

LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) EN LA PATOLOGÍA ONCOLÓGICA DE CABEZA Y CUELLO

J. P. SUÁREZ FERNÁNDEZ¹, A. MALDONADO SUÁREZ¹, M. L. DOMÍNGUEZ GRANDE², M. SANTOS ORTEGA³, S. RODRÍGUEZ VILLALBA³, L. GARCÍA CAMAÑAQUE¹, M. C. RESINO¹, M. A. POZO GARCÍA¹

¹CENTRO PET COMPLUTENSE. MADRID. ²SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS. OVIEDO. ³DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA. CENTRO ONCOLÓGICO MD ANDERSON INTERNACIONAL ESPAÑA, S.A. MADRID.

RESUMEN

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con ¹⁸F-Fluorodesoxiglucosa es una prueba de imagen de gran utilidad en el manejo de pacientes con patología tumoral maligna de cabeza y cuello, superior en la mayoría de los casos a las técnicas de imagen anatómicas. La detección de la enfermedad recurrencial es la indicación donde muestra un mayor rendimiento diagnóstico. También es de gran utilidad en la localización de tumores primarios desconocidos

que debutan con adenopatías metastásicas cervicales. La posibilidad de mejorar la planificación de los tratamientos mediante la imagen híbrida PET-TAC, la capacidad de detectar precozmente y de forma más exacta la enfermedad residual post-radioterapia y la valoración precoz de la respuesta a la quimioterapia, hacen de la PET una prueba fundamental en la monitorización terapéutica de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: PET. Cáncer de cabeza y cuello. Estadificación. Recurrencia. Respuesta al tratamiento. Pronóstico.

ABSTRACT

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) IMAGING IN HEAD AND NECK CANCER

Positron Emission Tomography (PET) with ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose is a diagnostic imaging technique very useful in the management of head and neck cancer, better than anatomic imaging in most cases. PET shows higher diagnostic accuracy in the detection of local and regional tumor recurrences. PET is also indicated for the identification of unknown primary

tumors when regional nodal metastasis is the presenting feature. The improved planning of radiation therapy with hybrid cameras PET-CT, the earlier diagnosis of post-radiotherapy residual disease and the possibility of monitoring the effects of chemotherapy makes PET imaging an important tool in evaluating tumor response to treatment.

KEY WORDS: PET. Head and neck cancer. Staging. Recurrence. Therapy monitoring. Prognosis.

Correspondencia: A. Maldonado. Director Médico. Centro PET Complutense. C/Manuel Bartolomé Cossío, 10. 28040 Madrid
E-mail: director@petmadrid.com

Fecha de recepción: 18-2-2004

Fecha de aceptación: 1-6-2004

INTRODUCCIÓN

Conceptos generales

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es una técnica de Medicina Nuclear que permite obtener imágenes de la distribución *in vivo* de diferentes moléculas. Es lo que se ha denominado la "imagen molecular", complemento de la información anatómica que proporcionan la Tomografía Axial Computerizada (TAC) o la Resonancia Magnética (RMN). Esto se consigue mediante la administración intravenosa de un radiofármaco, que es la unión de un isótopo radioactivo con una molécula determinada, tras lo cual se realiza la adquisición de las imágenes en una tomogammacámara PET. En la práctica clínica diaria, la molécula que se utiliza es la Fluorodesoxiglucosa (FDG) que va unida al ^{18}F , isótopo radioactivo emisor de positrones de período de semidesintegración muy corto (110 minutos). La ^{18}F -FDG es un análogo de la glucosa y es captada tanto por las células normales como por las cancerígenas, pero no sigue el ciclo bioquímico normal de la glucosa, por lo que queda atrapado en su interior. De forma fisiológica, algunos tejidos como el cerebro, el miocardio o el hígado tienen una alta demanda de glucosa, lo

que se va a traducir en una alta retención de ^{18}F -FDG. En el caso de las células malignas, su alta tasa metabólica implica igualmente una gran avidez por la ^{18}F -FDG, cuyo paso al interior celular está además muy potenciado, lo que permite *a priori* diferenciar los tejidos malignos de los benignos. No obstante, la imagen obtenida tiene limitaciones en cuanto a la detección de la enfermedad de muy bajo grado de malignidad, debido precisamente a una menor avidez por la glucosa; del mismo modo, también puede mostrar zonas de elevada actividad celular de causa benigna, como la inflamación o la infección, que serán causas potenciales de falsos positivos. Además, aunque las tomogammacámaras PET poseen una aceptable resolución espacial (4-5 mm), cabe señalar que la imagen obtenida no será capaz de detectar la enfermedad microscópica.

Uso clínico de la PET

La PET es una técnica de imagen que surge en la década de los 70 en Estados Unidos, implantándose en la práctica clínica diaria durante la década de los 90. La PET fue introducida en España en 1995 (Centro PET Complutense, Madrid).

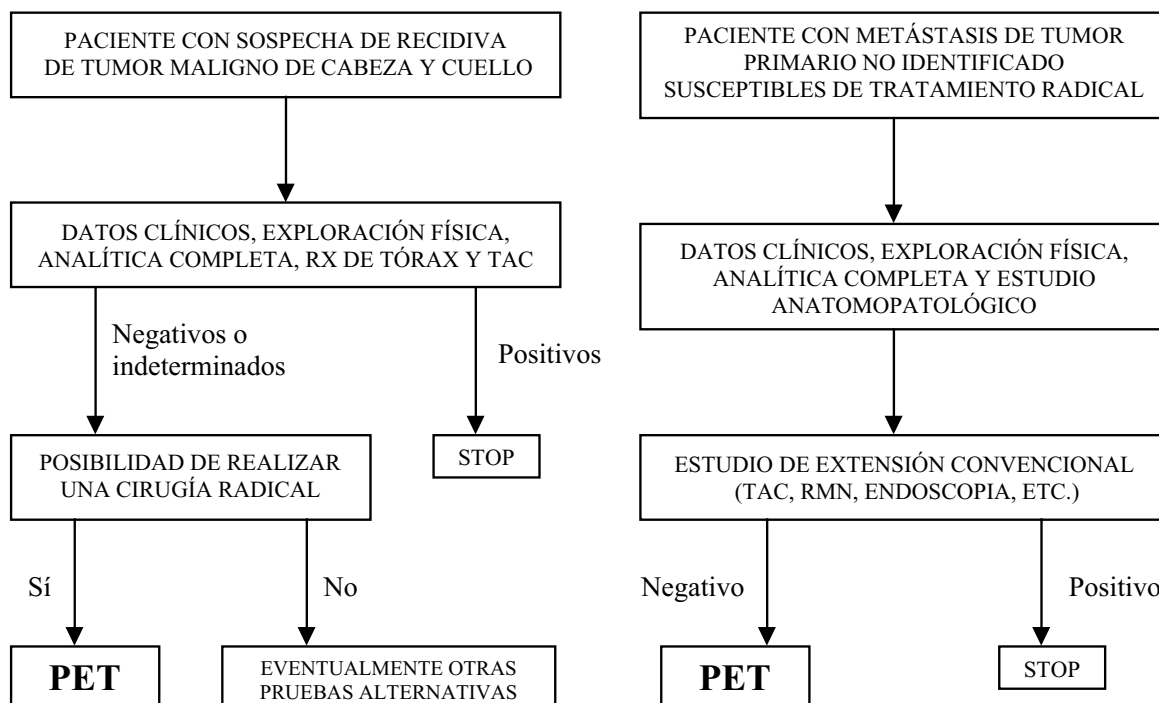


Figura 1. Algoritmos de las indicaciones y exclusiones de la PET en el manejo del cáncer de cabeza y cuello.

En la actualidad hay cerca de 30 centros PET distribuidos por toda la geografía española. Desde el año 2000, los hospitales públicos de las diferentes comunidades autónomas están incorporando esta tecnología a la batería de pruebas diagnósticas existentes. La ^{18}F -FDG es el radiofármaco que ha permitido la introducción de la técnica PET a nivel hospitalario, a pesar de que existen en la actualidad cerca de 3.000 radiofármacos sintetizados; de aquí en adelante, se sobreentenderá al referirnos a la PET como a aquella realizada con ^{18}F -FDG.

El Ministerio de Sanidad y Consumo ha sometido a Uso Tutelado a 10 indicaciones PET, entre las que se incluye la enfermedad recurrente de los tumores de cabeza y cuello. Otra de estas indicaciones se refiere a la localización de tumores primarios de origen desconocido que, en el área otorrinolaringológica, sería aplicable a aquellos pacientes que debutan con adenopatías metastásicas en esta localización, hecho que no es infrecuente (Figura 1).

Como hemos comentado, la oncología es la principal indicación clínica de la PET. Debido a su capacidad de poder visualizar lesiones malignas de moderado-alto grado, la PET es de gran utilidad en las neoplasias malignas de mayor incidencia en la población española, tales como las de pulmón, mama, colon, linfomas, cabeza y cuello o melanoma. Dado que estamos analizando el metabolismo de las células cancerígenas, su detección será más precoz que las alteraciones morfológicas, parámetro utilizado por la TAC o la RMN. Además, se podrán evaluar también de forma más precoz los efectos de los tratamientos tanto quimio como radioterápicos, en comparación con esas técnicas convencionales. Por el contrario, la falta de definición anatómica de la PET conlleva que la introducción de los nuevos equipos híbridos PET-TAC o PET-RMN proporcionen al especialista una visión completa de la enfermedad, especialmente cuando se prevean procedimientos quirúrgicos.

UTILIDAD DE LA PET 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 avidez 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 hematógena,

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 metacrónicos¹. El tratamiento suele basarse en cirugía y/o radioterapia, reservándose la quimioterapia con fines citoreductivos 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 negativos².

Antes del advenimiento de la PET, las técnicas de imagen morfológicas (TAC, RMN) 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.

De forma general, la utilidad clínica de la PET en la patología oncológica de cabeza y cuello la podemos resumir en los siguientes apartados:

- Estadificación tumoral.
- Diagnóstico diferencial recidiva/restos tumorales vs cambios post-tratamiento.
- Valoración de la eficacia de la quimioterapia.
- Planificación de la radioterapia.
- La PET como factor pronóstico.

Estadificación tumoral

La PET sólo aporta una información adicional mínima en el diagnóstico del tumor primario de cabeza y cuello, con respecto a las técnicas convencionales³. No obstante, en un estudio reciente de Hannah et al.⁴ sobre 40 pacientes, la PET-FDG detectó el 88% de los tumores primarios frente al 51% de la TAC.

En la estadificación linfática regional, la PET adquiere mayor relevancia: según este mismo grupo, la PET mostró una rentabilidad ligeramente superior a la TAC en la estadificación ganglionar locorregional. En este sentido, en otro estudio de Adams et al., que incluyó 60 pacientes y donde se analizaron 1.400 adenopatías, la PET aventajó en aproximadamente un 10% a la TAC, RMN y ecografía, tanto en sensibilidad como en especificidad, siendo los resultados estadísticamente significativos.

La ya mencionada limitación de la PET en el diagnóstico de la enfermedad microscópica⁵ conlleva

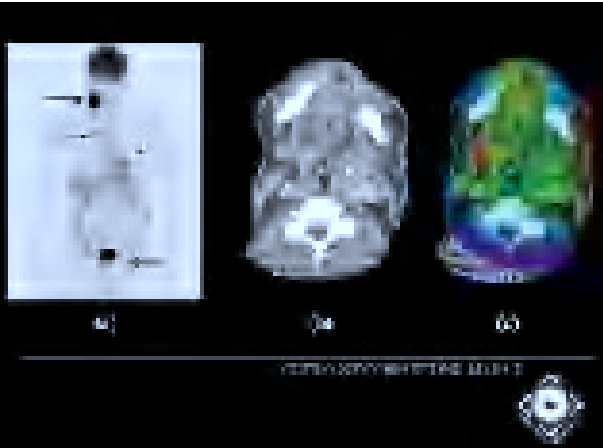


Figura 2. Paciente con carcinoma epidermoide del trigono retromolar derecho tratado con cirugía + radioterapia + quimioterapia, que en el TAC de control muestra lesiones pulmonares sospechosas de metástasis. (a) La imagen PET-FDG muestra recidiva local y metástasis ganglionares, pulmonares y óseas (flechas). (b) Corte axial de TAC a nivel de la recidiva local. (c) Correlación anatomo-metabólica mediante la fusión de las imágenes PET-TAC a dicho nivel.

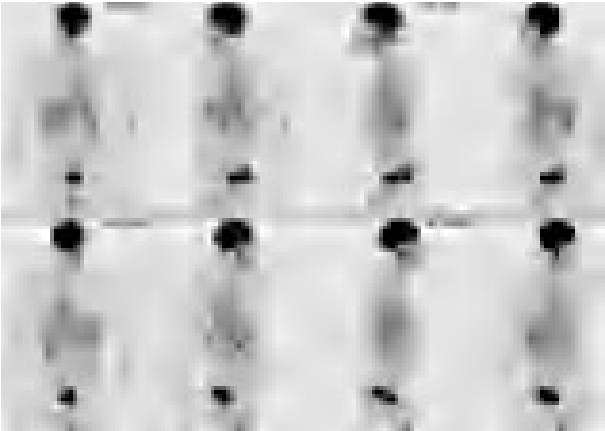


Figura 3. Paciente con linfoepitelioma de cavum tratado con radioterapia + quimioterapia. Se remite para PET por existir empastamiento palpable en la cadena yúgulo-digástrica derecha, objetivándose recidiva local y ganglionar, así como un segundo tumor primario maligno en recto (flechas).

va la necesidad de realizar estudios de ganglio centinela (GC) para la detección de micrometástasis (sensibilidad de la PET del 25% frente al 100% del GC) no siendo por tanto de utilidad diagnóstica en los cuellos clínicamente N0. No obstante, Myers et al.⁶ obtuvo en estos casos una sensibilidad del doble para la PET sobre la TAC.

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 estudios⁷⁻¹¹, 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.

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 distancia¹²⁻¹⁴ (Figuras 2 y 3). Asimismo puede cambiar la estrategia de radioterapia en el 24% de los casos según Johansen et al.⁷

Tabla 1: Tabla comparativa de los estudios más recientes sobre la utilidad de la PET en el diagnóstico de recidivas de tumores malignos de cabeza y 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
16	Greven (1997)	31	80%	81%	–	58% (TC)	100% (TC)	–	CH	–
15	Lowe (2000)	30	100%	93%	–	44% (E) 38% (TC)	100% (E) 85% (TC)	–	CH	p = 0,013 p = 0,002
17	Li (2001)	43	–	–	88%	–	–	66% (TC/RM)	CH y EC	–
18	Terhaard (2001)	75	97%	82%	–	–	–	–	CH y EC	–
3	Popperl (2002)	37	83%	76%	78%	67% (TC/RM)	52% (TC/RM)	57% (TC/RM)	CH	–
19	Kao (2002)	36	100%	96%	97%	73% (TC) 73% (MIBI)	88% (TC) 96% (MIBI)	83% (TC) 89% (MIBI)	CH	–
20	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.

Diagnóstico diferencial recidiva/restos tumorales vs cambios post-tratamiento

Es sin lugar a duda 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 radioterápicos. Estos estudios comparativos describen una exactitud diagnóstica de la PET superior en la mayoría de los casos a la TAC, RMN, endoscopia, gammagrafía con MIBI, o de varias a la vez (Figuras 4 y 5).

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^{21,22}. 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 biopsias¹⁸, dado su elevado valor predictivo negativo. Por el contrario, debido a que su especificidad oscila entre el 80-90% según los autores^{18,19}, 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.).

Valoración la eficacia de la quimioterapia

A la ya comentada utilidad de la imagen metabólica PET para valorar actividad tumoral resi-

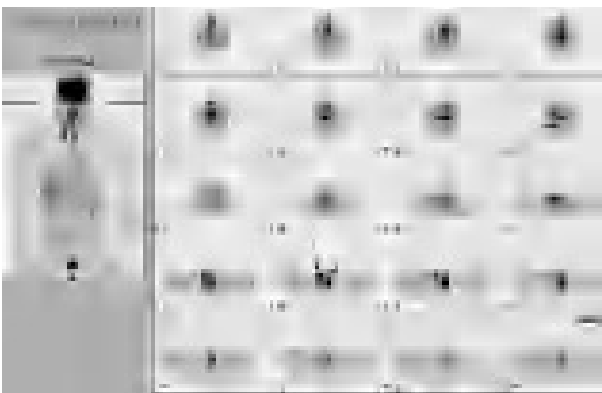


Figura 4. Paciente con carcinoma epidermoide de laringe tratado mediante cirugía. Se remite para reevaluación con PET, que muestra recidiva local y ganglionar regional (flechas).

dual/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 ciclo²³. Comparativamente, la PET presenta una eficacia diagnóstica superior a la TAC (78% vs. 69%) en la detección de enfermedad residual activa o en la confirmación de remisiones completas metabólicas²⁴. Lowe et al.²⁵ compararon la PET con el estudio histológico en un estudio prospectivo, obteniendo 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 preciso²³. 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 va-*

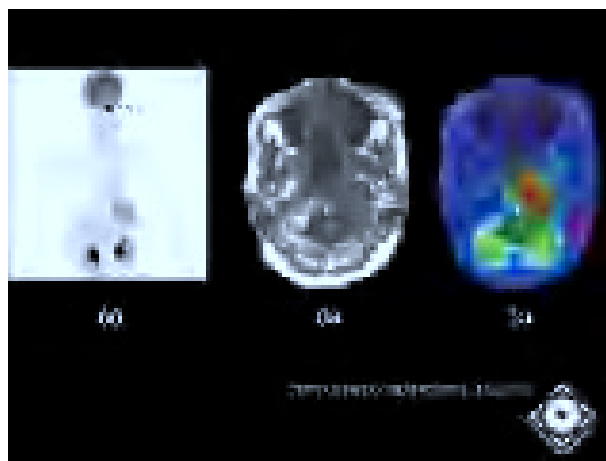


Figura 5. Paciente diagnosticada de carcinoma indiferenciado de cavum tratada con radioterapia + quimioterapia. En la RMN presenta masa en base de cráneo con biopsias negativas. (a) La imagen PET-FDG muestra lesión de características malignas en lado izquierdo de base de cráneo (Doble flecha). (b) Detalle de la masa en la RMN. (c) Correlación anatómo-metabólica mediante la fusión de las imágenes PET-RMN a dicho nivel.

lue (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 tumoral²⁶.

Planificación de la Radioterapia

La reciente implantación de equipos híbridos PET-TAC (unión de un TAC multicorte con una cámara PET de alta resolución) está suponiendo 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 tratar²⁷⁻³⁰. 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. Ello permite ser más eficaz en los tratamientos aplicados y evitar el daño en tejidos sanos peritumorales³⁰.

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 tratamientos³¹⁻³⁵.

Elevadas captaciones de FDG (SUV>10) pueden indicar la necesidad de aplicar terapias más agresivas³³. El SUV parece ser un factor pronóstico independiente para predecir el intervalo libre de enfermedad, según un reciente análisis multivariante²³.

CONCLUSIONES

La PET con ¹⁸F-FDG es una prueba de imagen de gran utilidad en el manejo de pacientes con patología tumoral maligna de cabeza-cuello, superior en la mayoría de los casos a las técnicas de imagen anatómicas (TAC, RMN).

La detección de la enfermedad recurrencial es la indicación donde muestra un mayor rendimiento diagnóstico. También es de gran utilidad en la búsqueda de tumores primarios desconocidos en pacientes con una masa en cuello secundaria a un carcinoma. Estas dos situaciones clínicas son las contempladas como Uso Tutelado por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

La capacidad de detectar precozmente y de forma más exacta la enfermedad residual post-radioterapia unido a la posibilidad de mejorar la planificación de los tratamientos mediante la imagen híbrida PET-TAC, hacen de la imagen metabólica una prueba fundamental en los pacientes sometidos a Radioterapia. La aparición de equipos PET-TAC en el sistema público sanitario español, obligará a cambiar en un futuro no muy lejano, los algoritmos diagnósticos habituales así como las clasificaciones de las diferentes patologías malignas de la esfera otorrinolaringológica.

REFERENCIAS

- 1.- 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.
- 2.- Fukui MB, Blodgett TM, Meltzer CC. PET/CT imaging in recurrent head and neck cancer. *Semin Ultrasound CT MR* 2003; 24: 157-63.
- 3.- 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 Verfahr* 2002; 174: 714-20.
- 4.- 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.
- 5.- 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.
- 6.- 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.
- 7.- Johansen J, Eigtvad 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. *Laryngoscope* 2002; 112: 2009-14.
- 8.- AAssar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, Kaplan MJ, 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.
- 9.- Braams JW, Pruim 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.
- 10.- 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.
- 11.- 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.
- 12.- 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.
- 13.- 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.
- 14.- 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.
- 15.- 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.
- 16.- 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.
- 17.- 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.
- 18.- 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.
- 19.- 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.
- 20.- 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.
- 21.- Conessa C, Clement P, Foehrenbach H, Maszulin P, Verdalle P, Kossowski M, et al. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2001; 122: 253-8.
- 22.- 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.
- 23.- 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.
- 24.- 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.
- 25.- 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.
- 26.- Giannopoulou C. The role of SPET and PET in monitoring tumor response to therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1173-1200.
- 27.- 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.
- 28.- 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.
- 29.- 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.
- 30.- 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.
- 31.- Kitagawa Y, Sano K, Nishizawa S, Nakamura M, Ogasawara T, Sadato N, et al. FDG-PET for prediction of tumor aggressiveness and response to intra-arterial chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 63-71.
- 32.- 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.
- 33.- 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.
- 34.- 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.
- 35.- 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.