

Nghiên cứu giá trị của ^{18}F -FDG PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị điều biến liều ở bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 trên

Value of ^{18}F -FDG PET/CT in intensity-modulated radiation therapy planning for upper third esophageal cancer patients

Nguyễn Đình Châu, Lê Ngọc Hà

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của ^{18}F -FDG PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị điều biến liều và kết quả điều trị ở bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 trên. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu can thiệp, tiến cứu trên 60 bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 trên được chỉ định hóa - xạ trị triệt căn sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều được lập kế hoạch xạ trị bằng CT mô phỏng tham khảo ^{18}F -FDG PET/CT. Đánh giá tác dụng phụ và đáp ứng điều trị. **Kết quả:** Thể tích tổn thương u trung bình xác định trên ^{18}F -FDG PET/CT và CT là $26,1 \pm 15,2\text{cm}^3$ và $27,5 \pm 15,2\text{cm}^3$ ($p < 0,05$); trung vị thể tích hạch trên ^{18}F -FDG PET/CT và CT là $4,2\text{cm}^3$ và $1,5\text{cm}^3$ ($p < 0,05$). ^{18}F -FDG PET/CT làm thay đổi thể tích tổn thương u nguyên phát ở 63,4% và hạch ở 75% bệnh nhân. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ và kiểm soát tại vùng 4 năm là 48,6% và 41,8%. Tác dụng phụ cấp tính độ 3 (20%), độ 4 (3,3%). **Kết luận:** ^{18}F -FDG PET/CT giúp xác định rõ ràng các thể tích xạ trị hơn CT với kết quả điều trị khả quan. Nên sử dụng ^{18}F -FDG PET/CT hỗ trợ lập kế hoạch xạ trị một cách thường quy trong hoá-xạ trị triệt căn ung thư thực quản 1/3 trên.

Từ khóa: Ung thư thực quản 1/3 trên, ^{18}F -FDG PET/CT, lập kế hoạch xạ trị điều biến liều.

Summary

Objective: To determine the effect of ^{18}F -FDG PET/CT in intensity-modulated radiation therapy planning and treatment outcomes for upper-third esophageal cancer patients. **Subject and method:** A prospective interventional study in 60 patients with upper third esophageal cancer who underwent definitive chemoradiation with IMRT technique. Toxicities and treatment responses were evaluated. **Result:** The mean tumor volumes on ^{18}F -FDG PET/CT and CT were $26.1 \pm 15.2\text{cm}^3$ and $27.5 \pm 15.2\text{cm}^3$ ($p < 0.05$), the median lymph node volumes on ^{18}F -FDG PET/CT and CT were 4.2cm^3 and 1.5cm^3 ($p < 0.05$), respectively. ^{18}F -FDG PET/CT altered tumor volume in 63.4% and lymph nodes volume in 75% of patients. The 4-year overall survival and loco-regional control rates were 48.6% and 41.8%. The rates of acute toxicities grade

Ngày nhận bài: 25/8/2021, ngày chấp nhận đăng: 07/9/2021

Người phản hồi: Nguyễn Đình Châu, Email: chaunm108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

3 and grade 4 were 20% and 3.3%, respectively. *Conclusion:* ^{18}F -FDG PET/CT altered the radiation treatment target volumes significantly when compared to CT with favorable treatment outcomes. It should be applied routinely in the radiotherapy planning procedure for upper-third esophageal cancer.

Keywords: Upper-third esophageal cancer, ^{18}F -FDG PET/CT, intensity-modulated radiation therapy planning.

1. Đặt vấn đề

Ung thư thực quản (UTTQ) có tỷ lệ mắc đứng thứ 9 và tỷ lệ tử vong đứng thứ 6 trong các bệnh ung thư phổ biến trên thế giới [1]. UTTQ đoạn 1/3 trên với thể mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô vảy nên tương đối nhạy cảm với tia xạ. Tổn thương vùng này thường can thiệp ngoại khoa rất khó khăn nên hóa - xạ trị triệt căn được coi là phương pháp điều trị chuẩn. Các nghiên cứu chỉ ra liều xạ trị $\geq 60\text{Gy}$ có lợi ích cải thiện sống thêm toàn bộ và kiểm soát tại vùng [2]. Kỹ thuật xạ trị điều biến liều (XTĐBL) được ưu tiên chỉ định cho UTTQ 1/3 trên do có khả năng nâng liều cao, chính xác tại u và cải thiện kết quả điều trị [3]. Tại nhiều trung tâm xạ trị hiện nay, việc lập kế hoạch điều trị vẫn dựa chủ yếu trên hình ảnh giải phẫu như nội soi và CT. Các phương pháp này có hạn chế là đánh giá không chính xác thâm nhiễm của khối u theo chiều dọc thành thực quản cũng như phân biệt hạch di căn có kích thước nhỏ.

^{18}F -FDG PET/CT là phương pháp rất có giá trị trong chẩn đoán giai đoạn ban đầu, đánh giá đáp ứng cũng như theo dõi sau điều trị trong UTTQ. ^{18}F -FDG PET/CT còn được ứng dụng trong lập kế hoạch xạ trị, giúp việc xác định các thể tích điều trị chính xác hơn so với CT [5]. Theo các nghiên cứu, ^{18}F -FDG PET/CT có độ chính xác 92,7% trong chẩn đoán tổn thương u thực quản; độ nhạy 66% và độ đặc hiệu 88% trong chẩn đoán hạch di căn [6]. Đặc biệt, việc kết hợp ^{18}F -FDG PET/CT trong lập kế hoạch XTĐBL đã giúp phát huy tối đa ưu điểm của kỹ thuật này. Đây là xu hướng

chung không những trong UTTQ mà còn nhiều bệnh khác như ung thư phổi, ung thư đầu - cổ.

Ở Việt Nam, chưa có công trình khoa học nào được công bố về vai trò FDG-PET/CT trong lập kế hoạch XTĐBL UTTQ 1/3 trên. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả của ^{18}F -FDG PET/CT trong lập kế hoạch XTĐBL và kết quả điều trị ở bệnh nhân UTTQ 1/3 trên.*

2. Đối tượng và phương pháp

Nghiên cứu can thiệp, tiến cứu gồm 60 bệnh nhân (BN) UTTQ 1/3 trên được hóa - xạ trị triệt căn sử dụng kỹ thuật XTĐBL từ tháng 5/2017 đến tháng 5/2021 tại Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân UTTQ 1/3 trên giai đoạn II, III.

Giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô vảy.

Điểm toàn trạng ECOG 0 - 2.

Tuổi 18 - 75.

Tiêu chuẩn loại trừ

Di căn hạch ổ bụng trên CT.

BN đã điều trị hóa chất hoặc xạ trị trước đó.

BN có bệnh ác tính khác trong vòng 5 năm.

BN có bệnh lý nặng toàn thân.

Quy trình chụp CT mô phỏng thực hiện trên máy CT 580RT 16 dãy (GE). BN nhịn ăn ít nhất 4 giờ. Tư thế nằm ngửa, tay xuôi, sử dụng mặt nạ cố định 5 điểm. Chụp

CT từ nền sọ tới vòm hoành. Thuốc cản quang tĩnh mạch liều 1,5mg/kg cân nặng, tốc độ tiêm 3ml/s. Các thông số chụp: Độ dày lát cắt 2,5mm, pitch 1, điện thế 120kV, hằng số phát tia 250mAs, ma trận 512 x 512, FOV 500mm.

Chụp ^{18}F -FDG PET/CT mô phỏng thực hiện trên máy PET/CT Discovery LightSpeed. BN nhịn ăn ít nhất 6 giờ. Liều ^{18}F -FDG 0,15 - 0,2mCi/kg. Chụp PET/CT sau tiêm ^{18}F -FDG 60 phút. Tư thế BN giống chụp CT mô phỏng. Trường chụp từ nền sọ tới vòm hoành. Sử dụng CT để hiệu chỉnh hiệu ứng suy giảm. Chụp PET với chế độ 3D tốc độ 2,5 phút/bed, ma trận 256 x 256, FOV 700mm.

Lập kế hoạch xạ trị: Bằng phần mềm Eclipse 13.0 của hãng Varian. Dây thành thực quản $\geq 5\text{mm}$ và kích thước trực tràng $\geq 10\text{mm}$ được coi là tổn thương trên CT [1]. Lấy ngưỡng SUVmax $\geq 2,5$ để xác định ranh giới trực u và hạch di căn trên ^{18}F -FDG-PET/CT [6]. Hai bác sĩ xạ trị vẽ các thể tích điều trị một cách độc lập trên hình ảnh CT mô phỏng có hoặc không tham khảo hình ảnh ^{18}F -FDG-PET/CT. Các thể tích cần đánh giá gồm: Khối u thô (GTV T), hạch đại thể (GTV N) và tổng thể tích u và hạch (GTV 60). Kê liều 60Gy/28 phân liều tại u và hạch đại thể, 50,4Gy/28 phân liều dự phòng tại hạch cổ thấp và trung thất trên.

Phác đồ hóa - xạ trị: Xạ trị điều biến liều tiến hành trên máy Varian CX. Tổng liều 60Gy/28 phân liều. Phác đồ hóa chất kết hợp: 5FU + cisplatin x 4 chu kỳ (mỗi 4 tuần) hoặc paclitaxel + carboplatin AUC2 x 5 tuần.

Theo dõi sau điều trị: BN được tái khám định kỳ mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu và mỗi 6 tháng trong các năm tiếp theo để đánh giá tiến triển, tái phát, di căn. Các chỉ tiêu theo dõi bao gồm: Khám lâm sàng, nội soi thực quản, CT ngực - bụng.

Tiêu chuẩn đánh giá

Đánh giá giai đoạn bệnh theo AJCC 7 năm 2010.

Đánh giá tác dụng phụ hóa - xạ trị theo tiêu chuẩn CTCAE 4.0.

Đánh giá đáp ứng điều trị trên CT theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Thời điểm theo dõi được tính từ khi BN bắt đầu xạ trị. Sống thêm toàn bộ tính từ khi BN bắt đầu xạ trị tới khi tử vong hoặc mất liên lạc. Kiểm soát tại vùng tính từ khi bắt đầu điều trị tới khi có tiến triển, tái phát tại thực quản hoặc hạch vùng.

Phân tích số liệu: Các thể tích xạ trị xác định khi tham khảo ^{18}F -FDG-PET/CT được coi là thay đổi so với CT nếu khác biệt $> 5\%$. Xử lý số liệu theo các thuật toán thống kê y học trên phần mềm SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các biến khi $p < 0,05$.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân UTTQ 1/3 trên

Đặc điểm		Số BN (n = 60)	Tỷ lệ %
Tuổi	Trung bình	57,9 $\pm$ 6,9 (45 - 74)	
Giới	Nam	60	100
	Nữ	0	0
ECOG	0	26	43,3
	1 - 2	34	56,7
Giai đoạn u	Độ 1 - 2	35	58,3

	Độ 3	23	38,3
	Không phân độ	2	3,4
Giai đoạn hạch	N0	4	6,7
	N1	34	56,6
	N2	19	31,7
	N3	3	5,0
Phác đồ hóa chất	5FU/Cisplatin	12	20,0
	Paclitaxel/ Carboplatin	48	80,0

Các BN có tuổi trung bình là $57,9 \pm 6,9$ năm. Tất cả đều là nam giới. Ung thư biểu mô vảy độ 1 và 2 chiếm phần lớn (56,7%). Khối u chủ yếu ở giai đoạn T3-4 (88,3%). Phần lớn BN có giai đoạn hạch N0-1 (63,3%). Phác đồ paclitaxel/carboplatin chiếm 80%.

Bảng 2. So sánh chiều dài u và số lượng hạch trên CT và ^{18}F -FDG PET/CT

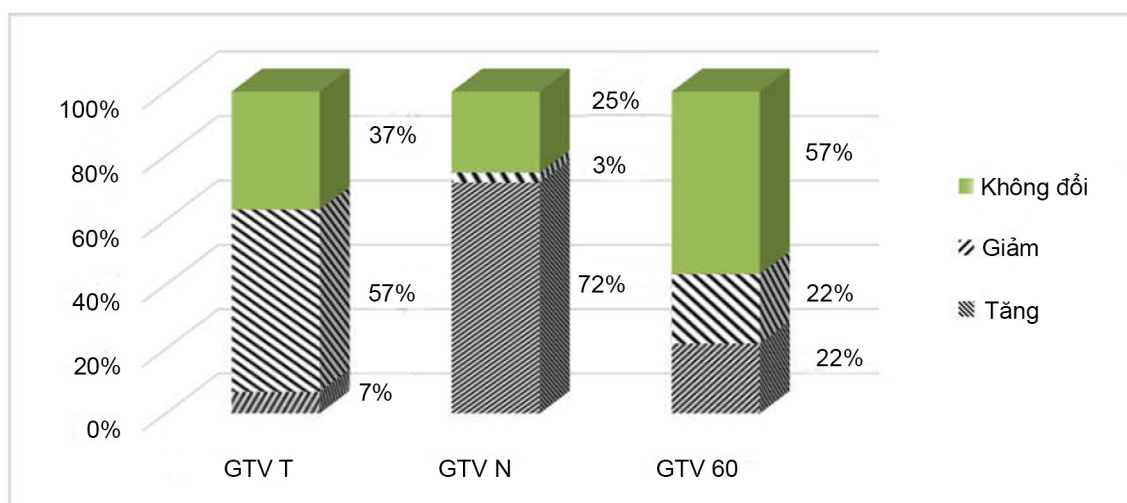
	CT	^{18}F -FDG-PET/CT	p
Chiều dài u trung bình	$5,8 \pm 1,7\text{cm}$	$5,2 \pm 1,6\text{cm}$	0,000*
Trung vị số lượng hạch	1 hạch (0 - 2)	2 hạch (1 - 3)	0,000**
*: T test, **: Wilcoxon sign rank test			

Chiều dài khối u trung bình xác định trên ^{18}F -FDG PET/CT lớn hơn rõ rệt trên CT tương ứng là $5,8 \pm 1,7\text{cm}$ và $5,2 \pm 1,6\text{cm}$ ($p < 0,05$). Trung vị số lượng hạch xác định trên ^{18}F -FDG-PET/CT là 2 hạch, trên CT là 1 hạch, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3. So sánh các thể tích xạ trị trên CT và ^{18}F -FDG PET/CT

Thể tích	CT	^{18}F -FDG-PET/CT	p
GTV T	$27,5 \pm 15,2\text{cm}^3$	$26,1 \pm 15,2\text{cm}^3$	0,000*
GTV N	$1,5\text{cm}^3$ (0 - 5,3)	$4,2\text{cm}^3$ (2,0 - 7,8)	0,000**
GTV 60	$31,7 \pm 16,1\text{cm}^3$	$32,4 \pm 16,4\text{cm}^3$	0,229*
*: T test, **: Wilcoxon sign rank test			

Thể tích khối u trung bình xác định trên ^{18}F -FDG PET/CT là $26,1 \pm 15,2\text{cm}^3$ nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê so với trên CT là $27,5 \pm 15,2\text{cm}^3$ ($p < 0,05$). Trung vị thể tích hạch xác định trên ^{18}F -FDG PET/CT và trên CT lần lượt là $4,2\text{cm}^3$ và $1,5\text{cm}^3$ ($p < 0,05$). Tuy nhiên, thể tích trung bình của u và hạch trên CT và ^{18}F -FDG PET/CT khác biệt không rõ rệt ($p > 0,05$).



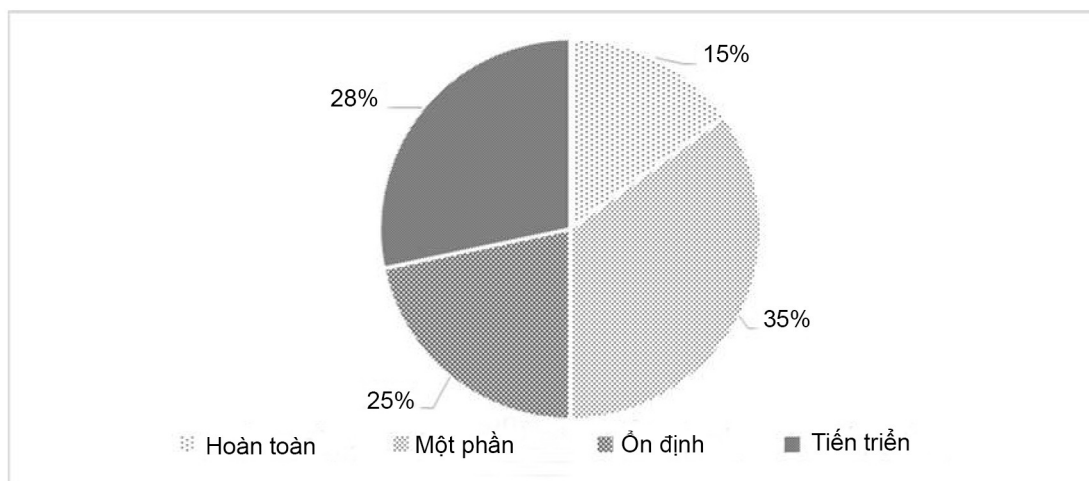
Biểu đồ 1. Thay đổi các thể tích xạ trị

^{18}F -FDG PET/CT làm tăng GTV T ở 6,7%, giảm ở 56,7% BN so với CT. Tỷ lệ thay đổi GTV N như sau: Tăng ở 71,7%, giảm ở 3,3% BN. Tổng thể tích u và hạch (GTV 60) tăng ở 21,7% và giảm ở 21,7% BN.

Bảng 4. Tác dụng phụ sớm của hóa - xạ trị

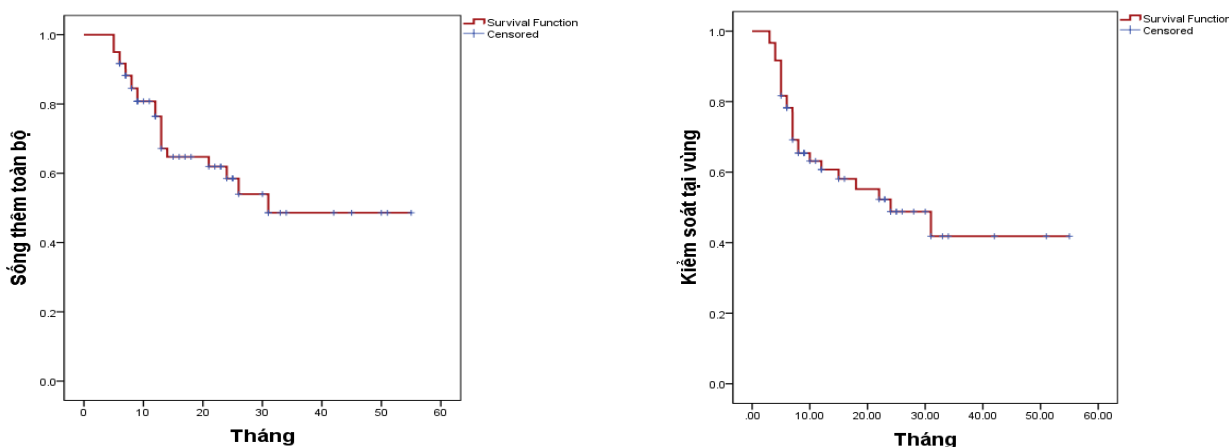
Tác dụng phụ	Độ 1 - 2		Độ 3		Độ 4	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Nôn	1	1,7	1	1,7	-	-
Viêm da	49	81,7	5	8,3	-	-
Viêm thực quản	52	86,7			-	-
Viêm phổi			2	3,3	-	-
Thiếu máu	26	43,3			-	-
Hạ bạch cầu	22	36,6	4	6,7	2	3,3
Hạ tiểu cầu	8	13,3	-	-	-	-

Các tác dụng phụ sớm chủ yếu ở độ 1 - 2, bao gồm: Viêm thực quản 86,7%, viêm da 81,7%, thiếu máu 43,3% và hạ bạch cầu 36,6%. Tác dụng phụ độ 3 gặp ở 20% BN, gồm viêm da 8,3%, hạ bạch cầu 6,7%, viêm phổi 3,3% và nôn 1,7%. Có 2 BN (3,3%) hạ bạch cầu độ 4.



Biểu đồ 2. Phân loại đáp ứng sau điều trị

Sau điều trị 3 tháng, kết quả đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 như sau: Hoàn toàn 15,0%, một phần 35,0%, ổn định 21,7%, tiến triển 28,3%.



Biểu đồ 3. Sống thêm toàn bộ và kiểm soát tại vùng ở BN UTTQ 1/3 trên

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1, 2 và 4 năm là 76,4%, 58,5% và 48,6%. Tỷ lệ kiểm soát tại vùng 1, 2 và 4 năm là 60,7%, 48,8% và 41,8%.

4. Bàn luận

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, chiều dài và thể tích tổn thương u trên ^{18}F -FDG PET/CT nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê so với trên CT ($p < 0,05$) (Bảng 2, 3). Trên hình ảnh CT, ranh giới u được xác định theo mức độ dày thành thực quản. Có nhiều yếu tố có thể gây nên dày thành thực quản như tình trạng phù nề quanh khối u, hình ảnh

động thuốc cản quang ở niêm mạc hoặc nhu động của thực quản trong lúc chụp. Do vậy, chiều dài u trên CT thường lớn hơn thực tế. Hiện nay, siêu âm nội soi và ^{18}F -FDG PET/CT được ưu tiên hàng đầu trong đánh giá chiều dài khối u thực quản do hai phương pháp này có tương quan chặt chẽ với mô bệnh học [7].

Bên cạnh đó, ^{18}F -FDG PET/CT còn có lợi thế trong phát hiện thêm hạch di căn kích thước nhỏ. Chúng tôi thấy rằng số lượng và thể tích hạch trên ^{18}F -FDG PET/CT đều lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với trên CT

($p < 0,05$) (Bảng 2, 3). Kết quả tương tự cũng thấy trong nghiên cứu của Jimenez và cộng sự [8]. Chính nhờ ưu điểm này mà ^{18}F -FDG PET/CT giúp hạn chế bỏ sót hạch di căn. Trong thực hành lâm sàng, cần lưu ý có thể hạch dương tính giả trên ^{18}F -FDG PET/CT đặc biệt là ở vị trí rốn phổi hai bên. Khi gặp những tình huống này, chúng tôi thường hội chẩn bác sĩ xạ trị và bác sĩ y học hạt nhân để quyết định trường hợp nào nên bao gồm hạch rốn phổi trong thể tích xạ trị. Một số trung tâm có kỹ thuật siêu âm nội soi sinh thiết xuyên thành có thể phân biệt được các hạch di căn trong trung thất hoặc ổ bụng.

^{18}F -FDG PET/CT xác định giảm thể tích u (GTV T) và tăng thể tích hạch (GTV N) so với CT. Tuy nhiên, khi đánh giá tổng thể tích u và hạch (GTV 60), chúng tôi không thấy sự khác biệt rõ rệt ($p > 0,05$) (Bảng 3). Như vậy, lợi ích của ^{18}F -FDG PET/CT trong XTĐBL là giúp điều trị chính xác tổn thương, tránh điều trị quá mức vào phần thực quản lành, đồng thời tránh bỏ sót tổn thương hạch. Khi đánh giá sự thay đổi các thể tích điều trị, chúng tôi thấy rằng chủ yếu các BN có thể tích tổn thương u giảm (56,7%) và thể tích hạch tăng (71,7%) trên ^{18}F -FDG PET/CT so với hình ảnh CT (Biểu đồ 1). Nguyên nhân là do chiều dài u ngắn hơn và số lượng hạch nhiều hơn trên ^{18}F -FDG PET/CT so với CT. Bên cạnh đó, do một số trường hợp ^{18}F -FDG PET/CT phát hiện thêm tổn thương thực quản kết hợp và loại trừ hạch di căn nên có 6,7% BN tăng thể tích u và 3,3% BN giảm thể tích hạch. Một số nghiên cứu khác cho thấy 59 - 100% BN có thay đổi thể tích khối u và hạch trên ^{18}F -FDG PET/CT so với hình ảnh CT [9], [10]. Theo Moureau-Zabotto và cộng sự, tổng thể tích u và hạch giảm ở 35% BN do chiều dài u trên ^{18}F -FDG PET/CT ngắn hơn trên CT; có 21% BN tăng thể tích u và hạch do phát hiện thêm hạch di căn [9].

Kết quả tỷ lệ đáp ứng toàn bộ theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 trong nghiên cứu của chúng tôi là 50%, trong đó 15% BN có đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ và kiểm soát tại vùng 4 năm là 48,6% và 41,8%. Hầu hết các BN tiến triển, tái phát trong 2 năm đầu. Nghiên cứu của Sweet Ping Ng và cộng sự đánh giá đáp ứng bằng nội soi, CT và PET/CT đã thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 89%, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 4 năm 37% và tỷ lệ kiểm soát tại vùng 4 năm 65% [4]. Có thể lý giải do các BN trong nghiên cứu này có tỷ lệ di căn hạch vùng thấp (chỉ có N0 hoặc N1) nên dẫn tới khả năng kiểm soát tại vùng khá cao.

Chúng tôi ghi nhận hầu hết các tác dụng phụ cấp tính của các BN đều ở độ 1 - 2 như viêm da, viêm thực quản, thiếu máu, hạ bạch cầu. Có 20% BN có tác dụng phụ độ 3 và 3,3% BN hạ bạch cầu độ 4. Những tác dụng phụ này đều hồi phục hoàn toàn sau điều trị. Kết quả này khá an toàn khi so sánh với phân tích gộp của Xin Sun và cộng sự với tỷ lệ tử vong do tác dụng phụ của hóa - xạ trị từ 0 - 6,8% [2].

Nghiên cứu này có một số điểm hạn chế như phần lớn BN không làm được siêu âm nội soi nên không đối chiếu được kích thước tổn thương u trên ^{18}F -FDG PET/CT với siêu âm nội soi. Bên cạnh đó, do không thể đối chiếu các hạch trên ^{18}F -FDG PET/CT với mô bệnh học nên có thể dẫn tới sai số trong đánh giá thể tích hạch.

5. Kết luận

^{18}F -FDG PET/CT giúp thay đổi thể tích xạ trị của khối u ở 63,4% và hạch ở 75% BN so với CT với kết quả điều trị khả quan. ^{18}F -FDG PET/CT nên được áp dụng thường quy trong lập kế hoạch XTĐBL UTTQ 1/3 trên.

Tài liệu tham khảo

1. Cancer today. <http://gco.iarc.fr/today/home>, accessed: 15/8/2021.
2. Sun Xin, Wang Lei et al (2020) *High vs. low radiation dose of concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma with modern radiotherapy techniques: A meta-analysis*. *Frontiers in Oncology* 10: 1222.
2. Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, Ajani JA, Cox JD, Komaki R, Liao Z (2012) *Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(5): 1078-1085.
3. Sweet Ping Ng et al (2017) *Follow up results of a prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer*. *Clinical and Translational Radiation Oncology* 2: 76-82.
4. Muijs CT, Beukema JC, Pruim J, Mul VE, Groen H, Plukker JT, Langendijk JA (2010) *A systematic review on the role of FDG-PET/CT in tumour delineation and radiotherapy planning in patients with esophageal cancer*. *Radiother Oncol* 97(2): 165-171.
5. Gabriel Sai Man Cheung (2013) *Contribution of PET/CT in radiotherapy planning of oesophageal carcinoma: A review*. *Radiography* 19: 259-269.
6. Münch S, Marr L, Feuerecker B, Dapper H, Braren R, Combs SE, Duma MN (2020) *Impact of ¹⁸F-FDG-PET/CT on the identification of regional lymph node metastases and delineation of the primary tumor in esophageal squamous cell carcinoma patients*. *Strahlenther Onkol* 196(9): 787-794.
7. Jimenez-Jimenez E, Mateos P, Aymar N, Roncero R, Ortiz I, Gimenez M, Pardo J, Salinas J, Sabater S (2018) *Radiotherapy volume delineation using 18F-FDG-PET/CT modifies gross node volume in patients with oesophageal cancer*. *Clin Transl Oncol* 20(11): 1460-1466.
8. Moureau-Zabotto L et al (2005) *Impact of CT and 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63(2): 340-345.
9. Leong L et al (2006) *A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer*. *Radiother Oncol* 78: 254-261.