

# ÖZOFAGUS KANSERİNİN EVRELENDİRİLMESİNDE METABOLİK GÖRÜNTÜLEME (18F-FDG PET)

## METABOLIC IMAGING IN STAGING ESOPHAGEAL CANCER (18F-FDG PET)

Elgin Özkan, Nuriye Özlem Küçük

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

e-posta: ozkanelgin@yahoo.com

doi:10.5152/tcb.2013.06

### Özet

Flor-18 (18F) florodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak yapılan pozitron emisyon tomografi (PET) klinik onkolojide faydalı bir tanı yöntemi olarak kabul edilmiştir. Günümüzde hibrid bir görüntüleme yöntemi olan PET/BT sıklıkla kullanılmaktadır. Bu derlemede, özofagus kanserinde radyonüklid görüntüleme yöntemi olarak kullanılan 18F-FDG PET ve PET-BT uygulamaları gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Özofagus kanseri, metabolik görüntüleme, 18F-FDG, pozitron emisyon tomografi

### Abstract

Positron emission tomography (PET) using Fluorine-18 (18F) fluorodeoxyglucose (FDG) has been recognized as a useful diagnostic modality in clinical oncology. Currently, PET/CT is often used as a hybrid imaging modality. In this review, the applications of FDG PET and PET-CT scan as a radionuclide imaging method in esophageal cancer are reviewed.

**Key words:** Esophageal cancer, metabolic imaging, 18F-FDG, positron emission tomography

### GİRİŞ

Özofagus kanseri hızla yayılması ve geç belirti vermesi nedeniyle tanı anında sıklıkla inoperable olan oldukça agresif seyirli bir hastalıktır. Tüm gastrointestinal malignitelerin yaklaşık %10'undan sorumlu olan özofagus kanseri, kansere bağlı ölümlerin en sık nedenlerinden biridir (1,2). Geç dönemde tanı alması nedeniyle 5-yıllık sağkalım oranı %6-11 olarak bildirilmektedir (3). Bununla birlikte, tarama prosedürlerinin gelişmesi, prekanseröz durumlara dikkat edilmesi ve cerrahi/cerrahi dışı (kemo-radyoterapi) tedavilerdeki gelişmeler ile tedavi sonuçlarında iyileşmeler görülmektedir (4).

Özofagus kanserinde tümörün duvar invazyonu, lenfatik tutulumu ve metastatik yayılımı ile uygulanacak tedavi planı ve sağ kalım oranı arasında yüksek bir korelasyon vardır. Tanı anında lokal hastalığı bulunan vakalar sıklıkla cerrahi olarak tedavi edilirken, lokal ileri vakalara neo-adjuvan (kemo-radyoterapi) tedavi ve bunu takiben cerrahi, daha ileri vakalara ise pal-

yatif kemo-radyoterapi uygulanır (2). Bu nedenle, tanı anında hastalığın doğru evrelemesi en uygun tedavi şeklinin planlanması ve prognozun iyileşmesi için kritik öneme sahiptir.

Günümüzde, özofagus kanserinin evrelemesi için endoskopik ultrasonografi (EUS), bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi morfolojik görüntüleme metodları kullanılmaktadır. EUS, özofagus kanserli hastalarda lokal hastalığın değerlendirilmesinde en doğru görüntüleme metodu olarak kabul edilmektedir (5). Primer tümörün penetrasyon derinliğinin saptanması yanısıra bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi ve örneklendirilmesine de imkan tanır. Bununla birlikte değerlendiren kişiye bağımlı olması, darlık nedeniyle prob geçişinin engellenebilmesi, peritümöral ödem nedeniyle tümörü olduğundan yüksek ya da rezolüsyon sınırı altındaki tümörü de olduğundan düşük evrede değerlendirme gibi sınırlılıkları ve uzak metastazları değerlendirememesi gibi birtakım dezavantajları bulunmaktadır. Özofagus kanserinde BT'nin en önemli rolü T4 hastalığın dışlan-

masıdır. Özefagus duvarının farklı katmanlarını değerlendirememesi nedeniyle T1, T2 ve T3 hastalık ayrımı yapılamaz iken, komşu yapıların gros invazyonunu içeren T4 hastalığın dışlanmasında EUS'u tamamlayıcı rol oynar (6). MRG'nin T evrelemede BT'ye üstünlüğü özefagus duvarının farklı tabakalarını güvenilir bir şekilde ayıramaması nedeniyle sınırlıdır (1,2). BT ve MRG gibi anatomik görüntüleme yöntemleri ile yapılan N evrelemede lenf nodu boyutu metastatik hastalık için bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, küçük boyutlu lenf nodlarının metastatik, büyümüş lenf nodlarının ise benign olabilmesi nedeniyle BT ve MRG'nin N evrelemedeki yeri sınırlıdır. T ve N evrelemedeki sınırlılıklarına rağmen, BT uzak metastazların saptanmasında yararlıdır. Sonuç olarak, tek bir konvansiyonel görüntüleme metodu ile operabilityyi doğru olarak tesbit etmek kolay değildir.

Günümüzde, Flor-18 (18F)- florodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak yapılan pozitron emisyon tomografi (PET) klinik onkolojide sıklıkla başvuru olan bir görüntüleme metodudur. Bu bölümde, 18F-FDG PET ve PET-BT ile yapılan metabolik görüntülemenin özefagus kanserinin değerlendirilmesindeki rolü gözden geçirilmiştir.

### Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografi (PET), pozitron yayan radyofarmasötiklerin hastaya intravenöz yolla verilmesinden sonra, hastadan yayılan ışınları detekte eden ve tomografik olarak değerlendirilmesine imkan veren görüntüleme yöntemidir. PET görüntülemedeki amaç, tümör tarafından tutulan bu radyofarmasötiklerle morfolojik değişiklikler ortaya çıkmadan önce oluşan metabolik değişikliklerin saptanmasıdır. Günümüzde en çok kullanılan PET radyofarmasötüğü florodeoksiglukoz (FDG) ile bağlı Flor-18 (18F)'dir. FDG bir çeşit glukoz analogu olup, tümör hücrelerinde normal hücrelere göre artmış glukoz metabolizması, FDG görüntülemenin temelini oluşturur. FDG, hücre membranında lokalize glukoz taşıyıcı proteinler (özellikle GLUT1) tarafından hücre içine alınarak, intraselüler heksokinaz enzimi aracılığıyla glukoz-6-fosfat'a fosforilize edilir. Bu kademeden sonra glikolizin diğer basamaklarına katılmayan glukoz-6-fosfat malign hücrelerdeki azalmış glukoz-6-fosfat düzeyi nedeniyle katabolize edilemez ve hücre içinde birikir.

18F-FDG PET görüntüleri için kalitatif (görsel) ve semikantitatif değerlendirme kullanılmaktadır. Semikantitatif değerlendirme parametresi olarak kullanılan Standardized Uptake Value (SUV), dokuda gram başına biriken radyoaktivite miktarını temsil etmektedir. SUV >2.5 ise malignite için sensitif bir göstergedir.

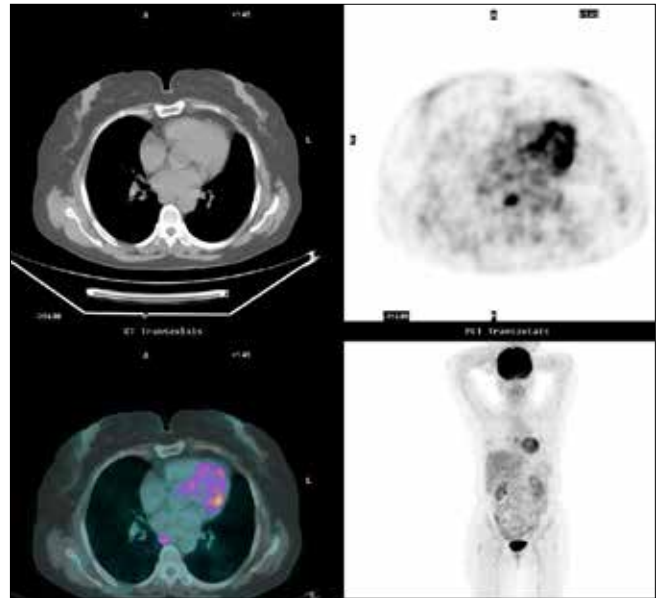
Günümüzde hibrid bir görüntüleme metodu olan PET/BT sıklıkla kullanılmaktadır. PET/BT, tek bir seans- ta anatomik ve metabolik bilginin entegrasyonunu sağlar. Bu sistem, tek başına PET görüntülemeye göre, daha iyi anatomik lokalizasyon ve daha iyi görüntü kalitesi sağlaması nedeniyle avantajlıdır.

## ÖZEFAGUS KANSERİNDE METABOLİK EVRELEME

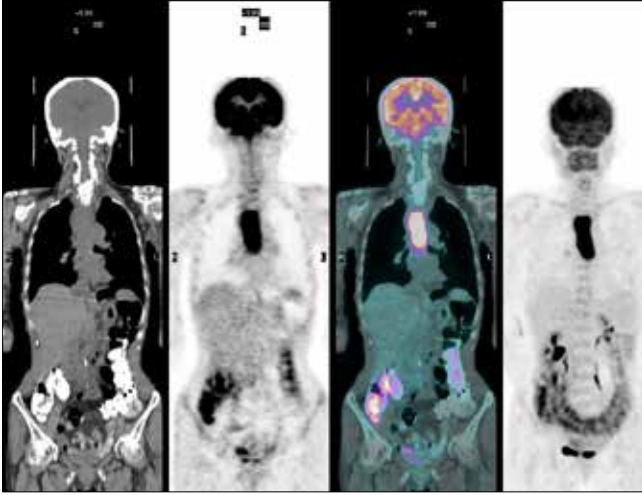
### Primer tümör (T evreleme)

Özefagus kanserlerinin çoğu FDG tutulumu göstermesi nedeniyle PET ile saptanabilir (Resim 1). Bununla birlikte, sistemin rezolüsyon sınırlılığı nedeniyle 5-8 mm gibi çok küçük boyuttaki tümörlerin belirlenmesinde PET'in başarısı sınırlıdır. Bu nedenle, T4 gibi ileri dönem hastalıkta sensitivitesi daha iyidir (Resim 2).

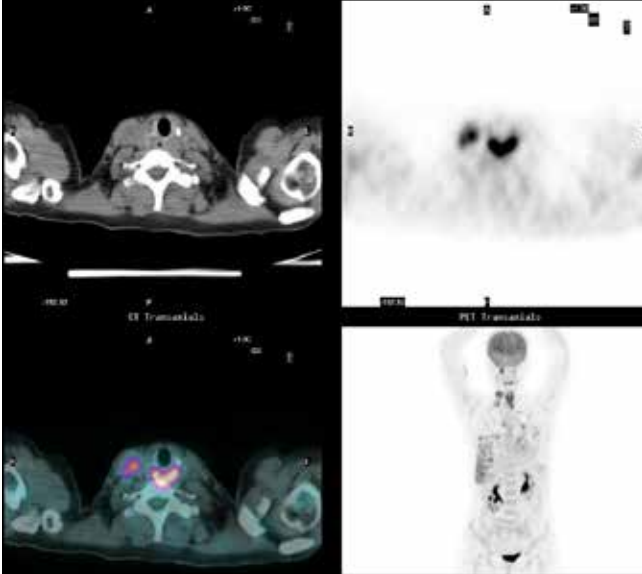
Kato ve ark., (7) T1 tümördeki düşük sensitivite (%41) nedeniyle, özefagus kanserli hastaların sadece %80'inde primer tümörün FDG PET ile saptanabildiğini göstermişlerdir. Bu özefagus duvarındaki tümör invazyonunun derinliği ve anatomik yaygınlığının saptanmasında PET'in sınırlılığı ile açıklanmaktadır. Özefagus kanserinin bazı tiplerinde belirgin FDG uptake'i izlenmemesi nedeniyle yanlış negatif sonuçlar olabilmektedir. FDG tutulumu göstermeyen tümörler sıklıkla iyi diferansiye (bu nedenle GLUT1 ekspresyonu düşük), diffüz büyüme paterni gösteren, ve sıklıkla çok miktarda mukus içeren tümörlerdir (8). Diğer taraftan, düz kas aktivitesi ve gastroözefagal reflü gibi sebepler ile normal özefagusta izlenebilen FDG uptake'i nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar da olabilir (9). Özefagus tümör-



**Resim 1.** Evreleme amacıyla yapılan PET/BT'de distal özefagusta fokal artmış 18F-FDG tutulumu (SUVmax: 6.4)



**Resim 2.** Evreleme amacıyla yapılan PET/BT'de özefagus orta kesiminde geniş bir alanda diffüz patolojik 18F-FDG tutulumu (SUVmax: 20.6)



**Resim 3.** Evreleme amacıyla yapılan PET/BT'de özefagus proksimalinde izlenen patolojik 18F-FDG tutulumuna ek olarak (SUVmax: 6.9) sağ supraklaviküler, sağ inferior jugular, mediastinal lenf nodlarında ve her iki akciğerde patolojik 18F-FDG tutulumları

lerindeki FDG tutulum yoğunluğu ile T evresi arasında net bir ilişki gösterilememiştir (10,11). Bununla birlikte, FDG tutulum yoğunluğu yüksek olan hastalarda sağkalımın daha düşük olduğu bildirilmiştir (12). Ancak FDG tutulum yoğunluğu ya da SUV'un rezektabilite için prognostik anlamlı bir faktör olduğu gösterilememiştir. Choi ve ark.'nın (13) küratif rezeksiyon yapılmış 69 özefagus kanserli hastada yaptıkları prospektif çalışmada, kliniko-patolojik evrelemeye ek olarak FDG PET ile saptanan tümör uzunluğunun ve PET pozitif lenf nodu sayısının sağkalım için bağımsız prognostik faktörler

olduğu, primer tümördeki SUV'un ise bağımsız prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak; FDG PET ile primer tümör saptanabilse de, özefagus tümörünün erken dönemde ortaya konmasında ve lokal tümör değerlendirilmesinde EUS en etkili metoddur. PET'in primer T evrelemede kullanılması uygun değildir (12).

### N Evreleme

Anatomik görüntüleme yöntemleri ile yapılan nodal evrelemede boyut kriteri kullanılmaktadır. Ancak, normal boyutlu lenf nodlarında metastaz, büyümüş lenf nodlarında ise inflamatuvar değişiklikler saptanabilmesi nedeniyle anatomik görüntüleme yöntemlerinin nodal evrelemedeki başarıları sınırlıdır. Bu nedenle, çoğu zaman mediastinoskopi gibi invaziv prosedürlerin uygulanması gerekmektedir. Bu durumda, hastaların bölgesel hastalık yönünden evrelenmesi ve invaziv evrelemenin sınırlandırılması için non-invaziv bir yöntem olan FDG PET kullanılmıştır (7). Birçok çalışma, lenf nodu metastazlarının saptanmasında PET'in duyarlılık, özgüllük ve doğruluğunun BT ile karşılaştırıldığında daha iyi olduğunu ortaya koymuştur (7,14-18). BT ve diğer morfolojik görüntüleme metodlarının aksine, PET normal boyutlu metastatik lenf nodlarını saptarken, büyümüş lenf nodlarındaki metastatik hastalığı doğrulayabilir. Bu nedenle, PET'in tanisal doğruluğunun BT'den önemli ölçüde daha iyi olması beklenir.

Bununla birlikte literatür bölgesel hastalığın saptanmasında FDG PET'in doğruluğu için önemli farklılıklar göstermektedir. Özefagus kanserli 36 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada PET'in doğruluğu %76 bulunurken, retrospektif başka bir çalışmada BT ile karşılaştırıldığında PET'in duyarlılığı (sırasıyla %15 ve %52) ve doğruluğu (%77 ve %84) daha fazla, özgüllükleri (%97 ve %94) ise benzer bulunmuştur (14,19).

Van Westreenen ve ark.'nın (20) operasyon öncesi N evrelemede PET'in tanı doğruluğunu analiz ettikleri bir meta-analizde (490 hasta içeren 12 çalışma), PET'in duyarlılığı (%51) BT'den anlamlı düzeyde düşük bulunurken, EUS ve PET birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık tek başına EUS'tan yüksek bulunmuştur. Lowe ve ark.'nın (21) 75 özefagus kanserli hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada, nodal evreleme için PET, BT ve EUS'un duyarlılıkları benzer bulunmuştur (sırasıyla %82, %84 ve %85). Heeren ve ark.'nın (22) özefagus kanserinin başlangıç evrelemede PET'in değerini araştırdıkları prospektif çalışmada, lokal metastazların saptanmasında en sensitif metod EUS bulunurken, BT ve PET duyarlılığı için fark gözlenmemiştir (sırasıyla %44 ve %55). Lerut ve ark.'nın (18) yaptıkları prospektif çalışmada, PET için duyarlılığın önemli bir eksiklik

olması nedeniyle (PET duyarlılığı %22, BT+EUS duyarlılığı %83), bölgesel (N1-2) lenf nodlarının saptanması için PET'in doğruluğu BT ve EUS'un kombine kullanımından daha düşük (sırasıyla %48 ve %69) bulunmuştur. Özefagus kanserinin evrelemede PET/BT ile BT ve EUS'un karşılaştırıldığı bir çalışmada, bölgesel lenf nodlarının saptanmasında EUS'un PET/BT'ye üstün olduğu (sırasıyla %60.5 ve %35.8, p=0.0001) bulunmuştur (23). Böylece, PET tek başına BT'ye genellikle üstün iken, EUS ile FDG PET karşılaştırması bir miktar karışık görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda PET'in doğruluğu nisbeten düşük iken, bölgesel nodal hastalığın saptanmasında özgüllüğü genellikle yüksektir. Bu da genellikle inflamatuvar hastalıkla ilişkili olan yanlış pozitif sonuçların nadir olması ile açıklanabilir (24,25). Bunun yanında düşük tümör yükü, sınırlı uzaysal rezolüsyon ve yüksek FDG uptake'i gösteren primer tümör çevresindeki lenf nodları yanlış negatif sonuca neden olarak nisbeten düşük duyarlılığa ve buna bağlı olarak nisbeten düşük doğruluğa yol açar (7,14). Uzak nodal metastazların saptanmasında ise PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksektir.

Sonuç olarak, özefagus kanserli hastalarda lokal lenf nodlarının değerlendirilmesinde FDG PET tek başına yeterli bir görüntüleme metodu gibi görünmemektedir. Lokal lenf nodu metastazlarının gösterilmesinde PET'in duyarlılığı BT ve EUS'a göre daha düşüktür. Bununla birlikte FDG tutulumu izlenen lenf nodunun metastaz olma olasılığı daha yüksektir. Özellikle uzak nodal metastazlar daha başarılı bir şekilde gösterilebilir.

### M Evreleme

Özefagus kanserli hastaların yaklaşık %20-30'unda tanı anında uzak metastaz bulunmaktadır (7). En sık görülen uzak metastaz alanları akciğerler, karaciğer ve uzak lenf nodlarıdır. Özefagus kanserinin başlangıç evrelemedeki en önemli noktalardan biri lokal hastalığın uzak metastatik hastalıktan ayırt edilmesidir. Buna göre uygulanacak yaklaşım değişiklik göstermektedir. Örneğin uzak metastazı olmayan hastalar operasyona aday iken, lokal ileri hastalık durumunda neo-adjuvan kemoterapi sonrası rezeksiyon gerekmektedir. Diğer taraftan uzak metastazı olan hastalara palyatif kemo-terapi uygulanmaktadır (24).

Özefagus kanserli hastaların %5-28'inde beklenmeyen metastazları saptaması, BT ve EUS ile karşılaştırıldığında uzak metastazlar için duyarlılığının yüksek olması nedeniyle FDG PET özellikle uzak metastazları saptamada etkindir (Resim 3) (7). Bunun yanında, özefagus kanserli hastaların %3-4'ünde senkron primer tümör saptayabilir (26,27). 366 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada, %5.5 oranında senkron primer

tümör gösterilirken bu tümörlerin %75'inin konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile saptanmadığı bildirilmiştir (28). Literatürde PET ile saptanan metastatik hastaların metastazı olmayan hastalardan istatistiksel olarak kötü prognoza sahip oldukları bildirilmiştir (29). M evrelemede PET'in rolünü değerlendiren iki ayrı çalışmada, PET ile elde edilen ek bilginin BT ile karşılaştırıldığında operabiliteyi daha doğru değerlendirdiği (sırasıyla %88 ve %65) bulunmuştur (15,30). Flamen ve ark. (31) metastatik hastalığın saptanmasında PET'in duyarlılık ve doğruluğunun BT ve EUS'un kombine kullanımından daha yüksek olduğunu (sırasıyla duyarlılık %74 ve %47; doğruluk %82 ve %64) bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada da uzak nodal ve sistemik hastalığı saptamada PET'in duyarlılığının BT ve EUS'un kombine kullanımından daha yüksek olduğu (sırasıyla %78 ve %32) bulunmuştur (22). Çok merkezli prospektif bir çalışmada ise operasyon öncesi konvansiyonel yöntemler ile rezektabel kabul edilen hastaların en az %4.8'inde FDG PET ile uzak metastaz saptandığı bildirilmiştir (32). Prospektif iki ayrı çalışmada, FDG PET ve PET/BT kullanımı ile hastaların %15-20'sinin üst evreye (M0'dan M1'e), %5-7'sinin ise alt evreye (M1'den M0'a) indiği bulunmuştur (31,33).

M evrelemede PET'in duyarlılığının yüksek olmasına rağmen küçük boyutlu lezyonlara bağlı yanlış negatif sonuçlar olabilir. Bununla birlikte, paradoksal olarak, metabolik aktivite göstermeyen ya da düşük metabolik aktiviteyi büyük lezyonlar atlanabilirken, yüksek metabolik aktivite gösteren çok küçük lezyonlar gösterilebilir. Nadir olmakla birlikte, yüksek metabolik aktiviteyi benign tümör ve inflamasyon yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Buna rağmen M evrelemede PET'in özgüllüğü %90-98 olarak bildirilmiştir.

Tek başına PET yerine PET/BT kullanımı özefagus kanseri evrelemesine daha fazla katkıda bulunur. Özefagus kanserli 32 hastada yapılan bir çalışmada, PET/BT'nin tek başına PET'e göre özgüllük ve doğruluğunun daha yüksek olduğu (sırasıyla özgüllük %81 ve %90, doğruluk %59 ve %83) bildirilmiştir (33).

Sonuç olarak, özefagus kanserli hastalarda uzak metastazların gösterilmesinde FDG PET yüksek tanılabilirliğe sahiptir.

### ÖZEFAGUS KANSERİNDE METABOLİK YENİDEN EVRELEME

Özefagus kanseri nedeniyle opere edilen hastaların yaklaşık üçte ikisinde ilk bir yılda rekürrens görülmektedir (34). Bu rekürrenslerin erken dönemde saptanmasının hasta sağ kalımına katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (35). Hastalık rekürrensini araştırılma-

sında PET/BT kullanımı ile ilgili sınırlı sayıdaki veriye göre, relaps şüphesi olan hastalarda multidedektör BT gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin tercih edilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte, rekürrens saptandığında olası uzak metastazların araştırılması amacıyla kullanılacak en etkin yöntem PET'tir. Anastomoz bölgesindeki inflamasyon nedeniyle yanlış pozitif FDG uptake'i izlenebilmekte bu da PET'in özgüllüğünü düşürmektedir. Operasyon sonrası PET yapılan ve PET sonrası en az 6 ay takip edilen 56 hastalık prospektif bir çalışmada, hastaların %80'inde rekürrens geliştiği, cerrahi anastomoz bölgesindeki yanlış pozitif FDG tutulumu nedeniyle lokal rekürrens için özgüllüğün anlamlı derecede düşük olduğu (lokal rekürrens için %50, uzak rekürrens için %93, p=0.026) bildirilmiştir (36).

## SONUÇ

Agresif seyirli bir hastalık olan özefagus kanserinin tanı anında doğru evrelendirilmesi gerekmektedir. EUS'un lokal evrelemede yararlı olmasına rağmen uzak metastazları değerlendirememesi, boyut kriteri kullanılması nedeniyle BT ve MRG ile N ve M evrelemenin duyarlılık ve özgüllüğünün nisbeten düşük olması, tek bir konvansiyonel görüntüleme metodu ile operabilityyi doğru olarak tesbit etmenin zorluklarını oluşturmaktadır. FDG PET ile yapılan fonksiyonel görüntüleme konvansiyonel yöntemlere ek önemli bilgiler sağlayabilir. Özellikle PET/BT kullanımı lezyon lokalizasyonunun daha doğru yapılmasını sağlar. Düşük uzaysal rezolüsyonu nedeniyle T ve N evrelemede sınırlı bilgi sağlamasına rağmen, özellikle küratif cerrahi planlanan hastalarda uzak nodal ve sistemik hastalığın ekarte edilmesi için PET önerilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Iyer R, DuBrow R. Imaging of esophageal cancer. *Cancer Imaging* 2004;4:125-32. [CrossRef]
2. Diederich S. Staging of esophageal cancer. *Cancer Imaging* 2007;7:63-6. [CrossRef]
3. Yang GY, Wagner TD, Jobe BA, Thomas Jr CR. The role of positron emission tomography in esophageal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2008;2:3-9.
4. Wang KK. Detection and staging of esophageal cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:381-5. [CrossRef]
5. Kim TJ, Kim HY, Lee KW, Kim MS. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperativestaging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2009;29:403-21. [CrossRef]
6. Rice TW. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET. *Chest Surg Clin N Am* 2000;10:471-85.
7. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, et al. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. *Cancer* 2005;103:148-56. [CrossRef]

8. Flamen P. Positron emission tomography in gastric and esophageal cancer. *Curr Opin Oncol* 2004;16:359-63. [CrossRef]
9. Bruzzi JF, Truong MT, Marom EM, et al. Incidental findings on integrated PET/CT that do not accumulate 18F-FDG. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1116-23. [CrossRef]
10. Shekan SJ, Brown AI, Thompson M, et al. Imaging features of primary and recurrent esophageal cancer at FDG PET. *Radiographics* 2000;20:713-23.
11. Dehdashti F, Siegel BA. Neoplasms of the esophagus and stomach. *Semin Nucl Med* 2004;34:198-208. [CrossRef]
12. van Westreenen HL, Plukker JT, Cobben DC, et al. Prognostic value of the standardized uptake value in esophageal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:436-40. [CrossRef]
13. Choi JY, Jang HJ, Shim YM, et al. 18F-FDG PET in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing curative surgery: prognostic implications. *J Nucl Med* 2004;45:1843-50.
14. Flanagan FL, Dehdasty F, Siegel BA, et al. Staging of oesophageal cancer with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Roentgenol* 1977;168:417-24. [CrossRef]
15. Block MI, Patterson GA, Sundaresan RS, et al. Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1997;64:770-7. [CrossRef]
16. Rankin SC, Taylor H, Cook GJ, Mason R. Computed tomography and positron emission tomography in the preoperative staging of esophageal carcinoma. *Clin Radiol* 1998;53:659-65. [CrossRef]
17. Choi JY, Lee KH, Shim YM, et al. Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. *J Nucl Med* 2000;41:808-15.
18. Lerut T, Flamen P, Ectors N, et al. Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: a prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy. *Ann Surg* 2000;232:743-52. [CrossRef]
19. Kim K, Park SJ, Kim BT, et al. Evaluation of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the esophagus with positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 2001;71:290-4. [CrossRef]
20. van Westreenen, Westerterp M, Bossuyt PM, et al. Systemic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3805-12. [CrossRef]
21. Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, et al. Comparison of positron emission tomography, computed tomography and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol* 2005;7:422-30. [CrossRef]
22. Heeren PA, Jager PL, Bongaerts F, et al. Detection of distant metastasis in esophageal cancer by (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004;45:980-7.
23. Walker AJ, Spier BJ, Perlman SB, et al. Integrated PET/CT fusion imaging and endoscopic ultrasound in the preoperative staging and evaluation of esophageal cancer. *Mol Imaging Biol* 2011;13:166-71. [CrossRef]
24. Yoon HH, Lowe VJ, Cassivi SD, Romero Y. The role of FDG-PET and staging laparoscopy in the management of patients with cancer of the esophagus or gastrointestinal junction. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:105-20. [CrossRef]
25. Dehdasti F, Siegel BA. Neoplasms of the esophagus and stomach. *Semin Nucl Med* 2004;3:198-208. [CrossRef]
26. Agress JrH, Cooper BZ. Detection of clinically unexpected malignant and premalignant tumors with whole-body FDG PET: histopathologic comparison. *Radiology* 2004;230:417-22. [CrossRef]

27. Ishimori T, Pavel PV, Wahl RL. Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT. *J Nucl Med* 2005;46:752-7.
28. van Westreenen HL, Westertep M, Jager PL, et al. Synchronous primary neoplasms detected on 18F-FDG PET in staging of patients with esophageal cancer. *J Nucl Med* 2005;46:1321-5.
29. Luketich JD, Friedman DM, Weigel TL, et al. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Ann Thorac Surg* 1999;68:113-6.
30. Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, Vaalburg W. Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastrointestinal malignancy. *Br J Cancer* 1988;78:521-7. [\[CrossRef\]](#)
31. Flamen P, Lerut A, van Cutsem E, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:3202-10.
32. Meyers BF, Downey RJ, Decker PA, et al. The utility of positron emission tomography in staging potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:738-45. [\[CrossRef\]](#)
33. Bar-Shalom R, Guralnik L, Tsalic M, et al. The additional value of PET/CT over PET in FDG imaging of oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:918-24. [\[CrossRef\]](#)
34. Law SY, Fok M, Wong J. Pattern of recurrence after oesophageal resection for cancer: clinical implications. *Br J Surg* 1996;83:107-11. [\[CrossRef\]](#)
35. Raoul JL, Le Prise E, Meunier B, et al. Combined radiochemotherapy for postoperative recurrence of oesophageal cancer. *Gut* 1995;37:174-6. [\[CrossRef\]](#)
36. Guo H, Zhu H, Xi Y, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT for patients with suspected recurrence from squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Nucl Med* 2007;21:553-62.