



Nöroendokrin ve Nöroektodermal Tümörlerde PET/MR

PET/MRI in Neuroendocrine and Neuroectodermal Tumors

© Sertaç Asa

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

Öz

Nöroendokrin ve nöroektodermal tümörlerin tanı anında doğru şekilde değerlendirilmesi ve takibi, hastaların tedavi süreçlerinde büyük bir önem taşır. Nöroendokrin tümörler (NET), nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan nadir ve heterojenite gösteren tümörlerdir. NET'ler, genellikle sindirim sistemi ve akciğerlerde bulunur ve hormonal salgılamaya potansiyeli nedeniyle farklı klinik tablolar sergileyebilir. Nöroektodermal tümörler ise, nöral krest kökenli hücrelerden gelişir ve geniş bir yelpazeye yayılan çeşitli klinik durumlar gösterir. Primitif nöroektodermal tümörler, nöroblastom, medullablastom gibi tümörler bu grupta yer alır. Tümörlerin evrelemesi, yeniden evrelemesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, metabolik aktivitelerinin ve reseptör ekspresyonlarının belirlenmesinde pozitron emisyon tomografisi/manyetik rezonans gibi hibrit görüntüleme yöntemleri büyük avantajlar sunar.

Anahtar Kelimeler: Pozitron emisyon tomografisi/manyetik rezonans, onkolojik görüntüleme, nöroendokrin tümörler, nöroektodermal orjinli tümörler, FDG PET, Ga-68 DOTATATE

Abstract

The accurate diagnosis and follow-up of neuroendocrine and neuroectodermal tumors at the time of diagnosis are crucial in managing the treatment process for patients. Neuroendocrine tumors (NETs) are rare and heterogeneous tumors that arise from neuroendocrine cells. They are most commonly found in the digestive system and lungs and can present diverse clinical symptoms due to their hormone-secreting potential. On the other hand, neuroectodermal tumors originate from neural crest-derived cells and can manifest in various clinical conditions. Primitive neuroectodermal tumors, such as neuroblastoma and medulloblastoma, are part of this group. Hybrid imaging techniques, such as positron emission tomography/magnetic resonance, offer significant advantages in staging, restaging, assessing treatment response, and determining metabolic activity and receptor expression of these tumors. These techniques combine both functional and anatomical data, enabling more accurate evaluations and treatment planning.

Keywords: Positron emission tomography/magnetic resonance, oncological imaging, neuroendocrine tumors, neuroectodermal tumors, FDG PET, Ga-68 DOTATATE

Giriş

Nöroendokrin Tümörler

Nöroendokrin tümörler (NET), radyonüklit görüntülemenin önemli bir rol oynadığı neoplazilerdir. Nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan bu tümörler, genellikle gastrointestinal sistem ve akciğerde tespit edilirken nadiren adrenal medulla, tiroid, paratiroid ve timustan kaynaklanabilirler. Çeşitli biyokimyasal

maddeleri sentezleyip salgılama özelliğine sahip tümörler fonksiyonel tümör olarak adlandırılır. Ancak, NET'lerin çoğu non-fonksiyondur ve bu nedenle tanı anında genellikle metastatik yayılım mevcuttur (1).

Nöroendokrin neoplazilerin büyük bir kısmı yüksek yoğunlukta somatostatin reseptörleri (genellikle tip-2) eksprese eder. NET'lerin bu özelliği, somatostatin reseptörlerine özel radyoaktif ligandlar ile tümör spesifik görüntüleme (somatostatin reseptör sintigrafisi) ve tedavi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Sertaç Asa, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: asa@iuc.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4060-9331

Geliş Tarihi/Received: 27.09.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 14.10.2024



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 makedir.

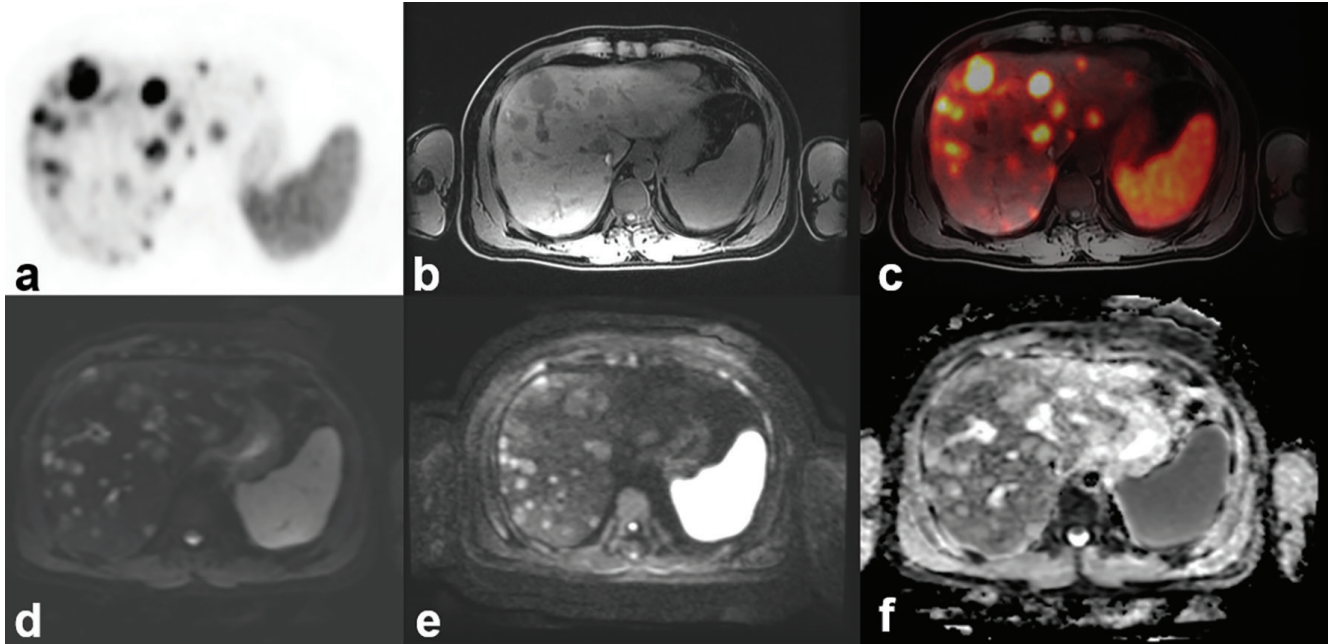
Copyright © 2024 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

(peptid reseptör radyonüklit tedavisi) imkanı sunar. Oktreotid bazlı somatostatin reseptör analoglarının DOTA bağlacı vasıtasıyla bir pozitron yayıcı radyonüklid olan Ga-68 ile kolay işaretlenebilmesi NET'lerde pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemeyi de ön plana çıkarmaktadır. Düşük gradeli (iyi diferansiye) NET'lerde Ga68- DOTA-okterotid türevleri (DOTATATE, DOTA-NOC, DOTA-TOC) ile PET görüntüleme daha yaygın iken, daha agresif seyir gösteren, somatostatin reseptör içeriğinden fakir nöroendokrin kanserler ile yüksek gradeli NET'ler florodeoksiglukoz (FDG)-PET görüntüleme ile daha etkin olarak değerlendirilebilir (2). Karaciğer metastazlarının sık gelişmesi nedeniyle PET/ manyetik rezonans (MR) görüntüleme, NET'lerde ümit vericidir (Şekil 1)

Pirasteh ve ark. (3) 105 gastropankreatik NET tanılı hastayı kapsayan derlemesinde PET/MR'ın karaciğer lezyonlarının saptanmasında PET/bilgisayarlı tomografiye (BT)'ye kıyasla başarılı olduğunu vurgulamıştır. Özellikle karaciğer metastazları olan hastalarda PET/MR'ın, PET/BT'ye göre daha yüksek duyarlılıkta olduğu belirlenmiştir. Ancak, kemik ve akciğer lezyonlarının tespitinde PET/BT'nin üstün olduğu durumlar da rapor edilmiştir.

PET/MR'ın gelişen teknolojisiyle birlikte nöroendokrin tümör hastaları için daha geniş bir kullanım alanına sahip olabileceği sonucuna varılmıştır (3). Karaciğer metastazlarını saptamada kullanılan en önemli sekanslar, hepatobilyer kontrastlı MR ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme olarak vurgulanmıştır. Bu sekanslar, özellikle karaciğerdeki küçük lezyonların tespitinde PET/BT'ye göre daha yüksek bir duyarlılık sunmaktadır. Buna ek olarak, MR'ın yumuşak doku kontrastını artırması, kemik iliği ve beyin lezyonlarının daha iyi değerlendirilmesine olanak tanınması da avantaj olarak ifade edilmiştir (3).

Virarkar ve ark. (4) güncel derlemesinde de PET/MR'ın özellikle karaciğer metastazlarının saptanmasında PET/BT'ye kıyasla üstün olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada PET/MR görüntülemenin teknik gerekliliklerinin detaylı olması ve tarama süresinin uzunluğu gibi dezavantajlar vurgulanmıştır (4). Rajamovan ve ark. (5) derlemesi de benzer şekilde PET/MR'ın karaciğer metastazlarının saptanmasındaki üstünlüğünü ve uzun çekim süresini vurgulamıştır. Ayrıca sekans çeşitliliğinin lezyonları değerlendirmedeki avantajlarına dikkat çekmiştir(5).



Şekil 1. Otuz yedi yaşında pankreas kaynaklı iyi diferansiye nöroendokrin tümör metastazı bulunan hastanın Ga-68 DOTATATE PET/MR görüntüleri. Karaciğer düzeyinden alınan (a) PET, (b) T1 ağırlıklı yağ baskılı(su), (c) PET-MR füzyon, (d) b=50 DAG, (e) b=1000 DAG ve (f) ADC haritası. PET görüntülerinde karaciğerde yaygın dağılım gösteren artmış-yoğun aktivite tutulumunun izlendiği lezyonlar DAG'larda da seçilmektedir

PET: Pozitron emisyon tomografisi, MR: Manyetik rezonans, DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, ADC: Görünür difüzyon katsayısı

Yetmiş bir NET tanılı hastayı kapsayan güncel retro-prospektif bir çalışmada PET/MR hastaların %17'sinde konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine kıyasla yeni bilgiler sağlamıştır. Özellikle metastazların saptanmasında, karaciğer gibi organlardaki küçük lezyonların tespitinde başarılı olmuştur. Ayrıca hastaların %6'sında klinik yönetimi değiştirmiştir. Bu değişiklikler arasında cerrahi müdahalelerin planlanması ve yeni metastazların saptanması yer almıştır (6).

Feokromasitoma ve Paraganglioma

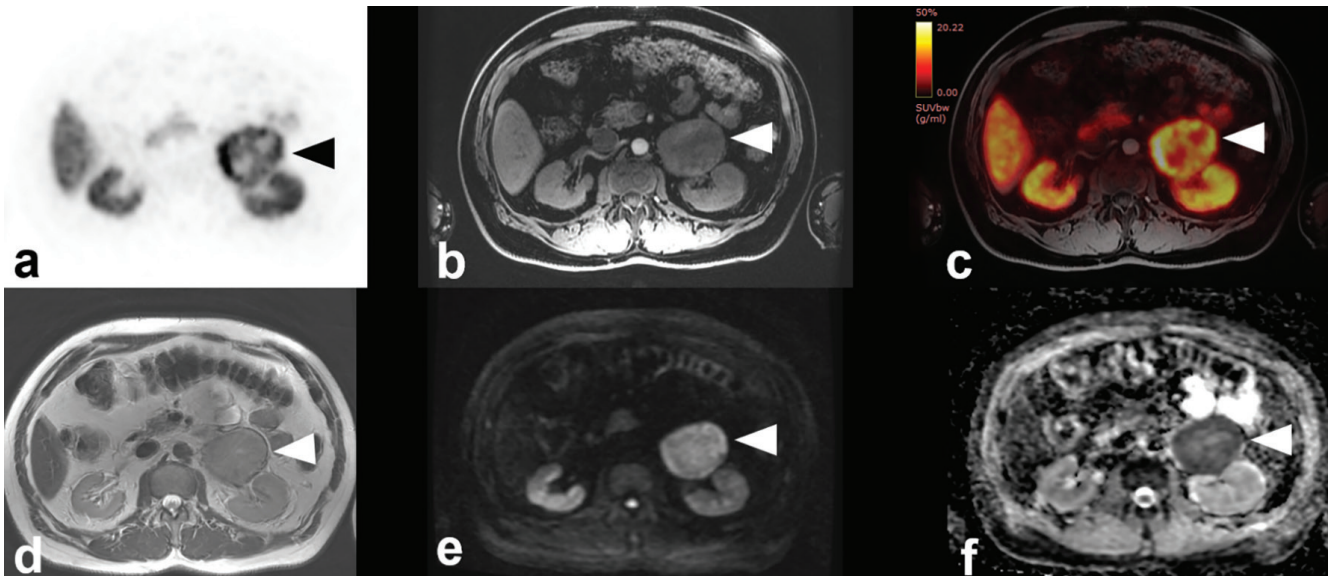
Feokromositom (Feo) ve paragangliomlar (PG), adrenal medulla, ekstra-adrenal sempatik veya parasempatik ganglion bölgelerinden köken alan nöral krest hücrelerinden gelişen nöroendokrin tümörlerdir. PG, kafa tabanından pelvise kadar uzanan paravertebral sempatik ganglionlardan kaynaklanır. Adrenal medulla kaynaklı sempatik PG'ye Feo denir. Ekstra-adrenal sempatik PG genellikle retroperitoneal bölgede bulunur, parasempatik sistemden kaynaklanan PG ise sıklıkla baş-boyun bölgesinde ortaya çıkar. Bu bölgede en sık karotid

cisimden kaynaklanırken, orta kulak, vagal sinir ve larinks gibi diğer yapılar da etkilenebilir.

Feo ve PG, katekolamin salgılayabilir (adrenerjik, noradrenerjik, dopaminerjik) veya salgılamayabilirler. Katekolamin salınımı olan olgular hipertansiyon, terleme ve baş ağrısı gibi semptomlarla başvururken (Şekil 2), günümüzde bu tümörler sıklıkla görüntüleme sırasında tesadüfen asemptomatik olarak saptanır (7).

Tanı anında bu tümörlerin %15'i metastatik olabilir. Feo'da en sık karaciğere, PG'de ise kemik ve lenf düğümlerine metastaz görülür. Ga-68 DOTA peptit ile yapılan görüntüleme, ekstra-adrenal, baş-boyun, metastatik PG ve süksinat dehidrojenaz D varyant gen mutasyonuna sahip Feo/PG olgularında, diğer Nükleer Tıp yöntemlerine göre üstün lezyon tespiti sağlamaktadır. Bu durum birçok prospektif çalışmada kanıtlanmıştır (8).

Feo ve PG ile ilgili güncel bir derleme özellikle süksinat dehidrojenaz x mutasyonu bulunan pediatrik hasta grubunda kontrastlı Ga-68 DOTATATE PET/BT ya da PET/MR kullanılmasını önermektedir (9).



Şekil 2. Elli üç yaşında, aralıklı flushing ve hipertansiyon atakları yaşayan hasta, 6 yıldır hipertansiyon tanısıyla izlenmektedir. Karın ağrısı şikayetiyle başvuran hastada yapılan tetkiklerde, 24 saatlik idrarda VMA (vanilmandelik asit), normetanefrin, noradrenalin ve dopamin yüksekliği saptanmıştır. Ga-68 DOTATATE PET/MR görüntülemesinde renal hilus düzeyinden düzeyinden alınan (a) PET, (b) T1 ağırlıklı yağ baskılı (su), (c) PET-MR füzyon, (d) T2 ağırlıklı yağ baskısız, (e) b=1000 DAG ve (f) ADC haritası. Sol sürrenal glandında T1 ağırlıklı görüntülerde heterojen hipointensite, T2 ağırlıklı görüntülerde ise heterojenite ve yer yer hiperintens alanlar gösteren kitle lezyonu tespit edilmiştir. Lezyonun periferinde yoğun aktivite tutulumu izlenmiş olup, santral bölgelerde muhtemel nekrotik ve hemorajik komponentlerle uyumlu hipoaktif alanlar görülmüştür. Ayrıca kitlesel lezyonun difüzyon kısıtlaması gösterdiği de rapor edilmiştir (ok başı)

PET: Pozitron emisyon tomografisi, MR: Manyetik rezonans, DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, ADC: Görünür difüzyon katsayısı

Primitif Nöroektodermal Tümör

Primitif nöroektodermal tümörler (PNET), pluripotent nöral krest hücrelerinden kaynaklanır. Nükleer Tıp'ta bu malignitelerden nöroblastom, medullablastom ve periferik PNET/Ewing sarkomların PET görüntülemesi yapılabilir.

Nöroblastom

Pediyatrik hastalarda en sık görülen ekstrakraniyal solid tümör, genellikle ileri evrede teşhis edilir. Bu nedenle hastalığın yayılımını doğru belirlemek, tedavi planlaması açısından kritik öneme sahiptir. Noradrenalin analogu olan metaiyodobenzilguanidin (MIBG), tümör hücrelerinin noradrenalin taşıma kapasitesi nedeniyle nöroektodermal tümörlerde duyarlı bir radyofarmasötik olarak öne çıkar. MIBG evreleme, yeniden evreleme, tedavi planlaması ve şüpheli lezyonların tespiti gibi durumlarda kullanılabilir. I-131 ve I-123 işaretli MIBG gama kameralarda, I-124 ve F-18 işaretli noradrenalin analogları ise PET görüntülemesinde kullanılarak yüksek özgüllük (yaklaşık %100) ve duyarlılık (%80-90) sağlar.

MIBG görüntülemesine ek olarak F-18 FDG, Ga-68 DOTA işaretli peptidler ve F-18 DOPA ile PET taramaları da alternatif olarak tercih edilebilir. F-18 FDG PET, glukoz metabolizmasını görüntülediği için osteomedüller tutulumunda MIBG'nin yerini alamasa da yumuşak doku tutulumunda MIBG'ye göre daha etkili olabilir. MIBG'nin negatif olduğu nöroblastom olgularında, F-18 FDG tamamlayıcı rol oynar; özellikle az diferansiye tümörlerde bu durum sıklıkla gözlenir.

Ga-68 DOTA işaretli peptidler ise somatostatin reseptör ekspresyonu olan nöroblastomlarda kullanılır ve bu peptidler düşük riskli, iyi diferansiye tümörleri tanımlamada etkili olabilir. Aynı zamanda alternatif radyonüklit tedavilerin planlanmasında da değerlidir. F-18 DOPA görüntülemesi, prognoz açısından önemli bilgiler sağlar; tümör yükünün belirli bir eşğin üzerinde olması hastalık progresyonu ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Düşük F-18 DOPA tutulumu ise dediferansiye tümör ve kötü prognozla bağlantılı bulunmuştur (10,11)

Bar-Sever ve ark. (12) nöroblastom görüntüleme rehberinde PET/MR, diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha iyi bir yumuşak doku kontrastı ve üstün mekansal çözünürlük sunduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca, PET/MR'ın PET görüntülerini MR ile eşzamanlı olarak oluşturabilmesi, tanı doğruluğunu artırır ve radyoterapi

planlaması ile cerrahi müdahalelerde ek bilgi sağlar. PET/MR, özellikle pediatrik hastalarda sedasyon veya anestezi ihtiyacını azaltması açısından avantajlıdır, çünkü tek seansla birçok bilgiyi sunabilir (12).

Liang ve ark. (13) pediatrik nöroblastoma hastalarını evrelemede FDG PET/MR'ı kullandığı çalışmasında hastaların yaklaşık %70'inde hastalık evresi değişmiştir. PET/MR'ın, özellikle tümör çevresindeki invazyonun ve uzak metastazların tespitinde daha başarılı olduğu, primer evreleme ve yeniden evrelemede tanı doğruluğunu önemli ölçüde artırdığı gözlemlenmiştir (13).

Medullablastom

Medullablastom, çocukluk çağında en sık rastlanan beyin tümörüdür. Tüm beyin kanserlerinin %10'unu oluşturur. Genellikle serebellumun vermis bölgesinden köken alır. Medulloblastomlar F-18 FDG PET ile görüntülenebilir ve bu yöntemdeki aktivite tutulumunun hastaların sağ kalım süreleriyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonrası değişikliklerin ve tümörün yeniden ortaya çıkmasının ayırımı geleneksel görüntüleme yöntemleri ile zor olabilir (14). Buna karşın tümör yerinin saptanmasında ve alt tiplerinin belirlenmesinde MR görüntüleme başarılıdır (15). Ancak medulloblastom hastalarında PET/MR görüntüleme üzerine çalışma bulunmamaktadır.

Periferik PNET/Ewing Tümörü

Ewing sarkomu çocukluk ve genç erişkinlik döneminde saptanan en sık ikinci kemik tümörüdür (16). MR, tümör sınırlarının belirleyebildiği ve çevre anatomik yapılarla olan ilişkisini net bir şekilde gösterebildiği için bölgesel tümör değerlendirmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Tümörün primer yerleşim yerinin belirlenmesi, lokal tedavi prosedürünün seçilmesinde kritik öneme sahiptir. Özellikle MR'ın yumuşak doku kontrastı, çevre dokulara olan invazyonu tespit etmede diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha üstündür (17).

Ewing sarkomunun PET/BT ile görüntülenmesi, lenf nodu ve kemik metastazlarını tespit etmede oldukça duyarlı bir yöntemdir. FDG-PET, canlı tümör dokusu ile nekrotik veya tedavi sonrası inaktif tümör dokusunu ayırt edebilme yeteneği ile öne çıkar. PET/BT hem primer evreleme hem de tedavi sonrası değerlendirmelerde önemli rol oynar ve biyopsi için uygun bölgelerin seçilmesinde yardımcı olur. Ewing sarkomu hastalarında tedaviye verilen yanıtı değerlendirmek için, FDG

alımındaki değişiklikler tedavi etkinliğini yansıtan önemli bir parametre olarak kabul edilir (18,19).

Primer Ewing sarkom tanılı 11 hastayı kapsayan FDG PET/MR çalışmasında tedavi değerlendirilmede, PERCIST (*Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors*) kriterlerine göre 11 hastadan 9'u (%81,8) doğru şekilde sınıflandırılmıştır. Ayrıca PET/MR, hastaların tamamına yakınında primer tümör ve metastazların doğru şekilde tespit edilmesini sağlamıştır. Ancak akciğer metastazlarını tespit etmede PET/BT ile karşılaştırıldığında geride kalmıştır. Bu nedenle çalışmada PET/MR görüntülemesine düşük doz akciğer BT'nin eklenmesi önerilmektedir (20).

Sonuç

Nöroendokrin ve nöroektodermal tümörlerin doğru tanı ve tedavi süreci, hastaların prognozunu önemli ölçüde etkiler. Nöroendokrin tümörlerde somatostatin reseptörlerine özgü görüntüleme ve tedavi yöntemleri hastalığın evrelemesi ve tedavi takibinde kritik rol oynar. Özellikle PET/MR, karaciğer metastazlarının tespitinde PET/BT'ye göre üstünlük sağlamış, ancak akciğer ve kemik lezyonlarının değerlendirilmesinde PET/BT daha avantajlı bulunmuştur.

Ewing sarkomu ve PNET'ler gibi nöroektodermal kökenli tümörlerde, PET/BT metastazların tespitinde önemli katkı sağlarken, PET/MR hem metabolik aktiviteyi hem de anatomik bilgiyi tek seansta birleştirerek özellikle pediatrik hastalarda kullanım kolaylığı sunar. Ancak PET/MR akciğer metastazlarını tespit etmekte PET/BT kadar başarılı olamayabilir ve protokolün düşük dozlu BT ile tamamlanması önerilmektedir.

Sonuç olarak, PET/MR, nöroendokrin ve nöroektodermal tümörlerde cerrahi planlama, tedavi yanıtı değerlendirme ve prognoz belirleme açısından önemli avantajlar sunmaktadır, ancak her tümör türü ve yayılım bölgesi için en uygun yöntemin belirlenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- Mirpour S, Ghadimi M, Pawlik TM, Kamel IR. Imaging of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrine tumors: surgical evaluation and management*. Springer International Publishing. 2021:17-34.
- Yordanova A, Biersack HJ, Ahmadzadehfar H. Advances in molecular imaging and radionuclide therapy of neuroendocrine tumors. *J Clin Med*. 2020;9:3679.
- Pirasteh A, Riedl C, Mayerhoefer ME, Giancipoli RG, Larson SM, Bodei L. PET/MRI for neuroendocrine tumors: a match made in heaven or just another hype? *Clin Transl Imaging*. 2019;7:405-413.
- Virarkar MK, Montanarella M, Itani M, Calimano-Ramirez L, Gopireddy D, Bhosale P. PET/MRI imaging in neuroendocrine neoplasm. *Abdom Radiol (NY)*. 2023;48:3585-3600.
- Rajamohan N, Khasawneh H, Singh A, et al. PET/CT and PET/MRI in neuroendocrine neoplasms. *Abdom Radiol (NY)*. 2022;47:4058-4072.
- Abid C, Tannoury J, Uzzan M, et al. Interest of integrated whole-body PET/MR imaging in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a retro-prospective study. *Cancers (Basel)*. 2024;16:2372.
- Ryder SJ, Love AJ, Duncan EL, Pattison DA. PET detectives: Molecular imaging for pheochromocytomas and paragangliomas in the genomics era. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95:13-28.
- Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2112-2137.
- Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, et al. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Nucl Med*. 2021;62:1033-1042.
- Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1588-1601.
- Samim A, Tytgat GAM, Bleeker G, et al. Nuclear medicine imaging in neuroblastoma: current status and new developments. *J Pers Med*. 2021;11:270.
- Bar-Sever Z, Biassoni L, Shulkin B, et al. Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:2009-2024.
- Liang J, Xu Y, Wang F, Li Q, Zhu Yanfang. The value of 18F-FDG PET/MR whole body imaging in staging of pediatric neuroblastoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61:122.
- Gururangan S, Hwang E, Herndon JE 2nd, Fuchs H, George T, Coleman RE. [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with medulloblastoma. *Neurosurgery*. 2004;55:1280-1288.
- Magnetic resonance imaging spectrum of medulloblastoma. *Neuroradiology*. 2011;53:387-396.
- Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30:425-430.
- Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32:1520-1536.
- Seth N, Seth I, Bulloch G, et al. 18 F-FDG PET and PET/CT as a diagnostic method for Ewing sarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69:e29415.

19. Franzius C, Sciuk J, Schmidt CB, Jürgens H, Schober O. 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;25:874-881.
20. Chodyla M, Barbato F, Dirksen U, et al. Utility of Integrated PET/MRI for the primary diagnostic work-up of patients with ewing sarcoma: preliminary results. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12:2278.