

TORAKS MALİGNİTELERİNDE TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE PET/BT KULLANIMI

THERAPY RESPONSE EVALUATION WITH FDG-PET/CT IN THORACIC MALIGNANCIES

Zeynep Gözde Özkan, Cüneyt Türkmen

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

e-mail: cturkmen@istanbul.edu.tr

DOI:10.5152/tcb.2015.062

Özet

Pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) ile flor-18 (F-18) florodeoksiglukoz (FDG) başta olmak üzere PET radyofarmasötikleri kullanılarak yapılan moleküler görüntülemeler onkoloji hastalarının takibinde bir standart haline gelmiştir. Kemoterapi veya radyoterapi sonrası yapılan tedavi yanıtı değerlendirmelerinde, rutin kullanılmakta olan kesitsel anatomik görüntüleme yöntemlerinin kısıtlamaları göz önüne alındığında, tümör dokusunda kantitatif metabolik değerlendirmeye olanak tanıyan PET/BT'ye olan ilgi her geçen gün artmaktadır. Özellikle neoadjuvan tedavilerin sıklıkla kullanılıyor olması, erken dönemde yapılacak olan tedavi yanıtı değerlendirmesini ön plana çıkarmaktadır. Bu derlemede, akciğer ve özofagus kanserleri başta olmak üzere toraks malignitelerinde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PET/BT'nin kullanımı mevcut çalışmaların ışığında değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: PET/BT, tedavi yanıtı değerlendirme, akciğer kanseri, özofagus kanseri, timik tümör, mezotelyoma

Abstract

Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is a metabolic imaging method that enables quantitative measurements. This diagnostic method has been used for the evaluation of oncologic patients for many years. Because of the limitations of sectional radiological diagnostic methods during therapy response assessment after chemotherapy or radiotherapy, the use of PET/CT for this indication has increased in the last years. Particularly, early therapy response evaluation has gained special attention after the increased use of neoadjuvant therapies. In this review, we aimed to evaluate the role of PET/CT in the evaluation of therapy response in thoracic malignancies, particularly in lung and esophageal cancers, in light of the recent literature.

Keywords: PET/CT, therapy response assessment, lung carcinoma, esophageal carcinoma, thymic neoplasm, mesothelioma

GİRİŞ

Kanser tedavisinde hızla ortaya çıkan yeni seçenekler ve bireyselleştirilmiş tedavilerin güncel tedavi yaklaşımında giderek ön plana çıkması sonucunda tedavi yanıtının değerlendirilmesi süreci de değişiklikler göstermeye başlamıştır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi kesitsel anatomik görüntüleme yöntemleri kullanılarak, tedavi sonrasında tümör boyutlarındaki değişimin saptanması tedavi takibinde uzun yıllar boyunca kullanılan standart yaklaşım olmakla birlikte bir çok sınırlamayı da içerir. Sadece boyut odaklı değerlendirmede tümör canlılığı, çoğalma hızı gibi tümör dokusundaki patofizyolojik süreçlerin dikkate alınmaması, tedavi yanıtının erken dönemde öngörülmesini engellediği

gibi geç dönemde fibrotik veya nekrotik dokuların canlı tümör dokusundan ayırılması de güçleştirir. Ayrıca son yıllarda kullanılmaya başlanan yeni tedavi yöntemlerinin sitosidal olmaktan çok sitostatik olmaları da anatomik görüntülemeler ile tedavi yanıtının değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu durum tedavi yanıtı değerlendirmede PET/BT cihazları ile yapılan metabolik görüntülemelere olan ilgiyi ve beklentileri artırmıştır. Gelişen teknoloji sayesinde anatomik ve fonksiyonel bilginin birarada değerlendirildiği PET/BT hibrid kameraların rutin kullanıma girmesi 18F-FDG ile yapılan görüntülemeleri onkolojik görüntülemede standart haline getirmiştir. Bu derlemede, özellikle FDG-PET/BT'nin başlıca toraks malignitelerinde tedavi yanıtı değerlendirmesindeki yeri ve önemi özetlenmiştir.

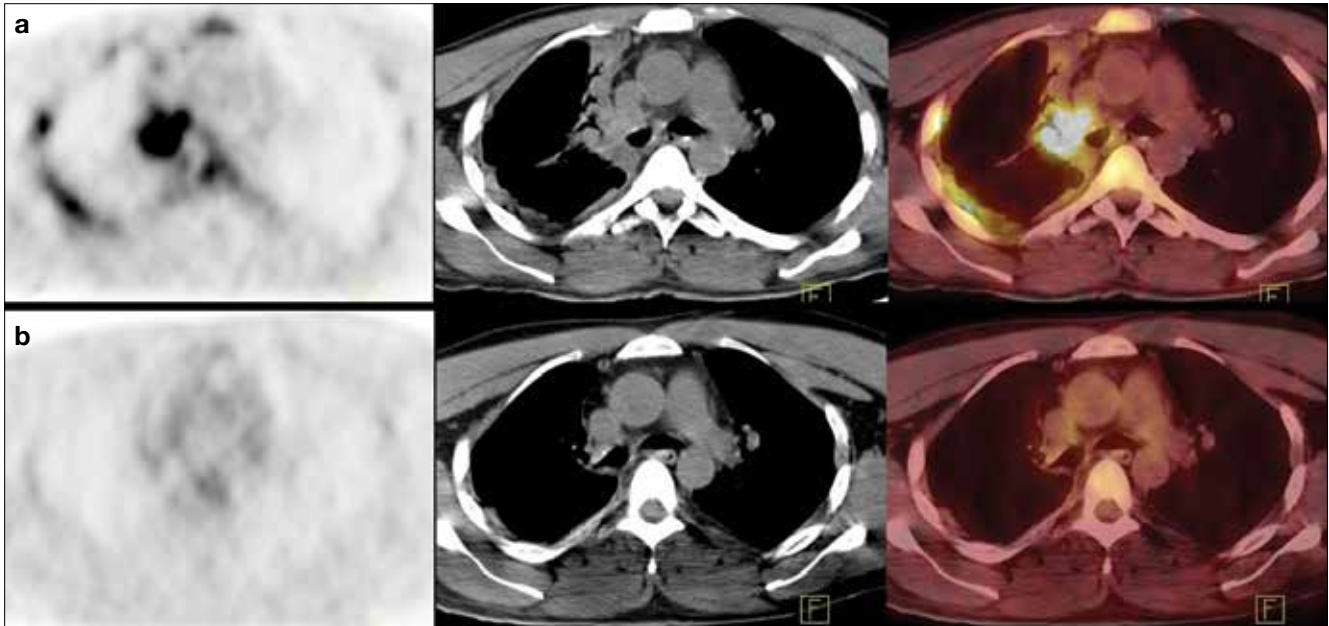
1. AKCİĞER KANSERİ

Akciğer kanserlerinin %80'ini oluşturan küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) erken dönemde en iyi tedavi seçeneği cerrahi olmakla birlikte hastaların sadece %30'u küratif cerrahi şansına sahiptir (1, 2). Geriye kalan sağkalım beklentisi daha düşük hasta grubu için tedavi seçenekleri neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi (KT) veya kemoradyoterapi (KRT) olup, son yıllarda hedefe yönelik tedaviler de denenmeye başlanmıştır. Tedavi etkinliğinin erken ve en doğru şekilde değerlendirilmesi sağkalımı sınırlı olan bu hasta grubunda etkili tedavinin hasta bazında bireyselleştirilmesinde ve sağkalım konusunda belirleyici olmaktadır (3). Konvansiyonel KT/KRT yapılan hasta gruplarında tedavi yanıtı belirlenmesinde BT'deki lezyon boyutlarındaki değişimin WHO ve RECIST kriterleri gibi standardize edilmiş kriterler ile değerlendirilmesi yaygın olsa da, sadece boyutsal değerlendirmenin tümör çevresindeki atelektazik sahaların ayırdedilmesinde ve özellikle lenf nodu değerlendirmesindeki yetersizliği sebebiyle FDG-PET/BT'nin KHDAK hastalarında tedavi yanıtı değerlendirmesindeki rolü son yıllarda araştırmaların ilgi odağıdır. Antitümöral tedavilerin metabolik etkisini değerlendirmek için 2 farklı dönem seçilebilir. Erken dönemde (örneğin indüksiyon tedavisinin başlangıcından 1 hafta sonra) değerlendirilen yanıt ile tümörün tedaviye olan duyarlılığı incelenir. Böylece yanıtızlık durumu erken fark edilip, tedavi şemasında değişikli-

ğe gidilebilir. Geç dönemde (örneğin indüksiyon tedavisinin bitiminden birkaç hafta sonra) değerlendirilen yanıt ise rezidüel tümöral hastalık hakkında fikir verir. Böylece prognoz konusunda bilgi edinilmiş olur (3, 4).

Solid tümörlerde FDG-PET ile tedavi yanıtının değerlendirilmesine ilişkin çalışmalarda bu değerlendirmenin standardizasyonu için en çok kullanılan iki kriter bulunmaktadır. European Organization for Research and Treatment of Cancer tarafından belirlenen ve 1999 yılından beri kullanımda olan EORTC kriterleri dokulardaki glikoz metabolizmasının semikantitatif bir parametresi olan standart uptake değerlerindeki (SUV) değişimi dikkate alırken, 2009 yılında belirlenen PERCIST (The Positron Emission Tomography Response Criteria In Solid Tumors) kriterleri anatomik görüntülemeye kullanılan RECIST kriterlerini yağsız vücut kitesine göre düzeltilmiş SUV (SUL) oranlarındaki değişim ile kombine etmektedir (5, 6). Ayrıca tedavi yanıtı değerlendiren çalışmalarda SUV değerlerinin yanısıra total lezyon glikoliz (TLG) veya metabolik tümör volümü (MTV) gibi tümör volümünü dikkate alan parametreler de kullanılmaktadır.

Akciğer kanserlerinde tedavi sonrası rezidüel glukoz metabolizması ve patolojik yanıt arasındaki ilişki birçok çalışma ile ortaya konmuştur (3). Weber ve ark'nın 57 hastalık serisinde, 1 kür platinyum bazlı KT sonrası FDG-PET ile yaptıkları değerlendirmede, metabolik yanıt için SUV değerindeki %20'lik düşüş kriter olarak alındığında tedaviye metabolik yanıtı olan hastalarda hastalısız sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur (Şekil 1) (7). Cerfolio ve



Şekil 1. a, b. 39 yaşında, skuamöz hücreli akciğer kanseri tanılı erkek hasta. Tedavi öncesi çekilen FDG-PET/BT'de, sağ akciğerde santral yerleşimli primer kitlenin haricinde plevral yüzeylerde de metastatik tutulumlar görülüyor (a). 4 kür kemoterapi sonrasında yapılan görüntülemelerde ise hem primer kitle, hem de plevral yüzeylerde tam metabolik yanıt olduğu saptanıyor (b).

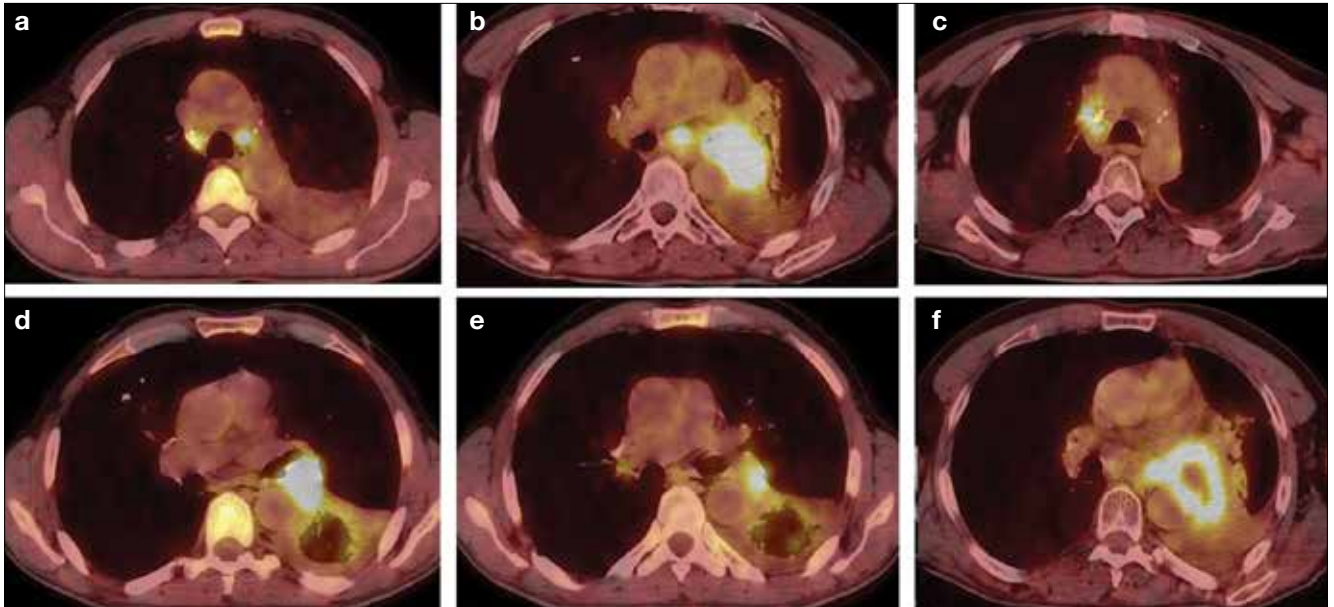
ark'nın çalışmalarında ise indüksiyon tedavisine verilen yanıt 1. ve 2. kür sonrası ile tedavi bitiminde değerlendirilmiştir (8). Bu çalışmada, tedavi bitiminde FDG-PET/BT ile yapılan metabolik değerlendirmenin, BT ile yapılan boyutsal değerlendirmeye göre tedavi yanıtı konusunda daha iyi bir gösterge olduğu, SUV değerindeki düşüşün de patolojik yanıt ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Eschmann ve ark ise 70 hastalık, neoadjuvan KRT sonrası değerlendirdikleri hasta grubunda komplet metabolik yanıtı olan hastaların, parsiyel yanıtı hastalara göre daha iyi prognoza sahip olduğunu, progresif hastalığın ise kötü prognostik faktörlerden olduğunu vurgulamışlardır (Şekil 2) (9).

Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde FDG-PET ile tedavi yanıtının değerlendirilmesine ilişkin çalışmalar tümörün metabolik aktivitesindeki değişimin patolojik yanıt ve uzamış sağkalımla ilişkili olduğunu vurgulamakla birlikte, henüz değerlendirmede standardize edilmiş parametrelerin bulunmaması FDG-PET/BT'nin bu amaçla yaygın kullanılmasında bir engel oluşturmaktadır (3). Çalışmalarda genel olarak kullanılan parametre SUV değeri olmakla birlikte, bu parametreye alternatif olabilecek yöntemler üzerine yapılmış birkaç çalışma dikkati çekmektedir. Moon ve ark'nın 52 KHDAK hastasında, birinci basamak KT yanıtını metabolik olarak değerlendirdikleri çalışmalarında TLG'de %50 azalmanın hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmış, ancak RECIST kriterlerine göre yapılmış olan morfolojik değerlendirmede böyle bir ilişki bulunamamıştır (10). Maksimum SUV değerleri ile kıyaslandığında TLG

veya MTV gibi hacim bazlı parametrelerin total tümör hacmi ve metabolizması konusunda daha doğru bilgi sağlayabileceği öngörülebilir. Ayrıca solunum hareketini düzeltme (respiratory gating) tekniklerinin de hedef dokudaki metabolik aktivitenin doğru belirlenmesine katkısı olmaktadır.

Küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde belirleyici olan noktalardan birisi de mediastinal nodal hastalığın tedaviye yanıtının değerlendirilmesidir. Nodal hastalıkta görülen tedavi yanıtının sağkalım ile ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir (11, 12). Boyutsal değişimleri kriter alan BT'nin bu alandaki yetersizliği iyi bilinen bir konudur. Her ne kadar FDG-PET'in, nodal tedavi yanıtı değerlendirmedeki duyarlılığı evreleme anındakinden daha düşük de olsa, tedavi sonrası adezyon, fibrozis gibi nedenlerle mediastinoskopik değerlendirmenin güçleşmesi bu katkının önemini artırmaktadır. FDG-PET/BT ile yapılan yeniden evrelemenin özellikle neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi kararının verilmesinde tek başına yeterliliği sorgulanan bir konudur. Ancak PET/BT'nin, mediastinoskopik veya endoskopik yöntemlerle yapılacak histopatolojik değerlendirmeye kılavuzluk etmesi de önemli bir katkıdır.

Radyoterapi (RT) sonrası tedavi yanıtı değerlendirmesi için FDG-PET/BT kullanıldığında inflame dokulardaki FDG tutulumu yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir (3). Tedavi sonrası yapılan seri görüntülemeler, inflamasyona bağlı FDG tutulumunun RT sonrası erken dönemden ziyade, ilk birkaç ayda daha fazla olduğunu göstermiştir (13). Zhang ve ark, eş



Şekil 2. a-f. 62 yaşında, skuamöz hücreli akciğer kanseri tanılı hastanın tedavi öncesi (a, c, e) ve kemoradyoterapi sonrasına (b, d, f) ait FDG-PET/BT görüntüleri. Sol alt lob bronşu çıkım düzeyindeki primer kitlede ve lenf nodlarında progresyon mevcut.

zamanlı KRT yapılmış hastalarda tedavi bitiminden 3 hafta sonra değerlendirilen metabolik yanıtın sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (14). Erken evre olmasına rağmen çeşitli nedenlerle operasyon şansı bulunmayan hastalarda uygulanan stereotaktik RT sonrasında özellikle lokal tümör yanıtını FDG-PET/BT ile değerlendiren çalışmalar tedavi sonrası 3. ayda yapılan değerlendirmede maksimum SUV değeri ile lokal rekürrens oranının ilişkili olduğunu göstermektedir (15, 16).

Küçük hücre dışı akciğer kanserinin tedavisinde son yıllarda kullanıma giren, vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü olan bevasizumab, epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) antagonisti olan gefinitib ve erlotinib gibi ajanların tedavi yanıtının değerlendirilmesinde FDG-PET/BT'nin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (17-19). Yirmi üç hastalık bir seride 3 haftalık erlotinib ile yapılan neoadjuvan tedaviden 1 hafta sonra FDG-PET/BT ile yapılan değerlendirmede, metabolik yanıt saptanan grupta histopatolojik inceleme sonucu %70 nekroz saptanırken, yanıtız grupta bu oranın %40 olduğu ($p=0,09$) bildirilmiştir (17). Genelde EGFR mutasyonu bulunan hastaların bu tip tedaviye iyi yanıt verdiği kabul edilmekle birlikte, bu durumun her zaman geçerli olmadığı, ayrıca her hastada bu mutasyon için örnekleme yapmanın da oldukça zor olduğu düşünüldüğünde tedavi yanıtının erken dönemde belirlenmesinin önemi artmaktadır. Ayrıca primer tümör ile metastazları arasında EGFR mutasyonu içerme açısından %30 hastada farklılık olduğu bilinmektedir. Erken dönemde FDG-PET/BT ile değerlendirilen metabolik yanıtın, geç dönemde RECIST kriterleri kullanılarak BT ile yapılan morfolojik yanıtla uyumlu olduğunu, bu sayede tedavi rezistansı, hastalık progresyonu ve sağkalım değerlendirmesinin çok daha erken dönemde yapabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (19). EGFR inhibitör tedavisine uygun hasta seçimi ve tedavi yanıtı değerlendirilmesi için indirekt proliferasyon göstergesi, bir diğer PET radyofarmasötüğü olan F18-florotimidin (FLT) kullanılarak yapılan çalışmalarda da morfolojik yanıtın daha önce tedavi yanıtı hakkında bilgi sağlandığı bildirilmiştir (20, 21).

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %20'lik kısmını oluşturan küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), KHDAK'ne göre daha agresif seyirli olup, genelde yaygın metastazlarla seyrederek ve prognozu oldukça kötüdür. KHDAK ile karşılaştırıldığında, KHAK'de PET/BT kullanımı ile ilgili çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. KHAK hastalarında KRT'ye olan yanıt KHDAK hastalarına göre çok daha çabuk geliştiğinden bu hasta grubunda morfolojik değerlendirme daha erken dönemde yapılabilir. PET/BT ile yapılan meta-

bolik değerlendirmenin sağkalım ile ilgisinin araştırıldığı sınırlı sayıdaki çalışmada metabolik yanıtı grupta daha uzun sağkalım olduğu saptanmıştır (22, 23). PERCIST ve EORTC kriterlerine göre FDG-PET/BT ile yapılan metabolik değerlendirmenin sonuçları arasında anlamlı fark saptanmadığı da bildirilmektedir (24).

Sonuç olarak akciğer kanserlerinde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde FDG-PET ve yeni geliştirilen PET radyofarmasötikleri önemli bir potansiyel sunmaktadır. Özellikle erken dönem tedavi yanıtının belirlenmesi, hastalarda prognozun öngörülmesi ve tedavinin bireyselleştirilmesine önemli katkılar sağlamakla birlikte, değerlendirme kriterlerinin standardizasyonu için kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2. PLEVRA KAYNAKLI MALİGNİTELER

Plevra kaynaklı maligniteler arasında mezotelyoma, soliter fibröz tümör, plevral liposarkom, lenfoma ve plevra metastazları sayılabilir. Günümüzde malign mezotelyomada tedavi yaklaşımı cerrahi, KT ve/veya RT'yi içine alan multidisipliner yaklaşıma dönüşmektedir. Plevral yüzeyin solid bir organ olmaması ve kompleks yapısı BT ve MR gibi standart radyolojik yöntemlerle primer tümörün tanımlanmasını, çevre plevral efüzyon ve atelektatik akciğer dokusu gibi yapılardan ayrılmasını zorlaştırır. Mezotelyoma için modifiye edilmiş RECIST kriterleri tedavi yanıtı değerlendirmede gelişmeye sebep olmakla birlikte, plevral yüzeylerdeki tümöral yükü değerlendirmede yetersiz kalmaktadır (25).

Malign mezotelyomada primer tümörün FDG afinitesi değişkenlik göstermekte ve epitelyal tip tümörlerde düşük FDG afinitesi izlenmektedir. Ancak tedavi öncesi FDG afinitesinin yüksek olduğu gösterilen olgularda tedavi sonrası tümörün metabolik aktivitesindeki değişimin tedavi yanıtını öngörmeye, morfolojik kriterlere göre yapılan değerlendirmeden daha üstün olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur (26, 27). Steinert ve ark, platin-bazlı kombinasyon KT yapılan 17 hastada, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde metabolik aktivitedeki değişimin, BT ile belirlenen morfolojik değişimden daha doğru olduğunu bildirmişlerdir (28). Tek kür KT sonrası 23 hastada tedavi yanıtını değerlendiren Francis ve ark da TLG değerindeki düşüş ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu, ancak BT ile modifiye RECIST kriterlerine göre yapılan değerlendirmede bu ilişkinin saptanmadığını vurgulamışlardır (29). Bu konuda yakın zamanda yapılmış, 50 hastada neoadjuvan olarak uygulanmış KT yanıtının hem FDG-PET/BT hem de yüksek rezolüsyonlu BT ile modifiye RECIST kriterleri kullanılarak değerlendiril-

rildiği bir diğer çalışmada da sadece maksimum SUV değerindeki azalmanın (eşik değer olarak %30 önerilmiş) genel sağkalım ile korele olduğu saptanmıştır (30). Mezotelyoma hastalarında FDG-PET/BT ile yapılan tedavi yanıtı değerlendirmesinde cerrahi sonucu oluşmuş granülasyon dokularında ve talk plöredez yapılan hastalarda görülen kronik inflamasyon sahalarında artmış FDG tutulumunun yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği unutulmamalıdır. Granülasyon dokusu ayırımında kullanılabilir yöntemlerden biri geç görüntüleme yapılarak şüpheli lezyondaki FDG tutulum miktarındaki değişimin değerlendirilmesidir, ancak her zaman kesin ayırıcı tanı sağlamaz. Malign dokularda zaman içinde FDG akümülyasyonunda artış, granülasyon dokularında ise azalma veya sabit kalma beklenen eğilimdir (31). Talk plöredeze bağlı gelişmiş inflamasyon sahalarındaki FDG tutulumunun SUV değerleri yerine TLG veya MTV gibi parametrelerle daha doğru değerlendirilebileceğini vurgulayan yazarlar olduğu gibi, bu sahalardaki FDG tutulumunun maligniteden ayırımının güç olması sebebiyle FDG yerine tümör proliferasyonunu gösteren FLT kullanımını öneren araştırmacılar da bulunmaktadır (32, 33).

3. MEDIİASTEN KAYNAKLI MALİGNİTELER

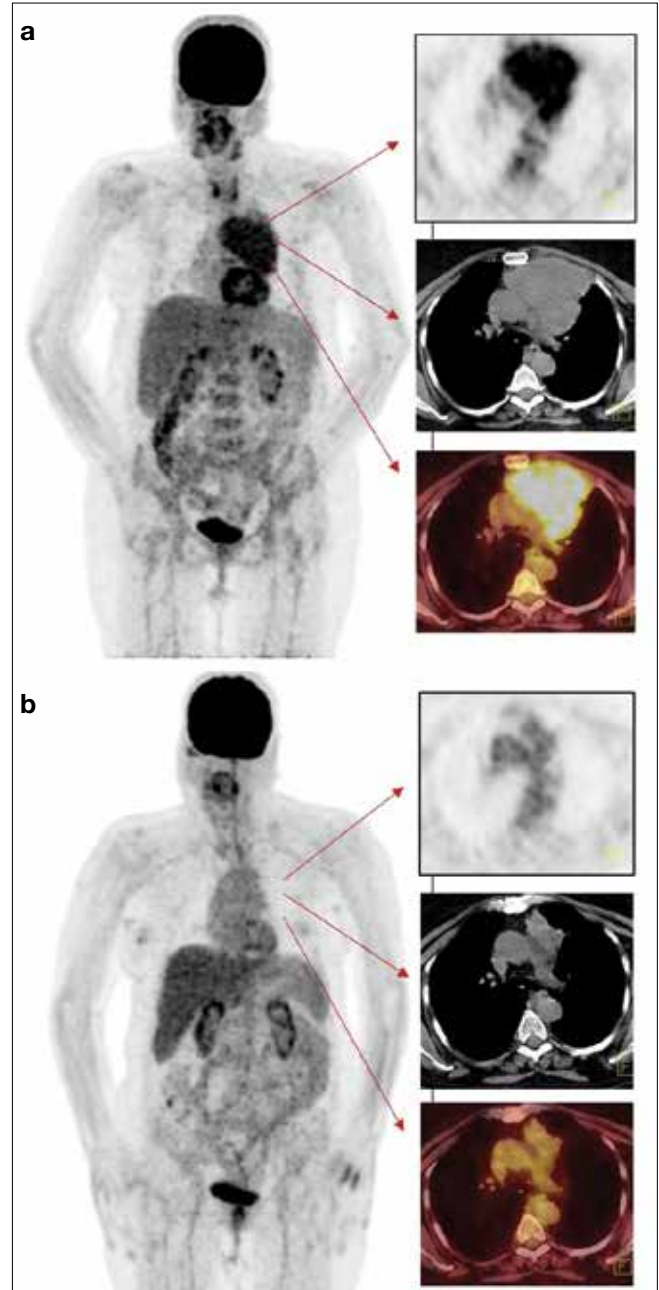
Mediasten genel olarak 3 bölüme ayrılarak incelenir: Ön (prevasküler), orta (kardiovasküler) ve arka (postvasküler). Ön mediasten yerleşimli malign kitlelerin en sık görüleni timomalar olup, timik karsinomlar, timik karsinoid tümörler, germ hücreli tümörler ve lenfomalar da bu grupta yer alır. Orta ve arka mediasten yerleşimli malign tümörler ise paragangliomalar, nörojenik tümörler ve kalp kaynaklı sarkomlar (anjiosarkom, fibrosarkom, rabdomiyosarkom) ile malign schwannoma ve mezotelyomadır.

Timik Tümörler

1999 yılı WHO sınıflamasına göre 6 farklı tip timik tümör bulunmaktadır: Timoma tip A, AB, B1, B2, B3 ve C. Timoma tip C timik karsinom olarak da adlandırılmaktadır. Timoma tip A, AB ve B1'in 10 yıllık sağkalım oranları %90-95 iken, timoma tip B2, B3 ve timik karsinomun ise sırasıyla %75, %70 ve %48'dir (34). Tümörün komplet cerrahi rezeksiyonu ana tedavi biçimi olmakla birlikte, total rezeksiyonu mümkün olmayan hastalarda sistemik KT ve torasik RT de tedaviye eklenmektedir (35).

Timik tümörlerin düşük insidansı nedeniyle, bu tümör grubunda FDG-PET/BT ile ilgili deneyim son derece sınırlı olup, ilk bulgular rezekte edilememiş timik tümörlü hastalarda FDG-PET/BT ile yapılan metabolik değerlendirmenin tedavi sonrası takip, tedavi yanıtını

değerlendirme ve prognoz tayininde oldukça yararlı olabileceğine işaret etmektedir (36, 37). Kaira ve ark'nın, rezekte edilemeyen, metastatik timik tümörlü 12 hastada KT/RT yanıtını değerlendirdikleri çalışmalarında, FDG-PET/BT ile yapılan metabolik yanıt değerlendirmesinin RECIST kriterlerine göre yapılan anatomik değerlendirmeden daha doğru olduğu belirtilmiştir (Şekil 3) (35). Bu çalışmaya dahil edilen 10 timik



Şekil 3. a, b. 61 yaşındaki kadın hastanın ön mediasten yerleşimli, timoma tip 2B tanısı konulan kitlesi mevcut. Tedavi öncesi çalışmada, oldukça yoğun FDG tutulumu izlenen kitlede (a), 4 kür kemoterapi sonrasında anatomik olarak regresyon saptanırken, tam metabolik yanıt olduğu görülüyor (b).

karsinom hastası kendi içinde değerlendirildiğinde, metabolik yanıt saptanmış 5 hasta ile stabil yanıt ve progresyon saptanmış 5 hastanın genel sağkalımı arasında anlamlı bir fark ($p=0,028$) olduğu saptanmıştır. Thomas ve ark'nın 56 hastalık çalışmalarında metabolik olarak tedavi yanıtı saptanan hastalarda hastaliksiz sağkalımda anlamlı bir artış saptanırken (medyan 11,5 vs 4,6 ay, $p=0,044$), genel sağkalımda da artış eğilimi olduğu (medyan 31,8 karşı 18,4 ay, $p=0,14$) bulunmuştur (36). Timik tümürlü hastalarda FDG-PET/BT'nin tedavi yanıtı değerlendirmedeki rolünü belirlemek için daha geniş hasta serileriyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4. GÖĞÜS DUVARI KAYNAKLI MALİGNİTELER

Göğüs duvarı kaynaklı malignitelerin büyük kısmını metastatik lezyonlar ve akciğer parankimindeki malign tümörün direkt invazyonu oluşturmaktadır. Primer maligniteler ise kemik kaynaklı olabileceği gibi (kondrosarkom, osteosarkom, fibrosarkom, Ewing sarkom, plazmasitom); kas, adipoz, sinir, damar, lenfatik, fibröz veya dermal dokulardan kaynaklanan malign yumuşak doku tümörleri de (desmoid tümör, malign fibröz histiositoma, fibrosarkom, rabdomiyosarkom, leimiyosarkom, malign periferik sinir kılıf tümörü, sinovyal sarkom, lenfoma) olabilirler.

Göğüs duvarı kaynaklı sarkomlarda başlıca tedaviyi cerrahi oluşturmakta olup, adjuvant KT ve/veya RT içeren protokollerle tedavi başarısı arttırılmaya çalışılmaktadır. Yüksek FDG afiniteli oldukları bilinen, yüksek grad'lı yumuşak doku sarkomlarında neoadjuvan olarak yapılan KT'ye histopatolojik yanıtın FDG-PET/BT ile araştırıldığı, 50 hastalık, hastaların %22'sinin göğüs duvarı kaynaklı olduğu bir çalışmada, tedavi sonrası erken ve geç dönemde görüntüleme yapılmıştır (38). Yazarlar, 1 kür KT sonrası yapılan erken değerlendirmede maksimum SUV değerinde %35 ve üzerinde azalma saptanan hastalarda FDG-PET/BT'nin histopatolojik yanıtı %100 duyarlılık ve %67 özgüllük oranıyla öngörebildiğini ve negatif öngörü değerinin %100, pozitif öngörü değerinin ise %36 olduğunu vurgulamışlardır. İki kürle neoadjuvan KT protokolünün bitiminden sonra yapılan geç değerlendirmede ise eşik değer SUV'da %60'lık azalma olarak alındığında duyarlılık %88, özgüllük %68, negatif öngörü değeri %96 ve pozitif öngörü değerinin %35 olduğu bildirilmiştir. FDG-PET/BT'nin erken dönemde bile tedaviye yanıtı hastaları öngörebilmesi klinik açıdan oldukça önemlidir. Franzus ve ark, primer kemik kaynaklı tümörlerde KT yanıtı olarak tümördeki nekroz miktarı dikkate alındığında, tümör/nontümör aktivite

oranında %30'luk azalmanın histopatolojik yanıt ile uyumlu olduğunu vurgulamış ve bu bağlamda FDG-PET'in kemik sintigrafisinden daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir (39). Hawkins ve ark da Ewing sarkomlu hastalarda yaptıkları çalışmalarında KT sonrasında maksimum SUV değerinin 2,5'un altında olduğu hastalarda hastaliksiz sağkalımın anlamlı oranda yüksek olduğunu belirtmişlerdir (40). Bu konuda yapılacak prospektif, randomize çalışmalar ile FDG-PET/BT'nin tedavi yanıtındaki rolü daha iyi tanımlanacaktır.

5. ÖZOFAGUS KANSERİ

Genelde lokal ileri dönemde tanı konulabilen özofagus kanserli hastalarda preoperatif yapılan neoadjuvan KT veya KRT'nin sağkalımı arttırdığı yönünde artan sayıda kanıt bulunmaktadır (41, 42). Skuamöz hücreli özofagus kanserlerinde (SHK) genelde neoadjuvan KRT yapılırken, adenokanserli (AK) hastalarda ise KT tercih edilen tedavi modalitesidir. Neoadjuvan tedaviye iyi yanıt veren hastalarda sağkalım, sadece cerrahi yapılan gruba göre daha iyi olmakla birlikte, hastaların sadece %40-50'sinde tedavi yanıtı saptanabilir (43). Tedaviye yanıtı olmayan hastaların saptanabilmesi hastaların gereksiz yere tedaviye bağlı toksik yan etkilerden ve progresyondan korunmalarını sağlar.

Bu hasta grubunda tedavi yanıtı değerlendirmede metabolik ve anatomik değerlendirme yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmalardan biri olan 103 hastalık, neoadjuvan KRT sonrası patolojik yanıtın değerlendirildiği Swisher ve ark'nın çalışmasında, FDG-PET'in yanıtı olmayan hastaları saptamadaki duyarlılığı %62, özgüllüğü %84 ve doğruluğu %76 olarak bildirilmişken, bu değerler BT ve endoskopik ultrasonografi (EUS) için sırasıyla %51-56, %69-75 ve %62-68 olarak belirtilmiştir (44). Sistematik bir derlemenin sonuçlarına göre ise özofagus kanserlerinde neoadjuvan tedaviye yanıtın belirlenmesinde BT, EUS ve FDG-PET'in duyarlılıkları sırasıyla %33-55, %50-100 ve %71-100 olarak verilmiş olup, doğruluk değerleri açısından PET ve EUS'un benzerlik gösterdiği, ancak BT'nin doğruluk oranının her iki yöntemden de anlamlı şekilde düşük olduğu vurgulanmıştır (45). Cerfolio ve ark'nın çalışmasında patolojik yanıt PET/BT ile %89, EUS kılavuzluğundaki ince iğne aspirasyon biyopsisi ile %67, BT ile %71 hastada doğru olarak değerlendirilmiştir (46). Standart uptake değeri ile tümör volümünün çarpımından oluşan TLG oranı kullanılarak metabolik yanıtın, RECIST ve WHO kriterleri kullanılarak ise anatomik yanıtın değerlendirildiği bir çalışmada, neoadjuvan sonrası patolojik yanıtın öngörülmesinde metabolik yanıtın duyarlılığı %91, özgüllüğü %93 ve doğruluğu

%92 olarak verilirken, bu değerler RECIST ve WHO kriterlerine göre sırasıyla %86-81, %73-77 ve %78-78 olarak belirtilmiştir (47). Yanagawa ve ark ise neoadjuvan KT almış, 51 tane SHK hastasında PERCIST ve RECIST kriterlerini karşılaştırdıklarında her ne kadar patolojik değerlendirme için anlamlı sonuca ulaşamadıklarını vurgulasalar da, PERCIST kriterlerinin genel sağkalım ve hastalısız sağkalımı öngörebildiğini belirtmişlerdir (Şekil 4) (48).

Geç dönem tedavi yanıtını inceleyen çalışmaların büyük kısmında tedavi öncesi ve sonrasında görülen SUV değişimi metabolik yanıt kriteri olarak kullanılmış olup eşik değer çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Brücher ve ark ortalama SUV değerinde %52'lik azalmanın hem güçlü bir prognostik faktör olduğunu belirtmiş, hem de histopatolojik yanıtı %100'lük duyarlılık ve %55'lik özgüllük ile gösterebildiğini vurgulamışlardır (49). Son yıllarda yapılan çalışmalar incelendiğinde özefagus kanserli hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde FDG-PET ile belirlenen metabolik yanıtın histopatolojik yanıt ve sağkalım konusunda önemli bilgiler sağladığı ancak mikroskopik rezidüel hastalık varlığını ekarte edemeyeceği söylenebilir (44, 50). Bu çalışmalarda tedavi yanıtını öngörmede eşik değerlerde gözlenen farklılıkların nedenleri arasında SUV hesabını etkileyen hasta kilosu, görüntüleme süresi, plazma glukoz miktarı, parsiyel volüm etkisi, ilgi alanı çizim farklılıkları gibi etmenlerin yanısıra KT/KRT rejimlerindeki farklılıklar ve histopatolojik değerlendirmenin farklı skorlama sistemleri ile yapılması da yer almaktadır.

Geç dönemde tedavi yanıtı değerlendirmenin başlıca dezavantajı, tedaviye duyarlı olmayan hastalarda tedavi şeklinin değiştirilmesine olanak vermemesidir. Bu nedenle araştırmalar daha çok erken dönemde yapılan tedavi değerlendirmesine odaklanmaktadır. Weber ve ark, AK grubunda platin bazlı KT başlangıcından 2 hafta sonra ortalama SUV değerinde %35 ve üzeri azalma olduğu durumda, histopatolojik yanıtın (%10'un altında canlı hücre bulunması yanıt olarak kabul edilmiş) öngörülebildiğini bildirmişlerdir (51). Wieder ve ark, KRT alan SHK grubunda yaptıkları çalışmalarında ise ortalama SUV değerindeki %30'luk azalmanın histopatolojik yanıtı %93 duyarlılık ve %88 özgüllük ile tespit edebildiğini vurgulamışlardır (52). KRT ile tedavi gören hastalarda tedavi başlangıcından 1 veya 3-4 hafta sonra gibi sürelerde erken dönemde FDG-PET ile yapılan değerlendirmeyi kapsayan farklı çalışmalarda RT'ye bağlı gelişen inflamasyon sahalarında FDG akümüasyonu olması sebebiyle tedavi yanıtının değerlendirilmesinde sorunlar yaşanabileceği vurgulanmıştır (53-55). Ott ve ark da AK'lu ve KT alan

65 hastada yaptıkları prospektif çalışmada eşik değer olarak %35'i kullandıklarında histopatolojik tedavi yanıtını %80 duyarlılık ve %78 özgüllükle saptayabildiklerini ve medyan takip süresinin 42 ay olduğu çalışmalarında tedaviye yanıtı ve yanıtı olmayan hastalar arasında anlamlı sağkalım farkı ($p=0,01$) olduğunu bildirmişlerdir (56). Weber ve ark ile Ott ve ark'nın belirlediği ve geçerliliğini onayladığı %35'lik eşik değeri, PET-yanıtı kılavuzluğunda KT verilmesini değerlendiren tek merkezli, prospektif, 110 tane AK hastasının dahil edildiği MUNICON faz II çalışmasında tedavi yanıt kriteri olarak kullanılmıştır (57). Bu çalışmada, 2 haftalık



Şekil 4. a-d. 60 yaşında erkek hastanın kemoterapi öncesi ve sonrasına ait FDG-PET/BT görüntüleri. Tedavi öncesi çalışmada izlenen tümöral duvar kalınlık artış alanlarına eşlik eden hipermetabolik görünüm mevcut (a, c). Kemoterapi sonrası duvar kalınlık artış alanları azalarak devam etmekle birlikte, kitlenin büyük kısmında tedaviye tam metabolik yanıt izlenirken (b), küçük bir alanda sebat eden hipermetabolik görünüm rezidüel tümöral hastalık açısından anlamlı olarak kabul ediliyor (d).

indüksiyon tedavisi ardından FDG-PET/BT görüntülemeye tedaviye yanıtı saptanan hastalarda KT 12 haftaya tamamlanarak operasyon yapılırken, yanıtız hasta grubunda KT hemen kesilerek cerrahi gerçekleştirilmiştir. Medyan takip süresi 2,3 yıl olan çalışma sonucunda, ortalama hastaliksız sağkalım süresinin tedaviye yanıtız grupta 29,7 ay iken, yanıtız grupta 14,1 ay ($p=0,002$) olduğu saptanmıştır. Ott ve ark'nın çalışmasında metabolik olarak yanıtız olmasına rağmen KT'ye devam edilen hasta grubundaki ortalama hastaliksız sağkalım süresi 10 ay ve genel sağkalım süresi 18 ay iken, Lordick ve ark tarafından yürütülen ve kemoterapi sürecine müdahale edilen MUNICON faz II çalışmasında ise bu süreler sırasıyla 14,1 ve 25,8 aydır (56, 57). Tek merkezli çalışmalarda FDG-PET/BT ile yapılan erken tedavi değerlendirmesinin olumlu sonuçları olduğu görülmüş olmakla birlikte bu bilginin doğruluğunun çok merkezli, randomize, prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir, çünkü henüz PET kılavuzluğunda yapılan tedavi algoritmalarının sağkalım yararı sağladığı kanıtlanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Wick MR, Ritter JH. Pathologic features of carcinoma of the lung. In Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut AEMR, Luketich JD, Rice TW, ed. Pearson's Thoracic Esophageal Surgery, vol 1, 3rd ed. Philadelphia:Churchill Livingstone Elsevier; 2008:729-42. [\[CrossRef\]](#)
2. LoCicero J. Surgical treatment of non-small-cell lung cancer. In Shields TW, LoCicero J, Reed CE, Feins RH, ed. General Thoracic Surgery, 7th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins; 2009:1387-425.
3. Hicks RJ. Role of F18-FDG-PET in assessment of response in non-small cell lung cancer. J Nucl Med 2009;50:31S-42S. [\[CrossRef\]](#)
4. Zhu A, Lee D, Shim H. Metabolic PET imaging in cancer detection and therapy response. Semin Oncol 2011;38:55-69. [\[CrossRef\]](#)
5. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. Eur J Cancer 1999;35:1773-82. [\[CrossRef\]](#)
6. 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. [\[CrossRef\]](#)
7. Weber WA, Petersen V, Schmidt B, et al. Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. J Clin Oncol 2003;21:2651-7. [\[CrossRef\]](#)
8. Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, Ohja B, Bartolucci AA. Repeat F18-FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2004;78:1903-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. F18-FDG-PET for assessment of the therapy response and preoperative re-evaluation after neoadjuvant radiochemotherapy in stage III non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34:463-71. [\[CrossRef\]](#)
10. Moon SH, Cho SH, Park LC, et al. Metabolic response evaluated by F18-FDG-PET/CT as a potential screening tool in identifying a subgroup of patients with advanced non-small cell lung cancer for immediate maintenance therapy after first-line chemotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40:1005-13. [\[CrossRef\]](#)
11. Doms C, Verbeken E, Stroobants S, Nackaerts K, De Leyn P, Vansteenkiste J. Prognostic stratification of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy: a model based on the combination of morphometric-pathologic response in mediastinal nodes and primary tumor response on serial 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography. J Clin Oncol 2008;26:1128-34. [\[CrossRef\]](#)
12. De Leyn P, Stroobants S, De Wever V, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with mediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. J Clin Oncol 2006;24:3333-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Kong FM, Frey KA, Quint LE, et al. A pilot study of F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans during and after radiation-based therapy in patients with non small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007;25:3116-23. [\[CrossRef\]](#)
14. Zhang HQ, Yu JM, Meng X, et al. Prognostic value of serial [(18)F]fluorodeoxyglucose PET-CT uptake in stage III patients with non-small cell lung cancer treated by concurrent chemoradiotherapy. Eur J Radiol 2011;77:92-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Patis NJ, Greer TJ, Tanner NT, et al. Assessing the usefulness of F18-fluorodeoxyglucose PET-CT scan after stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. Chest 2014;146:406-11. [\[CrossRef\]](#)
16. Bollineni VR, Widder J, Pruijm J, Langendijk JA, Wiegman EM. Residual 18F-FDG-PET uptake 12 weeks after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer predicts local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:e5551-5. [\[CrossRef\]](#)
17. Aukema TS, Kappers I, Valdes Olmos RA, et al. Is 18F-FDG-PET/CT useful for the early prediction of histopathologic response to neoadjuvant erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. J Nucl Med 2010;51:1344-8. [\[CrossRef\]](#)
18. O'Brien ME, Myerson JS, Coward JI, et al. A phase II study of 18F-fluorodeoxyglucose PET-CT in non-small cell lung cancer patients receiving erlotinib (Tarceva); objective and symptomatic responses at 6 and 12 weeks. Eur J Cancer 2012;48:68-74. [\[CrossRef\]](#)
19. Hachemi M, Couturier O, Vervueren L, et al. [18F] FDG positron emission tomography within two weeks of starting erlotinib therapy can predict response in non-small cell lung cancer patients. PLoS One 2014;9:e87629. [\[CrossRef\]](#)

20. Takeuchi S, Zhao S, Kuge Y, et al. 18F-fluorothymidine PET/CT as a early predictor of tumor response to treatment with cetuximab in human lung cancer xenografts. *Oncol Rep* 2011;26:725-30.
21. Zannetti A, Iommelli F, Speranza A, Salvatore M, Del Vecchio S. 3'-deoxy-3'-18F -fluorothymidine PET/CT to guide therapy with epidermal growth factor receptor antagonists and Bcl-XL inhibitors in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2012;53:443-50. [\[CrossRef\]](#)
22. Onitilo AA, Engel JM, Demos JM, Mukesh B. Prognostic significance of 18 F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography after treatment in patients with limited stage small cell lung cancer. *Clin Med Res* 2008;6:72-7. [\[CrossRef\]](#)
23. Lee YJ, Cho A, Cho BC, et al. High tumor metabolic activity as measured by fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with poor prognosis in limited and extensive stage small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:2426-32. [\[CrossRef\]](#)
24. Ziai D, Wagner T, Badaoui AE, et al. Therapy response evaluation with FDG-PET/CT in small cell lung cancer: a prognostic and comparison study of the PERCIST and EORTC criteria. *Cancer Imaging* 2013;13:73-80. [\[CrossRef\]](#)
25. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004;15:257-60. [\[CrossRef\]](#)
26. Carretta A, Landoni C, Melloni G, et al. 18-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases: a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000; 17: 377-383. [\[CrossRef\]](#)
27. Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, et al. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4587-4593. [\[CrossRef\]](#)
28. Steinert HC, Santos Della MM, Burger C, Stahel R. Therapy response evaluation in malignant pleural mesothelioma with integrated PET-CT imaging. *Lung Cancer* 2005;49(Supp1):S33-5. [\[CrossRef\]](#)
29. Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semi-automated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG-PET scans. *J Nucl Med* 2007;48:1449-58. [\[CrossRef\]](#)
30. Tsutani Y, Takuwa T, Miyata Y, et al. Prognostic significance of metabolic response by positron emission tomography after neoadjuvant chemotherapy for resectable malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2013;24:1005-10. [\[CrossRef\]](#)
31. Gerbaudo VH, Britz-Cunningham S, Sugarbaker DJ, et al. Metabolic significance of the pattern, intensity and kinetics of 18F-FDG uptake in malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2003;58:1077-82. [\[CrossRef\]](#)
32. Veit-Haibach P, Schaefer NG, Steinert HC, et al. Combined FDG-PET/CT in response evaluation of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2010;67:311-7. [\[CrossRef\]](#)
33. Basu S, Saboury B, Torigian D, Alavi A. Current evidence base of FDG-PET/CT imaging in the clinical management of malignant pleural mesothelioma: emerging significance of image segmentation and global disease assessment. *Mol Imaging Biol* 2011;13:801-11. [\[CrossRef\]](#)
34. Chen G, Marx A, Chen WH, et al. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer* 2002;95:420-9. [\[CrossRef\]](#)
35. Kaira K, Murakami H, Miura S, et al. F18-FDG uptake on PET helps predict outcome and response after treatment in unresectable thymic epithelial tumors. *Ann Nucl Med* 2011;25:247-53. [\[CrossRef\]](#)
36. Thomas A, Mena E, Kurdziel K, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with thymic epithelial tumors. *Clin Cancer Res* 2013;1487-93. [\[CrossRef\]](#)
37. Sharma P, Singhal A, Kumar A, et al. Evaluation of thymic tumors with 18F-FDG-PET-CT: a pictorial review. *Acta Radiologica* 2013;54:14-21. [\[CrossRef\]](#)
38. Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2009;15:2856-63. [\[CrossRef\]](#)
39. Franzius C, Sciuk J, Brinkschmidt C, et al. Evaluation of chemotherapy response in primary bone tumors with F-18 FDG positron emission tomography compared with histologically assessed tumor necrosis. *Clin Nucl Med* 2000;25:874-81. [\[CrossRef\]](#)
40. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, et al. [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:8828-34. [\[CrossRef\]](#)
41. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1724-34.
42. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:226-34. [\[CrossRef\]](#)
43. Krause BJ, Herrmann K, Wieder H, et al. 18F-FDG-PET and 18F-FDG-PET/CT for assessing response to therapy in esophageal cancer. *J Nucl Med* 2009;50:89S-96S. [\[CrossRef\]](#)
44. Swisher SG, Maish M, Erasmus JJ, et al. Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1152-60. [\[CrossRef\]](#)
45. Westerterp M, van Westreenen HL, Reitsma JB, et al. Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG-PET for assessment of response to neoadjuvant therapy-systemic review. *Radiology* 2005;236:841-51. [\[CrossRef\]](#)
46. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, et al. The accuracy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration, integrated positron emission tomography with computed tomography, and computed tomography in restaging patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1232-41. [\[CrossRef\]](#)
47. Roedl J, Colen RR, Holalkere NS, et al. Adenocarcinoma of the esophagus: response to chemoradiotherapy is associated with decrease of metabolic tumor volume as measured on PET-CT. Comparison to histopatholo-

- gic and clinical response evaluation. *Radiother Oncol* 2009;89:278-86. [\[CrossRef\]](#)
48. Yanagawa M, Tatsumi M, Miyata H, et al. Evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: PET response criteria in solid tumors versus response evaluation criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2012;53:872-80. [\[CrossRef\]](#)
 49. Brücher BL, Weber W, Bauer M, et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg* 2001;233:300-9. [\[CrossRef\]](#)
 50. Gillies RS, Middleton MR, Blesing C, et al. Metabolic response at repeat PET/CT predicts pathological response to neoadjuvant chemotherapy in oesophageal cancer. *Eur Radiol* 2012;22:2035-43. [\[CrossRef\]](#)
 51. Weber WA, Ott K, Becker K, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001;19:3058-65.
 52. Wieder HA, Brucher BL, Zimmerman F, et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:900-8. [\[CrossRef\]](#)
 53. Gilham CM, Lucey JA, Keogan M, et al. 18FDG uptake during induction chemoradiation for oesophageal cancer fails to predict histomorphological tumour response. *Br J Cancer* 2006;95:1174-9. [\[CrossRef\]](#)
 54. Schmidt M, Bollschweiler E, Dietlein M, et al. Mean and maximum standardized uptake values in [18F]FDG-PET for assessment of histopathological response in oesophageal squamous cell carcinoma or adenocarcinoma after radiochemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:735-44. [\[CrossRef\]](#)
 55. Ribi K, Nitzsche E, Schuller J, et al. PET scanning and patients reported dysphagia before and after chemotherapy for prediction of pathological response after chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer: a multicenter phase II trial of the Swiss. *J Clin Oncology* 2007;25(Suppl):219S.
 56. Ott K, Weber WA, Lordick F, et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2006;24:4692-8. [\[CrossRef\]](#)
 57. Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007;8:797-805. [\[CrossRef\]](#)