

Papel de la FDG- PET/TC en el diagnóstico y el seguimiento del cáncer de cabeza y cuello

Eva María Triviño-Ibáñez

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Resumen

Durante las últimas dos décadas se ha extendido el uso clínico de la tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada con 2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG PET/CT) en la valoración del cáncer de cabeza y cuello, ya que proporciona información valiosa en el tratamiento de estos pacientes y en la predicción de resultados de supervivencia. Actualmente su uso se contempla en la guía NCCN y en otras guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Está indicada en la evaluación inicial, en la planificación de la radioterapia, en la evaluación posterior de la respuesta a la terapia y a lo largo del seguimiento para detectar recurrencias. Las direcciones futuras incluyen la evaluación de los distintos parámetros volumétricos y de heterogeneidad tumoral, así como la implementación de IA en evaluaciones diagnósticas y terapéuticas. En este trabajo se revisa el estado actual de la FDG PET/TC en el cáncer de cabeza y cuello.

Palabras clave:

FDG PET/TC.
Cáncer de cabeza y cuello. Diagnóstico. Estadificación. Respuesta terapéutica. Seguimiento.

Abstract

During the past two decades, clinical use of con 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/ computed tomography (FDG PET/CT) has expanded in the evaluation of head and neck cancer, providing valuable information in treatment. of these patients and in predicting survival outcomes. Currently, is widely included in NCCN and other evidence based clinical practice guidelines. It is indicated in the initial evaluation, planning of radiotherapy, subsequent evaluation of response to therapy, and follow-up for recurrence. Future directions would include the evaluation of different volumetric and tumour heterogeneity parameters and the implementation of IA in diagnostic and therapeutic evaluations. This work reviews the status of FDG PET/CT in head and neck cancer.

Keywords:

FDG PET/CT. Head and neck cancer. Diagnosis. Staging. Treatment response. Follow-up.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: la autora declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Triviño-Ibáñez EM. Papel de la FDG- PET/TC en el diagnóstico y el seguimiento del cáncer de cabeza y cuello. Rev Cáncer 2024;38(1):1-8

DOI: 10.20960/revcancer.00065

Correspondencia:

Eva María Triviño-Ibáñez. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avda. de las Fuerzas Armadas, 2. 18014 Granada
e-mail: eva_gor@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores de cabeza y cuello (CyC) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias, que representan en torno al 5 % de todas las neoplasias (1). En España, ocupan el sexto lugar en incidencia, que se sitúa en torno a los 12-14 000 casos nuevos al año, con una mortalidad de unos 3800 casos anuales, que afectan especialmente a personas de entre 45 y 60 años (2,3).

Este grupo de tumores abarca diferentes localizaciones, que incluyen las neoplasias de senos paranasales, la cavidad oral (mucosa oral, encía, paladar duro, lengua y suelo de la boca), las glándulas salivales, la nasofaringe, la orofaringe (amígdala, paladar blando y base de la lengua), la hipofaringe y la laringe. Se excluyen los tumores de piel, de cerebro y de tiroides.

Existen algunas variaciones en cuanto a su frecuencia en distintas áreas geográficas. En Europa la localización más frecuente es la laringe, seguida de la orofaringe, la cavidad oral y la nasofaringe, mientras que el subtipo histológico más frecuente es el epidermoide, que constituye hasta el 90 % de los casos (3). Es un tumor predominantemente masculino (ratio de 4 a 1 para el varón), aunque en los últimos años está modificándose debido al aumento del tabaquismo en la mujer (1).

Entre los factores de riesgo más comunes se encuentran el consumo de tabaco y de alcohol, especialmente en el cáncer de la cavidad oral, de orofaringe, de hipofaringe y de laringe, lo que condiciona que estos pacientes tengan un mayor riesgo de desarrollar un segundo tumor primario en cabeza y cuello, pulmón o esófago (4).

La clínica es muy variada y depende fundamentalmente de la localización. Por lo general, suelen permanecer de forma subclínica largo tiempo y mostrar síntomas cuando la enfermedad está muy avanzada (5).

El diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con cáncer de CyC es complejo y requiere una colaboración multidisciplinar. La localización y la extensión de la enfermedad, así como los hallazgos histopatológicos, condicionan el tratamiento adecuado, que puede incluir distintas modalidades (cirugía, radioterapia o quimioterapia).

En este sentido, durante las últimas dos décadas, la tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada (PET/TC) con 2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) ha transformado las imágenes clínicas del cáncer de CyC. Constituye una técnica de imagen funcional de utilidad a la hora de planificar el tratamiento y el seguimiento de estos pacientes y proporciona información valiosa en la predicción de resultados de supervivencia (5).

INDICACIONES DE LA FDG PET-TC

El uso de la FDG PET/TC en los tumores de CyC está cada vez más extendido. Sus indicaciones incluyen (Fig. 1) (6):

- Valoración inicial:
 - Estadificación.
 - Metástasis cervical de primario desconocido.
- Planificación de la radioterapia.
- Valoración de la respuesta al tratamiento.
- Seguimiento y detección de la recurrencia.

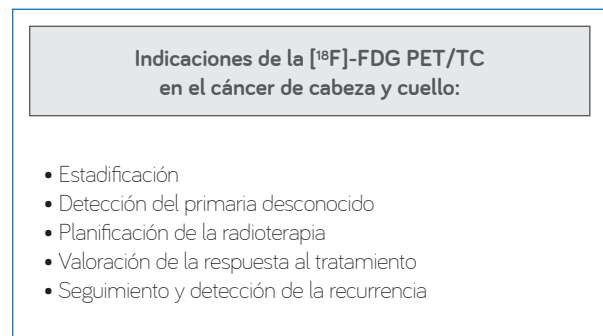


Fig. 1. Indicaciones de la FDG PET/TC en la valoración del cáncer de cabeza y cuello.

VALORACIÓN INICIAL

La valoración inicial de los pacientes con tumores de CyC se basa en la anamnesis, en la exploración física detallada, en la endoscopia con biopsia dirigida y en estudios de imagen convencionales, que incluyen la ecografía, la TC y la RM, dependiendo de la localización. Estos procedimientos diagnósticos permiten detectar cambios en el tamaño y en la distorsión anatómica, es decir, tienen en común que necesitan de la existencia de una alteración morfológica o estructural (7). Sin embargo, presentan algunas limitaciones, como la baja sensibilidad para detectar lesiones de pequeño tamaño que se asientan sobre un órgano sano, detectar la respuesta precoz al tratamiento o diferenciar la persistencia de enfermedad residual de los cambios secundarios al tratamiento (7,8).

La FDG PET/TC es una técnica que integra la información morfológica y la funcional, lo que ha permitido mejorar los resultados de las técnicas convencionales, no solo a la hora de detectar o de delimitar el tumor primario, sino también la extensión de la enfermedad. Los estudios realizados, así como los datos de metaanálisis, han mostrado su mayor utilidad para distinguir tumores malignos de procesos benignos, lo que proporciona información muy valiosa a la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado en cada caso (9,10).

Estadificación

La sensibilidad (SE) y la especificidad (E) de la FDG PET/TC en la detección del tumor primario son similares a las del resto de las técnicas de imagen convencionales (TC y RM), aunque algunos estudios muestran una ligera superioridad en los tumores localizados en la cavidad oral, donde supera el 90 % (11,12) cuando existen artefactos dentales (empastes) o cuando es difícil determinar la presencia de invasión mandibular (13,14). Sin embargo, la FDG PET/TC no está exenta de limitaciones debidas fundamentalmente a la dificultad para definir lesiones pequeñas (< 5 mm) o superficiales, así como para precisar con exactitud el grado de invasión y la relación del tumor con estructuras vecinas que pueden tener captación de forma fisiológica, como la cavidad oral o tejidos linfoides orofaríngeos (15).

La afectación de los ganglios linfáticos constituye uno de los principales factores pronósticos en los pacientes con tumores de CyC, ya que su reduce la tasa de supervivencia a 5 años de un 82 a un 53 % (9). La afectación ganglionar se asocia con distintos factores, que incluyen la localización y la extensión del tumor primario, por ejemplo. Los tumores de glotis rara vez presentan enfermedad ganglionar, mientras que los tumores localizados en la nasofaringe pueden presentar ganglios afectados en hasta el 80 % de los pacientes al diagnóstico (Fig. 2) (16).

En comparación con las técnicas convencionales, que presentan una tasa de falsos negativos (FN) en torno al 20-30 % para los ganglios de tamaño inferior a 1 cm, la FDG PET/TC muestra unos valores de SE y E superiores, en torno al 91 % y 87 %, respectivamente. No obstante,

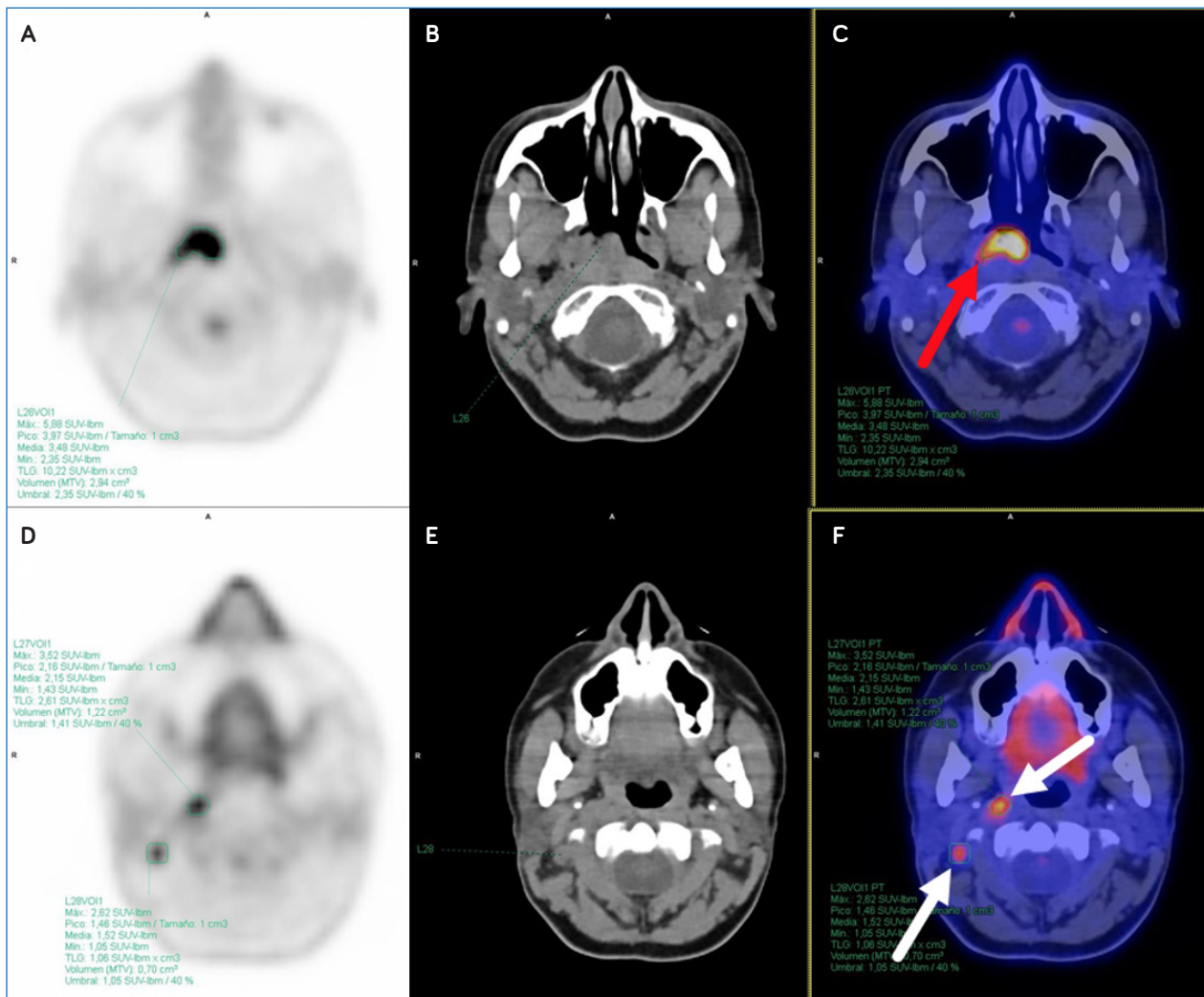


Fig. 2. Paciente con tumor nasofaríngeo. FDG PET/TC de estadificación en el que se evidencia una tumoración hipermetabólica en la nasofaringe (A: PET. B: TC. C: Fusión PET/TC), así como dos adenopatías hipermetabólicas laterocervicales bilaterales (D: PET. E: TC. F: Fusión PET/TC).

al igual que el resto de las técnicas de imagen, presenta limitaciones, especialmente para detectar la afectación microscópica y ganglios afectados con un tamaño por debajo de la resolución espacial del equipo (5 mm), así como las metástasis ganglionares con componente quístico o necrótico, que suelen captar FDG con menor avidéz, lo que es una causa de FN. Además, también encontramos resultados falsos positivos (FP) motivados por ganglios inflamatorios/reactivos en los que se hace necesaria su confirmación histológica (17).

La incidencia de enfermedad a distancia depende del estadio inicial y de la localización del tumor primario. Puede afectar hasta al 25 % de los pacientes con tumores de hipofaringe o nasofaringe (6). La localización más frecuente de las metástasis a distancia es el pulmón, seguida del hueso y el hígado (18). La búsqueda de metástasis hematógenas en los tumores de CyC se recomienda en los estadios localmente avanzados, cuando existe importante afectación ganglionar o cuan-

do se evidencia afectación extracapsular e invasión perineural en el estudio histopatológico. En este contexto, la FDG PET/TC es capaz de evidenciar enfermedad a distancia no sospechada en hasta en el 15,6 % de los casos, incluyendo lesiones metastásicas o tumores sincrónicos, principalmente de pulmón o del sistema digestivo (Fig. 3). En cuanto a la validez diagnóstica, en la estadificación inicial se ha descrito una SE y E global para la detección de M1 y tumores sincrónicos del 88 y del 95 % (18).

En la práctica clínica, según las guías actuales de la NCCN, en la valoración inicial de los CCC, la FDG PET/TC se reserva para los estadios avanzados (T3-4 o N1) debido a la alta probabilidad de encontrar enfermedad locorregional o diseminada en el momento del diagnóstico, que puede provocar cambios significativos en la actitud terapéutica, como evitar la realización de cirugías agresivas (6,19).

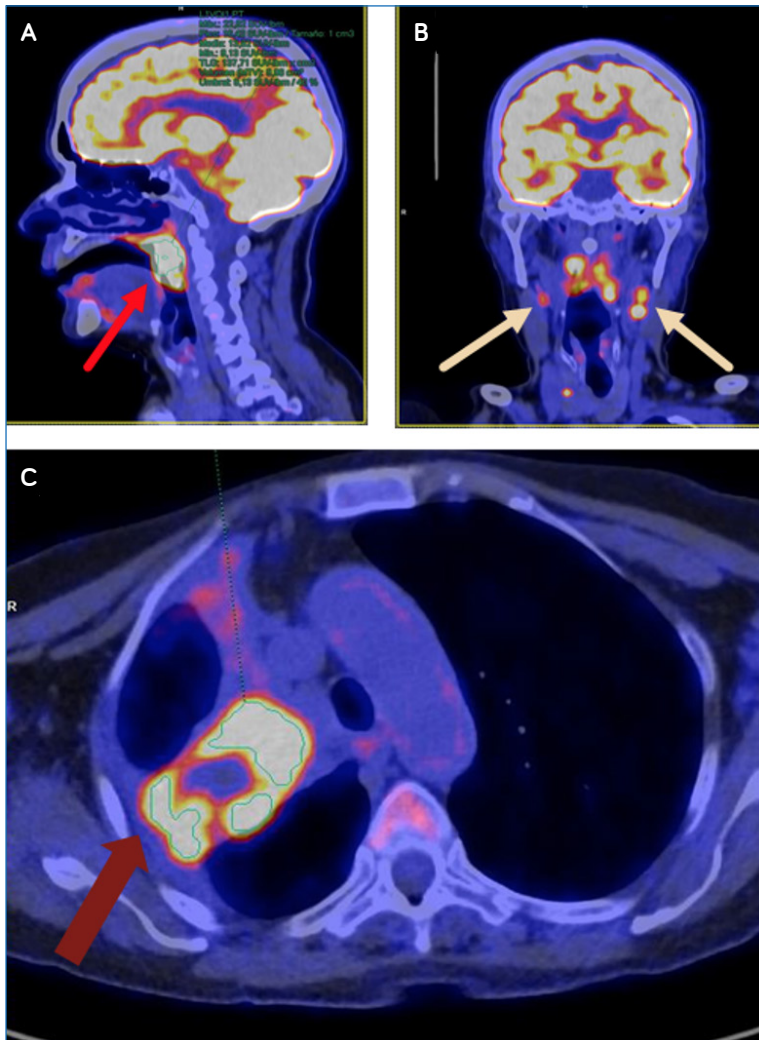


Fig. 3. Carcinoma escamoso de amígdala izquierda. FDG PET/TC que evidencia una tumoración orofaríngea de intensa captación junto a múltiples adenopatías laterocervicales bilaterales (A y B). Además, de forma sincrónica se detectó una segunda masa pulmonar hipermetabólica en el lóbulo superior derecho (C).

Metástasis cervical de primario desconocido

La FDG PET/TC constituye la técnica de elección en la búsqueda o en la detección del tumor primario cuando se identifica una adenopatía metastásica cervical. Las metástasis cervicales de tumores primarios de origen desconocido representan hasta el 2 % de los pacientes con CCC. Localizar el tumor primario permite la individualización del tratamiento, lo que aumenta la eficacia y disminuye las morbilidades asociadas a este. Se ha descrito que, en el 80 % de los casos, el origen del tumor primario no puede identificarse con las técnicas de imagen convencionales (Fig. 4) (20). La FDG PET/TC mejora la tasa de detección de los tumores primarios y puede guiar la exploración física, así como la toma de biopsia de las áreas sospechosas. En este contexto, se ha descrito una tasa de detección del 39,3 % con una SE y E del 84 % (21). Las principales limitaciones se deben a la presencia de actividad fisiológica en la cavidad oral y en el tejido linfático que pueden dificultar

la identificación de lesiones pequeñas o superficiales, así como las derivadas de la limitada resolución espacial de la imagen metabólica.

Planificación de la radioterapia

A la hora de planificar el tratamiento con radioterapia (RT), la identificación de las áreas del tumor metabólicamente más activas permite optimizar la delimitación tumoral, lo que se traduce en un mejor control local de la enfermedad y en una disminución de los efectos secundarios provocados por la irradiación de estructuras adyacentes, así como de las tasas de recurrencias locorregionales (6). Entre las ventajas de la FDG PET/TC destacan que incrementa la exactitud (disminuye el volumen a irradiar) a la hora de definir los volúmenes a irradiar cuando se compara con la TC, minimiza la irradiación de los tejidos sanos adyacentes

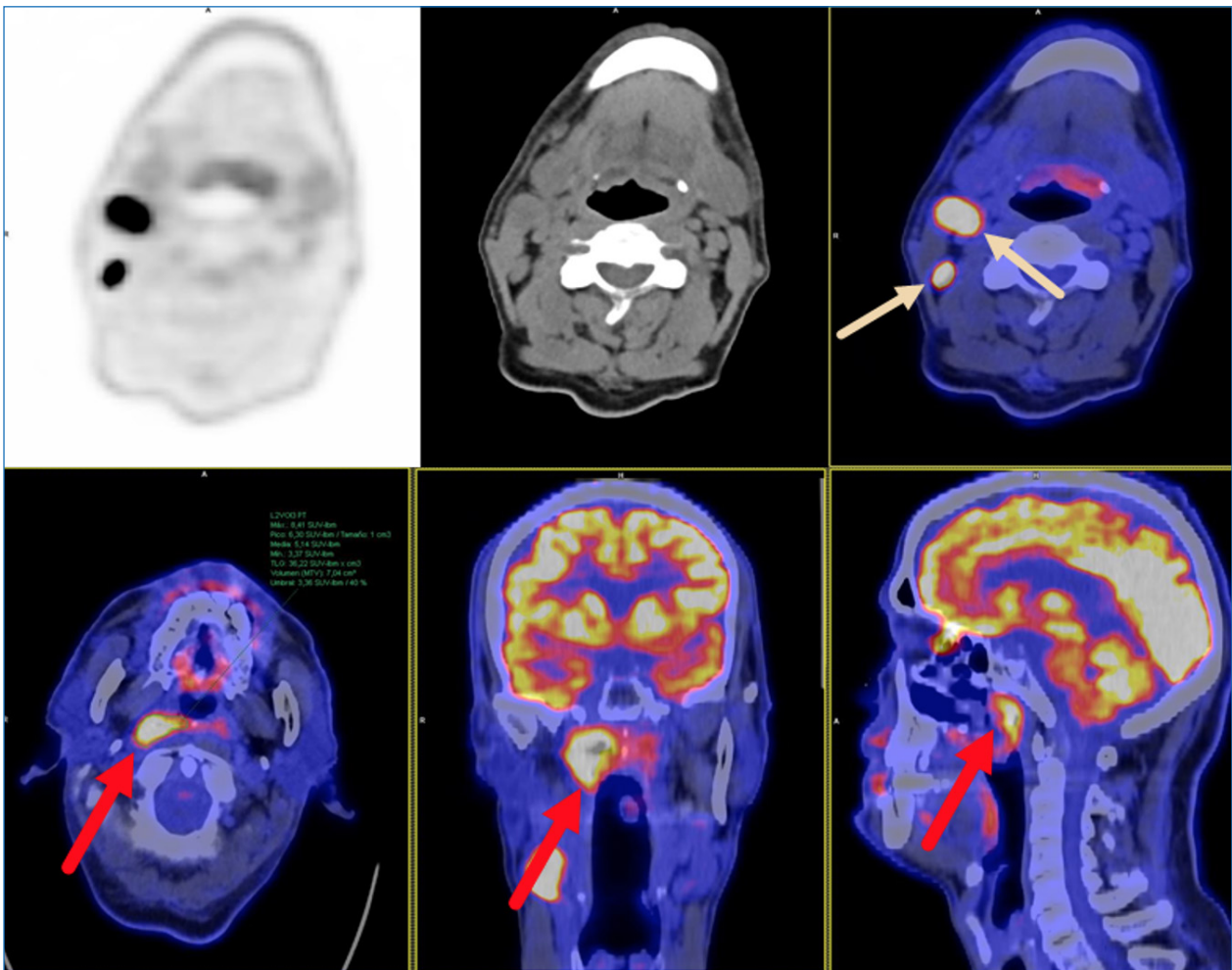


Fig. 4. FDG PET/TC en un varón de 58 años con un nódulo cervical derecho detectado en la exploración física y con criterios de agresividad en su estudio ecográfico sin evidencia de tumor primario conocido. Las imágenes muestran las adenopatías laterocervicales derechas (flechas amarillas) junto a una tumoración hipermetabólica en nasofaringe derecha (flechas rojas) cuyo estudio histopatológico fue compatible con carcinoma linfoepitelial.

y permite una mejor delimitación de las lesiones de la cavidad oral cuando existen artefactos dentales. La imagen PET previa al tratamiento ayuda a identificar aquellos pacientes que necesitan estrategias de tratamiento más agresivas o bien escalada de dosis. El principal inconveniente es la falta de método estandarizado para la segmentación del volumen funcional (22).

En este contexto, se ha estudiado la utilidad de otros radiofármacos que pueden contribuir a una mejor segmentación de los volúmenes a irradiar. Es el caso de los radiofármacos de hipoxia, entre los que destacan el 18F-misonidazol y el 18F-fluoroazomicina arabinósido, capaces de identificar las áreas hipóxicas de tumor, que son menos sensibles al efecto de la radiación y se han asociado con una mayor resistencia a tratamientos convencionales y con una mayor predisposición a hacer metástasis a distancia y recurrencias (23). Sin embargo, hoy en día no contamos con su autorización para el uso en la práctica clínica en España.

Valoración de la respuesta al tratamiento

Los procedimientos diagnósticos que tradicionalmente se han empleado para valorar la respuesta al tratamiento incluyen, además de la exploración física, la TC y RM, es decir, técnicas de imagen que tienen en común que se basan en la identificación de los cambios estructurales de las distintas regiones anatómicas. Sin embargo, es bien sabido que los cambios funcionales o de metabolismo preceden a los cambios anatómicos, es decir, la respuesta funcional o metabólica precede a la respuesta anatómica. Además, estos métodos presentan otras limitaciones, especialmente en la valoración de lesiones residuales: no pueden diferenciar la presencia de tejido tumoral viable de fibrosis (24).

Respecto a la TC, la FDG PET-TC permite diferenciar el tejido tumoral viable de la fibrosis o del tejido cicatricial y, además, puede determinar la viabilidad tumoral en lesiones que no presentan cambios morfológicos, por lo que se ha convertido en una herramienta esencial en la valoración de la respuesta terapéutica de forma precoz y para dirigir las cirugías de rescate (Fig. 5) (24).

Tras el tratamiento con quimioterapia (QT) y RT se producen alteraciones en los tejidos, tanto tumorales como circundantes. En el caso de la RT, induce una reacción inflamatoria que se asocia con una elevada captación de FDG que persiste hasta la 12-16 semanas y que puede dar lugar a resultados falsos positivos, por lo que se ha establecido un intervalo de tiempo de 12-16 semanas tras finalizar el tratamiento como momento ideal para la valoración de la respuesta terapéutica. En cambio, para valorar la respuesta a la QT es posible un intervalo menor de tiempo debido a que no suelen producirse estos cambios inflamatorios inducidos por la RT, aunque

se producen otros fenómenos, como el aturdimiento celular, por lo que se recomienda un intervalo mínimo de 3 semanas para la evaluación de la respuesta pos-QT (25).

La valoración de la respuesta terapéutica de los tumores sólidos se basa en los hallazgos de la TC o de la RM según los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) (2016_Lawrence). Los criterios de respuesta PET en tumores sólidos (PERCIST) son similares a los criterios RECIST, pero teniendo en cuenta la información funcional o metabólica aportada por la PET, concretamente, la cuantificación de la actividad metabólica de las lesiones, determinada mediante un índice corregido de captación (SUL) (26). También se han descrito métodos cualitativos, como los criterios de Hopkins, que evalúan la respuesta terapéutica basándose en una escala de 5 puntos según la intensidad de captación comparada con la actividad de la vena yugular interna (26,27). La aplicación de estos criterios, según los metaanálisis publicados, muestra una SE global para la detección de la enfermedad residual tras el tratamiento del 94 % y una E del 82 %, con un VPN del 95 % (10). Es especialmente de utilidad para la detección de la enfermedad ganglionar tras el tratamiento inicial, con un VPN superior al 95 %, de tal forma que publicaciones recientes consideran seguro evitar el vaciamiento cervical en aquellos pacientes con PET-TC negativa tras el tratamiento con RT (28).

Seguimiento y detección de recurrencias

Los pacientes con CCC presentan una tasa de recurrencia locorregional de hasta el 45 %. La recaída a distancia, aunque es menos frecuente, pueden afectar al 10 % de los carcinomas de orofaringe y suele ser más frecuente en los dos primeros años del seguimiento. El órgano más afectado es el pulmón, seguido del hueso y del hígado (29).

Los principales factores que tradicionalmente se han asociado con el riesgo de recurrencia incluyen: estadios avanzados en el momento del diagnóstico (III-IV), la invasión perineural, la extensión extracapsular ganglionar y los márgenes afectados en el estudio anatomopatológico (6). En los últimos años, están estudiándose otros factores basados en parámetros biológicos relacionados con el tumor, ya que su identificación nos permitiría modificar y personalizar la estrategia terapéutica. Es el caso de los parámetros de cuantificación de la actividad metabólica del estudio PET, entre los que destaca el SUV-max. Este parámetro ha demostrado una buena correlación con la expresión de los transportadores de glucosa GLUT-1 y la glicólisis, ambos aumentados en las células tumorales (6). En la actualidad, los nuevos equipos PET y las estaciones de procesado permiten el cálculo de otros parámetros de cuantificación más complejos, que incluyen fundamentalmente el volumen tumoral metabólico (MTV) y la tasa de glicólisis total (TLG). El MTV es un parámetro de cuantificación que pro-

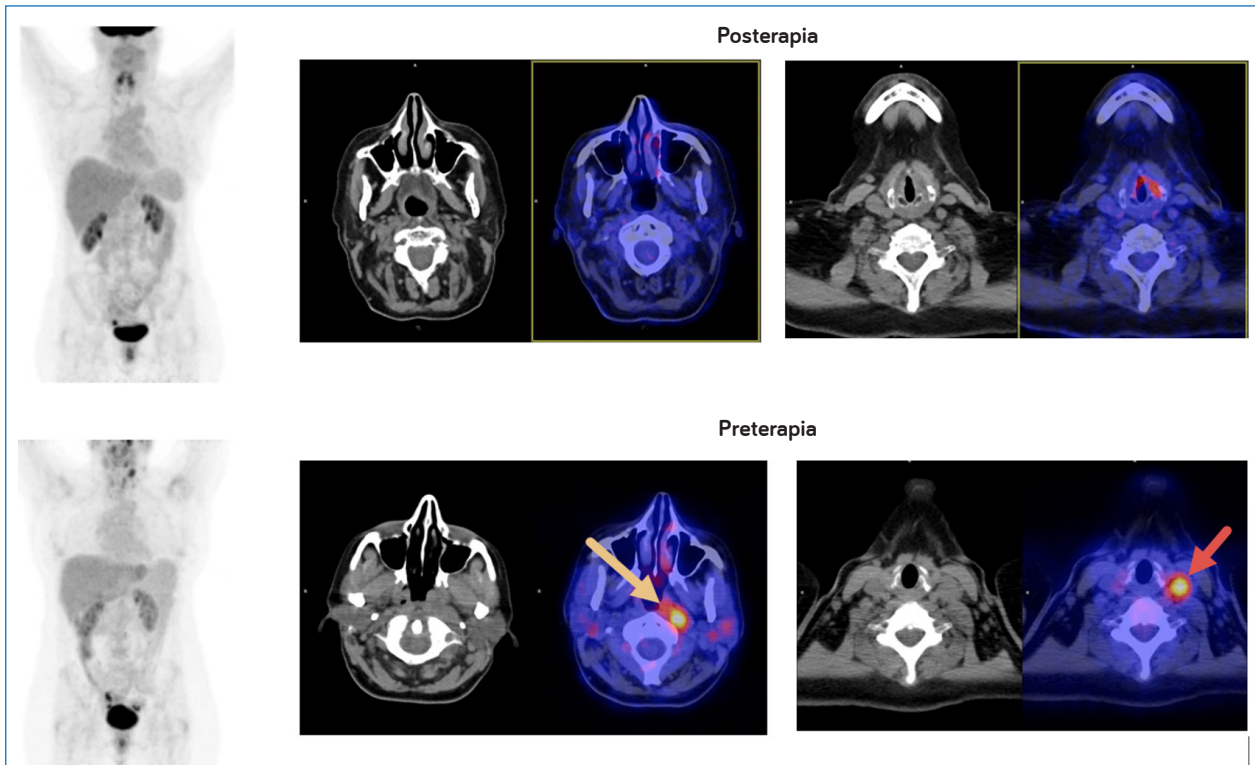


Fig. 5. FDG PET/TC en la evaluación de la respuesta terapéutica. Se trata de mujer de 57 años diagnosticada de un carcinoma de nasofaringe de estadio T2N2bMO que recibe tratamiento QT-RT concomitante. En el estudio PET/TC de estadificación (C y D) puede apreciarse un área hipermetabólica localizada en la nasofaringe que se extiende caudalmente por la pared lateral izquierda de la rinofaringe (flecha amarilla) y una adenopatía hipermetabólica en el nivel III (flecha roja). En el estudio FDG PET/TC, tras finalizar el tratamiento (A y B), puede comprobarse cómo ha desaparecido el hipermetabolismo de las lesiones descritas, lo que es compatible con una respuesta funcional completa.

porciona información sobre el volumen de células tumorales que presentan elevada avidéz por la FDG (metabólicamente más activas), mientras que la TLG nos proporciona una idea de la actividad glicolítica de las células (MTVx SUV medio). En la actualidad existe un interés creciente por estudiar su papel como factores pronósticos o predictores de respuesta terapéutica. Algunos estudios muestran su superioridad frente al SUVmax, aunque clínicamente aún no se ha extendido su uso en la práctica clínica (30).

Para la detección de la recurrencia (ya sea locorregional o a distancia) las técnicas convencionales muestran unas cifras de SE y E que oscilan entre el 28 y el 90 %, muy inferiores a las cifras descritas para la FDG PET/TC, que están en torno al 75-100 %. Esto se debe a las dificultades a la hora de valorar lesiones en las que existen cambios inducidos por el tratamiento, como la fibrosis o la radionecrosis. En el caso de la FDG PET/TC, sus principales limitaciones derivan de la captación inespecífica del tejido inflamatorio, especialmente en tumores avanzados, en los que las secuelas postterapia, como la mucositis o la osteoradionecrosis, son más prevalentes. Por ello, es fundamental conocer,

en el momento de la evaluación de la respuesta, el estado clínico del paciente y la presencia de cualquier patología adicional concomitante (6).

CONCLUSIONES

1. Las indicaciones de la FDG PET/TC incluyen la valoración inicial, ya sea en la estadificación de tumores localmente avanzados o pacientes con metástasis cervicales de primario desconocido.
2. La [^{18}F]-FDG PET-TC presenta una mayor precisión diagnóstica en la valoración de la enfermedad ganglionar y a distancia que las técnicas convencionales (TC y RM).
3. El uso de la [^{18}F]-FDG PET-TC para la delimitación del tratamiento con radioterapia mejora la precisión del tratamiento. Es la técnica de imagen que mejor define el volumen tumoral. Además, tiene valor pronóstico; evita el vaciamiento ganglionar en los pacientes respondedores al tratamiento.

4. La [¹⁸F]-FDG PET-TC es una herramienta útil en la valoración de la respuesta al tratamiento. Se recomienda retrasar su realización unas 16 semanas tras finalizar la RT y 3 semanas tras la QT.
5. Reduce la morbilidad asociada al QT-RT en pacientes no respondedores y ayuda a seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia, que se benefician de terapias más agresivas.
6. La [¹⁸F]-FDG PET-TC ofrece una mayor rentabilidad diagnóstica en el seguimiento de pacientes con CCC; detecta recidivas no sospechadas en otras técnicas de imagen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Can* 2018;103:356-87. DOI: 10.1016/j.jejca.2018.07.005
3. Singh P, Contente M, Bennett B, Hall J, Bailey H, Bailey A, et al. Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Head and Neck Cancer: Point-in-Time Survey of Oncologists in Italy and Spain. *Adv Ther* 2021;38(9):4722-35. DOI: 10.1007/s12325-021-01851-2
4. Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J* 2022;233(9):780-6. DOI: 10.1038/s41415-022-5166-x
5. Subramaniam RM. Quarter Century Positron Emission Tomography/Computed Tomography Transformation of Oncology. *Head and Neck Cancer. PET Clin* 2024;19(2):125-9. DOI: 10.1016/j.cpet.2023.12.013
6. Bellón Guarida ME, Talavera Rubio MP, Poblete García VM, Noriega Álvarez MJ, Tello Galán MJ, et al. Tomografía por emisión de positrones en los tumores de cabeza y cuello. En: Soriano Castrejón Á (editor). *Tratado de Medicina Nuclear en la Práctica Clínica*. 3ª edición. Toledo: Grupo Aula Médica; 2019. p. 631-41.
7. Arias de la Vega F, García-Velloso MJ, Asín G, Rico M, Vila MT, Chicata V. Estado actual del PET en los tumores de cabeza y cuello: impacto en la planificación del tratamiento radioterápico. *An Sist Sanit Navar* 2009;32(2):73-84. DOI: 10.4321/S1137-66272009000400008
8. Junn JC, Soderlund KA, Glastonbury CM. Imaging of Head and Neck Cancer with CT, MRI, and US. *Semin Nucl Med* 2021;51(1):3-12. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2020.07.005
9. Sun R, Tang X, Yang Y, Zhang C. 18FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with head and neck cancer: A meta-analysis. *Oral Oncol* 2015;51(4):314-20. DOI: 10.1016/j.joraloncology.2015.01.004
10. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol* 2008;33(3):210-22. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2008.01688.x
11. Walloway P, Diener J, Grünwald F, Kovács AF. 18F-FDG PET for detecting metastases and synchronous primary malignancies in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Nuklearmedizin* 2009;48(5):192-9. DOI: 10.3413/nukmed-0242
12. Ryu IS, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, et al. Impact of (18) F-FDG PET/CT staging on management and prognostic stratification in head and neck squamous cell carcinoma: A prospective observational study. *Eur J Cancer* 2016. 63:88-96. DOI: 10.1016/j.jejca.2016.05.002
13. Hong HR, Jin S, Koo HJ, Roh JL, Kim JS, Cho KJ, et al. Clinical values of (18) F-FDG PET/CT in oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MRI. *J Surg Oncol* 2014;110(6):696-701. DOI: 10.1002/jso.23691
14. Gu DH, Yoon DY, Park CH, Chang SK, Lim KJ, Seo YL, et al. CT, MR, (18)F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Acta Radiol* 2010;51(10):1111-9. DOI: 10.3109/028418512010520027
15. Krabbe CA, Balink H, Roodenburg JLN, Dol J, De Visscher JGAM. Performance of 18F-FDG PET/contrast-enhanced CT in the staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40(11):1263-70. DOI: 10.1016/j.ijom.2011.06.023
16. De Bondt RB, Nelemans PJ, Bakers F, Casselman JW, Peutz-Kootstra C, Kremer B, et al. Morphological MRI criteria improve the detection of lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma: multivariate logistic regression analysis of MRI features of cervical lymph nodes. *Eur Radiol* 2009;19(3):626. DOI: 10.1007/s00330-008-1187-3
17. Kim SJ, Pak K, Kim K. Diagnostic accuracy of F-18 FDG PET or PET/CT for detection of lymph node metastasis in clinically node negative head and neck cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol* 2019;40(2):297-305. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.10.013
18. Xu GZ, Guan DJ, He ZY. (18)FDG-PET/CT for detecting distant metastases and second primary cancers in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. *Oral Oncol* 2011;47(7):560-5.
19. Wiggins RH, Hoffman JM, Fine GC, Covington MF, Salem AE, Koppula BR, et al. PET-CT in Clinical Adult Oncology-V. *Head and Neck and Neuro Oncology. Cancers (Basel)* 2022;14(11). DOI: 10.3390/cancers14112726
20. Jain S, Takalkar AM, Hall LT. Molecular Imaging of Head and Neck Cancers. *Mol Imaging Ther* 2023;15-36. DOI: 10.36255/molecular-imaging-of-head-and-neck-cancers
21. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2009;19(3):731-44. DOI: 10.1007/s00330-008-1194-4
22. Delouya G, Igjdbashian L, Houle A, Bélair M, Boucher L, Cohade C, et al. 18F-FDG-PET imaging in radiotherapy tumor volume delineation in treatment of head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2011;101(3):362-8. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.07.025
23. Zschaek S, Löck S, Hofheinz F, Zips D, Saksø Mortensen L, Zöphel K, et al. Individual patient data meta-analysis of FMISO and FAZA hypoxia PET scans from head and neck cancer patients undergoing definitive radio-chemotherapy. *Radiother Oncol* 2020;149:189-96. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.05.022
24. Helsen N, Van den Wyngaert T, Carp L, Stroobants S. FDG-PET/CT for treatment response assessment in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of diagnostic performance. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(6):1063-71. DOI: 10.1007/s00259-018-3978-3
25. Morelli I, Desideri I, Romei A, Scoccimarro E, Caini S, Salvestrini V, et al. Impact of radiation dose on patient-reported acute taste alteration in a prospective observational study cohort in head and neck squamous cell cancer (HNSCC). *Radiol Med* 2023;128(12):1571-9. DOI: 10.1007/s11547-023-01707-5
26. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl.1)(Suppl.1):122S-50S. DOI: 10.2967/jnumed.108.057307
27. Marcus C, Ciarallo A, Tahari AK, Mena E, Koch W, Wahl RL, et al. Head and neck PET/CT: therapy response interpretation criteria (Hopkins Criteria)-interreader reliability, accuracy, and survival outcomes. *J Nucl Med* 2014;55(9):1411-6. DOI: 10.2967/jnumed.113.136796
28. Kim SA, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Lee SH, Choi SH, et al. 18F-FDG PET/CT surveillance for the detection of recurrence in patients with head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2017;72:62-70. DOI: 10.1016/j.jejca.2016.11.009
29. Garavello W, Ciardo A, Spreafico R, Gaini RM. Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol-Head Neck Surg* 2006;132(7):762-6. DOI: 10.1001/archotol.132.7.762
30. Rijo-Cedeño J, Mucientes J, Álvarez O, Royuela A, Seijas Marcos S, Romero J, et al. Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis as prognostic factors in head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2020;42(12):3744-54. DOI: 10.1002/hed.26461