



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Stereotaktik radyocerrahi uygulanan vertebra metastazlarında yanıt değerlendirilmesinde PET-BT'nin yeri

The role of PET-CT in the evaluation of the response of the vertebra metastases in stereotactic radiosurgery

Yurday Özdemir¹, Neşe Torun², Erkan Topkan¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, ²Nükleer Tıp Bölümü, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2019;44 (1):206-214

Abstract

Purpose: The aim of this study was to evaluate the role of positron emission tomography in assessing the response of stereotactic radiosurgery (SRS) for vertebral metastases (VM).

Materials and Methods: Patients who received 16 Gy or 18 Gy SRS with no history of vertebral compression fracture, proven histologies except small-cell lung carcinoma and hematologic malignancies which are known as radiosensitive tumors, available pre- and post SRS PET images were included. All vertebral segments were categorized according to spinal instability neoplastic score in terms of stability and PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) criteria was utilized for treatment response.

Results: Seventy-five patients with 119 VS (101 single, 9 double VS) received SRS. Breast cancer (66.7%) was the commonest pathology. Most patients (70.6%) had SINS 0-6. The local control was achieved in 87.4% VS with a 1-year local relapse-free survival rate of 92.5%. The median PET-CT time for the first SRS response assessment was 3 months (range:1-35 months) and there were only 4 (3.3%) local relapses in contrast to the positive responses in the remainders (30.3% complete, 43.7% partial responses and 22.7% stabil disease). While there were 11 local relapses in the last PET-CT response, no patient experienced any relapse complete response was achieved in the first PET-CT. Complete response in the first PET-CT was correlated with positive response in the last PET-CT also.

Conclusion: First PET-CT response after SRS seems to be valuable in anticipation of both the final vertebral response status and planning of alternative interventions for non-responders.

Keywords: stereotactic radiosurgery, PET-CT response, vertebral metastases

Öz

Amaç: Bu çalışmada vertebra metastazlarında stereotaktik radyocerrahi (SRC) sonrası yanıt değerlendirilmesinde pozitron emisyon tomografisinin (PET-BT) rolü araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Geriye dönük olarak 16 veya 18 Gy SRC uygulanmış hastalar incelenmiştir. Analizlere SRC öncesinde herhangi bir derecede vertebra kompresyon kırığı gelişmemiş, radyosensitif olarak bilinen küçük hücreli akciğer ve hematolojik kanserlerli olgular dışındaki tedavi öncesi ve sonrası PET-BT verileri olan hastalar dâhil edilmiştir. Tüm vertebra segmentleri stabilite açısından spinal instability neoplastic score 'e göre sınıflandırılmış ve yanıt değerlendirilmesinde PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) kriterleri kullanılmıştır.

Bulgular: Toplam 75 hasta 119 VS'e (101 tek, 9 çift) SRC uygulanmış olup büyük kısmını (%66,7) meme kanserli hastalar oluşturmaktadır. VS'lerin %70,6'sı SINS 0-6'ya uymaktadır. Lokal kontrol hastaların %87,4'ünde sağlanmış olup 1 yıllık lokal nüksüz sağkalım oranı %92,5 olarak bulunmuştur. İlk yanıt değerlendirme PET-BT'si ortalama 3 ayda (aralık: 1-35 ay) çekilmiş olup sadece 4 (%3,3) VS'de progresyon raporlanırken diğer VS'lerde SRC'ye yanıt mevcuttur (%30,3 tam, %43,7 kısmi, %22,7 stabil). Son PET'de sadece 11 VS'de lokal nüks tespit edilirken ilk PET'de tam yanıt olan hiçbir VS'de nihai olarak lokal nüks gelişmemiştir. İlk PET'de tam yanıt olması son PET'de de yanıt olmasıyla ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: SRC sonrası yanıt değerlendirilmesinde ilk PET-BT yanıtı gerek son kontrol durumunu göstermesi açısından gerekse alternatif tedavileri planlamak açısından değerli bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: stereotaktik radyocerrahi, PET-BT cevap, vertebra metastazi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yurday Özdemir, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Adana, Turkey E-mail: yurdayozdemir@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 13.08.2018 Kabul tarihi/Accepted: 08.10.2018 Çevrimiçi yayın/Published online: 09.10.2018

GİRİŞ

Vertebra metastazları (VM) kanser hastalarında en sık görülen kemik metastazı tipi olup tüm kanser hastalarının %40'nda, metastatik hastaların %60-70'nde nihai olarak gelişmesi beklenmektedir¹⁻³. Tedavi edilmemesi durumunda mekanik ve sinir kökü basısına bağlı hayat kalitesini bozan ağrılara, vertebra kırıklarına ve en çok korkulan yan etki olan omurilik kompresyonlarına neden olabilmektedir⁴. Son yıllarda hedefe yönelik tedaviler ve immünoteraplere bağlı olarak kanser hastalarında beklenen sağkalım sürelerinin uzaması lokal tedaviden beklentileri arttırmış olup konvansiyonel ve 3-boyutlu konformal radyoterapiye göre daha yüksek dozların bir yada birkaç fraksiyonda hedefe sınırlı şekilde uygulanmasını sağlayan stereotaktik radyocerrahi (SRC) yönteminin kullanımını ön plana çıkarmıştır^{5,6}. Hasta hareketinin en aza indirilmesi, görüntü kılavuzluğunda tedavi metotlarının gelişmesi ve hedefin çok daha iyi görüntülenmesi neticesinde hedefe çok yüksek dozlar uygulanabilirken omurilik, özofagus ve barsak gibi vertebrayla yakın komşuluktaki kritik organların daha iyi korunabilmesini sağlayan SRC gerek tek başına gerekse cerrahi stabilizasyon sonrası VM'lerin tedavisinde giderek kullanım sıklığı artan bir radyoterapi yöntemi haline gelmiştir⁴. Kesin ve ideal bir SRC doz protokolü olmamakla birlikte pratikte 18-24 Gy/1fx, 24 Gy/2fx, 24-30 Gy/3fx ve 30 Gy/4fx en sık uygulanan doz şemalarıdır⁴.

Konvansiyonel radyoterapi ile elde edilen 1 yıllık lokal kontrol oranları %61-86 ve büyük kitlelerde %46'larda⁷⁻⁹ bildirilirken SRC ile bu oran %80-96'lara⁴ kadar çıkmakta ve ağrı kontrolü açısından geleneksel radyoterapiyle elde edilen %0-24'lük¹⁰⁻¹² tam cevaba karşın %46-92'lik belirgin şekilde yüksek sonuçlar ortaya konulmaktadır¹³⁻¹⁵.

Tedaviye cevabın ve yan etkilerin değerlendirilmesinde kesin bir kılavuz olmamakla birlikte kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Özellikle BT ve MRG'de temel amaç tedavi sonrası morfolojik değişiklerin değerlendirilmesi olması nedeniyle özellikle epidural ve paravertebral kitlenin de eşlik ettiği VM'nda gerek SRC planlanırken hedef ve spinal kordun belirlenmesinde gerekse yanıt değerlendirmesinde MRG daha sık kullanım yeri bulmaktadır¹⁶. Günümüzde birçok kanserin sistemik

tedavisi, radyoterapi veya kemoradyoterapisi sonrası yanıt değerlendirmesinde giderek daha fazla kullanım alanı bulan pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) lokal radyoterapi uygulanan bölgede ve tüm vücutta metabolik olarak aktif hastalığı değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır. Tümöre karşı osteoblastik bir kemik cevabı prensibine dayanan ve osteolitik metastazlarda düşük sensitiviteye sahip teknesyum kemik sintigrafisinin aksine PET/BT'de tümörün glukoz tutma kapasitesi ölçüldüğü için daha erken süreçte ortaya çıkan hastalık ya da lokal nüks erken dönemde tespit edilebilmektedir^{17,18}. Tüm vücut spinal MRG VM'nin değerlendirilmesinde hassas bir tetkik olmakla birlikte yüksek özgüllüğe sahip olmaması ve özellikle SRC'nin en sık ve ciddi komplikasyonu olan vertebral kompresyon kırıklarının (VKK) lokal nüks mi SRC'ye mi bağlı geliştiği konusundaki yetersizliği başlıca eksiklikleri olarak görülmektedir¹⁹⁻²¹. Bu çalışmada merkezimizde SRC uygulanmış hastalarda PET/BT ile yanıt değerlendirmesi ve lokal kontrolle ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2013- Eylül 2017 arasında SRC uygulanmış 75 hasta ve 119 vertebra segmentine²² ait veriler geriye dönük incelenmiştir. Çalışmaya ≥ 18 yaş, primer kansere ait doku tanısı olan, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance durumu 0-2, SRC öncesi ve sonrası PET/BT verileri olan hastalar dahil edilmiştir. Radyosensitif kanserler olarak bilinen küçük hücreli akciğer ve hematolojik kanser tanılarına sahip, aynı VS'ye daha önce herhangi bir teknikte radyoterapi uygulanmış ve SRC öncesi herhangi bir derecede VKK gelişmiş toplam 38 hasta analizlerden çıkarılmıştır. Tüm VS'ler stabilite açısından *spinal instability neoplastic score*²³ kullanılarak skorlanarak SINS 0-6 (stabil), SINS 7-12 (stabilitesi bozulmaya başlamış) ve SINS 13-18 (stabilitesi bozuk) olarak sınıflandırılmıştır.

Stereotaktik vücut radyoterapisi

Tedaviler volümetrik modulated arc tekniğiyle Eclipse planlama sisteminde 6Mv enerji ve 4 mm'lik multi leaf kolimatörler kullanılarak Electa access versiyon 7,5 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) cihazıyla uygulanmıştır. Hastalara Electa vücut sabitleyicileriyle immobilizasyon yapılarak 1,25 mm'lik kesitlerde planlama tomografileri çekilmiş, hedefin belirlenmesinde ihtiyaç durumunda T1 axial

magnetik rezonans görüntüleme ve 18 FDG/PET-BT kullanılmıştır. Klinik hedef hacim (KHH) *International Spine Radiosurgery Consortium*²⁴ rehberleri aracılığıyla belirlenmiş ve planlanan hedef hacim (PHH) için ilave emniyet marjini verilmemiştir.

Dosya incelemelerinde PHH için 16 Gy (%80 reçetelenen doz) veya 18 Gy (%100 reçetelenen doz) şeklinde 2 ayrı SRC dozları reçetelendirilmiş olduğu ve PHH'nin %100'nün reçetelenen dozun \geq %95'ni ve %99'nun \geq %90'nı alması yeterli hedef kavranma kriterleri olarak belirlenmiş olduğu anlaşılmıştır. Tek fraksiyonda en fazla çift vertebraya SRC uygulanmış olup spinal kordun $V_{10\text{Gy}}$ (10 Gy alan hacim) $<0,035\text{ cm}^3$ ve maksimum nokta dozun (D_{maks}) $\leq 14\text{ Gy}$ olmasına izin verildiği belirlenmiştir.

Tüm VS'lerin SRC öncesi mevcut olan PET/BT, planlama BT ve eğer mevcutsa ilgili MRG sagittal kesitlerinden vertebra yükseklikleri ölçülmüş ve Genant ve ark.²⁵ önerilerine göre VKK açısından skorlanmıştır. Hastalar SRC sonrası ilk 2 yıl 3 ayda bir, 3-5. yıllar arası 6 ayda bir ve sonrasında yıllık olarak takip edilmiştir. Merkezimizde hastaların takibi tercihen PET/BT ve prostat kanserli hastalarda Ga-68 PSMA-PET/BT ağırlıklı yapılmakta olup SRC sonrası beklenmeyen ağrı, nörolojik defisit ya da SRC öncesi tanısal tetkikin MRG olması durumunda kontrollerde MRG'ye başvurulmuştur. Tedaviye cevap değerlendirilmesinde PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) kriterleri kullanılmıştır¹⁹.

İstatistiksel analiz

Çalışmamızda zaman aralıklarının hesaplanmasında SRC'nin uygulama tarihi ile son kontrol/olay arası tarihler kullanılmıştır. Olaydan lokal nüks ya da ölüm kastedilmiştir. Takip süresi hesaplanırken ise SRC uygulanan tarih ve son PET-BT tarihi kullanılmıştır. Kategorik değişkenleri tanımlamak için frekans dağılımları kullanılırken sürekli değişkenler ortanca ve aralık değerlerle belirtilmiştir. Lokal kontrol oranları Kaplan-Meire ile hesaplanmış, ve ilk PET-BT yanıtla ilişkili faktörlerin araştırılmasında Pearson korelasyon analizleri uygulanmıştır. Analizlerin yapılmasında SPSS 17 kullanılmış olup $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Toplam 75 hastanın 119 VS'sine (101 tek VS, 9 çift

VS) SRC uygulanmıştır (Şekil 1). Hastaların %66,7'si meme kanseri olup ortanca yaş 54 olarak bulunmuştur. Hasta özellikleri Tablo 1 de ve VS'lerin SIN skoruna göre dağılımı Tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Genel hasta özellikleri

Değişkenler	N (%) (n=75. VS=119)
Ortanca yaş (aralık)	54 (28-79)
Cinsiyet (%)	
Kadın	48 (64.0)
Erkek	27 (36.0)
Primer kanser (%)	
Meme	50 (66.7)
Küçük hücreli akciğer kanseri	13 (17.3)
Prostat	10 (13.3)
Diğerleri	2 (2.7)
Lezyon tipi (%)	
Litik	79 (66.4)
Blastik	38 (32.0)
Karışık	2 (1.6)
Lokal nüks (%)	15 (12.6)
İlk PET yanıt (%)	
Tam yanıt	36 (30.3)
Kısmi yanıt	52 (43.7.0)
Sabit hastalık	27 (22.7)
İlerleyici hastalık	4 (3.3)
Bifosfonat öyküsü (%)	97 (81.5)
Bifosfonat süre (%)	
≥ 6 months	74 (62.2)
< 6 months	45 (37.8)
SRC doz (%)	
16 Gy	41 (32.8)
18 Gy	84 (67.2)
Değerlendirme tetkiki (%)	
PET	79 (66.4)
MRG and PET	39 (33.6)

VS,vertebra segmenti; PET,pozitron emisyon tomografisi; SRC, stereotaktik radyocerrahi, MRG, manyetik rezonans.

Vertebral segmentlerin %67,2'sine 18 Gy SRC uygulanmış olup tüm hastalar PET-BT ile değerlendirilmiş (VS'lerin %22,7'si için takip süresince tek değerlendirme PET-BT'si mevcuttur) ve %33.6'sında ek olarak MRG kullanılmıştır. SRC sonrası ilk değerlendirme için PET-BT ortanca 3 ayda (aralık: 1-35 ay) çekilmiş olup sadece 4 (%3,3) VS'de progresyon gelişirken diğer VS'lerde SRC'ye yanıt mevcuttur (%30,3 tam, %43,7 kısmi, %22,7 stabil) (Şekil 2). Hastaların tedavi öncesi ortanca SUV_{max} değeri 7,5 (aralık: 2,2-40) iken ilk PET-BT yanıt değerlendirmesinde ortanca SUV_{max} değeri 3,5 (aralık: 1-31) olarak belirlenmiş olup değişim oranı %53,3 olarak hesaplanmıştır. İlk ve son PET-BT

değerlendirmeleri arası süre ortanca 6 ay (aralık: 0-49 ay) olup son PET’de sadece 11 VS’de lokal nüks tespit edilmiştir. Son ortanca SUV_{max} değeri 2,3 (aralık:1-17) olarak bulunmuş olup ilk yanıt değerlendirmesine göre SUV_{max} değişim oranı %34,2 olarak belirlenmiştir. İlk PET’de tam yanıt olan hiçbir VS’de lokal nüks gelişmezken ilk PET’de ilerleyici hastalık olarak değerlendirilmiş 4 VS’nin sadece 1’inde son PET’de tam yanıt sağlanmıştır. Yapılan ‘*receiver operating characteristic*’²² eğrisi analizlerinde lokal nüks ile ilişkili olabilecek herhangi bir eşik SUV_{max} değeri tespit edilememiştir. Hastaların %70,6’sı SINS 0-6 ve %29,4’ü SINS 7-12’ye uymakta olup hiçbir hastada VKK gelişmemiştir (Tablo 2). Ortanca 10 aylık (aralık: 1-58 ay) takip süresince 15 (%12,6) VS’de lokal nüks gelişmiş olup 1 yıllık lokal nüksüz sağkalım %92,5 iken (Şekil 3), ilk PET’de tam yanıt olması son PET’de de yanıt olmasıyla ilişkili bulunmuştur

($r=0.42$; $p<0.001$). Hastaların %81,5’de bifosfonat kullanma hikayesi olup lokal kontrolle aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

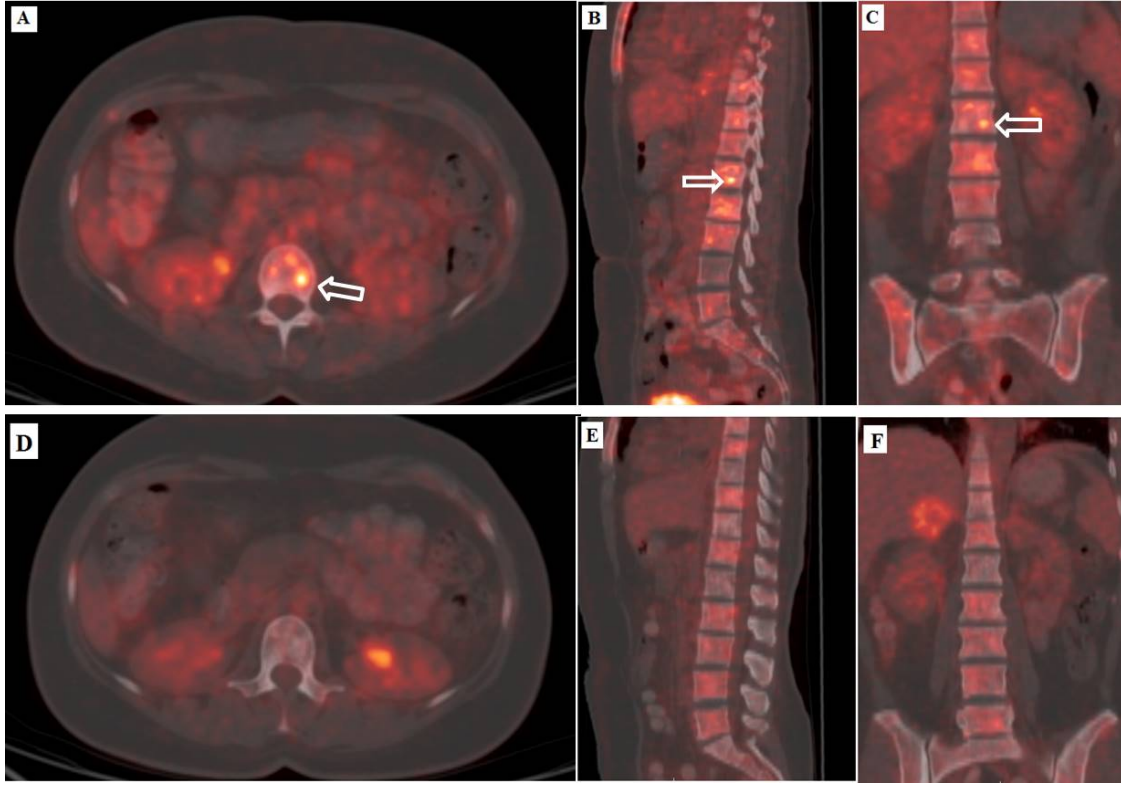
TARTIŞMA

Çalışmamızda elde edilen %87,4’lük lokal kontrol oranları güncel literatürle uyumlu olup SRC’nin konvansiyel RT’ye göre daha etkin bir tedavi yöntemi olduğunu gösteren çalışmaları desteklemektedir. SRC sonrası ilk yanıt değerlendirmesinde PET-BT’de tam yanıt gelişen hastaların tümünün son kontrollerinde de hastaliksız olması, buna karşın ilk kontrolde yanıtız olanların ancak %25’inde lokal kontrolün sağlanabilmesi PET-BT’nin hastalık progresyonunu erken öngörerek SRC sonrası alternatif tedavilerin zamanında planlanabilmesini sağlamadaki önemini ortaya koymaktadır.

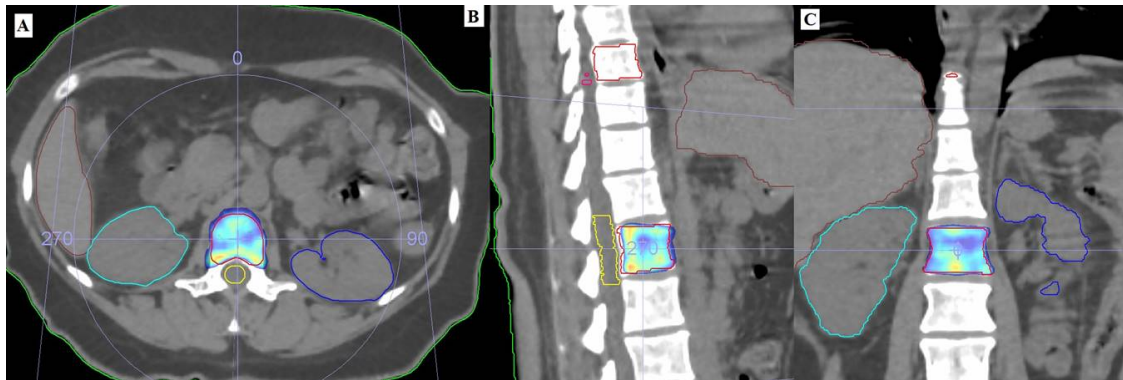
Tablo 2. Vertebra segmentlerinin SIN skoruna göre dağılımı

Parametreler	SINS (0-6)	SINS (7-12)	SINS (13-18)	P
Yerleşim yeri				
Bileşke (oksiput-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	35	14	0	
Hareketli vertebra (C3-C6, L2-4)	15	12	0	
Yarı hareketli (T3-T10)	34	9	0	
Hareketsiz (S2-S5)	0	0	0	
Ağrı				<0.001
Mekanik	14	28	0	
Ara sıra, mekanik dışı	24	4	0	
Ağrı yok	46	3	0	
Lezyon tipi				0.02
Litik	49	30	0	
Karışık	2	0	0	
Blastik	33	5	0	
Radyolojik vertebra dizilimi				<0.001
Subluksasyon	0	1	0	
Kifoz ya da skolyoz	0	5	0	
Normal	84	29	0	
Vertebrada çökme				<0.001
≥50%	0	1	0	
<50%	1	0	0	
Çökme yok ama VS’in >50% hastalık	4	12	0	
Yukarıdakilerin hiçbiri	79	22	0	
VS’in arka kısım veya facet eklemlerde hastalık				<0.001
Çift taraflı	0	5	0	
Tek taraflı	11	7	0	
Tutulmuş yok	73	23	0	

SINS, spinal instability neoplastic score



Şekil 1. SRC öncesi A) axial B) sagittal C) koronal PET-BT görüntüleri; SRC sonrası 3. aydaki D) axial E) sagittal F) koronal PET-BT yanıt görüntüleri

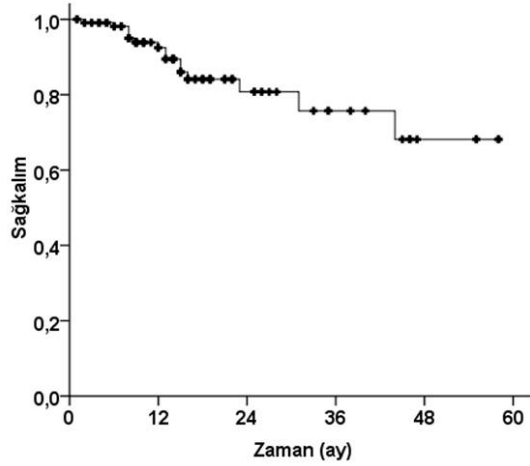


Şekil 2. 18 Gy SRC uygulanan hastada %100 lük izodoz eğrisi A) axial B) sagittal C) coronal kesitlerde tedavi planları

SRC cerrahiyle birlikte veya tek başına etkin lokal kontrol oranları sağlayan özellikle oligometastatik hasta grubunda lokal ablasyonla kür şansı sunabilen bir tedavi yöntemidir. SRC'deki günlük fraksiyon dozlarının 8 Gy veya üstünde olması konvansiyel

radyoterapi dozlarında (1.8-2 Gy/fx) ortaya çıkan hücre ölüm mekanizmaları olan mitoz ölümü yerine endotel/damar hasarı ve radyasyonun indüklediği tümör-antijen spesifik immün yanıt veya yüksek doza bağlı artmış hücre ölümü şeklinde

gerçekleşmektedir²⁶⁻³⁰. Guckenberger ve ark.³¹ çalışmasında 301 hasta ve 387 VM'da ortalama 24 Gy (10-60 Gy)/3 fx (1-20 fx) uygulanmış ve ortalama 11,8 aylık (aralık: 0-105) takip süresinde 1 ve 2 yıllık lokal kontrol oranları sırasıyla %89,9 ve %85,7 olarak bildirilmiştir. Wang ve ark.³² ise 149 hastada 166 VS'e 27-30 Gy/3 fx SRC uyguladıkları çalışmada 15,9 aylık ortalama izlem zamanında 1 yıllık %80,5'lik lokal kontrol sağlamışlardır. Bizim çalışmamızda 10 aylık (aralık: 1-58 ay) ortalama izlem süresinde 75 hasta ve 119 VS'e 16-18 Gy/fx SRC uygulanırken toplam 15 hastada nüks gelişmiş ve diğer çalışmalara benzer şekilde 1 ve 2 yıllık lokal kontrol oranları sırasıyla %92,5 ve %84,1 olarak bulunmuştur.



Şekil 3. Lokal nüksüz sağkalım eğrisi.

SRC sonrası vertebrada gelişen lokal nüks açısından en önemli faktörün gross tümör hacminin (GTH) aldığı minimum doz olduğu yani ortaya çıkan doz inhomojenitesinin lokal nüks açısından önemli bir belirteç olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiş ve GTH'nın tek fraksiyonluk tedavilerde 14 Gy, 3 fraksiyonda ise 21 Gy'in üzerinde olması önerilmiştir^{33,34}. Bishop ve arkadaşları³⁴ çalışmasında nüks gelişmeyen hastalarla kıyaslandığında alan kenarında nüks gelişen hastalarda tümörün reçetelendirilen doz hacmi tarafından yeterince sınırlanmadığı, nüks gelişen hastaların detaylı incelemesinde %80'den fazlasının epidural bileşeni olan VM olduğu tespit edilmiştir. Bizim güncel çalışmamızda ise nükslerin yüksek izodozlar içerisinde geliştiği tespit edilmiş olup merkezimizdeki SRC yaklaşımı gereği epidural

uzanımı olan hastaların SRC protokolüne alınmadığı da göz önünde bulundurulduğunda nüksle ilişkili muhtemel faktörün sonuçlarda ortaya konulmamasıyla birlikte tümörün radyoterapiye intrinsik direnci olabileceği akla gelmektedir.

Kemik ve vertebra metastazlarında kemikteki trabeküler yapıdaki değişikliklerden daha önce kemik iliğinin tümör hücrelerince işgaline bağlı kan ve yağ hücrelerindeki değişikliğin gerçekleşmesi ve bu durumun MRG ile gerek düz grafilere gerekse BT'den daha üstün bir şekilde ortaya konması MRG'in bu tetkiklere göre üstünlüğü olsa da tümörün daha çok morfolojik değişimini göstermesi nedeniyle SRC sonrası yanıt değerlendirmesindeki yeri özellikle yumuşak doku bileşeni bulunmayan VM'de sınırlıdır^{35,36}.

MRG'de lokal progresyon tarifinin tümör boyutundaki artışa bağlı olması, lezyonun sadece boyut olarak sabit kalması ya da küçülmesi durumunda tedaviye pozitif cevaptan söz edilmesi başlıca eksikliklerdir^{37,38}. Örneğin MRG'nin meme kanserine bağlı kemik metastazlarında hastaların %79'da kemikteki progresyonu doğru bir şekilde ortaya koyduğu gösterilse de tedaviye yanıt değerlendirmesinde aynı oranda etkin olmadığı bildirilmiştir³⁹. Lenfoma veya yumuşak doku kanserleri gibi bazı tümörlerin etkin tedaviye rağmen boyut olarak belirgin küçülmemesi ve diğer tümörlerde ise küçülmenin tedavi sonrası geç dönemde ortaya çıkması tedaviye yanıtız olguların erken dönemde belirlenmesinde ve alternatif tedavilerin uygulanmasında gecikmeye neden olabilmesi nedeniyle boyut değişikliğini temel alan MRG ve BT gibi tetkiklerin dezavantajlarıdır⁴⁰. Buna karşın metabolik düzeyde tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi sağlayan, kanserli ve normal doku ayrımı yapmaya imkan veren fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olan PET-BT'nin tanısal bir tetkik olmanın yanı sıra RT uygulanacak hastalarda tedavi hacminin belirlenmesinde, çeşitli tedavilere yanıtın değerlendirilmesi ve kişiye özel tedavilerin düzenlenmesi ya da uygulanan rejimlerin lüzumu halinde değiştirilmesinde ve hastalığın prognozunun belirlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir^{19,20,41}. PET'in osteoblastik metastazlardaki görece düşük sensitivitesi nedeniyle özellikle prostat kanseri gibi osteoblastik vertebra metastazı yapan kanserlerdeki dezavantajı tomografinin PET'e eklenip kemik penceresinde değerlendirmeye ve 11C, 18F-kolin ve prostat membran spesifik antijen (PSMA-PET-BT)

gibi radyoaktif işaretleyicilerin pratiğe girmesiyle önemli ölçüde giderilmiştir^{35, 42}.

Özellikle yumuşak doku ve organlardaki metastazların herhangi bir tedavi sonrası morfolojik değişikliğinin MRG ya da BT ile ölçülebilmesine karşın kemik ve vertebradaki yanıtın özellikle yumuşak doku bileşeni bulundurmeyen VM'de değerlendirilmesi tartışmalı bir konudur. Tomografide SRC öncesi osteolitik lezyonda tedavi sonrası gelişen sklerozun pozitif bir yanıt olarak değerlendirilmesi ise baştan sklerotik yapıdaki VM'lerinin değerlendirilmesine olanak tanımamaktadır⁴³. Kemik metastazlarında tedavi yanıtı değerlendirmesi için PET-BT'nin kullanıldığı nadir çalışmalardan birinde kastrasyona dirençli kemik metastazı olan 5 prostat kanseri tanılı hastaya radyum-223-klorid uygulanarak tedavi öncesi, 6. ve 12. haftalarda 18F-florid PET-BT ile tanı değerlendirilmesi yapılmış ve prostat spesifik antijen (PSA) ve alkelen fosfotazla ilişkisine bakılmıştır⁴⁴. Sonuçlarda PSA yanıtının öngörülmesinde özellikle 12. haftadaki PET SUV_{max} değerinin anlamlı olduğu ve kemik metastazlarında PET'in değerli bir tedavi yanıtı yöntemi olabileceği ifade edilmiştir. Ursino ve ark.⁴⁵ ise 40 hastada kemik metastazlarına yönelik 24 Gy/fx ya da 27 Gy/3fx SRC doz şemalarını uyguladıkları ve PET-BT ile takip ettikleri çalışmalarında 1 (%94,2 vs %63) ve 2 yıllık (%91,2 vs %35) lokal kontrol oranları PET'de pozitif yanıt elde edilen hastalarda yanıtız olgulara göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu bilgiler ışığı altında çalışmamızda SRC sonrası ilk PET-BT'de herhangi bir yanıt (tam, kısmi ve sabit hastalık) ve tam yanıt olması ile son kontrollerdeki PET-BT'de pozitif yanıt arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlıdır. İlk kontrolde tam yanıt olarak değerlendirilen hiçbir olguda son PET'de nüks gelişmezken ilk PET'deki yanıtız olguların %75'inde son PET'de lokal nüks gelişmişmiş olarak değerlendirilmesi PET'in SRC sonrası yanıt değerlendirilmesinde kullanılabilir iyi bir görüntüleme olduğunu gösterir niteliktedir.

Çalışmamızın SRC sonrası PET-BT yanıt değerlendirmesinin yapıldığı az sayıda çalışmalardan birinin olması, diğer çalışmalarda uygulanan tek ya da çok fraksiyondan oluşan şemaların birlikte değerlendirilmesine karşın sadece tek fraksiyon SRC uygulanan hastaların çalışmaya dahil edilmesi kuvvetli yanları olsa da herhangi bir retrospektif çalışmada olabilecek kusurları da içermektedir. Öncelikle hasta popülasyonunun farklı ana tümörlere ait az sayıda hastalardan oluşması,

takipler esnasında SRC öncesi ya da sonrası sistemik tedavilerin de takibinin yapıldığı göz önünde bulundurulduğunda PET takip aralıklarının eşit ve düzenli olmaması, PET'in prostat kanserli hastalarda PSA gibi belirteç ya da diğer kanserlerde MRG ve BT ile kontrolünün yapılmamış olması başlıca eksiklikleridir.

Vertebra metastazında 16 Gy ve 18 Gy'lik SRC sonrası PET-BT ile yanıt değerlendirmesi etkin ve uygulanabilir bir yöntem olarak görülmektedir. İlk PET-BT yanıtı gerek son kontrol durumunu göstermesi açısından gerekse alternatif tedavileri planlamak açısından değerli bulunmuştur.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarım: YÖ, ET, NT; Veri toplama: YÖ, ET, NT; Veri analizi ve yorumlama: YÖ, ET; Yazı taslağı: YÖ, ET, NT; İçeriğin eleştirel incelenmesi: YÖ, ET, NT; Son onay ve sorumluluk: YÖ, ET; Teknik ve malzeme desteği: yok; Süpervizyon: YÖ, ET; Fon sağlama (mevcut ise): yok.
Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.
Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.
Finansal Desteği: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design: YÖ, ET, NT; Data acquisition: YÖ, ET, NT; Data analysis and interpretation: YÖ, ET; Drafting manuscript: YÖ, ET, NT; Critical revision of manuscript: YÖ, ET; Final approval and accountability: YÖ, ET, NT; Technical or material support: n/a; Supervision: YÖ, ET; Securing funding (if available): n/a.
Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.
Peer-review: Externally peer-reviewed.
Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.
Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Bohm P, Huber J. The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs. J Bone Joint Surg Br. 2002;84:521-9.
2. Klimo P, Jr., Schmidt MH. Surgical management of spinal metastases. Oncologist. 2004;9:188-96.
3. Shah LM, Salzman KL. Imaging of spinal metastatic disease. Int J Surg Oncol 2011;2011:769753.
4. Tseng CL, Eppinga W, Charest-Morin R, Soliman H, Myrehaug S, Maralani PJ et al. Spine stereotactic body radiotherapy: indications, outcomes, and points of caution. Global Spine J. 2017;7: 179-97.
5. Keegan TH, Ries LA, Barr RD, Geiger AM, Dahlke DV, Pollock BH et al. Comparison of cancer survival trends in the United States of adolescents and young adults with those in children and older adults. Cancer. 2016;122:1009-16.
6. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet. 2015;385:977-1010.

7. Rades D, Lange M, Veninga T, Rudat V, Bajrovic A, Stalpers LJ et al. Preliminary results of spinal cord compression recurrence evaluation (score-1) study comparing short-course versus long-course radiotherapy for local control of malignant epidural spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:228-34.
8. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, Schulte R, Hoskin PJ, Obralic N et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol.* 2005;23:3366-75.
9. Mizumoto M, Harada H, Asakura H, Hashimoto T, Furutani K, Hashii H et al. Radiotherapy for patients with metastases to the spinal column: a review of 603 patients at Shizuoka Cancer Center Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:208-13.
10. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25:1423-36.
11. Campos S, Presutti R, Zhang L, Salvo N, Hird A, Tsao M et al. Elderly patients with painful bone metastases should be offered palliative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:1500-6.
12. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24: 112-24.
13. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32:193-9.
14. Anand AK, Venkadamani G, Punnakal AU, Walia BS, Kumar A, Bansal AK et al. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in spinal metastasis - with or without epidural extension. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27:345-52.
15. Nguyen QN, Shiu AS, Rhines LD, Wang H, Allen PK, Wang XS et al. Management of spinal metastases from renal cell carcinoma using stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1185-92
16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
17. Wu HC, Yen RF, Shen YY, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell carcinomas - a preliminary report. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002;128:503-6.
18. Moog F, Bangert M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol.* 1998;16:603-9.
19. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009;50:122S-50S.
20. de Langen AJ, van den Boogaart V, Lubberink M, Backes WH, Marcus JT, van Tinteren H et al. Monitoring response to antiangiogenic therapy in non-small cell lung cancer using imaging markers derived from PET and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Nucl Med* 2011;52:48-55.
21. Kanna RM, Kamal Y, Mahesh A, Venugopal P, Shetty AP, Rajasekaran S. The impact of routine whole spine MRI screening in the evaluation of spinal degenerative diseases. *Eur Spine J.* 2017;26:1993-8.
22. Boyce-Fappiano D, Elibe E, Schultz L, Ryu S, Siddiqui MS, Chetty I et al. Analysis of the factors contributing to vertebral compression fractures after spine stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97:236-45.
23. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35: E1221-9.
24. Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, Bilsky MH, Lis E, Ryu S et al. International Spine Radiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:e597-605.
25. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
26. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88:254-62.
27. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, Dewyngaert JK, Babb JS, Formenti SC et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5379-88.
28. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18:240-3.
29. Park HJ, Griffin RJ, Hui S, Levitt SH, Song CW. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS). *Radiat Res.* 2012;177:311-27.
30. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S et al. Immunologic correlates of the

- abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med.* 2012;366: 925-31.
31. Guckenberger M, Mantel F, Gerszten PC, Flickinger JC, Sahgal A, Letourneau D et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis. *Radiat Oncol.* 2014;9:226.
 32. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, Yang JN, Sele U, Gning I et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:395-402.
 33. Lovelock DM, Zhang Z, Jackson A, Keam J, Bekelman J, Bilsky M et al. Correlation of local failure with measures of dose insufficiency in the high-dose single-fraction treatment of bony metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:1282-7.
 34. Bishop AJ, Tao R, Rebuena NC, Christensen EN, Allen PK, Wang XA et al. Outcomes for spine stereotactic body radiation therapy and an analysis of predictors of local recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92:1016-26.
 35. Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, Bourguet P, Liu Y, de Souza NM et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with magnetic resonance imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer.* 2014;50: 2519-31.
 36. Kumar KA, Peck KK, Karimi S, Lis E, Holodny AI, Bilsky MH et al. A pilot study evaluating the use of dynamic contrast-enhanced perfusion MRI to predict local recurrence after radiosurgery on spinal metastases. *Technol Cancer Res Treat.* 2017; doi: 10.1177/1533034617705715.
 37. Yankelevitz DF, Henschke CI, Knapp PH, Nisce L, Yi Y, Cahill P. Effect of radiation therapy on thoracic and lumbar bone marrow: evaluation with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157:87-92.
 38. Biffar A, Dietrich O, Sourbron S, Duerr HR, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Diffusion and perfusion imaging of bone marrow. *Eur J Radiol.* 2010;76:323-8.
 39. Brown AL, Middleton G, MacVicar AD, Husband JE. T1-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer vertebral metastases: changes on treatment and correlation with response to therapy. *Clin Radiol.* 1998;53:493-501.
 40. Lu W, Chen W. Positron emission tomography/computerized tomography for tumor response assessment—a review of clinical practices and radiomics studies. *Transl Cancer Res.* 2016;5:364-70.
 41. Verma V, Choi JI, Sawant A, Gullapalli RP, Chen W, Alavi A et al. Use of PET and other functional imaging to guide target delineation in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol.* 2018;28:171-7.
 42. Langsteiger W, Balogova S, Huchet V, Beheshti M, Paycha F, Egrot C et al. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;55:448-57.
 43. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:205-16.
 44. Cook G, Jr., Parker C, Chua S, Johnson B, Aksnes AK, Lewington VJ. 18F-fluoride PET: changes in uptake as a method to assess response in bone metastases from castrate-resistant prostate cancer patients treated with 223Ra-chloride (Alpharadin). *EJNMMI Res.* 2011;1:4.
 45. Ursino S, Montrone S, Cantarella M, Menghini V, Matteucci F, Mazzotti V et al. Stereotactic body radiotherapy of bone metastases in oligometastatic disease: prognostic factors of oncologic outcomes. *Tumori.* 2016;102:59-64.