

Aportación de la imagen PET-CT a la patología oncológica de cabeza y cuello

A. Maldonado¹, J. P. Suárez², F. Sancho Cuesta³, J. I. Rayo Madrid⁴, F. Martín⁵, J. González Alenda¹, M. Alonso⁶, J. Sierra⁶

¹Centro PET Recoletas La Milagrosa. Madrid. ²Servicio de Medicina Nuclear. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. ³Departamento Oncología Médica. Hospital Central de la Defensa. Madrid. ⁴Servicio de Medicina Nuclear. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. ⁵Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. ⁶Centro PET Recoletas. Valladolid.

INTRODUCCIÓN

Tras el desarrollo de la PET y su aplicación al ámbito de la Oncología, se constató que muchos de los errores diagnósticos de la técnica provenían de una inadecuada localización de las lesiones patológicas, fruto de la deficiente resolución espacial. Incluso se consideraban como patológicos ciertos hallazgos que tenían su origen en actividad metabólica fisiológica como, por ejemplo, la grasa parda cervico-torácica. Precisamente, la cabeza y el cuello son de las regiones que mayor número de falsos positivos fisiológicos pueden producir: así, es esperable un grado mayor o menor de captación de FDG en mucosa oral y aero-digestiva, anillo de Waldeyer, cavum, glándulas salivares y musculatura lingual, masticadora, laríngea y cervical. En ocasiones, puede existir una captación significativa en la mencionada grasa parda o en la glándula tiroidea, sin que ello traduzca la presencia de patología. Además, también es una zona proclive a sufrir frecuentes fenómenos de inflamación o infección, como el caso de afecciones dentarias, sinusitis, laringo-faringitis, etc., hecho que puede provocar un aumento del metabolismo regional que sea erróneamente considerado como de origen neoplásico.

Hay una frase que bien podría resumir la aportación de la imagen diagnóstica en el campo de la oncología: la PET ve las lesiones y la CT y/o RM ayudan a especificar su origen. Aunque esto no es del todo cierto, es el punto de partida que impulsó el desarrollo de los equipos híbridos PET-CT. Lógicamente, la obtención de imagen de fusión anatómo-metabólica en tiempo real debería permitir *a priori* la caracterización de los hallazgos de la CT y la localización precisa de las captaciones de la PET, con lo cual, aparte de reducir dos pruebas a una con el consiguiente ahorro de recursos y confort para el paciente, se aumentaría de forma considerable la exactitud diagnóstica¹.

Las primeras máquinas híbridas PET-CT fueron desarrolladas a finales de los 90 por el grupo del Prof. Townsend² de la Universidad de Pittsburgh. Las actuales cámaras están basadas en equipos PET de última generación, que incorporan un sistema de detección multicristal de alta resolución LSO (ortosilicato de lutecio), a los cuales se ha incorporado un sistema CT helicoidal multicorte (2-16 cortes). El sistema permite obtener un mapa anatómico sobre el que superponer, mediante un software de fusión de imágenes, la información metabólica de la PET. Como ya hemos comentado, esto permite la exacta localización de aquellas zonas que exhiban un metabolismo aumentado. Por otro lado, la imagen CT sustituye a las tradicionales fuentes de ⁶⁸Ge de los equipos PET dedicados para la obtención de la imagen de transmisión corporal, que informa sobre la atenuación de los distintos tejidos a la radiación y que permite su corrección con la consiguiente mejora de sensibilidad. Dado que este proceso se realiza en pocos segundos con la CT, la duración de la exploración será bastante más reducida, permitiendo un estudio de cuerpo completo en menos de 15 minutos frente a los 50-60 minutos de las cámaras PET convencionales. Además, también permite corregir la dispersión fotónica y el llamado efecto del volumen parcial³.

También debe apuntarse el hecho de que muchos equipos de última generación incorporan CT de alta resolución, que permiten exploraciones con contraste radiológico y que, por tanto, producirán una imagen diagnóstica comparable a la de los equipos CT dedicados. Por esto, en un futuro cercano, la colaboración entre el radiólogo y el médico nuclear deberá ser muy estrecha. De hecho, algunos protocolos incluyen la realización de un CT diagnóstico con contraste tras la realización del estudio PET-CT convencional.

La imagen híbrida PET-CT también tiene sus limitaciones y artefactos, tanto inherentes a cada técnica por separado como a las que surgen debido a su combinación. Entre estas últimas, caben destacar los originados en la propia corrección por atenuación, los debidos a implantes metálicos (prótesis, marcapasos), los motivados por el efecto respiratorio y los derivados del uso del contraste radiológico, sea oral o intravenoso. Todos ellos pueden ser minimizados o, al menos, reconocidos fácilmente, y en ningún caso contraindicarán la prueba de forma absoluta³.

Correspondencia: Antonio Maldonado
Centro PET Recoletas La Milagrosa
Modesto Lafuente 14. 28010 Madrid
E-mail: amaldonado@pet-recoletas.com
Fecha de recepción: 1-7-2005
Fecha de aceptación: 22-7-2005

UTILIDAD DE LA PET-CT EN EL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

El cáncer de cabeza y cuello representa aproximadamente un 3-5% del total de tumores malignos. Histológicamente, la mayor parte de ellos son carcinomas escamosos (más del 90%), con distintos grados de diferenciación, pero en general con gran avidéz por la FDG. Se trata de tumores agresivos localmente, con gran tendencia a invadir el sistema linfático regional, si bien es raro que se extiendan a otros órganos por vía hematogéna, hecho que puede estar en relación con la aparición de sintomatología en estadios relativamente tempranos. Las recidivas locorregionales son frecuentes y no es inusual la aparición de segundos tumores primarios sincrónicos o metacrónicos⁴. El tratamiento suele basarse en cirugía y/o radioterapia, reservándose la quimioterapia con fines citorreductivos para estadios avanzados (III-IV). Debe señalarse que tumores de otras estirpes histológicas, tales como tumores malignos de las glándulas salivares, pueden no captar FDG y, por tanto, dar resultados falsamente negativos⁵.

Antes del advenimiento de la PET, las técnicas de imagen morfológicas (CT, RM) constituían la base tanto para el diagnóstico de extensión como de las recidivas y de la respuesta a los tratamientos aplicados. Actualmente, la PET ha demostrado su superioridad en ciertas situaciones clínicas, entre ellas en el diagnóstico de las recurrencias que, como ya se ha comentado previamente, constituye una de las indicaciones de Uso Tutelado por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

A continuación, detallaremos la utilidad de la PET y de la información complementaria aportada por la PET-CT en las distintas situaciones clínicas que pueden presentarse en la patología oncológica de cabeza y cuello.

A) Estudio del tumor primario y estadificación pre-terapéutica

Los tumores malignos de cabeza y cuello suelen tener un diagnóstico histológico establecido cuando se solicita el estudio PET. De hecho, la PET sólo aporta una información adicional mínima en el diagnóstico del tumor primario con respecto a las técnicas convencionales⁶. No obstante, en un estudio reciente de Hannah y cols.⁷ sobre 40 pacientes, la PET detectó el 88% de los tumores primarios frente al 51% de la CT, lo que refleja su mayor capacidad diagnóstica.

La imagen PET-CT aporta varias mejoras en la valoración del tumor primario. Primeramente, el estudio PET permite explorar fácilmente dos zonas de importante complejidad anatómica como son la cabeza y el cuello, mientras que la CT localiza precisamente las zonas de frecuente hipermetabolismo fisiológico: ello conlleva una reducción tanto de los resultados falsamente negativos como de los positivos, respectivamente⁸. Por otro lado, la PET no permite valorar con exactitud los límites anatómicos del tumor, información muy útil tanto para la planificación quirúrgica como radioterápica. El compromiso de órganos vecinos, como los pa-

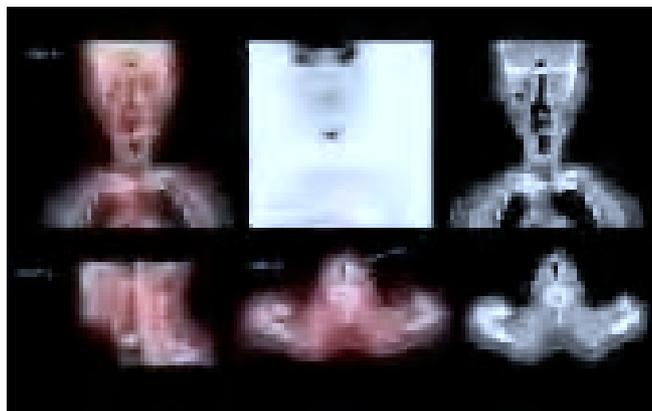


Figura 1. Estudio de localización de lesión maligna primaria en cuerda vocal izquierda.

quetes vásculo-nerviosos, o la infiltración de estructuras cercanas son datos que suelen ser obtenidos con la imagen anatómica, sea CT o RM, sobre todo con la ayuda del contraste intravenoso.

La PET-CT ofrece esta información estructural además de la metabólica, siendo esta última útil para orientar hacia el grado histológico del tumor y como factor pronóstico (Figura 1). En la estadificación linfática regional, la PET muestra una rentabilidad superior a los métodos de imagen convencionales⁷. Así, en el estudio de Adams y cols.⁹, que incluyó 60 pacientes y donde se analizaron 1400 adenopatías, la PET aventajó en aproximadamente un 10% a la CT, RM y ecografía, tanto en sensibilidad como en especificidad, siendo los resultados estadísticamente significativos. La aportación de la PET-CT en este sentido permitiría la caracterización de los hallazgos de las técnicas puramente estructurales, ya que pueden detectar adenopatías de tamaño significativo que se encuentren aumentadas por una causa reactiva y no tengan relación con el proceso neoplásico⁸.

La ya mencionada limitación de la PET en el diagnóstico de la enfermedad microscópica¹⁰ impide la detección de micrometástasis, sólo detectables mediante estudios histológicos o biopsia selectiva del ganglio centinela (GC). La sensibilidad de la PET es en estos casos sólo del 25% frente al 100% del GC, aunque dobla a la sensibilidad de la CT¹¹. Así pues, la imagen híbrida permite una estadificación regional no invasiva fácil, rápida y bastante exacta, lo cual se traduce también en una mejora de la planificación terapéutica, sobre todo radioterápica^{8,12}.

La aparición de masas cervicales secundarias a la diseminación linfática temprana de tumores primarios de cabeza y cuello de origen desconocido constituye una situación clínica bastante frecuente. Según numerosos estudios¹²⁻¹⁶, la PET puede identificar el tumor primario en hasta el 50% de los casos, ya que el resto serían tumores menores de 0,5 cm, límite de sensibilidad de la técnica. En estos casos, puede utilizarse la imagen PET-CT como guía para la toma de muestras histológicas, con mayor seguridad al existir la referencia anatómica⁸. En un reciente estudio de Schöder y cols.¹⁷ la PET-CT permitió diagnosticar y localizar correctamente 4 tumores ocultos en 8 pacientes con metástasis gan-

glionares cervicales. En los otros cuatro pacientes no se llegó a detectar el tumor primario ni con otros métodos ni tras el seguimiento clínico.

La PET tiene también un impacto clínico en el manejo de pacientes con tumores de cabeza y cuello al poder detectar segundos primarios y metástasis a distancia, superior a la combinación de CT torácico, ecografía hepática y gammagrafía ósea¹⁸⁻²⁰.

B) Diagnóstico diferencial recidiva/restos tumorales vs cambios post-tratamiento

Es sin lugar a dudas la principal aplicación clínica de la PET en tumores de cabeza y cuello. Numerosos estudios (Tabla 1) han demostrado la mayor utilidad de la imagen metabólica PET respecto de las anatómicas en la valoración de los cambios que se producen en los tejidos tras la aplicación de tratamientos quirúrgicos y/o radioterápicos. Estos estudios comparativos describen una exactitud diagnóstica de la PET superior en la mayoría de los casos a la CT, RM, endoscopia, gammagrafía con MIBI, o de varias a la vez.

Para evitar los falsos positivos que pudieran ser secundarios a la inflamación post-radioterapia, se recomienda el establecer un intervalo entre 3-4 meses tras la finalización de los mismos y la realización del estudio PET^{27,28}. La PET debiera ser la primera prueba de imagen a realizar. Si fuera negativa, no haría falta la realización de otras pruebas de imagen ni biopsias²⁴, dado su elevado valor predictivo negativo. Por el contrario, debido a que su especificidad oscila entre el 80-90% según los autores^{24,25}, en caso de resultar positiva es mandatorio el confirmar los hallazgos PET, dado el porcentaje significativo de falsos positivos que pueden producirse. Esta es una regla que puede extrapolarse a la mayoría de los procesos oncológicos en los que se aplica la PET (colon, mama, pulmón, etc.). La imagen PET-CT permitiría en estos casos guiar la biopsia de forma más exacta, evitando punciones en zonas que no presenten tejido tumoral activo.

El estudio más importante realizado hasta la fecha con tecnología PET-CT es el ya citado de Schöder y cols.¹⁷. Se evaluaron 68 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, 44 de ellos con sospecha de recurrencia o de enfermedad residual.

Se evaluaron 157 lesiones, obteniéndose una exactitud del 96% para la PET-CT, en comparación con el 90% de la PET sola. Además, la PET-CT fue esencial para localizar de forma correcta 100 lesiones, redujo en un 53% el número de lesiones equívocas y cambió el manejo del paciente en el 18% de los casos. También se evitaron procedimientos diagnósti-

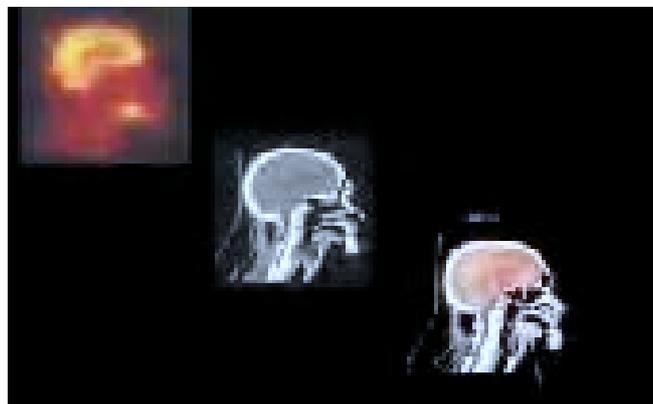


Figura 2. Cáncer de lengua tratado que presenta dolor local, persistente, de meses de evolución. Estudio PET-CT muestra intensa captación de FDG en base de lengua indicativa de recurrencia tumoral.

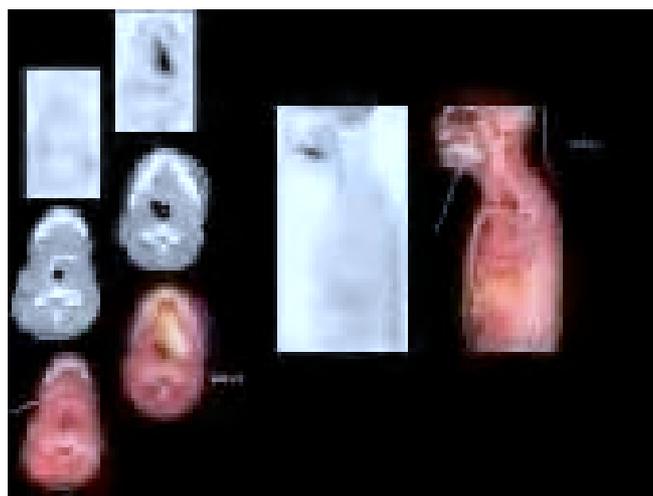


Figura 3. Cáncer de lengua tratado con quimio y radioterapia. CT muestra recurrencia con extensión a laringe. PET-CT demuestra recurrencia local con afectación de hioides pero no de laringe.

Tabla 1: Utilidad de la PET en la detección de enfermedad residual o recurrente en el cáncer de cabeza-cuello

Ref.	Autor (año)	Nº Pac.	Sen. PET	Esp. PET	Ed. PET	Sen. otras pruebas	Esp. otras pruebas	Ed. otras pruebas	"Gold Standard"	Significación estadística
22	Greven (1997)	31	80%	81%	—	58% (CT)	100% (TC)	—	CH	—
21	Lowe (2000)	30	100%	93%	—	44% (E) 38% (CT)	100% (E) 85% (TC)	—	CH	p = 0,013 p = 0,002
23	Li (2001)	43	—	—	88%	—	—	66% (CT/RM)	CH y EC	—
24	Terhaard (2001)	75	97%	82%	—	—	—	—	CH y EC	—
6	Popperl (2002)	37	83%	76%	78%	67% (CT/RM)	52% (TC/RM)	57% (CT/RM)	CH	—
25	Kao (2002)	36	100%	96%	97%	73% (CT) 73% (MIBI)	88% (TC) 96% (MIBI)	83% (TC) 89% (MIBI)	CH	—
26	Tsai (2002)	28	100%	92,9%	96,4%	RM indet.	RM indet.	RM indet.	CH y EC	—

Ref, Referencia; Pac, Pacientes; Sen, Sensibilidad; Esp, Especificidad; Ed, Exactitud Diagnóstica; TC, Tomografía Axial Computerizada; RM, Resonancia Magnética; indet, indeterminada; MIBI, Gammagrafía con MIBI; E, Endoscopia; CH, Confirmación Histológica; EC, Evolución Clínica.

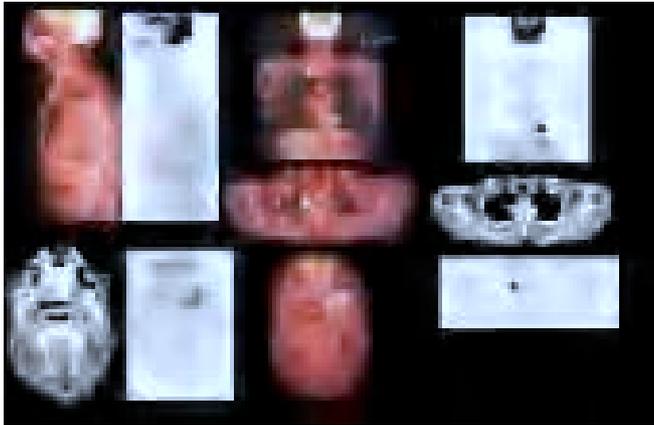


Figura 4. Cáncer de orofaringe con afectación ganglionar, sometido a cirugía y radioterapia. Sospecha clínica de recurrencia. CT sin hallazgos neoplásicos. PET-CT: Actividad tumoral en trigono retromolar y ápex derecho.



Figura 5. Ca. escamoso de base de lengua. Recurrencia tumoral de alto grado en PET-CT.

cos innecesarios y la imagen híbrida pudo ser utilizada como guía para la toma de biopsias (Figuras 2, 3, 4 y 5).

C) Valoración de la eficacia de la quimioterapia

A la ya comentada utilidad de la imagen metabólica PET para valorar actividad tumoral residual/recurrente post-radioterapia, habría que añadir la posibilidad de monitorizar los efectos de la quimioterapia sobre las lesiones malignas de la esfera otorrinolaringológica. Al contrario de lo que ocurre con la radioterapia, donde el efecto de la radiación sobre los tejidos neoplásicos y sanos provoca reacciones inflamatorias que no permiten la valoración con PET hasta pasados 3-4 meses (debido a la alta probabilidad de falsos positivos), la quimioterapia no presenta dicho problema, pudiendo ser valorada su efectividad pocos días después del primer ciclo²⁶. Comparativamente, la PET presenta una eficacia diagnóstica superior a la CT (78% vs. 69%) en la detección de enfermedad residual activa o en la confirmación de remisiones completas metabólicas³⁰. Lowe et al.³¹, que compararon la PET con el estudio histológico en un estudio prospectivo, obtuvieron una sensibilidad para la detección de tumor residual del 90% (aproximadamente la

sensibilidad de la biopsia ciega). Otra de las ventajas de la PET es que ofrece resultados sobre la efectividad de la quimioterapia de forma más rápida que el resto de técnicas de imagen, información que permite modificar los tratamientos precozmente en los pacientes no respondedores, si fuera preciso²⁹. Para ello se valorará no sólo la disminución visual de tamaño y de intensidad de captación con respecto al estudio basal, sino también una reducción semicuantitativa mediante la determinación del *standard uptake value* (SUV). Así, según las recomendaciones del grupo PET de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC PET Group), una disminución del SUV menor del 15% indicaría enfermedad estable, mientras que una reducción del 15-25% tras el primer ciclo de quimioterapia o mayor del 25% tras 2 o más ciclos, indicaría una respuesta metabólica parcial; y las respuestas completas implicarían una total desaparición de la captación de FDG del volumen tumoral³². No existen datos actualmente que apoyen la superioridad de la imagen híbrida PET-CT en esta indicación, aunque es obvio que se beneficiará de las ventajas generales sobre la imagen PET aislada.

D) Planificación de la radioterapia

La equipos híbridos PET-CT suponen un impacto importante en la planificación de los tratamientos de radioterapia tanto sobre el cálculo de las dosis de radiación como sobre el volumen tumoral a tratar, como se ha demostrado en estudios realizados con ambas técnicas por separado³³⁻³⁶. La imagen con FDG permite delimitar perfectamente dentro de la imagen anatómica del tumor cuáles son las zonas de actividad maligna y la intensidad de las mismas (Figuras 6 y 7). Ello permitirá ser más eficaz en los tratamientos aplicados y evitará el daño en tejidos sanos peritumorales³⁷.

E) Factor pronóstico

La captación de FDG por parte de los tumores malignos puede ser un parámetro de la agresividad tumoral que puede servir para predecir el control local y la remisión completa tras tratamientos³⁸⁻⁴². Elevadas captaciones de FDG

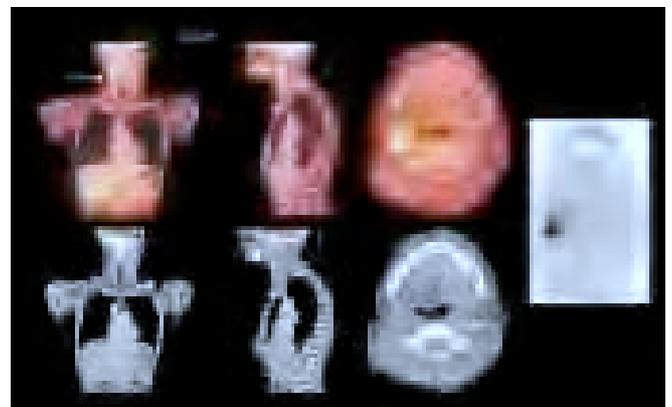


Figura 6. Cáncer de nasofaringe con afectación ganglionar sometido a cirugía, radio y quimioterapia. Cambios post-tratamiento en CT. Recurrencia ganglionar látero-cervical derecha en imagen PET-CT.

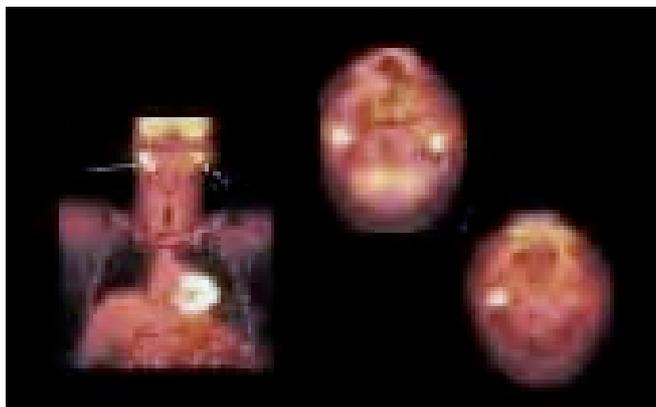


Figura 7. Oncocitoma de glándula salival sometido a cirugía. Afectación ganglionar látero-cervical de predominio derecho en PET-CT.

(SUV>10) pueden indicar la necesidad de aplicar terapias más agresivas⁴⁰. El SUV parece ser un factor pronóstico independiente para predecir el intervalo libre de enfermedad, según un reciente análisis multivariante²⁹.

CONCLUSIONES

Todos los datos disponibles apuntan a que la imagen híbrida PET-CT puede convertirse en un futuro cercano en la exploración estándar para la estadificación y seguimiento del cáncer de cabeza y cuello. La combinación de la información metabólica proporcionada por la PET y la anatómica de la CT ofrece muchas ventajas, ya que facilita la interpretación de las imágenes y puede ofrecer datos muy útiles a la hora de planear los tratamientos quirúrgicos y de radioterapia. En la re-estadificación, la PET-CT ayuda a delinear la localización y la extensión de la enfermedad recurrente en pacientes con cambios anatómicos complejos tras la terapia. También tiene un impacto importante en el manejo terapéutico individual al detectar segundos tumores primarios y metástasis a distancia con una alta exactitud. No obstante, la técnica todavía se encuentra en sus inicios y se necesita aún una investigación más amplia y rigurosa para establecer su utilidad real y para diseñar nuevos protocolos y algoritmos diagnósticos que optimicen su uso clínico.

Referencias

- Rodríguez M, Asensio C, Maldonado A, Suárez P, Pozo MA. PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis. Informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°41. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, Junio de 2004.
- Townsend DW. A combined PET/CT scanner: the choices. *J Nucl Med* 2001; 42: 533-4.
- Czernin J, Dahlbom M, Ratib O, Schiepers C, Yap C. Introduction. In: Atlas of PET/CT imaging in oncology. Czernin J, Dahlbom M, Ratib O, Schiepers C (Eds.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004.
- Lowe VJ, Stack BC Jr. PET imaging in head and neck cancer. En: Valk PE, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN (Eds): Positron Emission Tomography: basic science and clinical practice, Springer-Verlag London Limited (UK); 535-46.

- Fukui MB, Blodgett TM, Meltzer CC. PET/CT imaging in recurrent head and neck cancer. *Semin Ultrasound CT MR* 2003; 24: 157-63.
- Popperl G, Lang S, Dagdelen O, Jager L, Tiling R, Hahn K, et al. Correlation of FDG-PET and MRI/CT with histopathology in primary diagnosis, lymph node staging and diagnosis of recurrency of head and neck cancer. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 2002; 174: 714-20.
- Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy H, Chan JG, Akhurst T, Berlangieri S, et al. Evaluation of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer. *Ann Surg* 2002; 236: 208-17.
- Goerres GW, Schulthess GK, Steinert HC. Why most Pet of lung and head-and-neck cancer will be PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 66S-71S.
- Adams S, Baum R, Stuckensen T, Bitter K, Hör G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1255-60.
- Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, Schmid S. Is there a role for FDG-PET in the initial staging of nodal negative oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma? *Head Neck* 2002; 24: 345-9.
- Myers LL, Wax MK. Positron emission tomography in the evaluation of the negative neck in patients with oral cavity cancer. *J Otolaryngol* 1998; 27: 342-7.
- Johansen J, Eigtved A, Buchwald C, Theilgaard SA, Hanne S, Hansen HS. Implication of 18F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography on Management of Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: A Danish Cohort Study. *The Laryngoscope* 2002; 112: 2009-14.
- Assar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, Kaplan MC, Price DC, Singer MI, et al. Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG-PET in locating occult primary tumors. *Radiology* 1999; 210: 177-81.
- Braams JW, Pruijm J, Kole AC, Nikkels PG, Vaalburg W, Vermey A, et al. Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26: 112-15.
- Mendenhall WM, Manusco AA, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck* 1998; 20: 739-44.
- Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Mate A, Carreras JL. Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2003; 44: 1301-14.
- Schöder H, Yeung HW, Gonen M, Kraus D, Larson SM. Head and neck cancer: clinical usefulness and accuracy of PET/CT image fusion. *Radiology* 2004; 231: 65-72.
- Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K, Sadato N, Maruta Y, Ogasawara T, et al. FDG-PET in patients with head and neck tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 207-7.
- Teknos TN, Rosenthal EL, Lee D, Taylor R, Marn CS. Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. Presented at the 5th International Conference on Head and Neck Cancer, San Francisco, California, July 29-August 2, 2000. *Head Neck* 2001; 23: 1056-60.
- Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, Coltrera M, Anzai Y, Krohn K, et al. Staging of head and neck squamous cell cancer with extended-field FDG-PET. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1173-8.
- Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, Kim H, Dunleavy T, Collins BT, et al. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2000; 18: 651-8.
- Greven KM, Williams D, Ketes JJ, McGuirt WF, Watson NJ, Case LD. Can positron emission tomography distinguish tumor recurrence from irradiation sequelae in patients treated for larynx cancer? *Cancer J Scientific Amer* 1997; 3: 353-7.

23. Li P, Zhuang H, Mozley PD, Denittis A, Yeh D, Machtay M, et al. Evaluation of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2001; 26: 131-5.
24. Terhaard CH, Bongers V, Van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluoro-deoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/ pharyngeal cancer. *Head Neck* 2001; 23: 933-41.
25. Kao CH, Shiau YC, Shen YY, Yen RF. Detection of recurrent or persistent nasopharyngeal carcinomas after radiotherapy with Tc-MIBI and CT. *Cancer* 2002; 94: 1981-6.
26. Tsai MH, Shiau YC, Kao CH, Shen YY, Lin CC, Lee CC. Detection of recurrent nasopharyngeal carcinomas with positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose in patients with indeterminate magnetic resonance imaging findings after radiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 279-82.
27. Conessa C, Clement P, Foehrenbach H, Maszelin P, Verdalle P, Kosowski M, et al. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2001; 122: 253-8.
28. Greven KM, Williams DW, McGuirt WF, Harkness BA, D'Agostino RB, Keyes JW, et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2001; 23: 942-6.
29. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. PET in the assessment of therapy response in patients with carcinoma of the head and neck and of the esophagus. *J Nucl Med* 2004; 45: 56-68.
30. Perie S, Montravers F, Kerrou K, Angelard B, Tassart M, Talbot JN, et al. Fluorodeoxyglucose imaging using a coincidence gamma camera to detect head and neck squamous cell carcinoma and response to chemotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 763-71.
31. Lowe VJ, Dunphy F, Varvares M, Kim H, Wittry M, Dunphy CH, et al. Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using FDG-PET. *Head Neck* 1997; 19: 666-74.
32. Giannopoulou C. The role of SPET and PET in monitoring tumor response to therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1173-1200.
33. Nishioka T, Shiga T, Shirato H, Tsukamoto E, Tsuchiya MDK, Kato T, et al. Image fusion between 18FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1051-7.
34. Zimny M, Wildberger JE, Cremerius U, DiMartino E, Jaenicke S, Nowak B, et al. Combined image interpretation of computed tomography and hybrid PET in head and neck cancer. *Nuklearmedizin* 2002; 41: 14-21.
35. Mutic S, Malyapa RS, Grigsby PW, Dehdashti F, Miller TR, Zoberi I, et al. PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes-a dose-escalation treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 28-35.
36. Scarfone C, Lavelly WC, Cmelak AJ, Delbeke D, Martin WH, Billheimer D, et al. Prospective feasibility trial of radiotherapy target definition for head and neck cancer using 3-Dimensional PET and CT imaging. *J Nucl Med* 2004; 45: 543-52.
37. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 853-63.
38. Kitagawa Y, Sano K, Nishizawa S, Nakamura M, Ogasawara T, Sadato N, et al. FDG-PET for prediction of tumour aggressiveness and response to intra-arterial chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 63-71.
39. Halfpenny W, Hain SF, Biassoni L, Maisey MN, Sherman JA, McGurk M. FDG-PET. A possible prognostic factor in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 512-6.
40. Allal AS, Dulguerov P, Allaoua M, Haenggeli CA, El Ghazi el A, Lehmann W, et al. Standardized uptake value of 2-[(18)f] fluoro-2-deoxy-d-glucose in predicting outcome in head and neck carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1398-404.
41. Kunkel M, Forster GJ, Reichert TE, Kutzner J, Benz P, Bartenstein P, et al. Radiation response non-invasively imaged by [(18)F]FDG-PET predicts local tumor control and survival in advanced oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2003; 39: 170-7.
42. Tian M, Zhang H, Nakasone Y, Mogi K, Endo K. Expression of Glut-1 and Glut-3 in untreated oral squamous cell carcinoma compared with FDG accumulation in a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 5-12.