Rev Esp Med Nucl. 2009;**28(3)**:101-105

ORIGINAL

Impacto clínico de la PET/TAC con ^{18}F-FDG en el manejo terapéutico de pacientes con diagnóstico inicial de cáncer de esófago

P. Pifarré-Montaner[a,*], A. Fernández-León[a], R. de Juan[a], M.E. del Ama-Salvador[b], M. Galán[c], C. Gámez-Cenzano[a] y M. Sans[d]

[a]*Unidad de PET. IDI. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. España.*
[b]*Servicio de Radiología. IDI. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. España.*
[c]*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona España*
[d]*Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. España.*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 22 de octubre de 2008
Aceptado el 4 de marzo de 2009

Palabras clave:
Tomografía por emisión de positrones
^{18}F-FDG
Carcinoma de esófago
Tomografía axial computarizada
PET/TAC

RESUMEN

Objetivos: La incidencia del carcinoma de esófago se ha incrementado considerablemente en los últimos años, siendo en la actualidad la sexta causa más frecuente de muerte por cáncer. El objetivo de nuestro estudio es comparar la utilidad de la PET/TAC con ^{18}F-FDG y la TAC en la estadificación inicial en pacientes con carcinoma esofágico.
Material y método: Se han valorado de manera retrospectiva 59 pacientes (6 mujeres) diagnosticados de una neoplasia esofágica. A todos los pacientes se les realizó una TAC y una PET/TAC de estadificación inicial entre 3 y 15 días después del diagnóstico.
Resultados: La PET/TAC mostró el atrapamiento intracelular de ^{18}F-FDG de significación patológica en todos los tumores (100%), signos de infiltración ganglionar locorregional (N1) en 34 y un total de 19 lesiones compatibles con metástasis (M1) en 14 pacientes (23,72%). La TAC mostró la lesión tumoral en 57 pacientes (96,6%), infiltración ganglionar en 32 pacientes y 17 M1 en 12 pacientes (20,33%). En tres casos la PET/TAC detectó la lesión esofágica de manera sincrónica en estudios de estadificación de otros procesos neoplásicos (pulmón y área otorrinolaringológica).
Conclusión: La PET/TAC mostró una mayor detección de lesiones tumorales primarias, así como adenopatías infiltradas y metástasis a distancia. Sólo se observó un cambio de estadificación en dos pacientes.
© 2008 Elsevier España S.L. y SEMN. Todos los derechos reservados.

Impact of ^{18}F-FDG PET/CT on the therapeutic management in the initial staging of the esophageal cancer

Keywords:
Positron emission tomography
^{18}F-FDG
Esophageal carcinoma
Computed tomography
PET/CT

ABSTRACT

Objective: The incidence of esophageal cancer has increased considerably over recent years, it now being the 6th most frequent cause of cancer-related death. Our study has aimed to compare the clinical value of PET/CT and CT scan in the initial staging of patients with esophageal cancer.
Material and methods: Fifty nine patients (6 women) diagnosed of esophageal cancer were assessed retrospectively. All patients underwent diagnostic CT scan and PET/CT for initial staging within 3 to 15 days following clinical diagnosis.
Results: PET/CT showed intracellular ^{18}F-FDG entrapment having pathological significance in all the tumors (100%), signs of locoregional lymph node infiltration (N1) in 34 and a total of 19 lesions consistent with metastasis (M1) in 14 patients (23.72%). The CT scan detected malignancy in 57 patients (96.6%), abnormal lymph node in 32 patients and 17 N1 in 12 patients (20.33%). In three cases, CT- PET detected synchronous esophageal lesion in staging studies for other neoplastic processes (lung and ear-nose-throat).
Conclusion: PET/CT showed a higher detection rate of primary malignant lesions, abnormal lymph nodes and distant metastases. A change in stage was only observed in two patients.
© 2008 Elsevier España, S.L. and SEMN. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: paloma.pifarre@crccorp.es (P. Pifarré Montaner).

0212-6982/$ - see front matter © 2008 Elsevier España, S.L. y SEMN. Todos los derechos reservados

Introducción

La incidencia del carcinoma de esófago se ha incrementado considerablemente en los últimos años, siendo en la actualidad la sexta causa más frecuente de muerte por cáncer[1]. A pesar de la disminución en la morbimortalidad obtenida en los últimos años, ésta continúa siendo una enfermedad grave y de mal pronóstico. La supervivencia a los cinco años en tumores localmente avanzados y en pacientes con metástasis a distancia es inferior al 25 y 5%, respectivamente.

Hasta hace unos años, el único tratamiento que ofrecía una oportunidad de curación era la resección quirúrgica[2-4]. Sin embargo, esta opción terapéutica presenta una mortalidad de alrededor del 10% y, en muchos casos, no se obtiene una exéresis completa. Por todo ello, en la actualidad se incluyen otras posibilidades de tratamiento como la quimio-radioterapia citorreductora con intención radical o neoadyuvante[5,6].

Realizar una correcta estadificación inicial que incluya el grado de infiltración mural, la afectación ganglionar y la existencia de enfermedad a distancia es vital para seleccionar la terapia más adecuada y evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.

Tradicionalmente, la técnica de diagnóstico por imagen de elección en la estadificación inicial de los pacientes con cáncer de esófago ha sido la tomografía axial computarizada (TAC). Sin embargo, su uso presenta limitaciones, fundamentalmente en la detección de metástasis a distancia[6,7]. La tomografía por emisión de positrones corregistrada con TAC (PET/TAC) es una técnica más precisa en la localización de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, pero en ocasiones puede tener limitaciones en la estadificación locorregional[8-10]. El objetivo de nuestro estudio es comparar la utilidad de la PET/TAC y la TAC en la estadificación inicial en pacientes con carcinoma esofágico.

Material y método

Pacientes

En este estudio observacional se han valorado de manera retrospectiva 59 pacientes consecutivos que acudieron a la unidad funcional de cáncer esófago-gástrico de un hospital universitario de referencia de tercer nivel, y que tras un estudio histológico fueron diagnosticados de una neoplasia esofágica. Excepcionalmente, en 3 pacientes la PET se había realizado antes del diagnóstico histopatológico. Ningún paciente había recibido tratamiento quirúrgico ni con quimioterapia o radioterapia. De los 59 pacientes, 6 eran mujeres, y la edad media era de 68,6 años (rango 36-83 años). El tumor primario se localizó en el tercio proximal esofágico (n = 8; 13,5%), tercio medio (n = 14; 23,7%), tercio distal (n = 19; 32,2%), tercio proximal y medio (n = 1; 1,6%), tercio medio y distal (n = 2; 3,3%) y tercio distal/unión gastro-esofágica (n = 15; 25,4%). Se observó un claro predominio de las lesiones en el tercio distal esofágico (60,9%). Veintisiete pacientes (45,7%) presentaban un carcinoma escamoso y 32 (54,3%) un adenocarcinoma.

Un 94,9% de los pacientes (n = 56) acudió al hospital por disfagia a sólidos y líquidos, (n = 18) disfagia a sólidos, (n = 12) síndrome tóxico, (n = 7) malestar general, (n = 4) hematemesis y (n = 15) por otras causas (dolor, síndrome febril, pirosis, hallazgo casual, etc.). En tres casos, la lesión esofágica fue detectada como neoplasia sincrónica en estudios PET/TAC de estadificación de otros procesos neoplásicos, uno de pulmón y dos del área otorrinolaringológica.

Metodología

Secuencia de los estudios. Tras firmar un consentimiento informado, a todos los pacientes se les realizó una TAC y una PET/TAC de estadificación inicial entre 3 y 15 días después del diagnóstico.

Preparación del paciente. Los pacientes debían estar en ayunas un mínimo de 4-6 horas, recomendándose la hidratación abundante y evitar los ejercicios físicos previos a la exploración para disminuir la captación muscular del trazador. Unos 30 minutos antes de la administración del radiofármaco se dio a los pacientes un miorrelajante (diacepam 5 mg) para disminuir la captación muscular de la FDG.

Características de la adquisición. La TAC toracoabdominal (desde vértices pulmonares a crestas ilíacas) se practicó en una TAC helicoidal multicorte de 16 detectores (GE Medical Systems) con una alineación del *gantry* en la línea órbito-meatal y se realizaron cortes de 5 mm de grosor. En los casos de tumor supracarinal se realizó también una TAC cervical. En todos los casos se administró contraste endovenoso. Asimismo, y en los casos en los que fue posible, se administró agua como contraste oral.

PET/TAC. se administró una dosis intravenosa de 0,15 mCi/kg de peso de ^{18}F-FDG (fluordesoxiglucosa). Las imágenes se adquirieron en modo 2D tras 50 minutos post inyección del radiofármaco en un tomógrafo híbrido PET/TAC Discovery ST (GE Medical Systems), que combina una TAC helicoidal de 4 cortes con una PET dedicada de anillo completo. Inicialmente se realizó una exploración TAC en forma de topograma (120 kV y 10 mA), seguida de una adquisición TAC (140 kV y 80 mA) y finalmente la adquisición PET. La exploración en todos los pacientes se realizó desde el conducto auditivo externo al tercio superior del fémur.

Análisis de las imágenes. Las imágenes tomográficas tomadas fueron evaluadas cualitativa y semi-cuantitativamente de forma independiente por dos médicos nucleares experimentados. En cada caso disponían de la información clínica y de las pruebas complementarias realizadas. Todos los pacientes fueron categorizados en el TNM (tumor-adenopatía-metástasis) según la clasificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)[11]. Según esta clasificación, se considera como N1 a aquellos pacientes que presentan afectación ganglionar locorregional en relación con la localización del tumor primario y como M1 a la afectación ganglionar a distancia.

El análisis cualitativo consistió en una valoración global del metabolismo de la ^{18}F-FDG en todo el cuerpo, identificando como tumorales aquellas lesiones que mostraban un atrapamiento intracelular de ^{18}F-FDG de significación patológica.

El análisis semicuantitativo, realizado mediante el índice SUV, consideró como patológicos aquellos valores superiores a 2,5. El SUV se define como la concentración de radiactividad en un tejido determinado (MBq/ml) x el peso del paciente (g)/dosis inyectada (MBq). Las adenopatías mediastínicas o las lesiones en glándulas adrenales se valoraron con respecto al SUV del mediastino adyacente sano o el parénquima hepático sano, respectivamente. Se precisó la localización de todas las lesiones mediante el corregistro de las imágenes fusionadas con la TAC. En la TAC se consideraron como patológicos todos aquellos ganglios de tamaño superior a un centímetro.

La confirmación de los resultados se realizó mediante el estudio histológico en la lesión primaria.

Resultados

Tumor primario

La PET/TAC mostró un atrapamiento intracelular de ^{18}F-FDG de significación patológica en todos los tumores (100%). Ningún tumor primario era un carcinoma *in situ*. El SUV máximo era de entre 3 y 35 (mediana 14,17), no observándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$) entre los dos tipos histológicos (carcinoma escamoso y adenocarcinoma).

La TAC mostró alteraciones anatómicas sugestivas de malignidad en 57 de los 59 pacientes (96,6%). En los dos falsos negativos la lesión

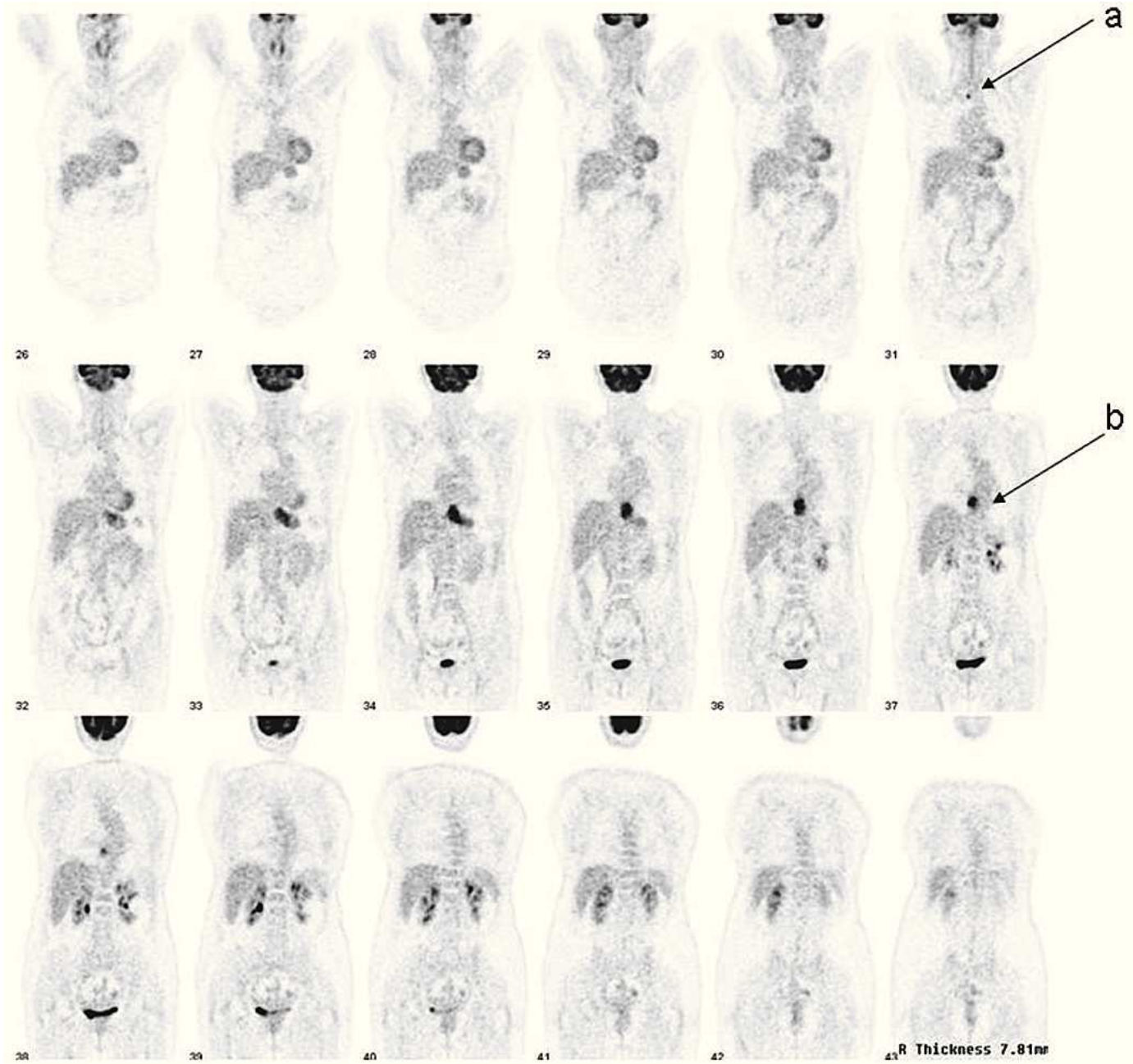


Figura 1. Cortes coronales de PET en los que se observa una adenopatía hipermetabólica supraclavicular derecha compatible con una lesión metastásica (a) y una masa hipermetabólica esofágica, localizada en el tercio inferior, compatible con la lesión tumoral primaria (b).

se localizaba en el tercio medio esofágico. Ambas técnicas coincidieron en la localización del tumor, si bien la TAC mostró una mayor extensión de la enfermedad en tres pacientes (infiltración del cardias además de la infiltración del tercio inferior).

Adenopatías

La PET/TAC mostró signos de infiltración ganglionar locorregional (N1) en 34 pacientes, mientras que la TAC únicamente en 32. En la PET/TAC se observó una afectación media de 2,18 regiones ganglionares (rango 1-5) y en la TAC de 1,87 (rango 1-6).

En los dos pacientes en los que se observaron adenopatías únicamente por PET/TAC, la localización de las mismas fue subcarinal y paratraqueal izquierda alta. El tamaño de dichas adenopatías era, en ambos casos, infracentimétrico.

Metastásis (M1)

La PET/TAC mostró un total de 19 lesiones compatibles con M1 en 14 pacientes (23,72%), mientras que la TAC halló 17 M1 en 12 pacientes (20,33%). La PET/TAC localizó las metástasis en estructuras óseas (n = 8), pulmón (n = 4), hígado (n = 2), peritoneo (n = 1), glándula suprarrenal (n = 2), adenopatía supraclavicular (n = 1) y adenopatía en el ligamento gastro-hepático (n = 1).

La TAC visualizó las metástasis en estructuras óseas (n = 5), pulmón (n = 4), hígado (n = 5), glándula suprarrenal (n = 2) y adenopatía en ligamento gastro-hepático (n = 1).

La TAC obtuvo un falso positivo en una lesión hepática que se descartó por RM, y los dos falsos negativos correspondieron a una carcinomatosis peritoneal y a una adenopatía supraclavicular, confirmadas ambas histológicamente. El resto de las lesiones discordan-

tes entre ambas técnicas (dos hepáticas y tres óseas) no se confirmaron, ya que no se modificaba el TNM.

Cambio del manejo terapéutico en los pacientes

Con la PET/TAC hemos observado un cambio de estadificación únicamente en dos pacientes (2,38%), tras detectarse enfermedad a distancia y catalogarse como estadio IV. En un paciente con una neoplasia del tercio inferior, la PET detectó una adenopatía tumoral supraclavicular (figs. 1 y 2) y en otro la PET mostró signos de carcinomatosis peritoneal.

Discusión

El cáncer de esófago tiene mal pronóstico y presenta una baja supervivencia global a los 5 años (7-11%). Este hecho viene condicionado por un retraso en el diagnóstico inicial. Es importante realizar una correcta estadificación inicial de la enfermedad, para poder seleccionar la opción terapéutica más adecuada, ya que no es infrecuente que se infraestime la extensión real de la enfermedad. Debe señalarse que la extensión de la enfermedad al diagnóstico inicial es el mejor índice predictor de supervivencia de esta neoplasia[12].

En la actualidad, las modalidades de diagnóstico por la imagen utilizadas en el diagnostico inicial son la TAC y la ecoendoscopia (EUS). En nuestro estudio no se ha incluido el uso de la ecoendoscopia, ya que no está disponible en el centro hospitalario. La TAC es útil en la detección de adenopatías y metástasis a distancia, mientras que la EUS lo es en la valoración de la enfermedad locorregional. Ambas técnicas de manera conjunta presentan una eficacia diagnóstica del 70-90%[7-10]. La PET/TAC es una técnica de imagen multimodal que ofrece nuevas perspectivas en la estadificación de los enfermos con cáncer, incluyendo el de esófago. La información metabólica que obtiene precede a los cambios morfológicos. Por esta razón, la PET/TAC puede detectar enfermedad ganglionar y a distancia, incluso cuando ésta no sea detectable por las técnicas de imagen morfológicas. Asimismo, la PET/TAC es útil en la valoración precoz y tardía de la respuesta a la terapia[13].

Varios estudios han descrito una alta sensibilidad de la PET en la detección del tumor primario[12,13]. Los únicos falsos negativos se han descrito en pacientes con carcinomas *in situ* y en tumores con invasión de la lámina propia o submucosa (T1 en la clasificación AJCC). En nuestro estudio, la PET/TAC detectó el tumor primitivo en todos los casos, mientras que la TAC lo hizo en 57 casos de un total de 59. En la mayoría de los casos, éste se muestra como una lesión con gran avidez de ^{18}F-FDG. Al igual que han descrito otros autores, nosotros tampoco hemos hallado correlación entre el SUV y la histología del tumor[14].

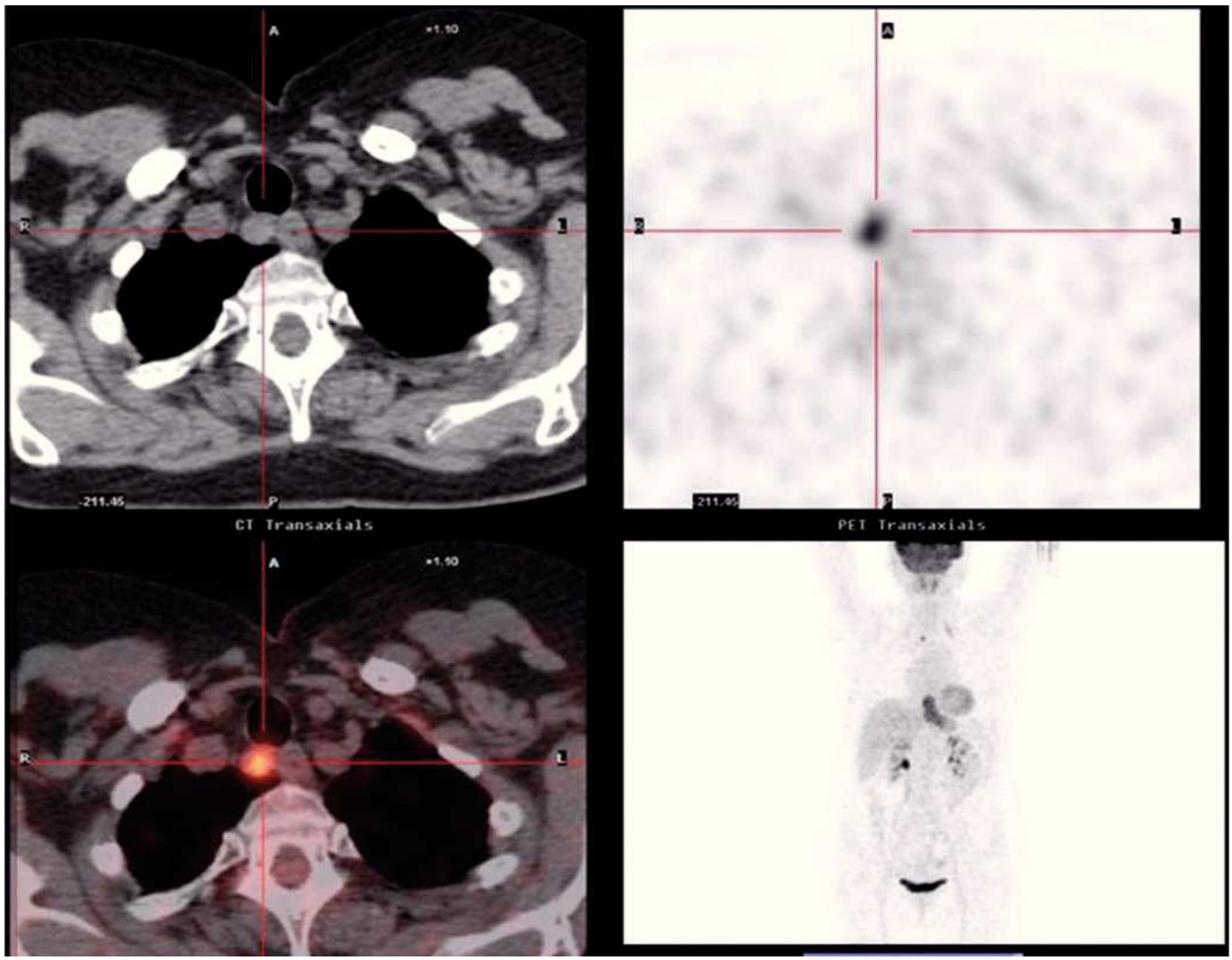


Figura 2. Cortes axiales de PET, TAC y fusión PET/TAC en los que se observa la adenopatía supraclavicular hipermetabólica

Las cifras de sensibilidad y especificidad de la PET y de la TAC en la detección de infiltración ganglionar son muy variables. Las diferentes series publicadas muestran para la TAC una sensibilidad entre el 8 y el 75% y una especificidad entre un 60 y un 99%, mientras que para la PET la sensibilidad es del 22-57% y la especificidad del 90-100%[15-20]. En nuestro estudio, la PET/TAC detectó una mayor afectación de estaciones ganglionares que la TAC (34 frente a 32). El hecho de que radiológicamente los ganglios metastáticos se definen como aquellos de más de 1 cm, explicaría los dos falsos negativos de la TAC. Chandawarkar et al[21] y Kobori et al[16] demostraron en sus estudios que la PET tiene una mayor eficacia diagnóstica en la detección de adenopatías tumorales. Ambos detectaron ganglios con captación patológica de ^{18}F-FDG, no considerados como tumorales por la TAC por su pequeño tamaño (6 y 8 mm respectivamente). Si bien en la mayoría de los pacientes la detección de un mayor número de ganglios infiltrados/estaciones ganglionares puede no provocar un cambio mayor en la actitud terapéutica, sí que puede modificar el campo de irradiación, ya que el volumen de tratamiento debe incluir la zona tumoral, áreas de drenaje según la localización de la lesión primaria y la afectación ganglionar observada en los diferentes estudios de imagen.

En la mayoría de los pacientes que acuden a consulta por disfagia o pérdida de peso la enfermedad neoplásica se halla habitualmente avanzada (estadios III o IV)[22] y es en éstos, en los que el estudio de extensión debe ser más preciso para evitar tratamientos agresivos innecesarios.

A pesar de que varios estudios han demostrado los beneficios de la PET en este grupo[10,12,14], nosotros únicamente hemos observado un cambio de estadificación en dos pacientes (2,38%) tras detectarse metástasis no conocidas. En un paciente con una neoplasia del tercio inferior, la PET detectó una adenopatía tumoral supraclavicular, no concordante con el estudio de la TAC (figs. 1 y 2). En otro paciente, la PET mostró signos de carcinomatosis peritoneal. Estos hallazgos se confirmaron histológicamente y ambos pacientes se catalogaron como estadio IV.

A diferencia de otros trabajos, en el nuestro el impacto de la PET en la detección de enfermedad a distancia es menor, ya que en los pacientes con estadios avanzados de cáncer de esófago, otras técnicas (TAC/EUS) ya han mostrado lesiones sugestivas de enfermedad a distancia. Además la ^{18}F-FDG no es específica para dicho tumor, por lo que se recomienda realizar la confirmación histológica de las lesiones únicas antes de catalogar a un paciente como estadio IV.

En pacientes con cáncer de esófago, la incidencia de tumores sincrónicos es de 3,6-27,1%. En nuestro estudio, se observaron dos tumores en el área otorrinolaringológica y uno pulmonar con una incidencia del 5,04% (n = 3). Esto es explicable porque el epitelio de las estructuras de cabeza y cuello, esófago y pulmón está expuesto a agentes carcinógenos comunes, por lo que encontrar tumores sincrónicos no es un fenómeno inhabitual[22-24].

Otro beneficio de realizar un estudio PET/TAC de estadificación inicial es la capacidad de disponer de un estudio metabólico basal de la enfermedad. Actualmente, la mayoría de los pacientes con una neoplasia esofágica se tratan mediante quimio-radioterapia, ya sea de tipo curativo o como tratamiento neoadyuvante previo a una posible resección quirúrgica. Conocer la respuesta precoz del tumor a los 2 ciclos de quimioterapia es importante para mantener o modificar el tratamiento establecido. Weber et al hallaron que aquellos pacientes que no mostraban una respuesta metabólica por PET presentaban un menor intervalo de tiempo a progresión/recurrencia de la enfermedad, y menor supervivencia global[25].

La principal limitación del estudio es la falta de confirmación histológica de las lesiones, lo que imposibilita calcular cifras de sensibilidad y especificidad.

En este trabajo podemos concluir que la PET/TAC constituye una óptima herramienta diagnóstica en la estadificación inicial de los pacientes con cáncer de esófago. Detecta un mayor número de territorios ganglionares afectados y de lesiones metastásicas respecto a la TAC. Asimismo, la PET/TAC detectó una neoplasia esofágica sincrónica no sospechada clínicamente por hallazgo casual de la misma en la estadificación de otros procesos neoplásicos. Sin embargo, no se puede justificar, ante los resultados obtenidos en este trabajo, que la PET/TAC reemplace a la TAC diagnóstica con este propósito.

Bibliografía

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. Unit of Descriptive Epidemiology, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
2. Akiyama H, Masahiko T, Udagawa H, Kihyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. Ann Surg. 1994;220:364-73.
3. Lerut T, de Leyn P, Cososemans W. Surgical strategies in esophageal cancer carcinoma with emphasis on radical lymphadenectomy. Ann Surg. 1992;216:583-90.
4. Skinner DB. En bloc resection for neoplasms of the esophagus and cardia. J Thorac Cardiovasc Surg. 1983;85:59-71.
5. Goldberg M, Farma J, Lampert C. Survival following intensive preoperative combined modality theraphy with paclitaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and radioation in respectable esophageal carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126:1168-73
6. Räsänen JV, Sihvo EI, Knuuti MJ, Minn HR, Luostarinen ME, Laippala P. Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction. Ann Surg Oncol. 2003;10:954-60.
7. Wallace MB, Nietert PJ, Earle C, Krasna MJ, Hawes RH, Hoffman BJ, et al. An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound. Ann Thorac Surg. 2002;74:1026-32.
8. Berrisford RG, Wong WL, Day D, Toy E, Napier M, Mitchell K, et al. The decision to operate: role of integrated computed tomography positron emission tomography in staging oesophageal and oesophagogastric junction cancer by the multidisciplinary team. J Cardiothorac Surg. 2008;33:1112-6.
9. Katsoulis IE, Wong WL, Mattheou AK, Damani N, Chambers J, Livingstone JI. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative staging of thoracic oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer: a prospective study. Int J Surg. 2007;5:399-403.
10. Wong WL, Chambers RJ. Role of PET/PET CT in the staging and restaging of thoracic oesophageal cancer and gastro-oesophageal cancer: a literature review. Abdom Imaging. 2008;33:183-90.
11. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer staging book. 2002.
12. Rice TW. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET. Chest Surg Clin N Am. 2000;10:471-85.
13. Cortés-Funes H. Contribution of PET-CT in diagnostic-therapeutic decisions in Medical Oncology. Rev Esp Med Nucl. 2008;27:79-82.
14. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, De Wever W, Peeters M, Stroobants S, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. J Clin Oncol. 2000;18:3202-10.
15. Fukunaga T, Okazumi S, Koide Y, Isono K, Imazeki K. Evaluation of esophageal cancers using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET. J Nucl Med. 1998;39:1002-7.
16. Kobori O, Kirihara Y, Kosaka N, Haraa T. Positron emission tomography of esophageal cancer using 11C-choline and F-fluordesoxyglucose: a novel method of preoperative lymph node staging. Cancer. 1999;86:1683-48.
17. Buenaventura P, Luketich JD. Surgical staging of esophageal cancer. Chest Surg Clin N Am. 2000;10:487-97.
18. Lightdale CJ. Esophagueal cancer: practice guidelines. Am J Gastroenterol. 1999;94:20-9.
19. Block MI, Patterson GA, Sundaresan RS, Bailey MS, Flanagan FL, Dehdashti F, et al. Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. Ann Thorac Surg. 1997;64:770-6.
20. Kim K, Park SJ, Kim BT, Lee KS, Shim YM. Evaluation of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the esophagus with positron emission tomography. Ann Thorac Surg. 2001;71:290-4.
21. Chandawarkar RY, Kakegawa T, Fujita H, Yamana H, Hayabuthi N. Comparative analysis of imaging modalities in the preoperative assessment of nodal metastasis in esophageal cancer. J Surg Oncol. 1996;61:214-7.
22. Poon RT, Law SY, Chu KM, Branicki FJ, Wong J. Multiple primary cancers in esophageal squamous cell carcinoma: incidence and implications. Ann Thorac Surg. 1998;65:1529-34.
23. Van Rees BP, Cleton-Jansen AM, Cense HA, Polak MM, Clement MJ, Drillenburg P, et al. Molecular evidence of field cancerization in a patient with 7 tumors of the aerodigestive tract. Hum Pathol. 2000;31:269-71.
24. Castellsague X, Quintana MJ, Martínez MC, Nieto A, Sánchez MJ, Juan A, et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. Int J Cancer. 2004;108:741-9.
25. Weber WA, Ott K, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Avril NE, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. J Clin Oncol. 2001;19:3058-65.