



# Radyoterapi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT

## PET/CT in the Evaluation of Radiotherapy Response

Neşe Torun

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### Öz

Radyoterapi (RT) onkolojide pek çok kanserin tedavisinde tek başına veya kemoterapi ile birlikte kullanılmaktadır. RT'ye yanıtı değerlendirmede yaygın olarak kullanılan flor-18 florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) hastanın tedavi sürecinde ve seyrinde yol gösterici olup sağkalım ve prognozu belirlemede önemli role sahiptir. Tedaviye yanıt durumunda planlanan hedef hacim ve RT dozu azaltılabilir, dirençli tümörlerde tedavi yoğunluğu artırılabilir. PET/BT ile RT yanıtı değerlendirmede en önemli problem rezidü tümör ile radyasyona bağlı enflamasyon ve değişikliklerin ayırımı yapabilmektir. Tedaviye yanıtı değerlendirilmede metabolik ve anatomik yanıt birlikte değerlendirilebilir ya da metabolik değerlendirme yapılabilir. Metabolik değerlendirilmede görsel ve/veya kantitatif kriterler ve PET parametreleri kullanılmakla birlikte RT yanıtı değerlendirilmede standart kantitatif kriterler yoktur. Bu derlemede, radyasyon onkolojisi pratiğinde önemli rolü olan PET/BT'nin RT'ye yanıtı değerlendirilmedeki yerinden ve öneminden bahsedilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Pozitron emisyon tomografi, radyoterapi, tedaviye yanıt

### Abstract

Radiotherapy (RT) is used alone or in combination with chemotherapy in the treatment of many cancers in oncology. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), which is widely used in evaluating the response to RT, is a guide in the treatment process and course of the patient and has an important role in determining survival and prognosis. In case of response to treatment, the planned target volume and RT dose can be reduced, and treatment intensity can be increased in resistant tumors. The most important problem in evaluating the response to RT with PET/CT is to distinguish between residual tumor and radiation-induced inflammation and changes. In evaluating response to treatment, the metabolic and anatomical response can be evaluated together or a metabolic evaluation can be performed. Although visual and/or quantitative criteria and PET parameters are used in the metabolic evaluation, there are not standard quantitative criteria for evaluating response to RT. In this review, the place and importance of PET/CT, which has an important role in radiation oncology practice, in evaluating the response to RT will be discussed.

**Keywords:** Positron emission tomography, radiotherapy, treatment response

### Giriş

Onkoloji alanında kullanılan tanısal görüntüleme yöntemleri ile tedaviye yanıtı değerlendirme 40 yıldan fazla süredir değişim göstermektedir. 1979 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) solid tümörlerde herhangi bir görüntüleme yöntemini belirtmeksizin tümörün çapının ölçülmesi ile belirlenmiş kriterleri yayınlamıştır. 2000 yılında yeniden düzenlenerek bilgisayarlı tomografi (BT),

manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleriyle tümörün en büyük ekseninde tek boyutlu çapı ölçülerek değerlendirilen Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - RECIST 1.0) belirlenmiş, 2009 yılında bu kriterler tekrar düzenlenerek RECIST 1.1 olarak yayınlanmıştır. DSÖ ve RECIST kriterleri; tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık, ve progresif hastalık olarak 4 kategoride sınıflandırılır (1). Ancak solid tümörlerin boyutunun küçülmesinin bazen

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Neşe Torun, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye  
Tel.: +90 322 327 27 27 E-posta: ntorun@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5597-676X

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

beklenenden daha fazla zaman alması, nekrotik tümör veya fibrotik skarların rezidü canlı tümör dokusundan ayırt edilmesindeki kısıtlılıklar nedeni ile tümörün sadece morfolojik boyutlarının dikkate alınmasının gerçek tedavi yanıtını yansıtmadığı bilinmektedir. Bununla birlikte morfolojik bilgi dışında, tümörle ilgili metabolik değerlendirme ve dokudaki normal değişiklikler hakkında bilgi veren görüntüleme yöntemlerine ve tedaviye yanıt kriterlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Radyofarmasötik olarak F-18 florodeoksiglukozun (FDG) en çok kullanıldığı, eş zamanlı metabolik ve morfolojik görüntülemeye imkan sağlayan pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) hibrid görüntüleme yönteminin kullanıma girmesi ve yaygınlaşması ile tedavide metabolik yanıtı değerlendiren kriterlere ihtiyaç duyulmuş, 1999 yılında Avrupa Kanser Tedavi ve Organizasyon Komitesi kriterleri (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC*) ve 2009'da daha fazla geliştirilen Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri (*PET Response Criteria in Solid Tumors - PERCIST*) yayınlanmış, 2016 yılında PERCIST kriterleri basitleştirilerek tekrar yayınlanmıştır. Bu kriterler ile tedavi yanıtı değerlendirme tam metabolik yanıt (TMY), parsiyel metabolik yanıt (PMY), stabil metabolik hastalık, ve progresif metabolik hastalık olarak DSÖ ve RECIST de olduğu gibi 4 kategoride sınıflandırılmıştır (2).

Sistemik tedaviler gibi radyoterapi (RT) de pek çok kanserin tedavisinde önemli role sahiptir. RT'de amaç tedavi edilecek hedef hacimlere maksimum dozu verirken, normal dokuların minimum dozu almasını sağlamaktır. BT, MR gibi anatomik yöntemler tedavi edilecek lezyonların, korunacak organ ve dokuların yerini belirlemede temel role sahiptir ancak tek başına yeterli değildir. Metabolik görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. F-18 FDG PET/BT onkoloji pratiğinde pek çok kanserde yaygın olarak kullanılmaktadır. Başta akciğer, özefagus, baş boyun kanserleri, lenfomalar olmak üzere pek çok kanserde RT öncesi ve sonrasında tanı, evreleme, yeniden evreleme, tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli rol oynamaktadır.

Bu derlemede, radyasyon onkolojisi pratiğinde önemli rolü olan PET/BT'nin RT'ye yanıtı değerlendirmedeki yerinden ve öneminden bahsedilecektir.

### **Radyoterapi Sırasında PET/BT ile Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi**

Eş zamanlı kemoterapi (KT) ve RT sırasında PET/BT ile değerlendirmenin amacı tümördeki metabolizma veya volüm değişikliklerine göre RT planını değiştirmektir

(adaptif RT). Tümörün metabolik olarak gerilemesinin gösterilmesi hastalığın prognozu açısından da bilgi vermektedir. Tümörün gerilemesi durumunda planlanan hedef hacim ve RT dozu azaltılabilir, dirençli tümörlerde ise tedavi yoğunluğu artırılabilir (toplam doz, RT hızı, kurtarma cerrahisi vs). RT planlamada hedef hacim yeniden tanımlanarak, toplam doza ilave ek doz (boost) veya sabit bir tedavi süresi ile fraksiyon başına doz artırılarak (hızlandırılmış boost) tümör yanıtına göre tekrar düzenleme yapılabilir. Bu adaptasyonlar, verilen dozların değişken yoğunlukta olduğu yoğunluk ayarlı RT sayesinde mümkündür (IMRT). Bu teknikte, biyolojik alt hacimleri hedefleyen heterojen doz dağılımları elde edilebilir. RT sırasında PET/BT ile tedaviye yanıtı değerlendirme uygun zamanda yapılmalıdır. Zaman aralığı oldukça dardır. PET/BT ile erken dönemde yapılan değerlendirme tümör yanıtını tespit edemeyebilirken, çok geç inceleme tedavi sonrası gelişen enflamasyondan dolayı RT planındaki olası önemli değişikliğin saptanmasını sınırlar (3,4).

### **Radyoterapi Sonrası PET/BT ile Tedaviye Yanıtı Değerlendirme**

Sistemik tedavilerde olduğu gibi RT yanıtını değerlendirmede de morfolojik değişiklikleri temel alan RECIST kriterleri kullanılmaktadır. Ancak RT sonrası oluşan değişiklikler sistemik tedavilerden sonra oluşan değişikliklerden farklıdır. RT sonrasında rezidüel kitleler ve doku anormallikleri (fibrozis vs.) sıklıkla görülmekte ancak her zaman rezidüel hastalık anlamına gelmemektedir. Canlı tümör hücrelerini gösteremediğinden RT sonrası tedavi yanıtını değerlendirmede RECIST kriterlerinin yeri sınırlıdır (5). Örneğin baş boyun tümörlerinde rezidüel lenf nodları RT sonrası iyi tanınır, özellikle HPV ile ilişkili baş boyun kanserlerinde, tedavinin tamamlanmasının ardından kitlelerin gerilemesi aylarca devam edebilir (6). RT sonrası tedaviye yanıtı değerlendirmede rezidüel kitleler içinde canlı tümör varlığını veya yokluğunu belirleme zorluğu fonksiyonel görüntülemenin tedaviye yanıt değerlendirme protokollerine dahil edilmesi için güçlü bir gerekçe sağlar. F-18 FDG tutulumundaki azalma tümör volümündeki azalmadan daha önce olduğu için tedaviye yanıtı değerlendirmede metabolik yanıtı değerlendirmek önemlidir. Tümörler RT ye heterojen yanıt verirler. Anatomik görüntüleme yöntemleri ile heterojeniteyi değerlendirmek zordur. PET/BT ile değerlendirilen tümör yanıtında planlanmış hedef hacimler azaltılabilir, alt volümler belirlenebilir ve bu sayede risk altındaki organlar korunabilir (7,8). Tümör hücreleri RT'ye direnç geliştirebilir bu direnç gelişiminde

hipoksi, hücre proliferasyonunu gösteren PET ajanları (örneğin; F-18 floromisinidazol, F-18 florotimidin) kullanılabilir (9,10). Ayrıca RT sonrası tümör yanıtının değerlendirilmesi tedaviye yanıt dışında hastanın yönetiminin sonraki adımlarını da belirler (izlem, adjuvan veya kurtarma tedavisi, palyatif bakım, vs.). PET/BT'nin rutin kullanımı ile primer hastalığın biyolojik karakteri tanımlanarak RT yanıtı değerlendirilir, adaptif RT imkanı sunar ve sağkalım en üst düzeye çıkarılarak morbidite en aza indirilir (5). Ancak, RT sırasında veya sonrasında değerlendirilmede, RT'ye sekonder gelişen enflamasyon ve değişiklikler PET/BT ile tedaviye yanıtı değerlendirmeyi etkileyebilir. Bu nedenle RT'den optimal süre sonra PET/BT ile tedaviye yanıt değerlendirilmelidir (8).

### **PET/BT ile Radyoterapiye Yanıtı Değerlendirme Zamanı**

F-18 FDG PET/BT ile görüntülemenin ne zaman yapılacağı RT sonrası enflamasyonun azalma ve tümör yanıtının tamamlanma süresi göz önüne alınarak belirlenmelidir. Erken dönemde yapılması enflamasyona bağlı olarak doğruluğu ve pozitif öngörü değerini (PÖD) düşürecektir. Tedaviden sonraki ilk 6 ay içinde F-18 FDG PET/BT ile değerlendirilen skuamöz hücreli baş boyun kanserli (SCCBBK) hastalarda F-18 FDG PET/BT'nin rezidüel nodal hastalığı tespit etmede güvenilir olduğu, negatif bir taramanın daha ileri terapötik müdahale ihtiyacını ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir (11). Standart olarak RT'ye yanıtı değerlendirmede RT'nin tamamlanmasından 12 hafta sonra F-18 FDG PET/BT ile tarama önerilir (4,12). HPV ilişkili baş-boyun tümörlerinde ise tedavi yanıtının daha geç ortaya çıkmasından dolayı görüntülemenin 16. haftada yapılması önerilmektedir (13). Erken dönemde (12 hafta) tam yanıtın izlendiği HPV negatif SCCBBK de geç nökslerin saptanabilmesi için F-18 FDG PET/BT'nin 12. ayda tekrarı önerilir (14). RT devam ederken (interim değerlendirme) en başarılı sonuçların tedavinin başlangıcından 2 hafta sonra yapılan PET/BT görüntüleme ile elde edildiği bildirilmekle birlikte F-18 FDG PET/BT için henüz konsensus sağlanmış interim değerlendirme protokolü bulunmamaktadır (15,16).

### **F-18 FDG PET/BT'nin Negatif ve Pozitif Öngörü Değeri**

Rezidüel anatomik lezyonların güvenilir şekilde değerlendirilmesi için fonksiyonel görüntülemenin negatif öngörü değeri (NÖD) yüksek olmalıdır. Ayrıca tedaviye yanıtı değerlendirmede PET/BT, tedavi ve ileri klinik araştırmalarda da kılavuz olarak kullanıyorsa

NÖD'nin yüksek olması önemlidir. Enflamatuvar değişikliklerde de F-18 FDG tutulumu nedeniyle PET/BT RT sonrası sınırlı bir pozitif öngörü değerine (PÖD) sahip olabilir, ancak bu F-18 FDG PET/BT'nin kullanımını engellemez çünkü yüksek NÖD karar vermede değerli olabilir. Bununla birlikte sınırlı olan PÖD'ün görüntülemeyi değerlendirmede kullanılması önemlidir (5). Örneğin SCCBBK de (kemo) RT sonrası F-18 FDG PET/BT ile 16. haftada tedaviye yanıtı değerlendirildiğinde primer tümörde duyarlılığı %100, özgülüğü %89, PÖD %43, NÖD %100 iken, lenf nodlarında duyarlılığı %100, özgülüğü %92, PÖD %63, NÖD %100 tespit edilmiş, tanısal doğruluğun yüksek olduğu bulunmuştur. TMY'de yüksek NÖD'ün yönetim kararına rehberlik edebileceği tespit edilmiştir. PÖD lokal rezidüel hastalık için sınırlı iken F-18 FDG PET/BT'nin ara değerlendirilmede metastatik hastalığı saptamada güçlü bir tarama yöntemi olduğu belirlenmiştir (17).

### **Radyoterapiye Yanıtı Değerlendirmede Kullanılan PET Parametreleri ve Kriterleri**

PET/BT tedaviye yanıtı değerlendirmede görsel ve kantitatif değerlendirme imkanı sunar. Pratikte pek çok merkezde tedaviye yanıtı değerlendirmede görüntülerin rutin incelemesi, zemin aktiviteye göre artmış tutulum gösteren odakların değerlendirilmesi şeklindedir. Çoğunlukla görsel değerlendirme, standartlaştırılmış tutulum değerinin (*standardized uptake value - SUV*) kullanıldığı semikantitatif değerlendirme ile desteklenmektedir. Tedavi öncesi PET taramada tümörün yüksek metabolik aktivitesi daha kötü prognoz ile ilişkilidir ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilir. Tümör dokusunda tedavi sonrasında gözle görülebilir FDG tutulumu devam etse bile, metabolizmanın azalması tedaviye yanıtın iyi bir göstergesidir. SUV değeri birçok faktörden etkilenmesine rağmen (kan glikoz düzeyi, vücut kitle indeksi, enjeksiyondan sonra görüntüleme için geçen süre, parsiyel volüm etkisi vs.) bu faktörlerin birçoğu standardize edilebilir (18). Tüm PET cihazlarında ve farklı PET radyofarmasötiklerinde kullanılabilmesi, okuyucudan bağımsız olması, merkezler arası ölçülen değerlerin uyumlu olması ve prognoz hakkında bilgi vermesi SUV'un avantajıdır. Klinik pratikte en çok kullanılan maksimum SUV ( $SUV_{maks}$ ) değeridir. Ortalama SUV ( $SUV_{ort}$ ) tümör çevresinden çizilen ilgi hacmi (volume of interest) içerisindeki ortalama piksel değerini yansıtır ve klinik pratikte daha az kullanılmaktadır. SUV vücut ağırlığına göre hesaplanmakta olup vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arttıkça kanda ve normal dokuda SUV artmaktadır. Bu yüzden vücut kitlesi yerine ideal vücut

ağırlığı ( $SUV_{LBW}$ ), yağsız vücut kütlesi ( $SUV_{LBM}$  veya  $SUL$ ) veya vücut yüzey alanı ( $SUV_{BSA}$ ) değerlerinin kullanılması  $SUV$  hesaplamasında problemleri büyük ölçüde ortadan kaldırmaktadır (19,20). Rutin raporlamada  $SUV_{maks}$  değeri kullanılırken EORTC kriterleri  $SUV_{ort}$  PERCIST kriterleri  $SUL$  değerlerine göre belirlenmiştir.

Tümör heterojenitesi nedeni ile tümörün metabolik yükünü daha iyi temsil edeceği düşünülen metabolik tümör volümü (MTV), total lezyon glikolizisi (TLG) gibi bazı volümetrik parametreler kullanılmaya başlanmıştır. MTV, lezyon çevresinden çizilen ilgi alanları (*region of interest* - ROI) ile ölçülen üç boyutlu total volümü göstermektedir. TLG ise MTV ile  $SUV_{ort}$  değerlerinin çarpımından elde edilmektedir. TLG ve MTV'nin pek çok kanserde etkinliği gösterilmiş olup bu parametrelerin prognostik ve/veya prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (21). Bu parametreler  $SUV_{maks}$ 'a göre tümörün metabolik yükünü daha iyi temsil ederler. F-18 FDG PET/BT ile tümör volümünün ölçümü, MR veya BT'ye göre avantajlara sahiptir. Özellikle, MTV ölçümü anatomik görüntüleme yöntemleri ile tümör hacmi ölçümünden daha kolay ve daha hızlıdır. Ayrıca anatomik görüntüleme yöntemleri KT veya RT sonrası canlı tümör kısmının küçülmesini yansıtmayabilir. Bununla birlikte, F-18 FDG PET/BT ile ölçülen volümetrik parametreler (MTV ve TLG) henüz standart klinik uygulamaya dahil edilmemiştir. Bunun nedeni, F-18 FDG PET/BT volümetrik ölçümlerinin  $SUV_{maks}$ 'dan farklı olarak tümörün doğru bir segmentasyonunu gerektirmesidir. Bu değerleri ölçmek için optimal segmentasyon yöntemi belirlenmemiştir (22).

Son yıllarda yapay zeka çalışmalarının artması ile "radiomics" kavramı ortaya çıkmıştır. Bu yöntem PET, BT, MR gibi yöntemleri kullanarak tümör fenotipinin matematiksel kantifikasyonunu sağlamak ve dijital biyobelirteçler oluşturularak kişiselleştirilmiş tedavilere imkan tanımaktadır. Radiomics aşamalarında ilk olarak bir görüntüleme yöntemi ile görüntü elde edilir. İdeali aynı makine ve aynı protokolün kullanımıdır. Daha sonra elde edilen görüntü üzerinde ilgili bölgeye göre segmentasyon, veri iyileştirme, hazırlama, nitelik seçimi (feature selection), nitelik çıkarımı (feature extraction) son olarak, modelleme yapılır. Radiomics, tümörün özelliklerini göstererek uygulanan tedavinin etkinliğini, toksitesini belirler. Radyasyon tedavilerini kişiselleştirmede potansiyel olarak kullanılacak oldukça yeni ve gelişmekte olan bir araştırma alanı olup, konu ile ilgili çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (23).

PET ile tedaviye metabolik yanıtı değerlendirmede çeşitli kriterler ve skorlama yöntemleri kullanılmaktadır (EORTC, PERCIST, Peter Mac, Hopkins, Deauville ve Lugano kriterleri vs.). Peter Mac, Hopkins, Deauville kriterleri görsel, diğerleri kantitatif değerlendirme kriterleridir. RT'den sonra PET ile tedaviye metabolik yanıtı değerlendirmede ilk görsel yanıt kriterleri olan Peter Mac kriterleri 2003 yılında rapor edilmiştir (Tablo 1). EORTC kriterlerine benzer temele dayanan bu kriterler ile kantitatif değil, aktivite tutulumuna göre görsel değerlendirme yapılmıştır (24). Bu kriterler geliştirilerek bölgesel kan havuzu (baş-boyun tümörlerinde: internal juguler ven, akciğer ve serviks tümörlerinde mediasten) ve karaciğer aktivitesine göre akciğer, baş-boyun, serviks tümörlerinde Hopkins Kriterleri kullanılmış ve bu kanserlerde sağkalımı belirlemede başarılı olduğu gösterilmiştir (25,26,27). Hopkins kriterlerinin benzeri olan Deauville kriterleri lenfomalarda kullanılmaktadır. Henüz üzerinde uzlaşma bulunmamakla birlikte bu skalaların temel amacı rezidüel kitlelerde karaciğer düzeyinde FDG metabolizmasının enflamasyona bağlı izlenebileceği ve düşük FDG metabolizması gösteren bu rezidüel kitlelerin canlı doku içereceği anlamına gelmeyeceğini vurgulamaktır. RT sonrası PET/BT ile tedaviye yanıtı değerlendirmede metabolik ve anatomik yanıt birlikte değerlendirilebilir ya da metabolik değerlendirme yapılabilir. Görsel ve kantitatif değerlendirme yapılmakla birlikte RT'ye yanıtı değerlendirmede yerleşik kantitatif kriterler yoktur. Rezidüel kitleler değerlendirilirken PET paternleri dışında BT görüntüleri ile birlikte yorumlamak gerekliliği unutulmamalıdır. Hava bronkogramlarının kaybı, lineer sınırların kaybı, sınırların dışarıya doğru taşması (bulging), takip çalışmalarında kitle dansite/opasitesinde artış meydana gelmesi ve boyut artışı gibi bulgular olması lokal nüks veya rezidüel hastalık açısından yüksek riskli kabul edilmeli ve buna göre raporlanmalıdır (5,16).

**Tablo 1. Peter Mac görsel değerlendirme kriterleri**

FDG tutulum paterni	Yanıt sınıflaması
FDG tutulumu yok veya mediastene benzer	Tam yanıt
Diğer bölgelerde yeni hastalık olmaksızın tümörün FDG tutulumunda veya hacminde belirgin azalma	Parsiyel yanıt
Diğer bölgelerde yeni hastalık olmaksızın tümörün FDG tutulumunda veya hacminde değişiklik olamaması	Stabil hastalık
Tümörün FDG tutulumunda veya hacminde belirgin artış veya yeni lezyon izlenmesi	Progresif hastalık
FDG: Florodeoksiglukoz	



## Beyin Tümörleri

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri primer ve metastatik tümörler olarak ikiye ayrılabilir. Beyin tümörlerinde tanı ve tedaviye yanıtı değerlendirmede MR kullanılmaktadır. MR'de kontrast artışının boyutu genellikle tedavi yanıtının bir göstergesi olarak kabul edilir (Macdonald kriterleri, RANO kriterleri). RT ve/veya KT'yi takiben, sıklıkla tedaviye bağlı değişiklikler sıklıkla tümör progresyonunu taklit edebilir. Tedaviden sonra tümör progresyonu olmaksızın kontrast tutulumunun artması psödoprogresyon olarak adlandırılır. Psödoprogresyonu, MR ile gerçek tümör progresyonundan ayırt etmek zordur. Tedaviye bağlı bu tür değişiklikler erken (genellikle KRT tamamlandıktan sonraki ilk 12 hafta içinde) veya geç dönemde (RT'den birkaç ay veya yıllar sonra) meydana gelebilir. PET, anatomik görüntüleme (BT veya MR) ile değerlendirilemeyen beyin tümörlerinde tanı, tedavi ve prognozla ilgili metabolik ve moleküler değerlendirmeye katkıda bulunur (28,29). F-18 FDG onkolojide en sık kullanılan, deneyimi en fazla olan PET ajanıdır. F-18 FDG normal beyin dokusunda özellikle gri cevherde (serebral korteks) ve subkortikal yapılarda (thalamus, bazal ganglionlar) fizyolojik olarak tutulur. Enjeksiyon sırasında yüksek kan şekeri seviyeleri, tümörün ve normal gri cevherin F-18 FDG tutulumunu azaltır, ancak lezyon tespitini etkilemeyebilir (30). Beyinde fizyolojik F-18 FDG tutulumu nedeni ile duyarlılık düşük olsa da özellikle agresif tümörlerde glikolizin aşırı uyarılması nedeni ile beyin metastazları kolaylıkla saptanabilir. Ancak fizyolojik tutulum tedaviye bağlı değişikliklerin doğru tanımlanmasını ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tanısız doğruluğu sınırlar. F-18 FDG PET/BT intrakraniyal tümörlerde RT sonrasında rezidü tümör ile radyasyon nekrozunu ayırmada kullanılmaktadır. Ancak F-18 FDG enflamasyon bölgesinde lökositler tarafından tutulur. Bu da RT sonrasında oluşan enflamasyon yanıtı ile nüksü ayırmada başarının düşük olmasına neden olur. RT sonrası radyasyon nekrozu ve tümör ayırımında PET'in duyarlılığı %65 özgüllüğü, %80 iken FDG PET ile eş zamanlı MR uygulandığında duyarlılığı %86, özgüllüğü %80 olarak değerlendirilmiştir (31). F-18 FDG'nin tanısız doğruluğunun radyasyona bağlı değişiklikleri, gliom ve beyin metastaz rekürrensinden ayırt etmedeki tanısız doğruluğunun, gelişmiş MR ve amino asit PET dahil olmak üzere diğer görüntüleme yöntemlerinden daha düşük olduğu gösterilmiştir (28,32). İstisnai durumlardan birisi F-18 FDG tutulumu yüksek olan primer SSS lenfomalarıdır. Bu nedenle primer SSS lenfoma şüphesi olan hastalar mutlaka PET/BT ile değerlendirilmelidir (33). Glial tümörler erişkinlerde

en sık görülen primer malign beyin tümörleridir. Yıllık insidansı 4-5/100.000'dir (29). Gri cevherde F-18 FDG yüksek fizyolojik tutulumu ve enflamasyonda değişken tutulumu nedeni ile glial tümörlerin görüntülemesinde aminoasit PET'den daha sınırlı rol oynar. F-18 FDG PET en sık tümör rekürrensini radyasyon nekrozundan ayırt etmede ve glial tümörleri SSS lenfomasından veya fırsatçı enfeksiyonlardan ayırmada kullanılır. Grade 3-4 gliomaları diğer malign beyin tümörlerinden ayırmada yararlı olabilir.  $SUV_{maks}$  değeri SSS lenfomalarında glial tümörlerden daha yüksektir.  $SUV_{maks}$  değeri benzer olduğu için grade 3-4 gliomalar ile beyin metastazlarını ayırt etmek F-18 FDG PET ile zordur. Ayrıca apse, fungal enfeksiyonlar, nörosarkoidoz, gibi malign olmayan hastalıkları ayırt etmede özgüllüğü sınırlıdır (32). Glikoz metabolizması dışında beyin tümörlerini görüntülemeye amino asit, lipid metabolizmasını, proliferasyon, hipoksi, kan akımı veya anjiogenezi gösteren PET ajanları değerlendirilmiştir. Aminoasit görüntülemeye kullanılan PET ajanları [C-11 metiyonin (C-11 MET), floretoil-L-tirozin (F-18 FET), floro-L-DOPA (F-18 FDOPA)] tümör dokusunda yüksek, normal beyin dokusunda düşük tutulum gösterdiklerinden dolayı beyin tümörlerini görüntülemeye F-18 FDG'ye oranla daha değerlidir. Bir meta-analizde beyin tümörlerinin teşhisinde F-18 FET PET'in F-18 FDG PET'den çok daha iyi performans gösterdiği belirtilmiştir (34). Pek çok çalışmada özellikle grade 3-4 gliomalarda KT, KRT, sterotaktik brakiterapiye yanıtı değerlendirmede C-11 MET, F-18 FET, F-18 FDOPA PET görüntülemenin faydalı olduğu gösterilmiştir. Amino asit PET verileri, amino asit tutulumunda ve/veya metabolik olarak aktif tümör hacminde azalmanın, tedaviye yanıtın uzun dönem sonuçlarının işareti olduğunu göstermektedir. Glioblastom hastalarında F-18 FET PET, KRT'yi takiben ilk 12 haftada psödoprogresyon tanısını kolaylaştırabilir. Tedaviye bağlı değişiklikler ve tümör progresyonu ayırımında özgüllüğü ve duyarlılığı yüksektir. Grade 3-4 gliomaların aksine grade 2 tümörlerde tedaviye yanıtı değerlendirmede amino asit PET çalışmaları sınırlıdır (32).

## Akciğer Kanseri

Lokal, ileri evre, inopere küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT) standart tedavi yöntemidir ve genel sağkalım düşüktür. Evrelemede ve tedavi sonrası yanıtı değerlendirmede FDG PET/BT kullanılmakta olup, KRT sonrası önemli prognostik değere sahiptir. ACRIN 6668-RT0G 0235 2013 prospektif çalışmasında evre III KHDAK olan 173 hastada KRT'den 14 hafta sonra yapılan PET/BT'nin prognostik

değeri araştırılmış daha yüksek tümör SUV'ları ( $SUV_{pik}$  veya  $SUV_{maks}$ ), daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (35). ACRIN 6668-RTOG 0235 2015'te ikinci çalışmasında tedavi sonrası rezidüel bölgesel lenf nodlarında ölçülen yüksek metabolik aktiviteyi kötü bölgesel ve lokal yanıt ile ilişkilendirilmiştir (36). Bir meta-analiz çalışmasında RT öncesi ve sonrası primer tümör  $SUV_{maks}$  değerinin RT ile tedavi edilen KHDAK'li hastaların sonucunu öngörebildiği, RT öncesi  $SUV_{maks}$  değeri yüksek olan hastalarda genel sağkalım ve lokal kontrolün daha kötü olduğu gösterilmiştir (37). RT sonrası erken yanıt değerlendirildiği bir çalışmada RT öncesi ve RT'den 2 hafta sonra PET görüntüleri değerlendirildiğinde, 2 yıl üzerinde yaşayan hastalarda tümördeki  $SUV_{maks}$  ve  $SUV_{ort}$  değerlerindeki değişikliklerin anlamlı olarak farklı olduğu gösterilmiştir. EORTC kriterlerine göre PMY olarak %15 kriteri uygulandığında  $SUV_{ort}$  değeri %15'ten fazla azaldığında 2 yıllık sağkalım %92, %15'ten az azaldığında ise %33 saptanmıştır (15). KHDAK'de PET ile KRT'ye yanıtı değerlendirmede (RT den 1,5 ve 4 ay sonra) kantitatif (EORTC, PERCIST 1.0) ve görsel değerlendirme kriterlerinin (Peter Mac, Deauville kriterleri) sağkalıma etkisi incelendiğinde 4 yanıt kriterinin prediktif değerinin yüksek olduğu gösterilmiş olsa da (Kappa değeri: EORTC 0,76, PERCIST 0,76, Peter Mac 0,87 ve Deauville 0,84) okuyucular arası uyumun görsel değerlendirmede daha iyi olduğu saptanmıştır. RT sonrası radyasyon pnömonisi ve radyasyona bağlı akciğer değişikliklerini değerlendirme, tam ve tam olmayan metabolik yanıt ayırmada görsel değerlendirme kriterlerinin daha etkili olduğu gösterilmiştir (38). İnterim F-18 FDG PET/BT, KHDAK'de lokal kontrol ve sağkalımın bir göstergesidir ama rutin klinik prosedür olarak önerilmemektedir, PET sonuçlarına dayalı adaptif RT kullanımı açısından daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. NCCN 7.2019 klavuzu KHDAK'de PET'i interim değerlendirmede ve tedaviden hemen sonra rutin kullanımda önermemekte, radyasyona bağlı enflamasyondan dolayı yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için PET'in RT'den en erken 3 ay sonra yapılmasını tavsiye etmektedir. Radyasyona bağlı akciğer hasarı 15 aya kadar sürebilir. Bu nedenle enflamasyonu tümör rekürrensinden ayırt etmede aralıklı olarak, semikantitatif F-18 FDG PET/BT ile değerlendirme yararlı olabilir (3).

### Özefagus Kanseri

Özefagus kanserlerinin genel olarak prognozu kötüdür ve çoğu tümör, tanı anında lokal ileri evredir (T3 veya üzeri). Lokal ileri evre kanserlerde standart tedavi KRT'dir. Tedaviye yanıtı göre prognoz oldukça farklıdır. Bir

meta-analizde, KRT'den 3 hafta sonra saptanan TMY'nin yüksek genel sağkalım [HR=0,51, %95 güven aralığı (GA): 0,40-0,64,  $p<0,00001$ ] ve hastaliksız sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (HR=0,47, %95 GA: 0,38-0,57,  $p<0,00001$ ) (39). KRT sonrası TMY olan hastalarda tam patolojik yanıt ve sağkalımın korelasyonu gösterilmiş olsa da, veriler heterojendir ve bazı çalışmalarda KRT sonrası tam metabolik ve patolojik yanıt arasında korelasyon saptanmamıştır (40,41). KRT sonrası, cerrahi öncesi interim FDG PET/BT ile değerlendirme interim metastatik hastalığı belirleyerek (%17'ye kadar) gereksiz cerrahi önleyebilir (5). KRT sonrası TMY olan hastalarda tedaviye nasıl devam edileceği tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda cerrahiye gerek olmadığı gösterilse de, birçok çalışma TMY olsa dahi cerrahi yapılmasını önermektedir (42,43). KRT sonrası tam metabolik yanıt olan hastalarda pozitif biyopsi KRT'nin yetersiz olduğunun ve cerrahinin faydalı olacağına bir göstergesidir. KRT sonrası negatif PET ve negatif biyopsi cerrahinin gereksiz olduğunu düşündürse de, kalıcı mikroskobik hastalık riski nedeni ile cerrahinin rutin olarak yapıp yapılmayacağı tartışmalıdır. Birçok çalışma, KRT sonrası biyopsisi negatif olan hastaların çoğunun özefajektomi örneğinde rezidüel tümör hücrelerini göstermiştir. Endoskopik biyopsinin NÖD sadece %30 civarındadır (44). Bazı çalışmalar özefagus kanserinde, FDG PET'in uzak metastazların tespiti dışında, preoperatif tedaviye yanıtı değerlendirmede sınırlı etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğu KRT sırasında veya KRT'nin tamamlanmasından hemen sonra uygulanmıştır. Bu tümöre özgü metabolik değişiklikleri gizleyen radyasyonun enflamatuvar etkisine bağlı olabilir. RT ve KRT sıklıkla özefagusta lokal enflamatuvar reaksiyonlar oluşturur. Bu da yanlış pozitif sonuçlara neden olur ve FDG PET'in tedaviye erken yanıtı değerlendirmede kullanımını sınırlar.

NCCN 2.2021 klavuzu F-18 FDG PET/BT'yi interim değerlendirmede rutin kullanımda önermez iken definitif ve neoadjuvan KRT sonrası önermektedir. Klavuz enflamasyona bağlı yanlış pozitif sonuçları azaltmak için tedavinin tamamlanmasından en erken 5-8 hafta sonra F-18 FDG PET/BT ile değerlendirmeyi tavsiye etmektedir. F-18 FDG PET/BT mikroskobik rezidüel hastalığı ayırt edemediğinden, tedavi sonrası TMY saptanan hastalarda cerrahi öncesi biyopsi önerilmektedir (3).

### Sonuç

- RT sonrası PET/BT ile değerlendirilen tedavi yanıtı prognozu, sağkalımı ve hastanın yönetimini belirlemede önemlidir.

• RT'ye yanıtı PET/BT ile değerlendirmede yerleşik kantitatif kriterler yoktur. Birçok parametre kullanılmakla birlikte klinik pratikte metabolik yanıtı değerlendirmede en çok kullanılan semikantitatif parametre  $SUV_{maks}$ 'dir. Radyasyon tedavilerini kişiselleştirmede potansiyel olarak kullanılacak radiomics gibi yapay zeka çalışmaları umut vadetmektedir.

• RT'ye bağlı değişiklikleri ve rezidüel hastalığı belirlemede FDG PET/BT'de görsel değerlendirme çok önemlidir. Metabolik değerlendirme ile birlikte mutlaka anatomik değerlendirme yapılmalıdır.

• Kılavuzlar interim PET'i henüz RT yanıtı değerlendirmede rutin kullanımda önermemektedir. Ancak adaptif RT'de önemi nedeni ile, kullanımının artacağı düşünülmektedir.

• RT'ye sekonder gelişen enflamasyon ve değişikliklerden dolayı PET/BT ile değerlendirme, RT'den optimal süre sonra yapılmalıdır. İnterim değerlendirmede tam bir konsensus sağlanamasa da, tedavinin başlangıcından 2 hafta, neoadjuvan, definitif tedavide standart olarak RT'nin tamamlanmasından 12 hafta sonra (en erken 5-8 hafta sonra), tedavi yanıtı geç ortaya çıkan tümörlerde ise daha ileri dönemde F-18 FDG PET/BT ile değerlendirme yapılmalıdır.

### Kaynaklar

- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
- 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 Supp 1:122-150.
- Decazes P, Thureau S, Modzelewski R, Damilleville-Martin M, Bohn P, Vera P. Benefits of positron emission tomography scans for the evaluation of radiotherapy. *Cancer Radiother* 2020;24:388-397.
- Vera P, Mezzani-Saillard S, Edet-Sanson A, et al. FDG PET during radiochemotherapy is predictive of outcome at 1 year in non-small-cell lung cancer patients: a prospective multicentre study (RTEP2). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1057-1065.
- Cliffe H, Patel C, Prestwich R, Scarsbrook A. Radiotherapy response evaluation using FDG PET-CT-established and emerging applications. *Br J Radiol* 2017;90:20160764.
- Huang SH, O'Sullivan B, Xu W, et al. Temporal nodal regression and regional control after primary radiation therapy for N2-N3 head-and-neck cancer stratified by HPV status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:1078-1085.
- Castadot P, Geets X, Lee JA, Grégoire V. Adaptive functional image-guided IMRT in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: is the gain in dose distribution worth the effort? *Radiother Oncol* 2011;101:343-350.
- Decazes P, Thureau S, Dubray B, Vera P. How to use PET/CT in the evaluation of response to radiotherapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2018;62:152-164.
- Khan R, Seltzer M. PET Imaging of Tumor Hypoxia in Head and Neck Cancer: A Primer for Neuroradiologists. *Neuroimaging Clin N Am* 2020;30:325-339.
- Marcu LG. Imaging Biomarkers of Tumour Proliferation and Invasion for Personalised Lung Cancer Therapy. *J Pers Med* 2020;10:222.
- Helsen N, Van den Wyngaert T, Carp L, Stroobants S. FDG-PET/CT for treatment response assessment in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of diagnostic performance. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1063-1071.
- Helsen N, Roothans D, Van Den Heuvel B, et al. 18F-FDG-PET/CT for the detection of disease in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *PLoS One* 2017;12:e0182350.
- Liu HY, Milne R, Lock G, et al. Utility of a repeat PET/CT scan in HPV-associated Oropharyngeal Cancer following incomplete nodal response from (chemo)radiotherapy. *Oral Oncol* 2019;88:153-159.
- VandenWyngaertT,HelsenN,CarpL,etal.Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography After Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head-and-Neck Squamous Cell Cancer: The ECLYPS Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3458-3464.
- van Elmpt W, Ollers M, Dingemans AM, Lambin P, De Ruyscher D. Response assessment using 18F-FDG PET early in the course of radiotherapy correlates with survival in advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2012;53:1514-1520.
- Atasever T, Demirci E, Soydal Ç, Burak Z, Ucmak G, Bozkurt MF. F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu: Tedavi Yanıtının Belirlenmesi. *Nucl Med Semin* 2020;4:358-369.
- Prestwich RJ, Subesinghe M, Gilbert A, Chowdhury FU, Sen M, Scarsbrook AF. Delayed response assessment with FDG-PET-CT following (chemo) radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Radiol* 2012;67:966-975.
- Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med* 2006;47:1059-1066.
- Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff AW, Wahl RL. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology* 1999;213:521-525.
- Karapolat İ. Akciğer Kanseri Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG PET/BT Görüntüleme. *Nucl Med Semin* 2018;4:43-51.
- Yildirim BA, Torun N, Guler OC, Onal C. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in

- esophageal carcinoma patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Nucl Med Commun* 2018;39:553-563.
22. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging* 2018;52:5-15.
  23. Bibault JE, Xing L, Giraud P, et al. Radiomics: A primer for the radiation oncologist. *Cancer Radiother* 2020;24:403-410.
  24. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1285-1292.
  25. Goel R, Moore W, Sumer B, Khan S, Sher D, Subramaniam RM. Clinical Practice in PET/CT for the Management of Head and Neck Squamous Cell Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:289-303.
  26. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1285-1292.
  27. Sheikhabaei S, Mena E, Marcus C, Wray R, Taghipour M, Subramaniam RM. 18F-FDG PET/CT: Therapy Response Assessment Interpretation (Hopkins Criteria) and Survival Outcomes in Lung Cancer Patients. *J Nucl Med* 2016;57:855-860.
  28. Werner JM, Lohmann P, Fink GR, Langen KJ, Galldiks N. Current Landscape and Emerging Fields of PET Imaging in Patients with Brain Tumors. *Molecules* 2020;25:1471.
  29. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28:1963-1972.
  30. Law I, Albert NL, Arbizu J, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [<sup>18</sup>F] FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:540-557.
  31. Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 2001;96:191-197.
  32. Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol* 2016;18:1199-1208.
  33. Gupta M, Gupta T, Purandare N, et al. Utility of flourodeoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic and staging evaluation of patients with primary CNS lymphoma. *CNS Oncol* 2019;8:CNS46.
  34. Dunet V, Pomoni A, Hottinger A, Nicod-Lalonde M, Prior JO. Performance of 18F-FET versus 18F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol* 2016;18:426-434.
  35. Machtay M, Duan F, Siegel BA, et al. Prediction of survival by [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer undergoing definitive chemoradiation therapy: results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:3823-3830.
  36. Markovina S, Duan F, Snyder BS, Siegel BA, Machtay M, Bradley JD. Regional Lymph Node Uptake of [(18)F] Fluorodeoxyglucose After Definitive Chemoradiation Therapy Predicts Local-Regional Failure of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of ACRIN 6668/RTOG 0235. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:597-605.
  37. Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2014;9:834-842.
  38. Turgeon GA, Iravani A, Akhurst T, et al. What (18)F-FDG PET Response-Assessment Method Best Predicts Survival After Curative-Intent Chemoradiation in Non-Small Cell Lung Cancer: EORTC, PERCIST, Peter Mac Criteria, or Deauville Criteria? *J Nucl Med* 2019;60:328-334.
  39. Schollaert P, Crott R, Bertrand C, D'Hondt L, Borghet TV, Krug B. A systematic review of the predictive value of (18)FDG-PET in esophageal and esophagogastric junction cancer after neoadjuvant chemoradiation on the survival outcome stratification. *J Gastrointest Surg* 2014;18:894-905.
  40. Elliott JA, O'Farrell NJ, King S, et al. Value of CT-PET after neoadjuvant chemoradiation in the prediction of histological tumour regression, nodal status and survival in oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2014;101:1702-1711.
  41. Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A, et al. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2002;13:361-368.
  42. Kukar M, Alnaji RM, Jabi F, et al. Role of Repeat 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Examination in Predicting Pathologic Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Adenocarcinoma. *JAMA Surg* 2015;150:555-562.
  43. Monjazeb AM, Riedlinger G, Aklilu M, et al. Outcomes of patients with esophageal cancer staged with [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET): can postchemoradiotherapy FDG-PET predict the utility of resection? *J Clin Oncol* 2010;28:4714-4721.
  44. Wu AJ, Goodman KA. Clinical tools to predict outcomes in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation: are we there yet? *J Gastrointest Oncol* 2015;6:53-59.