



Özofagus Malignitelerinde Moleküler Görüntüleme

Molecular Imaging in Esophagus Malignancies

Elife Akgün

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul Türkiye

Öz

Özofagus ve gastroözofajial bileşken kaynaklanan üst gastrointestinal sistem kanserleri küresel bir sağlık problemidir. En sık histolojik alt tipleri adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olup bunların etiyojileri, yerleşim yerleri, tedaviler ve prognozları birbirlerinden farklılık göstermektedir. F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) birçok malignitede tanı, evreleme, yeniden evrelemede sıklıkla talep edilen önemli bir görüntüleme yöntemidir. F-18 FDG PET/BT'nin özofagus kanseri tanısında kullanımı kısıtlı olsa da evreleme, yeniden evreleme, tedaviye yanıt değerlendirmede klinisyene önemli bilgiler vermektedir. Ancak bu bölgede özellikle gastroözofajial reflü nedenli enflamasyona sekonder hipermetabolizmanın görülebilmesi, tedavi sonrası erken dönemde iyileşme ilişkili hipermetabolizmanın bir süre devam etmesi, primer lezyona yakın yerleşimli lenf nodlarının bazen atlanabilmesi yanlış negatif veya pozitif yorumlamalara bunun sonucunda da hasta yönetiminin yanlış planlanmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle Nükleer Tıp hekimi bu olgulardaki inci ve tuzaklar hakkında farkındalık sahibi olmalıdır. Özofagus kanserinde, lokorejyonel hastalık evrelemesi BT (oral ve intravenöz kontrastlı toraks ve batin, gereklilik halinde pelvis bölgesinden) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) ile yapılır. Olası metastatik hastada en iyi evreleme F-18 FDG PET ile yapılır. BT ve EUS anatomik bilgi verirken PET kullanılan radyofarmasötiğe göre kan akımı, metabolizma, reseptör durumu hakkında bilgi verir.

Anahtar Kelimeler: Özofagus kanseri, evreleme, FDG, PET

Abstract

Upper gastrointestinal tract cancers arising from the esophagus and gastroesophageal junction are a global health problem. The most common histological subtypes are adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, and their etiologies, locations, treatments, and prognoses differ from each other. F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is a valuable imaging method that is frequently used in the diagnosis, staging, and restaging of many malignancies. Although its clinical use in the diagnosis of esophageal cancer is limited, it provides important information to the clinician in staging, restaging, and evaluating the response to treatment. However, hypermetabolism secondary to inflammation caused by gastroesophageal reflux, inflammation-related hypermetabolism in the early post-treatment period, and missing metastatic lymph nodes located close to the primary lesion may lead to false negative or positive interpretations in this area. As a result, patient management could be planned incorrectly. Therefore, the Nuclear Medicine physician should be aware of the pearls and pitfalls in these cases. In esophageal cancer, locoregional disease staging is performed by CT (thorax and abdomen, if necessary, pelvic area with oral and intravenous contrast agent) and endoscopic ultrasonography (EUS). The most accurate staging in patients with possible metastasis is performed with F-18 FDG PET/CT. While CT and EUS provide anatomical information, PET provides information about blood flow, metabolism, or receptor status depending on the chosen radiopharmaceuticals.

Keywords: Esophageal cancer, staging, FDG, PET

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Elife Akgün, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul Türkiye

E-posta: elifekaymak@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5625-9749



Copyright© 2024 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright© 2024 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Giriş

Özofagus kanseri dünya genelinde en sık tanı alan yedinci, kanser ilişkili ölüme neden olan altıncı kanser türüdür (1,2). İnsidansı coğrafik varyasyon göstermekte olup bölgeler arasında 60 kata kadar fark bulunmaktadır (3). Sıklığı giderek artıp ABD'de yılda 16,000'den fazla ölüme neden olmaktadır (4).

Adenokarsinomun ve skuamöz hücreli karsinomun etiyojileri, patolojileri, yerleşim yerleri, tedavileri ve prognozları farklılık göstermektedir. Ancak her iki histolojik alt tipte de ileri evre, proksimal özofagus yerleşimi, ileri yaş, yüksek tümör grade'i kötü prognozla ilişkilidir.

Skuamöz hücreli karsinom genelde trakea bifürkasyonu veya bunun süperioru düzeyinde lokalize olur. Erken lenfatik yayılım yapmaya meyillidir. Prognozu daha kötüdür. Sigara ve alkol kullanımı majör risk faktörleridir. Sigara kullanımının azaldığı ülkelerde sıklığı giderek azalmaktadır (5).

Reflüye sekonder normal skuamöz epitel metaplastik kolumnar veya glandüler epitele dönüşüp Barret özofagus isimli prekanseröz duruma neden olur. Barret özofagusu mevcut olgular genel popülasyona kıyasla adenokanser gelişim riski için 30-60 kat daha fazla risk altındadır (6). Adenokarsinom için sigara içiciliği orta derece risk faktörü iken yüksek vücut kitle indeksi majör risk faktörüdür. Obezitenin arttığı ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır (5). Obeziteye sekonder artan gastroözofagial reflü (GÖR) adenokarsinomun asıl nedenidir.

Flor-18 ile işaretli glukoz analogu olan florodeoksiglukoz (FDG) hücre içine transfer edildikten sonra heksokinazlar ile metabolize edilir. Ancak glikolizin ilk basamağından daha ileri basamaklarına ilerleyemez. Polar bir molekül olduğundan hücre içinde kalır. Pozitron emisyon tomografi (PET) pozitron yayan radyonüklidlerle işaretlenmiş biyoaktif bileşenlerin canlı vücudunda dağılımını gösteren tomografik bir görüntüleme yöntemidir. FDG PET/bilgisayarlı tomografi (BT) onkolojide tanı, başlangıç evreleme, tedavi yanıtı değerlendirme ve takipte kullanımı giderek artan bir metabolik görüntüleme yöntemidir.

Tanı

Özofagus kanserleri erken evrede asemptomatik olduklarından genelde ileri evrede, lenf nodu ve/veya uzak metastaz yaptıklarında tanı alırlar. Doğru klinik evreleme ve tedavi sonrası değerlendirme bu hastaların

yönetiminde önemlidir. Yeni tanı alan olgularda değerlendirmeye klinik muayene, laboratuvar testleri, üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve primer tümörden biyopsi ile başlanmalıdır. Histolojik evrelemede tümör tipi tayini, mümkünse tümörün kardial ve gastroözofagial bileşkeye uzanımı belirlenmelidir.

Tanıda endoskopik ultrasonografi (EUS) en iyi yöntem olup ince iğne aspirasyon (İİA) ile kombine edildiğinde bölgesel lenf nodu evrelemesi de mümkündür. Ancak özellikle pasajı tıkayan tümörlerde EUS ile değerlendirilebilen alan sınırlanmaktadır.

F-18 FDG PET/BT özofagus kanserinde tanıda genelde tercih edilmemektedir. Adenokarsinomlarda FDG tutulumu skuamöz hücreli kanserlere kıyasla daha düşük olabilir. FDG tutulumu düşük bu tümörler genelde kötü diferansiye, diffüz non-intestinal büyüme paterni gösteren, müsin içeren tümörlerdir (7). Özofajit, fokal ülserasyon, enflamasyon alanındaki artmış radyofarmasötik tutulumu yanlış pozitif yorumlamaya neden olur. Endoskopik biyopsi, özofagial striktür dilatasyonu sonrası çekilen PET'ler de yanlış pozitif değerlendirmeler ile sonuçlanabilir.

Evreleme

Evreleme Amerika Birleşik Kanser Komitesi (*American Joint Committee on Cancer - AJCC*)/Uluslararası Kanser Savaş Örgütü (*International Union for Cancer Control*) 8. basım tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) evreleme sistemine göre yapılmaktadır. T kategorisi primer tümörün lokal invazyon derinliğini gösterirken; N kategorisi bölgesel lenf nodu metastaz durumunu ve sayısını, M kategorisi uzak metastaz durumunu gösterir (Tablo 1 ve 2). Evreye göre prognoz ve tedavi değişmektedir.

Lokorejyonel hastalık: Evre I-IVA (T4b ve unrezektable N3 hariç)

Metastatik kanser: Evre IVA (T4b ve unrezektable N3), Evre IVB

Operasyon öncesi tedavi alan ve almayan aynı evredeki olguların prognozlarının farklı olduğunun fark edilmesi üzerine 8. versiyona göre evrelemenin artık klinik (cTNM; yeni tanı almış tedavi verilmemiş), patolojik (pTNM; tedavi verilmeden opere edilmiş), neoadjuvan sonrası patolojik (ypTNM; operasyon öncesi tedavi almış) olarak yapılması önerilmiştir. Sekizinci versiyonda diğer bir önemli değişiklik de gastroözofagial bileşkeyi tutan karsinomlarda tümör merkezi proksimal midenin >2 cm içinde lokalize ise mide karsinomu; ≤2 cm içinde lokalize ise özofagus karsinomu olarak sınıflandırılmasıydı.

Tablo 1. Özofagus ve gastroözofagial bileşke tümörleri 8. TNM evreleme

T	
Tis	Yüksek derece displazi, bazal membran tarafından sınırlanan malign hücreler
T1	Lamina propria, muskularis mukoza, veya submukozaya invaze tümör
T1a	Lamina propria, muskularis mukoza invaze tümör
T1b	Submukozaya invaze tümör
T2	Muskularis propriaya invaze tümör
T3	Adventisyaya invaze tümör
T4	Çevre yapılarına invaze tümör
T4a	Plevra, perikard, azigos veni, diyafragma, veya periton invazyonu
T4b	Aorta, vertebral korpus, trakea gibi diğer yapılarına invaze tümör
N	
N1	1-2 bölgesel lenf noduna metastaz
N2	3-6 bölgesel lenf noduna metastaz
N3	7 ve ya daha fazla bölgesel lenf noduna metastaz
M	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
TNM: Tümör-lenf nodu-metastaz	

Tablo 2. Klinik TNM evre grupları

cEvre grupları	cT	cN	cM
Skuamöz hücreli karsinom			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0
II	T2	N0-1	M0
	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
IVA	T4	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1
Adenokarsinom			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3-4a	N0-1	M0
IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1
TNM: Tümör-lenf nodu-metastaz			

Sağkalımı en iyi final patolojik evre göstermektedir. Patolojik evreleme en doğrusu olsa da endoskopik incelemeler ve görüntüleme tekniklerindeki teknolojik gelişmeler sayesinde klinik evreleme doğruluğunda belirgin artış olmuştur (8).

Özofagus duvar invazyon derinliğine göre yapılan T evreleme hasta yönetiminde oldukça önemlidir. BT ve F-18 FDG PET/BT'nin uzaysal rezolüsyonu özofagus duvar katmanlarını göstermekte yeterli değildir. Sadece çevre yapılar ile aradaki yağlı planların seçilebilir olduğu durumlarda BT T4 dışlamasını yapabilir. Preoperatif EUS özofagus duvar katmanlarını göstererek cT evrelemeyi en iyi yapan metoddur (9); T evrelemesinde doğruluğu %73-93 olarak bildirilmiştir (10). cT1a ve cT1b tümör ayırımı için endoskopik rezeksiyon gereklidir. Evreye göre bu rezeksiyon tedavi edici de olabilir. Ancak EUS'un özofagusta stenoza neden olan ileri evre tümörlerde uygun pozisyonlama yapılamaması ve tümörün vizüalizasyonu edilememesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Oral ve intravenöz kontrastlı toraks ve batın bölgesinden yapılan BT veya F-18 FDG PET tümör lokasyonunu ve tümörün komşu anatomik yapılarla ilişkisini değerlendirme amacıyla kullanılabilir. F-18 FDG PET, BT'den daha sensitif olmasına rağmen mediasten invazyonu dışında cT evrelemede rolü sınırlıdır (11). Erken evre cT1 olgularda uzak metastaz ihtimalinin düşük olması, F-18 FDG PET'in yüksek yanlış pozitif oranı nedeniyle klinik yararı sınırlıdır (12,13). cT1-T2-T3 tümör ayırımını doğru yapamayabilir (14,15). Little ve ark. (13) 58 süperfisyal özofagus kanser olgusunun operasyon öncesi F-18 FDG PET/BT çalışmalarını incelediklerinde PET'in pTis ile T1 ayırımını yapamadığını tespit etmişlerdir. Bu nedenle ilk değerlendirmede BT görüntüleme yapılmalıdır. PET M1 hastalık kanıtı bulunamayan olgularda ileri aşamalarda tercih edilmelidir.

Gastroözofagial bileşkede düşük-orta düzeyde fizyolojik tutulum görülebilir. GÖR'de tipik olarak 1/3 distal özofagusta lineer artmış tutulum olur. Ancak maksimum standart tutulum değeri (SUV_{maks}) >4 fokal tutulum malign patolojiyi düşündürüp ileri inceleme gerektirir (16).

Çoğu kanserde olduğu gibi başlangıç evreleme amacıyla yapılan PET çalışmasında F-18 FDG tutulum düzeyi özofagus kanserinde de prognostik değere sahiptir. Yapılan bir çalışmada SUV_{maks} 'ı <6,6 olan olguların 4 yıllık sağkalımı >6,6 olan olgulardan anlamlı uzun olarak bildirilmiştir (17).

Satellit tümör odakları submukoza yerleşimli yaygın lenfokapiller ağ nedeniyle longitudinal olarak her iki yönde bulunabilir. Olguların %5'inde satellit tümör odağı bulunabilir (18). Eğer bu odaklar nedeniyle tümörsüz anastomoz sağlanamıyorsa olgu cerrahi aday olmaktan çıkarılır, neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) planlanıyor ise bu odaklar mutlaka RT alanına dahil edilmelidir. Satellit odaklar tedavi planını radikal bir şekilde etkilediğinden tümör komşuluğundaki artmış radyofarmasötik tutulumu doğrudan enflamasyon ile uyumlu olarak yorumlanmamalı, dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

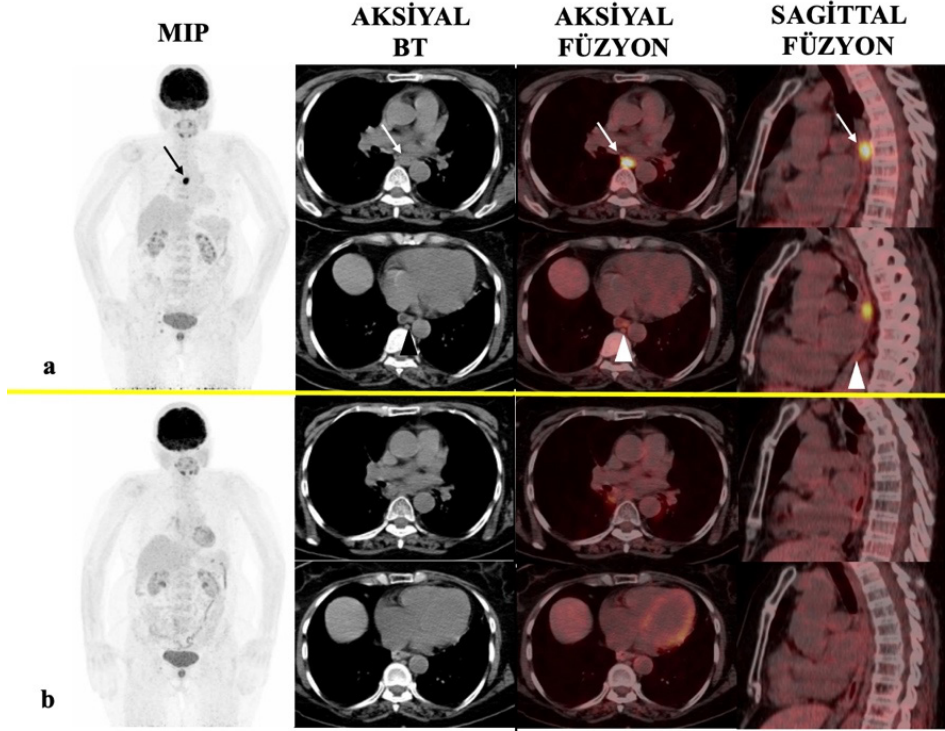
Bölgesel lenf nodları üst özofagus sfinkteri ile çölyak aks arasında periözofagial yerleşimli lenf nodları olarak tanımlanmaktadır. Lenf nodu metastaz durumu özofagus kanserinde prognostik öneme sahip olup olup metastatik lenf nodu sayısı arttıkça sağkalım kısalmaktadır (19).

EUS lenf nodunun şeklini, ekojenitesini, boyutunu, santral ekojenitesini, sınırlarını değerlendirerek doğru N evreleme yapabilir (20). Lokorejyonel lenf nodu evrelemesinde EUS duyarlılığı %85 (21) iken; EUS-FNA duyarlılığı %93'e kadar çıkmaktadır (22). AJCC N evreleme için EUS/İİA önerse de primer tümör içinden geçerken kontamine olan iğne yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (23).

BT'de kısa aksı 1 cm'nin üzerindeki lenf nodları metastatik olarak kabul edilir. Ancak subsantimetrik boyutlu lenf nodlarında mikrometastaz bulunabilir; bu alandaki enflamasyon nedeniyle reaktif lenf nodlarının da boyutu artabilir (Şekil 1). Lenf nodu metastazı tespitinde BT'nin duyarlılığı %50, özgüllüğü ise %93 tespit edilmiştir (20). Primer tümörün yakın komşuluğunda yerleşimli lenf nodunu ayırt etmek her zaman mümkün değildir. Mediastinoskopi bu durumlarda bir seçenek olsa da pahalı ve invaziv bir yöntem olması nedeniyle genelde tercih edilmez.

F-18 FDG PET ile metastatik lenf nodu deteksiyon oranı artmış olsa da (duyarlılığı %43-70, özgüllüğü %76-95) yanlış pozitif ve yanlış negatif yorumlamaya neden olabilen birçok durum vardır (20). Yüksek F-18 FDG tutulumu gösteren primer tümör periferinde yerleşimli metastatik lenf nodları gözden kaçabilir. Mikrometastazlar rezolüsyon sınırı nedeniyle yanlış negatif olarak değerlendirilebilir. Enflamasyona reaktif olarak hipermetabolizma gösteren lenf nodları ise yanlış pozitif olarak yorumlanabilir.

Granülomatöz hastalıkların sık görüldüğü ülkemizde granülomatöz hastalık tutulumu mevcut lenf



Şekil 1. Evreleme amacıyla yapılan F-18 FDG PET/BT çalışmasında (**satır a**) özofagus orta kısmı yerleşimli malign lezyonda yoğun düzeyde hipermetabolizma (**ok**) tespit edilen olguda primer lezyon inferiorunda posterior paraözofajial yerleşimli subsantimetrik boyutlu lenf nodunda minimal hipermetabolizma (**ok başı**) tespit edildi. Anatomik görüntüye göre benign karakterli olarak değerlendirilebilecek bu lenf nodu histopatolojik inceleme sonucu metastaz ile uyumlu idi. Neoadjuvan KRT sonrası tedaviye yanıt değerlendirme amacıyla yapılan F-18 FDG PET/BT çalışmasında (**satır b**) primer lezyonda ve bölgesel metastatik lenf nodunda tam yanıt mevcut idi
FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, KRT: Kemoradyoterapi

nodlarındaki yoğun düzeye ulaşabilen artmış aktivite tutulumu metastaz lehine yorumlanabilir. Ancak bu olgularda genelde simetrik lenf nodu tutulumu olduğu, BT kesitlerinde bu lenf nodlarının değişen düzeylerde hiperdens olarak görülebildiği unutulmamalıdır.

Yapılan bir çalışmada tam EUS/iİA yapılan olguların hiçbirinde F-18 FDG PET'in nodal evreyi değiştirmedeği tespit edilmiştir (24). Lenf nodu evrelemesinde görüntüleme yöntemleri yeterli olmayıp cerrahiye aday olgularda biyopsi yapılmalıdır.

Özofagus kanseri uzak metastaz yapmaya meyilli olup olguların yarısında tanı anında uzak metastaz mevcuttur (25). Olguların yaklaşık %8'inde subkütan doku, iskelet kası, tiroid glandı, kalp, periton, pankreas gibi nadir bölge metastazları tespit edilir (26,27). Uzak metastazı tespit etmede en çok kontrastlı BT kullanılsa da F-18 FDG PET cM evrelemede BT'den daha sensitif bir yöntemdir (14,15). Çünkü BT'de metastatik bölgeler görüntüleme alanına girmeyebilir veya gözden kaçabilir.

Flamen ve ark. (28) yaptığı çalışmada BT ve EUS ile karşılaştırıldığında evrelemede F-18 FDG PET doğruluğunu %82 vs. %64; duyarlılığını %74 vs. %47 olarak bulmuşlardır. Evre artışı tespit edilen olguların büyük kısmında T3 tümör olduğunu tespit etmişlerdir.

Uzak metastazı bilinmeyen 129 olgu ile yapılan prospektif bir çalışmada F-18 FDG PET olguların %41'inde metastaz tespit etmiş olup %38'inde tedavi değişikliğine neden olmuştur (29). Okült metastazları tespit ederek olguların gereksiz operasyonlara sekonder mortalite ve morbiditeden korunmasını, gereksiz sağlık harcamalarının azalmasını sağlar.

İkinci maligniteler, fokal enflamasyonlar PET'de metastazı taklit edebilir (30). Özellikle kontrastsız yapılan çekimlerde fizyolojik aktivite tutulumu nedeniyle F-18 FDG PET hepatik metastazları kaçırabilir. Rezolüsyon sınırı altında kalan veya düşük aktivite tutulumu gösteren lezyonlar yanlış negatif yorumlanabilir. Metastatik hastalıkta tedavi planı değişeceğinden FDG tutan

odağın metastaz açısından mutlaka anamnez, klinik muayene, biyopsi veya diğer görüntüleme yöntemleri ile doğrulanması gerekmektedir.

BT ile aynı pozisyonda çekilen F-18 FDG PET RT planlamak amacıyla kullanılabilir ancak bunun ek klinik yararı olup olmadığı henüz net değildir.

Yeniden Evreleme

Küratif rezeksiyon sonrası bölgesel (bölgesel lenf nodu metastazı, anastomozda rekürrens) veya uzak organlarda nüks hastalık gelişebilir. Operasyon sonrası olguların yarısında ilk 3 yıl içinde rekürrens bildirilmiştir (31). En sık nüks alanları mediastinal lenf nodları, karaciğer, kemik ve akciğerdir.

Tedavilere sekonder gelişen hedef dokudaki distorsiyon, ödem, fibrozis, skatris nedeniyle lokal nüksü değerlendirmede anatomik görüntülemeler sınırlı olabilmektedir. Metabolik görüntülemeler ile bu alanlar daha iyi değerlendirilebilir; olası nüks hastalığın tanısı erken dönemde konup tedavi geciktirilmeden planlanabilir. Özellikle anatomik görüntülemelerde şüpheli bulgular saptanan olgularda F-18 FDG PET rekürren hastalığı tespit etmede kıymetlidir.

Rest özofagusta ve/veya midede nüks olguların sadece %7'sinde görülür (32,33). Özofagogastrik rezeksiyon sonrası lokal nüksü değerlendirme amacıyla F-18 FDG PET kullanılabilir. Ancak bu alandaki artmış radyofarmasötik tutulumu genelde enflamasyon nedenidir. Lenf nodu/anastomoz hattındaki enflamasyon nedeniyle yanlış pozitiflik oranı %21 olarak bildirilmiştir (34). Anastomoz hattındaki fokal nodüler veya konsantrik daralma alanındaki artmış F-18 FDG tutulumu lokal nüks ile uyumlu olarak değerlendirilmelidir. Anatomik karşılığı olmayan hafif seviyeli aktivite tutulumu operasyona, biyopsiye, RT'ye sekonder olabilir. Bu olgularda kontrol endoskopi/EUS ile inceleme önerilebilir.

Özofagogastrik anastomoz etrafına yapılan flap dehissans ve striktür formasyonunu azaltır. Pediküllü omental flap çoğu merkezde rutin olarak yapılmaktadır. Flap içindeki fokal yağ nekrozu lokal nüks ile karışabilir. Yağ nekrozu alanındaki kalsifiye olabilen nodüleritede enflamasyona sekonder hipermetabolizma izlenebilir. Abdomenden toraksa yer değiştirmiş bu yağ doku içerisinde malignite gelişme ihtimali anastomoz alanında lokal nüks veya başka bir yerde metastaz olmadan oldukça düşüktür. Bu olgularda PET ile takip de bir seçenektir. Tedavi almayan olgularda bu alanda zamanla azalan veya

en azından stabil kalan hipermetabolizma enflamasyonu düşündürür (35).

Yapılan bir çalışmada F-18 FDG PET'in tedavi sonrası değerlendirmeye dahil edilmesiyle olguların %27'sinde ek bulgu saptanmıştır. Konvansiyonel görüntülemelerle şüpheli bulguları olan veya negatif sonuçlar tespit edilen %20 olguda F-18 FDG PET rekürren hastalık tespit etmiştir. Lokal nüksü olan olguların %12'sinde ise ek olarak uzak metastaz tespit edilmiştir (36).

Tedavi Yanıtı Değerlendirme

Neoadjuvan KRT sonrası operasyon lokal ileri özofagus kanserinde standart tedavi rejimidir. Amaç komplet rezeksiyonu mümkün kılacak lokal ve metastaz kontrolüdür. Olguların %25'in preoperatif KRT'ye tam patolojik yanıt bildirilmiştir (37).

KRT sonrası patolojik evre lokorejyonel kanserde sağkalımın en iyi göstergesidir (38). Tedavilere tam patolojik yanıtı olguların iyi prognozu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (39,40). Hem skuamöz hücreli karsinomda hem de adenokarsinomda preoperatif tedavilere rağmen rezeksiyon materyalinde rezidüel primer tümör saptanması kısa sağkalım ile ilişkilidir (40). Morbiditesi nedeniyle opere olamayacak bazı olgularda KRT definitif tedavi de olabilir.

PET/BT, başlangıç KT ve RT tedavi yanıtını değerlendirmede oldukça kıymetlidir. Tedaviye yanıt vermeyen olgularda pahalı ve toksik tedaviler gereksiz olarak devam ettirilmemelidir.

Anatomik görüntülerde tedaviye sekonder gelişen değişikliklerden rezidü tümörü ayırmak her zaman mümkün olmamaktadır. Tedaviye anatomik yanıt metabolik yanıtın daha geç gelişmektedir. Ayrıca anatomik değişiklikler her zaman patolojik yanıtla korele olmayabilir (41). F-18 FDG PET/BT EUS ve BT'ye kıyasla KRT tedavi yanıtını değerlendirmede daha doğru bir yöntemdir (42). Yapılan bir derlemede tedavi yanıtı değerlendirmede BT'nin doğruluğu %54, EUS'un %86, F-18 FDG PET'in ise %85 olarak tespit edilmiştir (43). Bu sonuçlara göre F-18 FDG PET non-invaziv bir yöntem olarak öne çıkmaktadır.

Skuamöz hücreli kanserde yapılan bir çalışmada F-18 FDG PET'in KRT yanıtını değerlendirmede oldukça duyarlı bir yöntem olmasına rağmen (%93); özgüllüğünün yüksek yanlış pozitif oranı nedeniyle düşük olduğu tespit edilmiştir (%76) (44). Manyetik rezonansın KRT sonrası yanıt değerlendirmede özgüllüğü %42-50 olup bu oran F-18 FDG PET'te olduğu gibi düşüktür (45).

PET çekiminin KT ve operasyondan 2 hafta, RT'den ise 3 ay sonrasına planlanması yanlış pozitiflik oranını azaltabilir. Operasyon ve RT sonrası F-18 FDG PET görüntülerini inceleyen çalışmada PET'in doğruluğu %85, pozitif prediktif değeri %79, negatif prediktif değeri ise %100 olarak hesaplanmıştır (34). PET olguların %60'ında tedavi rejiminde değişikliğe neden olmuştur.

Tedavi yanıtı genelde F-18 FDG PET ile değerlendirilse de bu olgularda radyasyon ilişkili özofajit/ülserasyon yanlı olarak viyabil tümör yorumuna neden olabilir. Lineer uzun segment tutulumu daha çok özofajite sekonder tutulumu düşündürürken; fokal tutulum daha çok rezidüel tümörü temsil eder. Radyasyon ilişkili özofajit RT sonrası 2-3. haftada başlar, tedaviden sonra 6-12. haftaya kadar devam edebilir. PET'den ölçülen SUV değeri tümör ile özofajit/ülserasyon ayırımında yereli değildir. Ayrıca bu alanda hiç hipermetabolizma olmaması da rezidüel mikroskopik hastalığı ekarte ettirmez. Aktivite tutulumu saptanmayan olgularda da rezidü mikroskopik hastalık olabileceğinden operasyon gereklidir. EUS ve biyopsi komplet patolojik yanıtı doğrulamak için bir seçenek olabilir. Ancak biyopsi ve cerrahi patoloji sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada olguların %54'ünün biyopsi sonuçlarının yanlış negatif olduğu tespit edilmiştir (46). Nadir de olsa %1 olguda tedaviye devam eden yanıt nedeniyle yanlış pozitif biyopsi sonucu bildirilmiştir.

Primer tümörün KRT yanıtından ilişkisiz olarak muhtemel operasyona uygun olguların %10'unda neoadjuvan KRT sonrası uzak metastaz bildirilmiştir (47). F-18 FDG PET'in tedavi yanıtı değerlendirilmesinde kullanılmasının bir nedeni de bu beklenmeyen metastazları tespit etmektir. Ancak PET'deki her tutulum metastaz olarak raporlanmamalıdır. Örneğin distal özofajial veya gastroözofajial bileşke yerleşimli tümör RT'sine sekonder karaciğerde artmış aktivite tutulumu görülebilir. Radyasyon ilişkili karaciğer hasarı olguların %3-9'un gelişir. Bu durum özellikle sol lobda ve kaudat lobda izlenip karaciğer radyasyon dozu 30 Gy'nin üzerinde olan olgularda tedaviden 2 hafta-3 ay sonra görülür (48,49). Bu alan BT imajlarında hipodens iyi sınırlı ve jeografik paternli kontraslanmayan alan olarak izlenir. Tipik lokasyon, BT görünümü, RT planı ile beraber değerlendirilen F-18 FDG PET'te yanlış pozitif metastaz oranı azalır (49).

Tedavi öncesi ve sonrası PET sonuçlarını patoloji sonuçları ile karşılaştırmalı olarak değerlendiren prospektif bir çalışmada başlangıç PET çalışmasında

SUV_{maks}'ı daha yüksek olan olgularda patolojik komplet yanıt-mikroskopik rezidüel hastalık oranını makroskopik rezidüel hastalığa kıyasla daha yüksek oranda tespit edilmiştir (37). Başka bir çalışmada ise tedaviye yanıt veren olgularda F-18 FDG tutulumundaki azalmanın daha bariz olduğu; tutulumdaki %35 azalmanın tedaviye yanıt veren ve vermeyen olgularda cut-off olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (50). Bu cut-off'u %52 olarak bulan başka bir çalışmada ise tedaviye yanıt veren olguların ortalama sağkalımı 22,5 ay, tedavi yanıtı olmayan olguların sağkalımı ise 8,8 ay olarak bildirilmiş olup tedaviye yanıtı önemli bir prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (51).

Diğer Radyofarmasötikler

Kolin fosfolipid sentezinde prekürsör olup transmembran sinyal iletiminde ve lipid-kolesterol tranferinde gereklidir (52,53). Karsinogenezde artan selüler proliferasyon ve hücre membran sentezine sekonder kolin ihtiyacı artar. F-18 FDG PET ve Karbon-11 işaretli kolin PET'i karşılaştıran çalışmaların sonuçları çelişkili olup F-18 FDG'yi üstün bulan çalışmalar olduğu gibi kolin PET'i üstün bulan çalışmalar da vardır (54,55,56).

Tümörün özellikle stromasında bulunan kanser ilişkili fibroblastlar tümör oluşum, büyüme, anjiyogenez, immünite, kemoterapi direnci, invazyon, metastaz gibi agresif davranışlarda düzenleyici olarak görev yapmaktadır. Fibroblast aktive edici protein (FAP) tip II transmembran serin proteazdır. Normal dokularda az miktarda bulunabildiği gibi çeşitli epitelyal kanserlerle ilişkili fibroblastlarda artmış ekspresyonu bildirilmiştir (57,58).

PET görüntüleme iyi bir hedef olduğundan FAP aktivasyon ve inhibisyon yolları incelenmiştir. Antikorlar ve borik asit bazlı inhibitör moleküller yüksek kan havuzu birikimi ve görüntüleme teknolojisindeki limitasyonlar nedeniyle kullanılamamıştır (59,60,61). Bu nedenle quinolin bazlı bazı pozitron yayıcılar ile işaretli FAP inhibitörleri incelenmeye başlanmıştır (62,63). FAP inhibitörleri FAP enzim domainine yüksek spesifisitede bağlanır ve bu kompleks hızla internalize olur (64). Bu sayede kan havuzu aktivitesi hızla temizlenir ve normal dokudaki tutulum da oldukça sınırlıdır. Galyum-68 işaretli FAP inhibitörü [(Ga-68)Ga-DOTA-FAPI-04] ile tümör stromasını görüntülemek amacıyla yapılan PET görüntüleme çoğu tümörde umut vericidir (57).

FAPI PET'in F-18 FDG PET'e kıyasla daha yüksek tümör/geri plan aktivite oranı, kan şekereinden bağımsız tutulum,

hızlı renal atılım, daha erken görüntüleme gibi avantajları vardır. FAPI PET erken evre hastalıkta, F-18 FDG PET'in rezolüsyon sınırı altında kalan lezyonları tespit etmede yararlı olabilir. Fizyolojik karaciğer aktivite tutulumunun daha düşük olması nedeniyle karaciğer metastazını tespit etmede daha üstündür (65).

Özofagus kanserinde F-18 FDG ve Ga-68 Ga-FAPI'yi karşılaştıran bir çalışmada primer tümörde, lenf nodunda, visseral ve kemik metastazlarında Ga-68 Ga-FAPI tutulumunun, dedeksiyon sensitivitesinin F-18 FDG'ye kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (66). Aynı çalışmada F-18 FDG PET'de negatif T1 primer tümör Ga-68 Ga-FAPI PET ile tespit edilebilmiştir. Ayrıca 1 cm'den küçük plevral metastazlar Ga-68 Ga-FAPI PET ile dedekte edilebilmiştir.

F-18 FDG PET ile kıyaslandığında primer tümörde daha yüksek düzeyde Ga-68 Ga-FAPI tutulumunun olduğu, F-18 FDG PET ile dedekte edilemeyen bazı paraözofagial yerleşimli lenf nodlarının Ga-68 Ga-FAPI ile dedekte edilebildiği bildirilmiştir (67). Gross total tümör volümünü F-18 FDG PET'ten daha iyi gösterdiğinden RT planlamada kullanılabileceği düşünülmüştür (68). Ga-68 Ga-FAPI F-18 FDG PET'ten daha fazla sayıda metastatik lezyonu gösterir ayrıca ileride radyonüklid tedaviler için de bir seçenek olabilir (69).

Sonuç

Özofagus kanserinde moleküler görüntüleme klinik evrelemede, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve nüks hastalığın tespit edilmesinde önemlidir. Bununla birlikte, bu hastaları görüntülerken sıklıkla karşılaşılan, yanlış değerlendirmeye neden olup uygunsuz hasta yönetimi ile sonuçlanabilecek sınırlamalar ve tuzaklar vardır. Tüm görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi F-18 FDG PET/BT kullanımıyla ilişkili sınırlamalar ve tuzaklar hakkında bilgi ve farkındalık, görüntüleme bulgularının yanlış yorumlanmasını önlemek ve bu hastaların uygun tedavi planlamasını sağlamak açısından önemlidir.

Kaynaklar

- World Health Organization. Oesophagus. Accessed January 13, 2023. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/6-Oesophagus-fact-sheet.pdf>
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
- Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1415-1425.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30.
- Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:16-27.
- Cossentino MJ, Wong RK. Barrett's esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis.* 2003;14:128-135.
- Stahl A, Ott K, Weber WA, et al. FDG-PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:288-295.
- Kim TJ, Kim HY, Lee KW, et al. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics.* 2009;29:403-421.
- Choi J, Kim SG, Kim JS, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc.* 2010;24:1380-1386.
- Rösch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: A review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1995;5:537-547.
- Munden RF, Macapinlac HA, Erasmus JJ. Esophageal cancer: the role of integrated CT-PET in initial staging and response assessment after preoperative therapy. *J Thorac Imaging.* 2006;21:137-145.
- Cuellar SL, Carter BW, Macapinlac HA, et al. Clinical staging of patients with early esophageal adenocarcinoma: does FDG-PET/CT have a role? *J Thorac Oncol.* 2014;9:1202-1206.
- Little SG, Rice TW, Bybel B, et al. Is FDG-PET indicated for superficialesophageal cancer? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:791-796.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Springer; 2017.
- Tirumani H, Rosenthal MH, Tirumani SH, et al. Esophageal carcinoma: current concepts in the role of imaging in staging and management. *Can Assoc Radiol J.* 2015;66:130-139.
- Lin E, Alavi A. *PET and PET/CT - A Clinical Guide.* 3rd Edition. New York:Thieme; 2019.
- Cerfolio RJ, Bryant AS. Maximum standardized uptake values on positron emission tomography of esophageal cancer predicts stage, tumor biology, and survival. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:391-4; discussion 394-5.
- Betancourt-Cuellar SL, Palacio DP, Benveniste MFK, Mawlawi Y, Erasmus JJ. Pitfalls and Pearls in Esophageal Carcinoma. *Semin Ultrasound CT MR.* 2021;42:535-541.

19. Lerut T, Coosemans W, Decker G, et al. Cancer of the esophagus and gastro-esophageal junction: potentially curative therapies. *Surg Oncol.* 2001;10:113-122.
20. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008;98:547-557.
21. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1479-1490.
22. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:751-757.
23. Liberman M, Hanna N, Duranceau A, et al. Endobronchial ultrasonography added to endoscopic ultrasonography improves staging in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:232-236.
24. Keswani RN, Early DS, Edmundowicz SA, et al. Routine positron emission tomography does not alter nodal staging in patients undergoing EUS-guided FNA for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:1210-1217.
25. Deng J, Chu X, Ren Z, Wang B. Relationship between T stage and survival in distantly metastatic esophageal cancer: A STROBE-compliant study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e20064.
26. Nguyen NC, Chaar BT, Osman MM. Prevalence and patterns of soft tissue metastasis: Detection with true whole-body F-18 FDG PET/CT. *BMC Med Imaging.* 2007;7:8
27. Bruzzi JF, Truong MT, Macapinlac H, et al. Integrated CT-PET imaging of esophageal cancer: Unexpected and unusual distribution of distant organ metastases. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2007;36:21-29.
28. 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;18:3202-3210.
29. Chatterton BE, Ho Shon I, Baldey A, et al. Positron emission tomography changes management and prognostic stratification in patients with oesophageal cancer: results of a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:354-361.
30. Schmidt E, Nehra V, Lowe V, Oxentenko AS. Clinical significance of incidental [18 F]FDG uptake in the gastrointestinal tract on PET/CT imaging: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2016;16:125.
31. Nakagawa S, Kanda T, Kosugi S, Ohashi M, Suzuki T, Hatakeyama K. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus after extended radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy. *J Am Coll Surg.* 2004;198:205-211.
32. Betancourt Cuellar SL, Palacio DP, Wu CC, et al. ¹⁸F-FDG-PET/CT is useful in the follow-up of surgically treated patients with oesophageal adenocarcinoma. *Br J Radiol.* 2018;91:20170341.
33. Goense L, van Rossum PS, Reitsma JB, et al. Diagnostic performance of (1)(8)F-FDG PET and PET/CT for the detection of recurrent esophageal cancer after treatment with curative intent: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med.* 2015;56:995-1002.
34. Sun L, Su XH, Guan YS, et al. Clinical usefulness of 18F-FDG PET/CT in the restaging of esophageal cancer after surgical resection and radiotherapy. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1836-1842.
35. Kamaya A, Federle MP, Desser TS. Imaging manifestations of abdominal fat necrosis and its mimics. *Radiographics.* 2011;31:2021-2034.
36. 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;18:3202-3210.
37. Levine EA, Farmer MR, Clark P, et al. Predictive value of 18-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the identification of responders to chemoradiation therapy for the treatment of locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg.* 2006;243:472-478.
38. Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer.* 2005;103:1347-1355.
39. Ancona E, Ruol A, Santi S, et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer.* 2001;91:2165-2174.
40. Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, et al. Failure patterns correlate with the proportion of residual carcinoma after preoperative chemoradiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer.* 2005;104:1349-1355.
41. Jones DR, Parker LA Jr, Detterbeck FC, et al. Inadequacy of computed tomography in assessing patients with esophageal carcinoma after induction chemoradiotherapy. *Cancer.* 1999;85:1026-1032.
42. 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;78:1152-1160.
43. Westerterp M, van Westreenen HL, Reitsma JB, et al. Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy — systematic review. *Radiology.* 2005;236:841-851.
44. 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;48:1251-1258.
45. Vollenbrock SE, Voncken FEM, van Dieren JM, et al. Diagnostic performance of MRI for assessment of response to neoadjuvant chemoradiotherapy in oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2019;106:596-605.

46. Erasmus JJ, Munden RF, Truong MT, et al. Preoperative chemoradiation-induced ulceration in patients with esophageal cancer: a confounding factor in tumor response assessment in integrated computed tomographic-positron emission tomographic imaging. *J Thorac Oncol.* 2006;1:478-486.
47. Kumar P, Damle NA, Bal C. Role of F18-FDG PET/CT in the staging and restaging of esophageal cancer: A comparison with CECT. *Indian J Surg Oncol.* 2011;2:343-350.
48. Grant MJ, Didier RA, Stevens JS, et al. Radiation-induced liver disease as a mimic of liver metastases at serial PET/CT during neoadjuvant chemoradiation of distal esophageal cancer. *Abdom Imaging.* 2014;39:963-968.
49. Voncken FEM, Aleman BMP, van Dieren JM, et al. Radiation-induced liver injury mimicking liver metastases on FDG-PET-CT after chemoradiotherapy for esophageal cancer: A retrospective study and literature review. *Strahlenther Onkol.* 2018;194:156-163.
50. Weber WA, Ott K, Becker K, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol.* 2001;19:3058-3065.
51. Brücher BL, Weber W, Bauer M, et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg.* 2001;233:300-309.
52. Zeisel SH. Dietary choline: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Annu Rev Nutr.* 1981;1:95-121.
53. Zeisel SH. Choline: an essential nutrient for humans. *Nutrition.* 2000;16:669-671.
54. Suttie S, McAteer D, Sheehan M, et al. F-18-FDG and C-11-Choline Positron Emission Tomography in Human Esophago-Gastric Cancer: Prediction of Response to Therapy. *World J Oncol.* 2010;1:66-67.
55. Jager PL, Que TH, Vaalburg W, Pruim J, Elsinga P, Plukker JT. Carbon-11 choline or FDG-PET for staging of oesophageal cancer? *Eur J Nucl Med.* 2001;28:1845-1849.
56. Kobori O, Kirihara Y, Kosaka N, Hara T. Positron emission tomography of esophageal carcinoma using (11)C-choline and (18)F-fluorodeoxyglucose: a novel method of preoperative lymph node staging. *Cancer.* 1999;86:1638-1648.
57. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. (68)Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med.* 2019;60:801-805.
58. Hamson EJ, Keane FM, Tholen S, Schilling O, Gorrell MD. Understanding Fibroblast Activation Protein (FAP): Substrates, Activities, Expression and Targeting for Cancer Therapy. *Proteomics Clin Appl.* 2014;8:454-463.
59. Tanswell P, Garin-Chesa P, Rettig WJ, et al. Population pharmacokinetics of anti-fibroblast activation protein monoclonal antibody F19 in cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51:177-180.
60. Laverman P, van der Geest T, Terry SY, et al. Immuno-PET and immuno-SPECT of rheumatoid arthritis with radiolabeled anti-fibroblast activation protein antibody correlates with severity of arthritis. *J Nucl Med.* 2015;56:778-783.
61. Meletta R, Müller Herde A, Chiotellis A, et al. Evaluation of the radiolabeled boronic acid-based FAP inhibitor MIP-1232 for atherosclerotic plaque imaging. *Molecules.* 2015;20:2081-2099.
62. Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of quinoline-based thera- nostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein. *J Nucl Med.* 2018;59:1415-1422.
63. Loktev A, Lindner T, Burger EM, et al. Development of fibroblast activation protein-targeted radiotracers with improved tumour retention. *J Nucl Med.* 2019;60:1421-1429.
64. Jansen K, Heirbaut L, Cheng JD, et al. Selective inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) with a (4-Quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine Scaffold. *ACS Med Chem Lett.* 2013;4:491.
65. Guo W, Pang Y, Yao L, et al. Imaging fibroblast activation protein in liver cancer: a single-center post hoc retrospective analysis to compare [(68)Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT versus MRI and [(18)F]-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;48:1604-1617.
66. Liu H, Hu Z, Yang X, Dai T, Chen Y. Comparison of [(68)Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [(18)F]FDG Uptake in Esophageal Cancer. *Front Oncol.* 2022;12:875081.
67. Zhao L, Chen S, Lin L, et al. [(68)Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 improves tumor stag- ing and monitors early response to chemoradiotherapy in a patient with esophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47:3188-3189.
68. Zhao L, Chen S, Chen S, et al. (68)Ga-fibroblast activation protein inhibitor PET/CT on gross tumour volume delineation for radiotherapy planning of esophageal cancer. *Radiother Oncol.* 2021;158:55-61.
69. Peng D, He J, Liu H, Cao J, Wang Y, Chen Y. FAPI PET/CT research progress in digestive system tumours. *Dig Liver Dis.* 2022;54:164-169.