktivitesini artıran uygulamalardan sonra doğru bir değerlendirme yapmak için yine en az 2 hafta beklenmelidir (35).

Resim 3. ALK pozitif akciğer adeno Ca tanılı olgunun tedavi öncesi ve Alektinib tedavisi altında yapılan görüntülemelerinde primer akciğer lezyonunda belirgin gerileme saptanırken vertebra metastazlarında progresyon izlenmektedir. Hedefe yönelik tedavilerde toraks BT'de görüntüleme alanına girmeyen metastatik lezyonların değerlendirilmesinde PET önemlidir

ALK: Anaplastik lenfoma kinaz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

İmmünoterapi alan akciğer kanserli hastalarda FDG PET/BT ile tedavi yanıtını değerlendirme konusunda veriler sınırlıdır. Bununla birlikte FDG PET'in tedaviye yanıtı tahmin edebileceği, bağışıklıkla ilgili yan etkilerin gelişimini izleyebileceği ve prognostik bilgi sağlayabileceği düşünülmektedir. Evangelista ve ark. (36) yaptıkları çalışmada yaygın akciğer kanserli hastalarda tümör yükü ile immünoterapinin başarısızlığı arasında korelasyon bulmuştur. Kaira ve ark. (37) 24 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Nivolumab uygulamasından 1 ay sonra FDG PET'de hesaplanan metabolik parametrelerin terapötik yanıt ve sağkalım ile yakından ilişkili olduğunu saptamıştır. Erken evre (I-III) hastalarda immünoterapötiklerin neoadjuvan olarak kullanımında FDG PET'nin majör patolojik yanıtı öngörebileceği bildirilmektedir (38). Rossi ve ark. (39) KHDAK'li hastalarda yaptığı çalışmada FDG PET'in rutin kullanımı önerilmese de metabolik yanıt değerlendirmesinin terapötik karar vermeyi kolaylaştırdığından ve prognostik bilgi sağladığından söz edilmektedir. FDG PET görüntülemenin zamanlaması konusunda da farklı fikirler söz konusudur. Tedavi öncesi bazal bir görüntülemenin yapılması, iki veya üç tedavi döngüsünün ardından (immünoterapinin başlamasından 8 veya 9 hafta sonra) ilk tedavi yanıtı değerlendirmesi için görüntülemenin tekrarlanması önerilmektedir. Tedavi sırasında FDG PET görüntülemenin katkısı genellikle BT'de morfolojik yanıt saptanmayan, semptomatik hastalar ile immünoterapiye bağlı yan etki belirtileri bulunan hastalar olarak bildirilmektedir (40).

Radyoterapi Sonrası Değerlendirme

NCCN kılavuzuna göre, primer tedavinin bir parçası olarak RT alan evre I-III KHDAK hastalarda ilk üç yıl 3-6 ay, sonraki 3-5. yıllarda 6 ay arayla toraks BT ile takip önerilmektedir. RT ilk 6 ayda geçici radyasyon pnömonisi, 6-12 ayda ise kronik radyasyon fibrozisi oluşturmaktadır. Bu dönemde BT'de bant yapıları, nodüller, kollaps-konsolidasyon ve buzlu cam gibi parankimal değişiklikler gözlenmekte primer tümörün ayırt edilmesi zorlaşmaktadır. FDG PET/BT RT'ye bağlı değişikliklerden nüksün ayırt edilmesinde BT'den üstün bir yöntemdir (Resim 5) (32). Primer tümörün SUV_{max} değerlerindeki azalmanın lokal kontrol ve genel sağkalım açısından hasta sonucunu tahmin etmekte bir belirteç olduğu bildirilmektedir (41). RT'ye yanıtı erken tanınması, aktif ve inaktif hastalığı ayırt edebilmesi, metastazı saptanmadaki etkinliği FDG PET/BT'nin kullanımını artırmıştır. RT sonrası PET/BT görüntülemesinde RT portu ile uyumlu diffüz düşük yoğunlukta tutulumlar izlenmektedir. Rezidü/nüks

Resim 4. KHAK tanılı olguda 2 kür KT sonrası değerlendirilmede BT'de rezidü hastalık lehine değerlendirilen dansite artımları izlenmekte PET'te ise primer lezyon (ok) ve metastatik lenf nodlarında tam metabolik yanıt görülmektedir (32)

KHAK: Küçük hücreli akciğer kanserleri, KT: Kemoterapi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

Resim 5. Sağ hilir KHDAK nedeniyle RT uygulanan olguda tedavi sonrası görüntülemelerde BT kesitlerinde primer lezyon RT'ye bağlı değişikliklerden ayırt edilememektedir. Oysa füzyon görüntülerinde primer lezyondaki tedavi yanıtı kolaylıkla görülebilmektedir

RT: Radyoterapi, KHDAK: Küçük hücre dışı akciğer kanserleri

hastalıkta ise çoğunlukla fokal ve yoğun tutulumlar görülmektedir. RT sonrası değerlendirmenin en erken 3. ayda yapılmasının yanlış pozitif sonuçları azalttığı bildirilmektedir. Ancak tüm pozitif sonuçların histopatolojik doğrulamaya ihtiyacı vardır. SBRT'den sonra hastaların yaklaşık yarısında radyasyona bağlı akciğer hasarı nedeniyle tümöre benzer yoğunluk artışları ortaya çıkmaktadır (42). SBRT'den 3-6 ay sonraki PET'de negatif sonuçların hastalıksız sağkalım açısından bir belirteç olabileceği tanımlanmıştır. Definitif RT (doz ≥ 60 Gy) ile tedavi edilen lokal ileri KHDAK hastalarında metabolik parametrelerin (MTV ve TLG) prognostik değeri araştırılmış, tedavi öncesi ve ortası MTV değerlerinin lokal nüks riskini tahmin edebildiği gösterilmiştir. MTV'nin yüksek riskli lezyonların ayırt edilmesi ve adaptif RT seçeneklerinin geliştirilmesine yardımcı olabileceği bildirilmektedir (43). Yakın tarihli çalışmalarda yüksek ve düşük riskli lezyonlarda dozun artırılıp azaltılarak bireysel doz uygulamasının yapılabileceğini tartışılmaktadır (44,45).

Radyofrekans Ablasyon Sonrasında Değerlendirme

Radyofrekans ablasyon (RFA) rezeksiyon yapılamayan, 4 cm'den küçük periferik yerleşimli primer veya metastatik pulmoner tümörlerde lokal kontrol amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Ablasyon sonrasında lezyonun iç kesiminde koagülasyon nekrozu ve konjesyon, dış kesiminde enflamatuvar yanıt meydana gelir. Bu durum primer lezyon boyutlarında artışa neden olur, BT'de lezyon büyümüş olarak görülür. FDG PET/BT'de ise komplet ablasyondan 7 gün sonra lezyonun metabolik aktivitesinin kaybolduğu gözlenir. Erken dönemde tedavi başarısının değerlendirilmesi açısından değerlidir. RFA'dan sonra 2 yıl içinde %24-30 hastada lokal nüks görülür. Nüks hastalığın saptanmasında FDG PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü, BT'den yüksektir. Ancak ablasyon alanında enfeksiyon ve apse oluşumunun PET'de yanlış pozitif bulgulara neden olabileceği akıldan bulundurulmalıdır (46).

Tedavi Sonrasında Takip

Tedavi sonrası takip için hazırlanan kılavuzlarda asemptomatik akciğer kanserli hastaların erken ve uzun dönem takibinde FDG PET/BT'nin rutin kullanımı henüz önerilmemektedir. Ancak kurtarma tedavisine aday olan, BT bulgularının tanısız olmadığı, hastalık nüksü veya ikinci bir primer malignite açısından şüpheli hastalarda yapılması tavsiye edilmektedir. Küratif tedaviler sonrası takipler kurtarılabilir nükslerin erken

tanınması ve tedavi seçeneklerinin doğru kullanılması açısından önemlidir. Çoğu semptomatik ya da nüks şüphesi olan hastaların yer aldığı çalışmalarda PET/BT'nin tanısız performansının yüksek olduğu gösterilmiştir (12). Ayrıca asemptomatik KHDAK'lı hastaların izleminde FDG PET/BT'nin eklenmesinin nükslerin erken tespitini kolaylaştırabileceği gösterilmiştir. On üç çalışma ve 1.035 hastanın değerlendirildiği bir metaanalizde, konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında FDG PET/BT'nin nüks hastalık tespitindeki performans, duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek (%90) olduğu bildirilmiştir. Klinik veya görüntüleme ile nüks şüphesi olan /olmayan hastaların değerlendirildiği bu çalışmada PET %30-88 hastada tedavi yönetiminde değişikliğe (küratif amaçlı cerrahi tedavi veya bakım tedavisi) neden olmuştur. Klinik veya görüntülemede nüks şüphesi olan hastaların ¼'ünde nüks veya metastazı ekarte ettiği, klinik veya görüntüleme ile nüks şüphesi olmayan grupta ise hastaların %17-48'inde rezidüel hastalık veya metastazı tanımlayabildiği gösterilmiştir (46).

Sonuç

Akciğer kanserlerinde PET/BT'nin başlangıç evrelemesine dahil edilmesi tedavi planlamasının doğruluğunu artırmış ve önemli bir hasta grubunda tedavi yönetimini değiştirmiştir. Akciğer kanserinde tedavi sonrası erken ve geç dönemde metabolik görüntülemenin faydası ve rutin kullanımı halen tanımlanma aşamasındadır. Klinik çalışmalarda tedavi sonrası BT tabanlı RECIST kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak PET tabanlı yanıt değerlendirme yöntemleri bu hasta grubunda daha doğru ve uygun bir yöntem olabilir. PET sonuçları ve kantitatif PET parametreleri prognostik bilgi sağlayabilir. Literatürde hastaların tedavi sonrası değerlendirme ve takiplerinde FDG PET/BT'nin kullanımı için öneriler bulunmakla birlikte güncel kılavuzlarda PET endikasyonları nüks şüphesi ve şüpheli BT bulgusu olan hastalarla sınırlıdır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7-30.
2. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. J Natl Compr Canc Netw 2021;19:254-266.
3. Kalemkerian GP, Loo BW, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Small Cell Lung Cancer, Version 2.2018. J Natl Compr Canc Netw 2018;16:1171-1182.

4. Heineman DJ, Daniels JM, Schreurs WH. Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9:599-609.
5. Yılmaz Ü. Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları. *Nucl Med Semin* 2018;4:32-38.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Non-small cell lung cancer, version 4.2021. www.nccn.org/guidelines
7. Mirili C, Guney IB, Paydas S, et al. Prognostic significance of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and correlation with PET-CT metabolic parameters in small cell lung cancer (SCLC). *Int J Clin Oncol* 2019;24:168-178.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Small cell lung cancer, version 3.2021. www.nccn.org/guidelines
9. Treglia G, Castaldi P, Rindi G, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine* 2012;42:80-87.
10. Selçuk NA, Demirci E, Kabasakal L, et al. Nöroendokrin Tümörlerde Ga-68 DOTA Bağlı Somatostatin Reseptör Hedefli Peptitler ile PET/BT Uygulama Kılavuzu. *Nucl Med Semin* 2020;6:397-405.
11. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER cancer statistics review, 1975–2012, lung cancer. National Cancer Institute website. seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2012/.
12. Sheikhabaei S, Verde F, Hales RK, Rowe SP, Solnes LB. Imaging in Therapy Response Assessment and Surveillance of Lung Cancer: Evidenced-based Review With Focus on the Utility of 18F-FDG PET/CT. *Clin Lung Cancer* 2020;21:485-497.
13. Turgeon GA, Irvani A, Akhurst T, et al. What 18F-FDG PET Response-Assessment Method Best Predicts Survival After Curative-Intent Chemoradiation in Non-Small Cell Lung Cancer: EORTC, PERCIST, Peter Mac Criteria, or Deauville Criteria? *J Nucl Med* 2019;60:328-334.
14. Mielgo-Rubio X, Uribealrea EA, Cortés LQ, Moyano MS. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: Update and new insights. *J Clin Transl Res* 2021;7:1-21.
15. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:1929-1939.
16. Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, et al. Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent Small Cell Lung Cancer: Results From the CheckMate 032 Randomized Cohort. *J Thorac Oncol* 2020;15:426-435.
17. Evangelista L, Sepulcri M, Pasello G. PET/CT and the Response to Immunotherapy in Lung Cancer. *Curr Radiopharm* 2020;13:177-184.
18. Beer L, Hochmair M, Prosch H. Pitfalls in the radiological response assessment of immunotherapy. *Memo* 2018;11:138-143.
19. Decazes P, Bohn P. Immunotherapy by Immune Checkpoint Inhibitors and Nuclear Medicine Imaging: Current and Future Applications. *Cancers (Basel)* 2020;12:371.
20. Kwak JJ, Tirumani SH, Van den Abbeele AD, Koo PJ, Jacene HA. Cancer immunotherapy: imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events. *Radiographics* 2015;35:424-437.
21. Westeel V, Choma D, Clément F, et al. Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1185-1190.
22. Dane B, Grechushkin V, Plank A, Moore W, Bilfinger T. PET/CT vs. non-contrast CT alone for surveillance 1-year post lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2013;3:408-416.
23. Cho S, Lee EB. A follow-up of integrated positron emission tomography/computed tomography after curative resection of non-small-cell lung cancer in asymptomatic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1447-1451.
24. Choi SH, Kim YT, Kim SK, et al. Positron emission tomography-computed tomography for postoperative surveillance in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1826-1832; discussion 1832.
25. Toba H, Kawakita N, Takashima M, et al. Diagnosis of recurrence and follow-up using FDG-PET/CT for postoperative non-small-cell lung cancer patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021;69:311-317.
26. Garg G, Benchekroun MT, Abraham T. FDG-PET/CT in the Postoperative Period: Utility, Expected Findings, Complications, and Pitfalls. *Semin Nucl Med* 2017;47:579-594.
27. William WN Jr, Pataer A, Kalhor N, et al. Computed tomography RECIST assessment of histopathologic response and prediction of survival in patients with resectable non-small-cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2013;8:222-228.
28. Sheikhabaei S, Mena E, Yanamadala A, et al. The Value of FDG PET/CT in Treatment Response Assessment, Follow-Up, and Surveillance of Lung Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208:420-433.
29. Palmero R, Vilariño N, Navarro-Martín A, Nadal E. Induction treatment in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10:539-554.
30. Chung JH, Kang SY, Wu HG, et al. Risk stratification of symptomatic brain metastases by clinical and FDG PET parameters for selective use of prophylactic cranial irradiation in patients with extensive disease of small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2020;143:81-87.
31. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999;17:2092-2099.

32. Özmen Ö. Torasik Tümörlerde Nükleer Tıp Uygulamaları. Yılmaz Ü. Editör.Torasik Tümörler. Göğüs Hastalıkları Kitabı, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi-22 Yayın Tarihi 2019. p. J108-J128.ISBN numarası 978-605-89519-4-5 Yayın Evi: Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği
33. Christensen TN, Andersen PK, Langer SW, Fischer BMB. Prognostic Value of 18F-FDG-PET Parameters in Patients with Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Review of Current Literature. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:174.
34. Blum R, MacManus MP, Rischin D, Michael M, Ball D, Hicks RJ. Impact of positron emission tomography on the management of patients with small-cell lung cancer: preliminary experience. *Am J Clin Oncol* 2004;27:164-171.
35. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:328-354.
36. Evangelista L, Cuppari L, Menis J, et al. 18F-FDG PET/CT in non-small-cell lung cancer patients: a potential predictive biomarker of response to immunotherapy. *Nucl Med Commun* 2019;40:802-807.
37. Kaira K, Higuchi T, Naruse I, et al. Metabolic activity by 18F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:56-66.
38. Tao X, Li N, Wu N, et al. The efficiency of 18F-FDG PET-CT for predicting the major pathologic response to the neoadjuvant PD-1 blockade in resectable non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:1209-1219.
39. Rossi G, Bauckneht M, Genova C, et al. Comparison Between 18F-FDG PET-Based and CT-Based Criteria in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab. *J Nucl Med* 2020;61:990-998.
40. Aide N, Hicks RJ, Le Tourneau C, Lheureux S, Fanti S, Lopci E. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy: Report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:238-250.
41. Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2014;9:834-842.
42. Hoopes DJ, Tann M, Fletcher JW, et al. FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;56:229-234.
43. Binkley MS, Koenig JL, Kashyap M, et al. Predicting per-lesion local recurrence in locally advanced non-small cell lung cancer following definitive radiation therapy using pre- and mid-treatment metabolic tumor volume. *Radiat Oncol* 2020;15:114.
44. Ohri N, Bodner WR, Halmos B, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose/Positron Emission Tomography Predicts Patterns of Failure After Definitive Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:372-380.
45. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper M, et al. Effect of Midtreatment PET/CT-Adapted Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017;3:1358-1365.
46. Higuchi M, Suzuki H, Gotoh M. Role of PET/Computed Tomography in Radiofrequency Ablation for Malignant Pulmonary Tumors. *PET Clin* 2016;11:47-55.
47. He YQ, Gong HL, Deng YF, Li WM. Diagnostic efficacy of PET and PET/CT for recurrent lung cancer: a meta-analysis. *Acta Radiol* 2014;55:309-317.