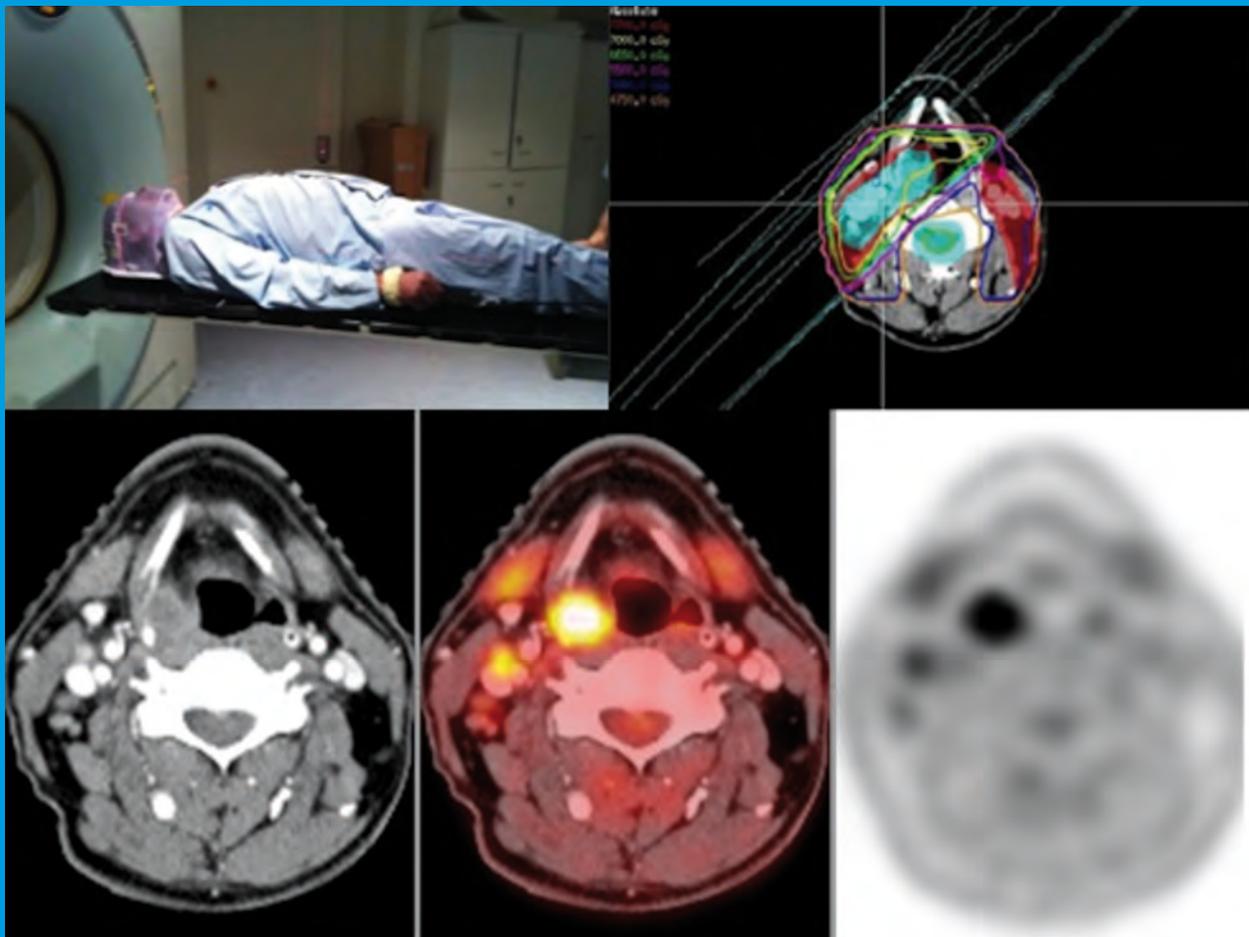


## PET-TAC EN TUMORES DE CABEZA Y CUELLO



**JUAN ANTONIO PASAMONTES PINGARRÓN**  
Doctor en Medicina y Cirugía  
Especialista en Otorrinolaringología  
Hospital Universitario del Sureste  
Arganda del Rey (Madrid)

**MARÍA NIEVES CABRERA MARTÍN**  
Doctora en Medicina y Cirugía  
Especialista en Medicina Nuclear  
Hospital Universitario Clínico San Carlos  
Madrid

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
1. ESTADIFICACIÓN PRE-TRATAMIENTO	7
2. TUMOR DE ORIGEN DESCONOCIDO	17
3. MONITORIZACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO	19
4. SEGUIMIENTO Y DETECCIÓN DE RECIDIVAS	26
RESUMEN	27
BIBLIOGRAFÍA	28

## PRÓLOGO

La PET-TAC con 18F-FDG permite la integración de la información de índole funcional, metabólica o bioquímica gracias a la PET, además de una mayor precisión en la localización de las lesiones por la asociación de la TAC, cuya aportación es de carácter morfológico, estructural o anatómico. Esto ha significado un gran avance en el diagnóstico y seguimiento de los tumores de cabeza y cuello.

Durante la celebración del VII Congreso de la Asociación Madrileña de ORL, en el Hospital Infanta Sofía en San Sebastián de los Reyes, nos interesó de forma especial, la conferencia: “Aspectos clínicos de la PET-TAC”, impartida por los Dres. Juan Antonio Pasamontes (H.U. del Sureste), y María Nieves Cabrera (H.U. Clínico San Carlos).

Nos pareció un tema lo suficientemente importante y de actualidad, como para que iniciase la serie de monografías de la AMORL. Con la idea de exponer las principales indicaciones de la PET-TAC, en la evaluación de los tumores de cabeza y cuello, de acuerdo a la experiencia de los autores, fundamentada y cotejada con la última bibliografía disponible.

Con este fin, la Junta Directiva se puso en contacto con los dos autores. Ambos mostraron gran interés en colaborar en el desarrollo de este proyecto.

Ambos doctores son grandes conocedores en la materia, como así queda demostrado en sus tesis doctorales, publicaciones, investigaciones y líneas de trabajo, las cuales desarrollan en sus hospitales.

Durante estos meses ambos han trabajado con gran entusiasmo para que nos llegue esta monografía, la cual esperamos sea de vuestro interés.

Editores

Guillermo Plaza  
Presidente de la AMORL

Carlos Domingo  
Secretario Gral. de la AMORL



## INTRODUCCIÓN

Desde que en 1998 fuera realizada la primera exploración PET-TAC por Townsend, y en marzo de 2001 comenzaran a comercializarse las primeras cámaras, esta técnica multimodalidad se ha extendido rápidamente<sup>1</sup>. Su éxito se ha debido principalmente a que la integración de estas dos modalidades aporta información de índole funcional, metabólica o bioquímica gracias a la PET, y a una mayor precisión en la localización de las lesiones por la asociación de la TAC, cuya aportación es de carácter morfológico, estructural o anatómico<sup>2</sup>. Esto **ha permitido una reducción significativa de los hallazgos dudosos o indeterminados de la PET y de la TAC**. Además, el uso de la TAC para la corrección de atenuación de las imágenes PET, **ha acortado la duración de la exploración, ha mejorado la calidad de la imagen y ha ampliado sus indicaciones**<sup>3</sup>.

Esta monografía pretende exponer, a la luz de la bibliografía disponible y de nuestra propia experiencia, las principales indicaciones de la PET-TAC con <sup>18</sup>F-FDG en la evaluación de los tumores de cabeza y cuello.

### BASES TEÓRICAS DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

La tomografía por emisión de positrones (PET), se basa en la utilización de radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones, que hacen posible la visualización *in vivo* de diversos procesos fisiológicos o fisiopatológicos.

Los isótopos emisores de positrones son básicamente cuatro: <sup>15</sup>O, <sup>13</sup>N, <sup>11</sup>C y <sup>18</sup>F, pero el corto periodo de semidesintegración de los tres primeros, de 2, 10 y 20 minutos respectivamente, hace que el más empleado sea el <sup>18</sup>F, cuyo periodo de semidesintegración de 110 minutos, permite que sea transportado a instalaciones lejanas al ciclotrón, que es el lugar donde se produce<sup>3</sup>.

Los tomógrafos PET registran la radiación electromagnética que procede de la aniquilación de los positrones con los electrones de la materia, que ocurre en el interior del paciente. Los principios de conservación del momento y la energía determinan la dirección y la energía de los fotones de aniquilación, que se dirigirán en la misma dirección pero sentido opuesto, con una energía de 511 KeV<sup>4</sup>.

En 1977, *Sokoloff et al*<sup>5</sup> utilizaron por primera vez la deoxiglucosa, marcada con <sup>14</sup>C, como análogo de la glucosa para el estudio del metabolismo cerebral en animales mediante autorradiografía<sup>5</sup>. Este trabajo abrió el camino para su uso en humanos *in vivo* por *Reivich et al*<sup>6</sup> en 1979<sup>6</sup>. El trazador PET más utilizado en oncología es un análogo de la glucosa, en el cual se ha sustituido el grupo hidroxilo del carbono 2 por un átomo de <sup>18</sup>F, llamado **2-(<sup>18</sup>F)-deoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-FDG)**.

Tras ser introducido en el organismo por vía intravenosa, es transportado al interior de las cé-

lulas por difusión facilitada. El paso a través de la membrana celular se produce por difusión pasiva y se favorece por proteínas transportadoras, cuya acción se incrementa por efecto de la insulina y la hipoxia. En el interior de la célula, se fosforila a  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-fosfato por la acción de la hexoquinasa y la glucoquinasa, y se transforma en FDG-6-fosfato<sup>7</sup>. La enzima glucoquinasa, que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa, se encuentra en una baja concentración en la mayor parte de los tejidos, especialmente en los neoplásicos, por lo que el radiofármaco queda atrapado en las células<sup>3</sup> (**figura 1**).

La FDG-6-fosfato ya no continúa las vías metabólicas de la glucosa, y no es susceptible de metabolizarse a través de la vía glucolítica ni de participar en la glucogenogénesis y queda atrapada en el interior de las células durante un tiempo cuya duración varía en relación inversa con la concentración de glucoquinasa<sup>7</sup>.

**La utilización de la  $^{18}\text{F}$ -FDG en oncología, se basa en que las células tumorales presentan**

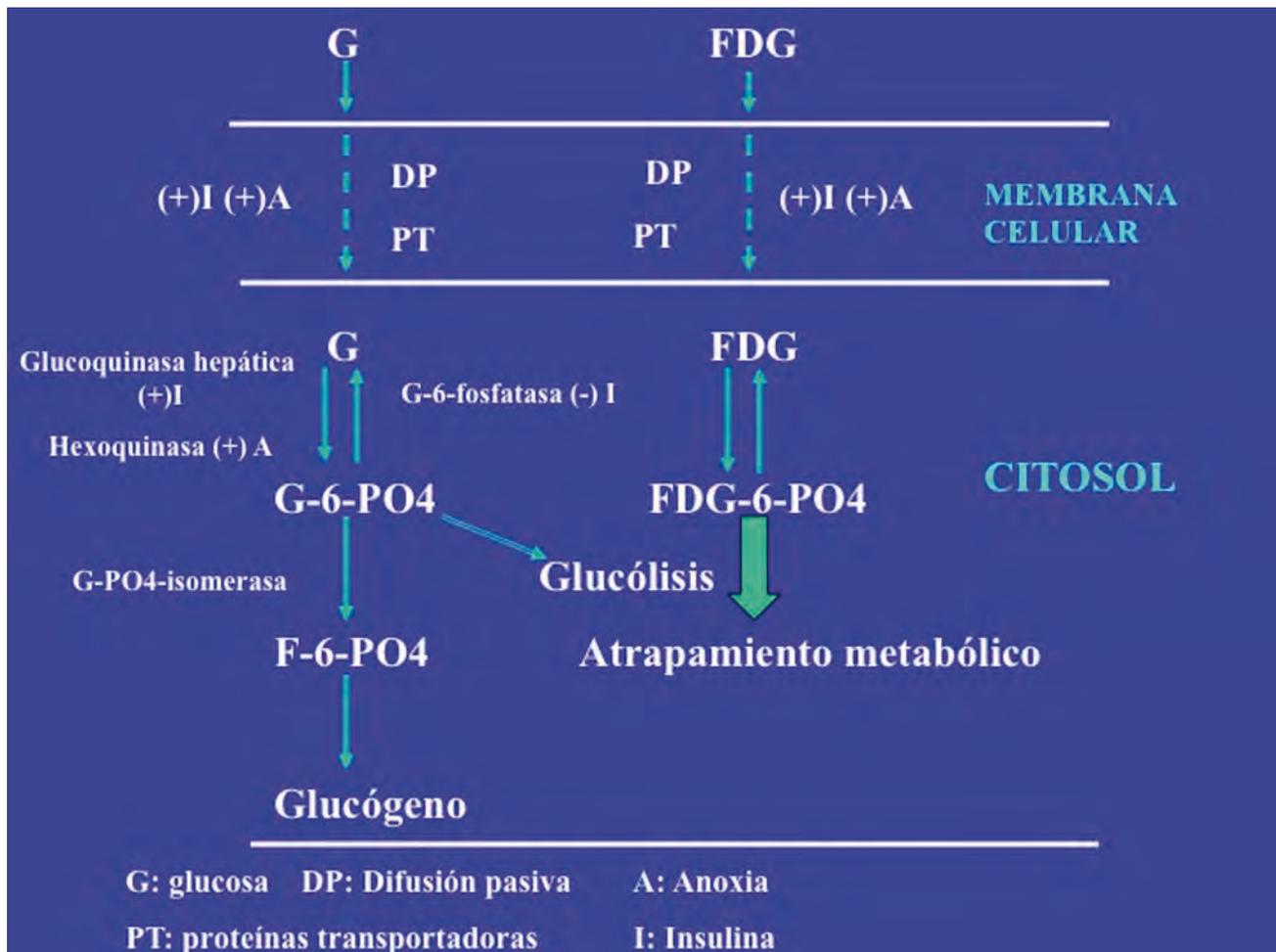
**un incremento de la glucólisis**, debido a tres factores, que son los siguientes:

- a)** mayor número de transportadores de membrana para glucosa (GLUT-1 a GLUT-9),
- b)** aumento de la actividad de enzimas de la vía glucolítica (hexoquinasa, fosfofructoquinasa y piruvato deshidrogenasa),
- c)** la degradación de la glucosa en las células tumorales se produce a través de una vía anaeróbica, en la que el rendimiento energético es de dos moléculas de ATP por molécula de glucosa; la célula tumoral en crecimiento compensa el menor rendimiento energético del proceso anaeróbico incrementando la velocidad, de tal forma que el consumo de glucosa es muy elevado.

Estos tres factores explican la diferencia en la captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG entre las células tumorales y las células sanas que permite el uso de este radiofármaco como indicador indirecto de proliferación celular.

En el momento de realizar la exploración de PET-TAC, normalmente 45-60 minutos tras

**Figura 1.** Esquema de incorporación de la FDG y atrapamiento metabólico.



la inyección de  $^{18}\text{F}$ -FDG, la mayor parte de la radiación detectada la emiten los tejidos con bajas concentraciones de glucosa-6-fosfatasa (tejido cerebral, miocardio y tejido tumoral). Sin embargo, la  $^{18}\text{F}$ -FDG no es una molécula cáncer-específica y se han descrito resultados falsos positivos (FP) en enfermedades benignas por acúmulo en macrófagos y en tejido de granulación.

Las enfermedades infecciosas producidas por micobacterias, hongos o bacterias, las enfermedades granulomatosas, los abscesos y hematomas intracerebrales, neumonitis post-radiación, cambios post-quirúrgicos y post-radioterapia, entre otros, pueden mostrar un elevado grado de captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG. También existe dificultad para detectar enfermedad maligna cuando los elevados niveles de glucosa endógena compiten con la  $^{18}\text{F}$ -FDG en los pacientes diabéticos, y en lesiones de tamaño inferior al límite de resolución de los sistemas detectores. Así mismo, influyen las características propias de la lesión (las mucinosas, necróticas, quísticas u óseas osteoblásticas muestran baja afinidad por la  $^{18}\text{F}$ -FDG), las características celulares del tumor (los carcinomas broncoalveolares, tumores carcinoides o linfomas de bajo grado suelen presentar baja actividad glucolítica), y la localización de las lesiones (las próximas a zonas de captación fisiológica, como miocardio, vejiga, riñones o grasa parda, son de más difícil valoración)<sup>3</sup>.

Se debe conocer bien la historia clínica del paciente, procesos inflamatorios infecciosos intercurrentes, fecha de últimos tratamientos (RT,

QT, cirugía), traumatismos recientes y valorar la morfología e intensidad de las captaciones en el contexto clínico.

Para tratar de diferenciar las lesiones inflamatorias de tumorales, se han empleado algunos criterios de interpretación como son la **morfología de la captación**, y el **valor de captación SUV** (*Standardized Uptake Value*) propuesto por Haberkorn (figura 2).

Se trata de un **índice que refleja la actividad encontrada en una lesión**, que se expresa en función de la dosis inyectada y del peso del paciente. **Los valores de SUV** más aceptados para la diferenciación de lesiones benignas y malignas **son de 2,5-3,0 para tejidos blandos y de 2,0-2,5 para sistema óseo**. Este valor se encuentra influenciado por varios factores técnicos y biológicos, entre los que hay que destacar los niveles de glucemia en el momento de la inyección, el tiempo transcurrido desde la inyección hasta la adquisición de imágenes y la administración de contraste intravenoso, que incrementa los valores de SUV.

La distribución del radiofármaco en el organismo no es homogénea, apreciándose una mayor captación en el tejido muscular que en el tejido graso. Por este motivo, se han propuesto normalizaciones aplicables sobre todo a niños y a personas de extrema delgadez u obesidad, dando la relación a la masa del cuerpo, sin grasa (*Lean Body Mass*, LBM), unos resultados más convincentes<sup>8</sup>. Por último, el tamaño y la ubi-

Figura 2. Fórmula para el cálculo del SUV.

$$\text{SUV} = \frac{{}^{18}\text{F-FDG (Bq/ml)} \times 1000}{{}^{18}\text{F-FDG (Bq)} \times \text{peso (Kg)}}$$

cación de la región de interés (ROI) sobre la lesión, determinan cambios en el valor de SUV. Dentro de una ROI se pueden calcular el SUV máximo (SUV<sub>max</sub>) y el SUV medio (SUV<sub>med</sub>); se recomienda utilizar el valor máximo porque tiene mayor reproducibilidad y no depende tanto del tamaño de la ROI. La interpretación de los estudios debe realizarse de forma visual, y la obtención de algún índice semicuantitativo complementa la información diagnóstica y facilita la comparación con estudios PET-TAC posteriores<sup>9</sup>.

Existen otros radiofármacos que se encuentran en etapas preclínicas o pendientes de validación clínica definitiva, dirigidos a diferentes dianas y que traducen aspectos tales como:

- Proliferación tumoral: 3'-Deoxy-3'-<sup>18</sup>F-fluor-fluorodeoxitimidina (<sup>18</sup>F-FLT) y O-2-fluor-<sup>18</sup>F-fluor-etil-L-tirosina (<sup>18</sup>F-FET).
- Vía metabólica de los aminoácidos: <sup>11</sup>C-Colina.
- Hipoxia tisular: <sup>18</sup>F-Fluormisonidazol (<sup>18</sup>F-FMISO), <sup>18</sup>F-Fluorazomicina Arabinósido (<sup>18</sup>F-FAZA) y <sup>60</sup>Cu-Cu(II)-diacetil-bis(N(4)-metiltiosemicarbazona (<sup>60</sup>Cu-ATSM).
- Expresión de los receptores  $\alpha\beta 3$  relacionados con la angiogénesis y metástasis tumoral: <sup>18</sup>F-fluor-Galacto-RGD.

También se están investigando anticuerpos monoclonales del tipo <sup>64</sup>Cu-DOTACetuximab, pero está aún por determinar la utilidad de estos radiofármacos y sus ventajas respecto a la <sup>18</sup>F-FDG<sup>10</sup>.

## INDICACIONES DE LA PET-TAC EN TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Los tumores de cabeza y cuello suponen en torno a un 5% del total de los cánceres diagnosticados. España presenta una elevada incidencia de cánceres de vías aerodigestivas superiores (CVADS). La cabeza y el cuello forman una región anatómica compleja, los tumores pueden asentar en múltiples localizaciones y, por tanto, presentar una clínica muy heterogénea. Todo

esto implica una serie de dificultades en el proceso diagnóstico, lo que va a repercutir negativamente en el pronóstico de los pacientes.

El diagnóstico de estas neoplasias se basa fundamentalmente en:

- La valoración de la sintomatología.
- La exploración física, ya que la mayoría de estos tumores asientan en las mucosas.
- Pruebas de imagen complementarias
- La confirmación histológica o citológica, que es el diagnóstico de certeza de estos tumores.

Aunque tradicionalmente las técnicas de imagen morfológicas como la TAC, la RM y la ecografía han resultado de gran utilidad a los clínicos para el manejo de la enfermedad oncológica, éstos han encontrado recientemente en la PET una información metabólica y funcional adicional. Considerando estas diferencias, **la PET resulta de mayor utilidad para la distinguir tumores malignos de procesos benignos, para determinar el grado de malignidad de las lesiones, para monitorizar la respuesta al tratamiento y planificar los volúmenes de radioterapia.**

En el momento actual las indicaciones de PET-TAC aprobadas en la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud son las que aparecen en la ficha técnica de la <sup>18</sup>F-FDG, las cuales son 23 indicaciones en 12 tumores, tal y como expresa el Real Decreto 1030/2006 de 15 de Septiembre<sup>11</sup>, un Real Decreto posterior (1015/2009), permite ampliar las indicaciones de esta técnica en situaciones especiales<sup>12</sup>.

Recientemente se ha publicado una Guía de MUFACE, sobre el protocolo de prescripción del PET-TAC, que amplía las indicaciones de un modo significativo<sup>13</sup>. Las indicaciones de la PET-TAC en tumores de cabeza y cuello son las siguientes (**tabla 1**):

# 1. ESTADIFICACIÓN PRE-TRATAMIENTO.

Los tumores de células escamosas de cabeza y cuello se originan en la mucosa y pueden crecer infiltrando los planos profundos del cuello por contigüidad o propagarse tanto por vía linfática, fundamentalmente, o hematológica, tanto a ganglios linfáticos regionales como a órganos a distancia.

La estadificación pre-tratamiento viene dada por la clasificación TNM desarrollada por la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) en colaboración con la UICC (*Union Internacional Contra Cancer*).

## 1.1. Estadificación “T”

La determinación del tamaño y extensión local es fundamental para la elección de un tratamiento adecuado, ya sea quirúrgico o de organopreservación no quirúrgica, ya que el pronóstico va a depender, entre otros factores,

del correcto abordaje terapéutico.

Para la valoración local (T) del tumor primitivo, nos valemos de:

a) La **exploración física ORL**.

b) **Técnicas de diagnóstico por imagen:** Las más empleadas tradicionalmente han sido la TAC, la RM y la ecografía.

Una óptima estadificación T debe intentar alcanzar los siguientes objetivos:

- Determinar el punto de partida del tumor.
- Extensión en superficie.
- Extensión en profundidad (músculo, hueso, órbita...).
- Infiltración de estructuras vecinas.
- Movilidad (laríngea, lingual, velo, ocular).
- Grado de afectación del órgano.

Sin embargo, la **TAC y RM presentan sus limitaciones**, debido a que en algunos casos

Tabla 1. Indicaciones de la PET-TAC en tumores de cabeza y cuello.

INDICACIONES DE LA PET-TAC EN TUMORES DE CABEZA Y CUELLO
<b>1. ESTADIFICACIÓN PRE-TRATAMIENTO</b> <b>1.1. Estadificación T:</b> Localización del tumor primario, así como determinación del tamaño y extensión <b>1.2. Estadificación N:</b> Determinación de metástasis ganglionares <b>1.3. Estadificación M:</b> Determinación de afectación metastásica a distancia <b>1.4. Detección de segundos tumores primarios</b> <b>1.5. Planificación de tratamiento radioterápico</b>
<b>2. TUMOR DE ORIGEN DESCONOCIDO (TOD):</b> Búsqueda del tumor primario
<b>3. MONITORIZACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO</b>
<b>4. DETECCIÓN DE RECIDIVAS</b>

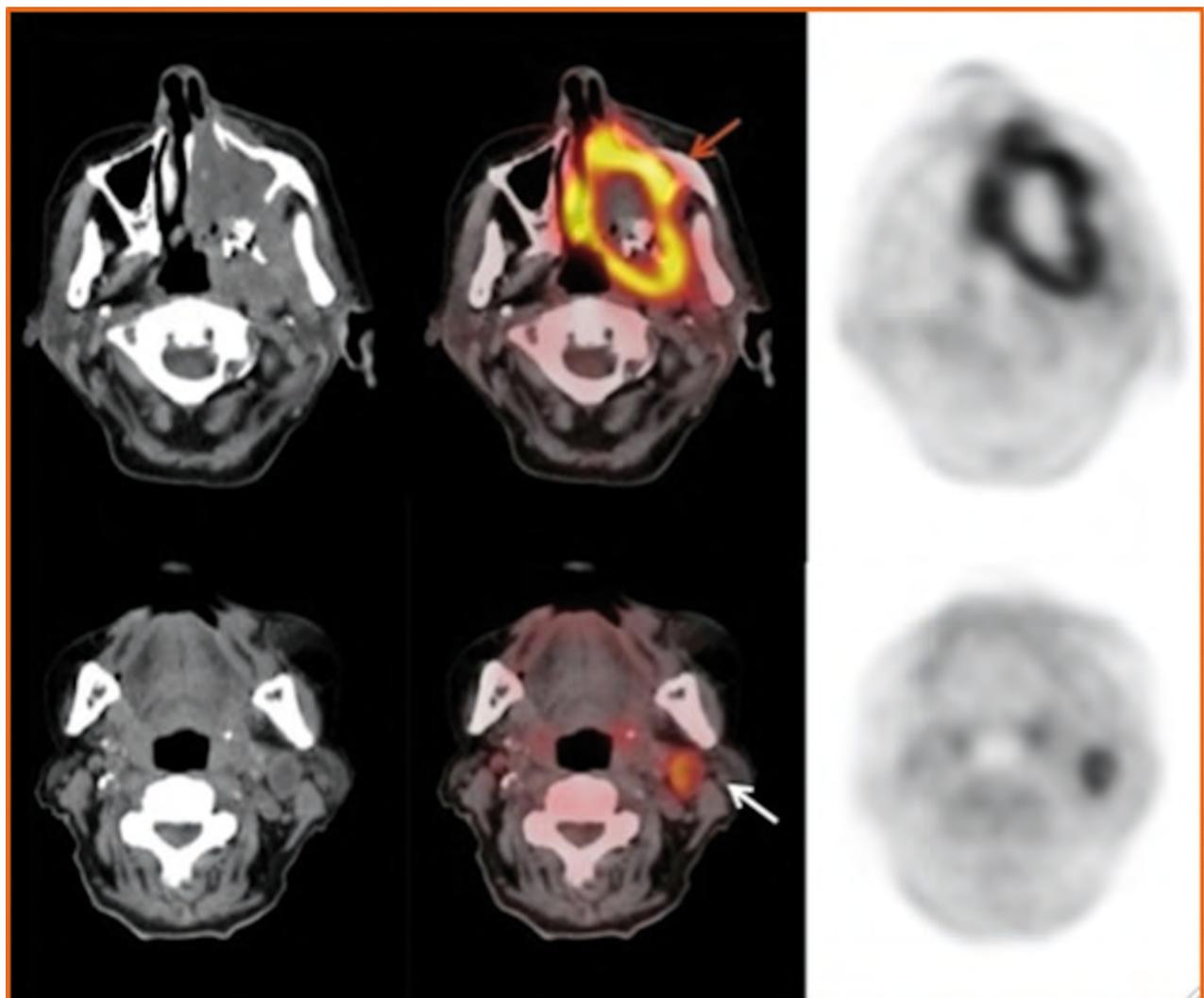
se produce una **infraestimación por el escaso contraste radiológico existente entre el tumor y tejidos circundantes**, y hace que no se detecten tumores cuando éstos son de pequeño tamaño o no distorsionan planos profundos ni invaden estructuras contiguas<sup>14</sup>. Por el contrario, en ocasiones también se produce una **sobreestimación de las lesiones debido al realce del tejido inflamatorio circundante, difícil de distinguir del propio tumor**.

La sensibilidad (S) de la PET en la detección del tumor primario es similar a la aportada por el resto de las técnicas diagnósticas (TAC y RM), con excepción de los tumores de cavidad oral, en los que ha demostrado una clara supe-

rioridad, alcanzando una S del 98%<sup>15,16</sup>.

Sin embargo, las lesiones submucosas pueden ser difíciles de diferenciar de los tejidos adyacentes; por este motivo, **la posibilidad de los equipos PET-TAC más recientes de adquirir estudios TAC de alta calidad con la administración de contraste intravenoso al tiempo de la adquisición de la PET, tiene la enorme ventaja de unificar en una única exploración la información anatómica y la metabólica**; esto, además de ofrecer una **información valiosa para planificar el tratamiento**, especialmente en los tumores con invasión vascular, aporta una estadificación más precisa, una interpretación integrada y optimizada, además de la re-

**Figura 3.** Mujer de 80 años que ingresó por síndrome constitucional y fiebre. TAC cerebral, ecografía abdominal y gastroscopia normales. En Rx de senos ocupación del seno maxilar izquierdo. Se pautó tratamiento antibiótico sin mejoría. Ante la sospecha de patología neoplásica se solicitó PET-TAC, en el que se apreció extensa lesión en seno maxilar izquierdo (flecha naranja) con extensión a fosa nasal, espacios parafaríngeo y masticador izquierdos, y pared medial de la órbita izquierda y una adenopatía cervical ipsilateral con centro necrótico (flecha blanca), que mostraban captación patológica de FDG. La biopsia de la adenopatía cervical confirmó que correspondía a metástasis de carcinoma epidermoide.



Criterios radiológicos TAC/RM	
Tamaño	> 10 mm en cualquier área (I-VII). Shah et al <sup>20</sup>
	> 15 mm en cualquier área (I-VII). Mancuso et al <sup>21</sup>
	>15 mm submandibulares. Som et al <sup>22</sup> > 10 mm cervicales
Necrosis central	Hipodensidad central + heterogeneidad
Morfología redondeada	Pérdida de morfología ovalada
Criterios ecográficos	
Tamaño	Diámetro menor > 7 mm
	Relación diámetro mayor/menor < 2
Ausencia de hilio ecogénico	
Ausencia de flujo sanguíneo hiliar normal y/o presencia de flujo sanguíneo periférico en Doppler color	
Criterios PET-TAC	
Captación focal de <sup>18</sup> F-FDG mayor que la actividad de fondo y que corresponde a estructuras nodulares en TAC, independientemente del tamaño ganglionar	
SUVmax no inferior a 2,5	

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de afectación metastásica ganglionar en TAC/RM, ecografía y PETTAC<sup>23</sup>. El criterio más importante por TAC/RM sigue siendo el tamaño de los ganglios, aunque no hay un consenso entre los diferentes autores sobre el tamaño concreto a considerar como patológico.

percusión que tiene sobre los costes, demoras, comodidad y menores dosis de radiación para el paciente<sup>10,17</sup>.

Por otra parte, la PET-TAC es capaz de detectar el tumor primario en situaciones en las que existe una alta sospecha de malignidad, incluso tras biopsias negativas y, en algunos casos, demuestra enfermedad más extensa que la apreciada mediante exploración clínica u otros métodos diagnósticos de imagen<sup>17</sup> (**figura 3**).

## 1.2 Estadificación “N”

La presencia de adenopatías cervicales metastásicas es el factor pronóstico más importante de los CVADS. La presencia de adenopatías, su número, tamaño, localización y presencia de crecimiento extranodal, reducen de forma considerable el control locorregional y la supervivencia de estos pacientes, hasta en un (50%)<sup>18</sup>. Lo que realmente nos interesa saber cuando exploramos un cuello, bien por palpación o por métodos de imagen, es

**saber si el cuello N0 clínico (cN0) es realmente un cuello sano (pN0), y por tanto no debería tratarse, o bien si el cuello N+ clínico (cN+) es un cuello realmente enfermo (pN+), y por tanto debería tratarse.**

Los pacientes que más se beneficiarían de una correcta estadificación “N” pretratamiento, serían aquellos con estadios N0, puesto que se podría evitar la realización de un vaciamiento ganglionar cervical, disminuyendo la morbilidad. El problema de los N0 es que no existe ningún método diagnóstico de certeza. Empezando por la **palpación**, que es la exploración más básica, ésta presenta una baja S (51,7%)<sup>19</sup> y por tanto una **elevada tasa de falsos negativos (FN)**, que se ve agravada en distintas situaciones tales como cuellos gruesos y cortos, pacientes irradiados u operados y en la valoración de adenopatías en espacios cervicales profundos. Para intentar mejorar la fiabilidad en la detección de enfermedad ganglionar cervical, empleamos las diferentes técnicas de imagen convencionales (TAC, RM y PAAF guiada por ECO).

La tasa de error de las mismas es todavía elevada, entre otros motivos, porque los criterios diagnósticos empleados son de nuevo puramente morfológicos, sin considerar el metabolismo tumoral.

Los principales criterios anatómicos y metabólicos en la evaluación de afectación metastásica ganglionar cervical aparecen representados en la **tabla 2**.

Según un meta-análisis publicado en el año 2007, empleando la anatomía patológica como *gold standard*, los métodos diagnósticos convencionales (MDC) (TAC, RM, ecografía y la PAAF guiada por ecografía), son más fiables en la estadificación ganglionar que la exploración física<sup>24</sup>; sin embargo, requieren una alteración en el tamaño o arquitectura de los ganglios para la detección de enfermedad. Esta condición no es necesaria para apreciar positividad mediante PET (**figura 4**), y en una revisión publicada por Schöder y Yeung, **la PET-FDG obtuvo valores de S y especificidad (E) superiores respecto a los MDC (S: 87-90% vs 61-97%; E: 80-93% vs 21-100%)**<sup>25</sup>. **La PET es particularmente útil para diagnosticar ganglios metastásicos con morfología normal por MDC (< 1 cm), pero que presentan avidéz por la FDG, o aquellos situados en localizaciones de difícil evaluación, como el área supraclavicular**<sup>10</sup>.

Sin embargo, la limitación de la imagen metabólica radica en la posibilidad de hallazgos FN debidos a micrometástasis o ganglios necróticos<sup>23</sup> y en el solapamiento que existe en los niveles de captación de los ganglios malignos e inflamatorios, fundamentalmente los inferiores a 1,5 cm; *Murakami et al*<sup>26</sup> mediante el análisis de las curvas ROC, establecieron un valor **SU-Vmax de corte en función del tamaño de los ganglios**, que fue de **1,9 en los ganglios menores de 10 mm**, de **2,5 en los de 10-15 mm** y de **3,0 en los mayores de 15 mm**, con una **S del 79%** y una **E del 99%**<sup>26</sup>.

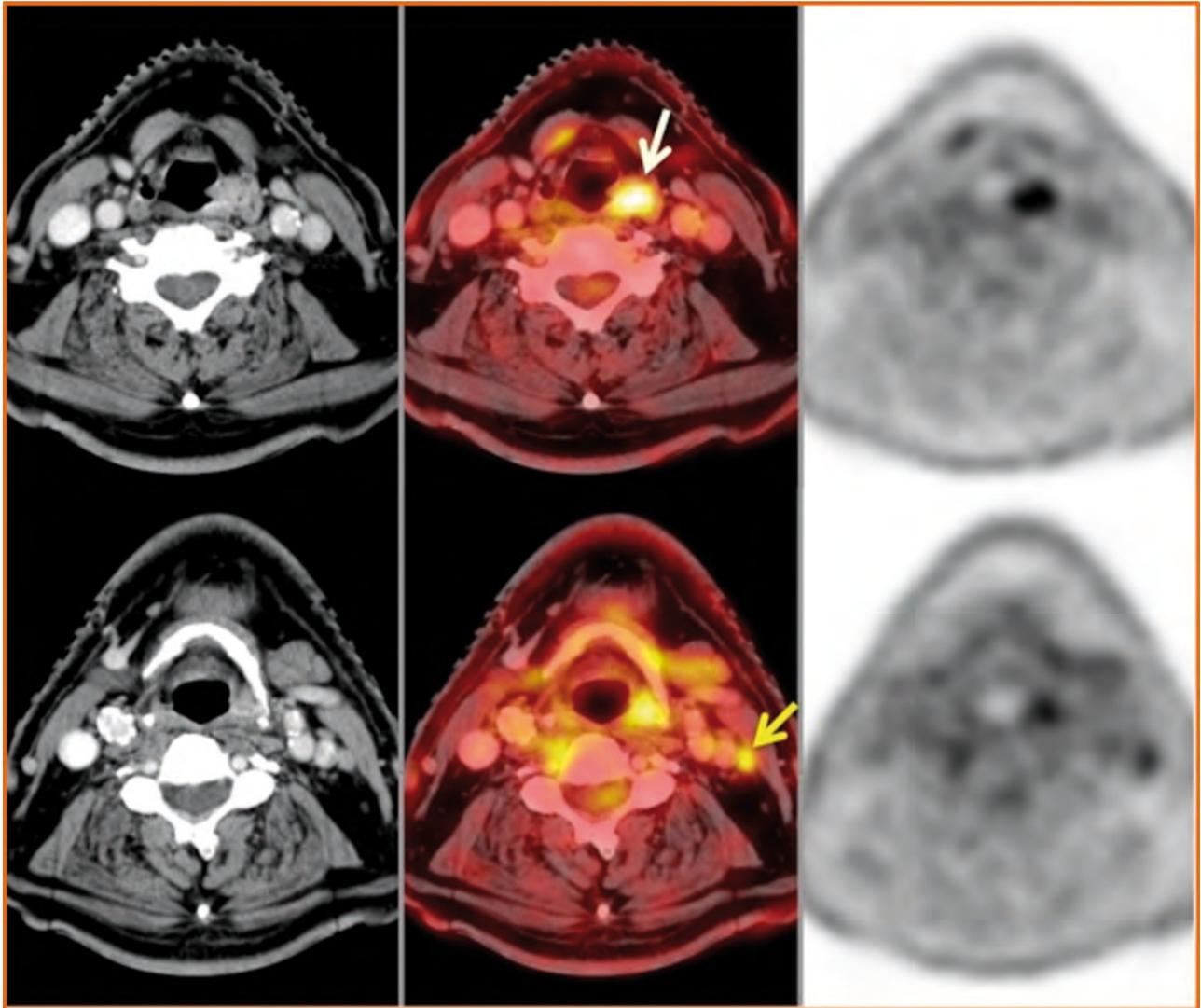
*Jeong et al*<sup>27</sup> compararon de forma prospectiva la PET y PET-TAC en 47 pacientes tomando como *gold standard* la anatomía patológica. La PET-TAC modificó la extensión del vaciamiento en un 10,6% de los pacientes y la fusión de la TAC a la PET incrementó la exactitud diagnóstica (ED) en un 15% respecto a PET sola<sup>27</sup>.

*Kyzas et al*<sup>28</sup> publicaron en 2008 un meta-análisis en el que incluyeron 32 estudios que incluían 1236 casos que determinaban la utilidad de la PET-TAC en la evaluación de metástasis ganglionares cervicales en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, mediante confirmación histológica; la S global fue del 79% (IC 95%, 72-85%) y E del 86% (IC 95% 83-89%); hay que destacar que la S de la PET-FDG fue sólo del 50% (IC 95%, 37-63%) en cuellos N0. Para comparar la PET con los MDC, se hizo un subanálisis de los estudios en los que se realizó PET-FDG además de MDC; en estos casos, la PET-FDG tuvo una S y E del 80% y 86% *versus* 75 y 79% para los MDC aislados<sup>28</sup>.

Por otra parte, el empleo de protocolos optimizados cervicales de mayor resolución, con menores tamaños de píxel y aumentando los tiempos de adquisición han demostrado mejorar la S en la detección de adenopatías inferiores a 15 mm, tal y como demostraron *Rodrigues et al*<sup>29</sup> al comparar distintos protocolos PET-TAC<sup>29</sup>.

Recientemente, *Prestwich et al*<sup>30</sup> publicaron un trabajo sobre el impacto de la PET-TAC en la estadificación de carcinomas epidermoides estadios III y IV previa a la quimiorradioterapia. En un 40% de los casos modificó la identificación de niveles de afectación ganglionar cervical metastásica<sup>30</sup>.

En conclusión, aunque la PET-TAC tiene una mayor ED para la evaluación de la afectación ganglionar (N) que los MDC aislados y aporta información metabólica adicional, no es lo suficientemente fiable para evitar el vaciamiento ganglionar en los casos negativos.



**Figura 4.** Varón de 78 años con carcinoma epidermoide de hipofaringe T2 N0 M0 por TAC, en el que la PET mostró captación intensa de FDG en la lesión en el seno piriforme izquierdo (flecha blanca) y en un ganglio cervical ipsilateral milimétrico (flecha amarilla), compatible con malignidad. La PAAF confirmó que correspondía a metástasis de carcinoma epidermoide.

**"La PET-TAC tiene una mayor eficacia diagnóstica para la evaluación de la afectación ganglionar (N) que los métodos diagnósticos convencionales aislados, aportando información metabólica adicional, pero no es lo suficientemente fiable para evitar el vaciamiento ganglionar en los casos negativos"**

### 1.3. Estadificación "M"

La presencia de metástasis a distancia (MD) supone una drástica reducción de la supervivencia, así como de las opciones terapéuticas. La incidencia de estas MD es aproximadamente del 10%, son más frecuentes en el primer año tras

el diagnóstico y su frecuencia va disminuyendo progresivamente hasta el tercer año donde la incidencia es inferior al 1%. El principal órgano diana de la MD de los CVADS es el pulmón (58%), seguido del hueso (22%) e hígado (9%)<sup>31</sup>. Los tumores primarios más implicados en la aparición de MD son la hipofaringe (14%), seguido del tumor primario de origen desconocido (TOD) (11,8%) y cavum entre otros. Los factores de riesgo relacionados con la aparición de metástasis son fundamentalmente:

- Estadificación TNM: La presencia de metástasis ganglionares cervicales (N+), así como los estadios tumorales avanzados (**estadios III-IV**).
- Deficitario control locorregional

Los procedimientos aconsejados en las *Guías de práctica clínica* de la Sociedad Europea de Cirugía de Cabeza y Cuello, Oncología Médica y Oncología Radioterápica (EHNS-ESMO-ESTRO)<sup>32,33</sup> para la estadificación de rutina son los siguientes:

- Examen físico
- Endoscopia de cabeza y cuello
- TAC cabeza y cuello
- RX de tórax
- Esofagoscopia y broncoscopia (III B)

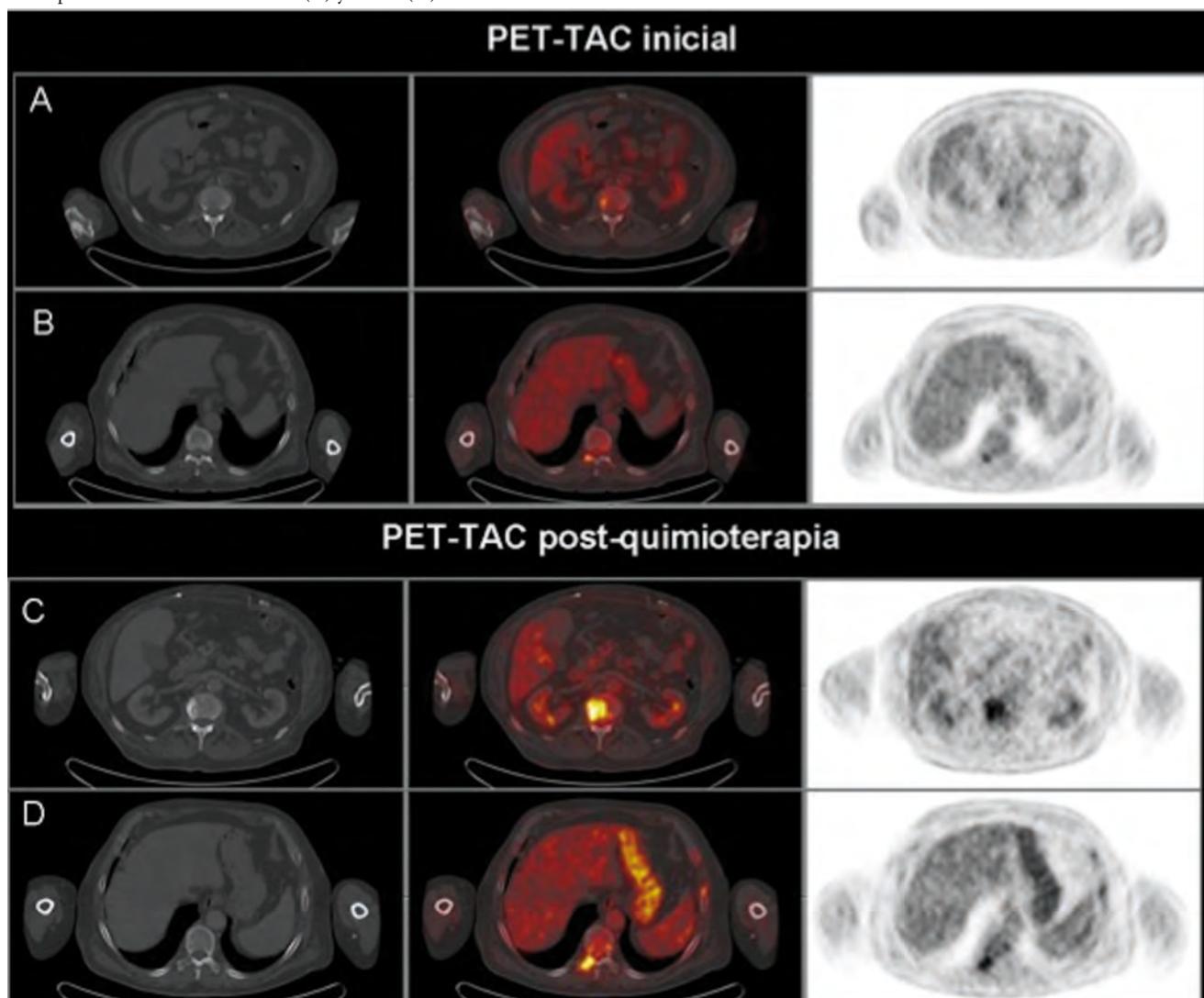
**TAC tórax puede incluirse para descartar metástasis a distancia o segundos tumores primarios de pulmón.**

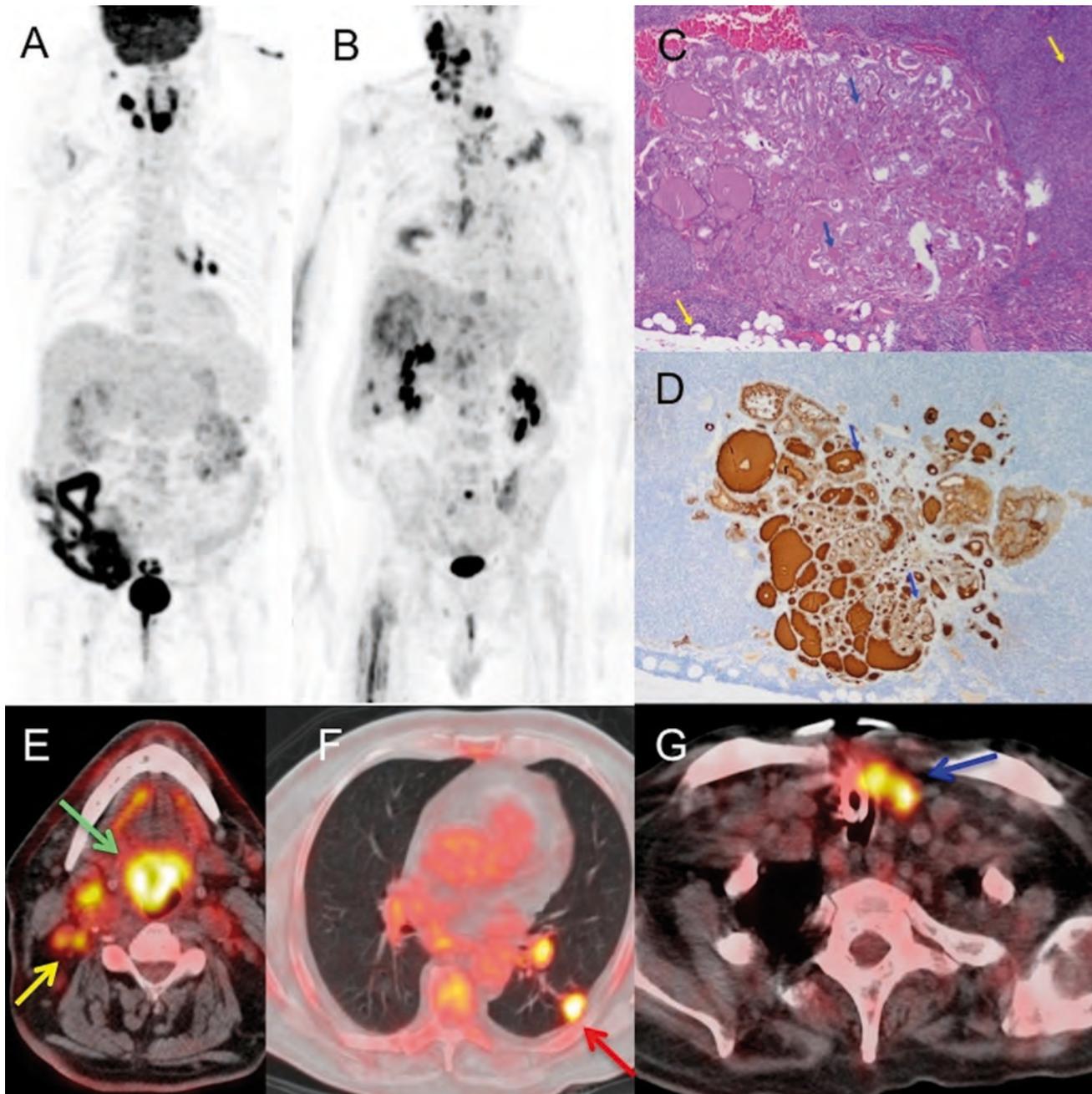
Dado que la localización más frecuente de las MD es el pulmón, las técnicas de imagen más

empleadas son la Rx de tórax y la TAC torácica. La Rx de tórax, que sigue siendo tradicionalmente muy empleada, detecta tan sólo el 23% de las lesiones evidenciadas en la TAC torácica. A su vez, la TAC de tórax, que es la técnica más empleada para descartar metástasis pulmonares, presenta una S (37%) y E (75%), por lo que bastantes MD y segundos primarios pulmonares se pierden en el diagnóstico.

Se han realizado varios estudios para determinar la S de la PET-TAC en la detección de MD. En un trabajo prospectivo publicado por *Brouwer et al*<sup>34</sup> en 2006, en el que se realizó estadificación inicial a pacientes con carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, la PET-TAC detectó metástasis adicionales en un 6% de los pacientes respecto a la TAC de tórax<sup>34</sup>. *Ng et al*<sup>35</sup>, que compararon la

**Figura 5.** Paciente varón de 68 años con carcinoma de seno piriforme derecho, tratado con microcirugía laríngea, QT y RT. En el primer estudio PET-TAC se observaron lesiones óseas sugerentes de malignidad en PET, localizadas en L1 (A) y en D11 (B) sin correlación en TAC. En el estudio post-quimioterapia, se apreció progresión ósea, con aparición de múltiples lesiones nuevas, y empeoramiento de las conocidas, que correspondían a lesiones esclerosas (C) y líticas (D) en TAC.





**Figura 6.** Varón de 66 años, con leucemia linfática crónica (LLC), que consultó por odinofagia y otalgia. Lesión ulcerada en valécula derecha y adenopatía cervical derecha. Biopsia: carcinoma epidermoide (CE). En PET-TAC (A), múltiples depósitos de FDG en valécula derecha y supraglotis y en múltiples adenopatías cervicales bilaterales (E), en nódulo pulmonar en LII y en adenopatías mediastínicas (F), axilares y abdomino-pélvicas. Laringuectomía supraglótica ampliada y vaciamiento cervical bilateral. Todos los ganglios estaban afectados por LLC (C, flecha amarilla), 16/61 en región cervical derecha y 1/64 en región cervical izquierda eran metástasis de CE y 1/64 en región cervical izquierda correspondió a metástasis de carcinoma de tiroides (C, flechas azules), con expresión de tiroglobulina mediante inmunohistoquímica (D). Toracotomía con segmentectomía típica y linfadenectomía mediastínica (5,7,9,10L y 11L); correspondió a adenocarcinoma con metástasis ganglionares. Tratamiento con carboplatino y paclitaxel. La siguiente PET-TAC (B), confirmó afectación masiva ganglionar, hepática y ósea y se apreciaron dos nódulos tiroideos en relación con tumor primario (G).

PET con TAC de cuerpo, alcanzaron valores de S del 76,9% para la PET y 50% para la TAC, mostrando impacto en el tratamiento en un 13,1% de los casos<sup>35</sup>.

Recientemente *Lonneaux et al*<sup>36</sup> publicaron un estudio prospectivo sobre su experiencia en el empleo de PET o PET-TAC en la estadificación

de 233 pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Todos los pacientes tenían TAC/RM cervical y TAC torácico, encontrando un 43% de discordancias en el TNM. En los 100 pacientes con estadificación TNM discordante, la PET mostró una ED superior (78% versus 22%,  $p < 0,001$ ), cambiando el manejo te-

rapéutico en 32 pacientes (13,7% de los casos). El cambio en la estadificación M se produjo en un 8,6% de los mismos; la localización más frecuente fue el pulmón, seguido del hueso (**figura 5**) y el hígado<sup>36</sup>.

En conclusión, consideramos que en presencia de enfermedad ganglionar y estadios avanzados (III y IV), la PET-TAC resulta de primera elección en la estadificación de los pacientes.

**"En presencia de enfermedad ganglionar y estadios avanzados (III y IV), la PET-TAC resulta de primera elección en la estadificación de los pacientes"**

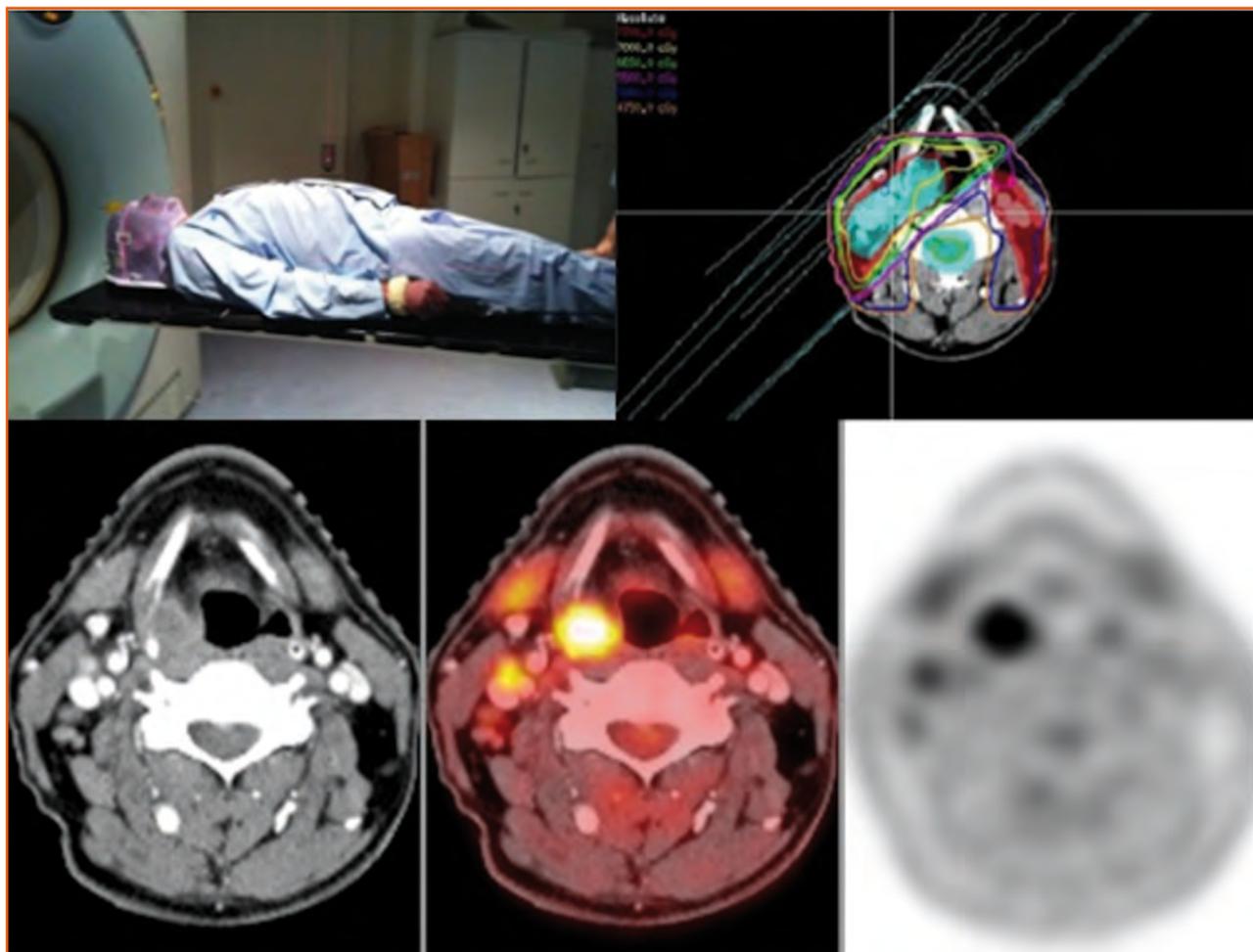
#### 1.4. Detección de segundos tumores primarios (STP).

Los pacientes con CVADS tienen un alto riesgo, entre el 7-11% de casos, de desarrollar

una segunda neoplasia. Las localizaciones tumorales que asocian mayor riesgo de segundos tumores son la laringe supraglótica (21%), seguido de la cavidad oral (16%)<sup>37</sup>, fundamentalmente en aquellos pacientes que siguen manteniendo hábitos tóxicos (tabaco y alcohol) y no presentando una relación directa con el estadio tumoral. Los lugares de asiento más comunes de estas segundas neoplasias son, en primer lugar el área de cabeza y cuello (47%), seguido en segundo lugar por el pulmón (32%) y por último esófago (11%).

La mayoría de estos tumores son metacrónicos, es decir, detectados más allá de los seis primeros meses desde la aparición del primer tumor. Menos de un 5% aparecen de forma sincrónica, dentro de los seis primeros meses. Los tumores simultáneos, dentro del primer mes desde el diagnóstico del primario, son aún mucho menos frecuentes (**figura 6**).

**Figura 7.** PET-TAC de planificación de radioterapia en paciente con carcinoma epidermoide de seno piriforme derecho localmente avanzado T3N2M0 (estadio IV-A).



Volumen tumoral grueso ( <b>GTV</b> )	Enfermedad visible macroscópicamente
Volumen tumoral clínico ( <b>CTV</b> )	<b>GTV</b> + regiones con posible enfermedad microscópica
Volumen tumoral de planificación ( <b>PTV</b> )	<b>CTV</b> + margen que lo rodea para contemplar variaciones en posicionamiento y movimientos como la respiración
Volumen de tratamiento ( <b>VT</b> )	Es el que recibe la dosis prescrita (generalmente incluye al <b>PTV</b> )
Volumen irradiado	Rodea al <b>VT</b> y recibe <b>más del 20%</b> de la dosis prescrita

**Tabla 3.** Definición de volúmenes de irradiación externa.

En los últimos años se ha incrementado la incidencia de MD y STP; esto obliga a realizar un seguimiento adecuado para la detección precoz y tratamiento eficaz de las mismas, investigando nuevos protocolos diagnósticos, donde debería estar la aplicación de la PET-TAC.

*Haerle et al*<sup>38</sup> analizaron el valor adicional de la PET en la detección de tumores primarios sincrónicos en la estadificación inicial de los tumores de cabeza y cuello. La prevalencia de tumores primarios fue superior con la PET (6,1%), comparada con la de la panendoscopia (4,5%), mostrando la PET-TAC una S claramente superior (100% *versus* 74%). Estos datos apoyan que tras una PET-TAC negativa, la endoscopia se puede reducir al área del tumor primario. En pacientes con estadios iniciales, es suficiente con la realización de una panendoscopia<sup>38</sup>.

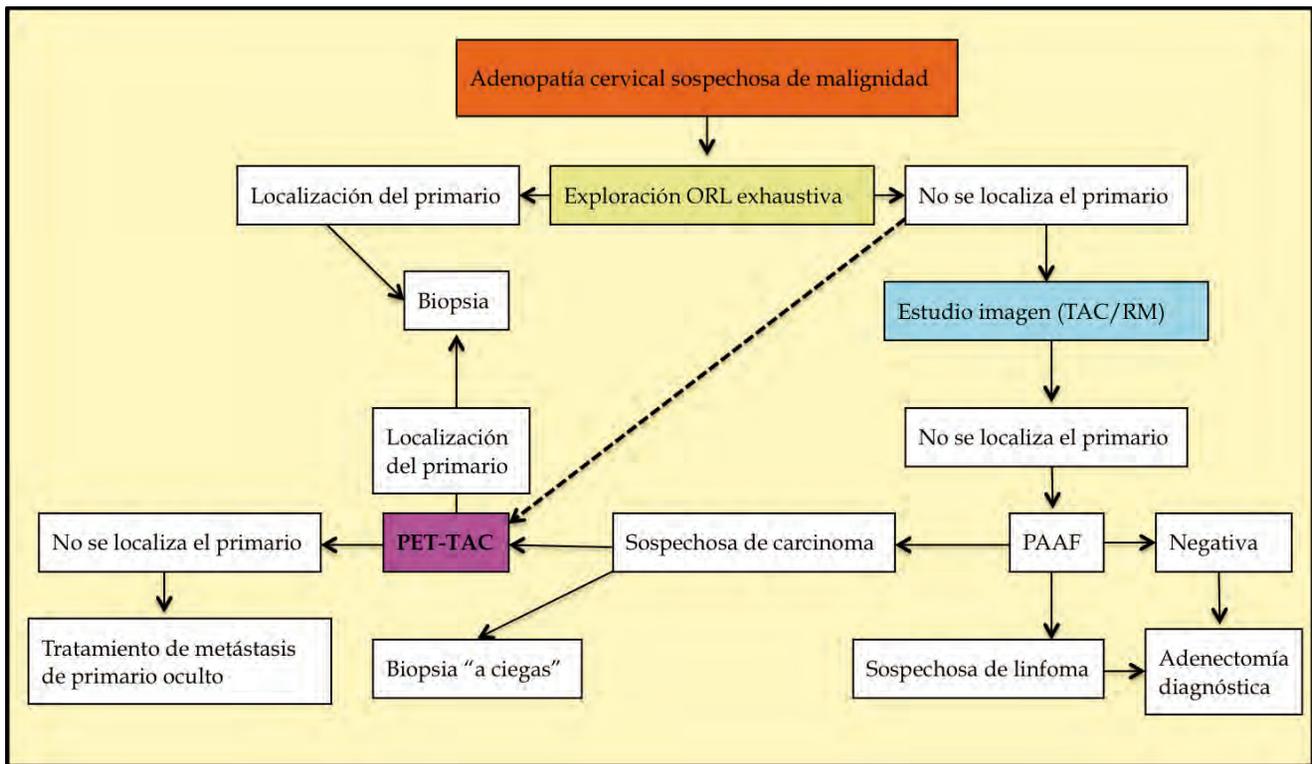
*Strobel et al*<sup>39</sup> estudiaron la prevalencia de tumores sincrónicos en una serie consecutiva de 589 pacientes a los que se realizó estudio de estadificación inicial de tumores avanzados de cabeza y cuello. La prevalencia de primarios sincrónicos fue del 9,5%, de los cuales la PET-TAC detectó un 84%; en un 80% de los pacientes se modificó la terapia por la detección de otros tumores primarios. Nueve tumores pasaron des-

apercibidos con PET-TAC; hubo 22 FP de la PET-TAC, debidos fundamentalmente a captaciones fisiológicas en cabeza y cuello y a pólipos intestinales benignos o premalignos<sup>39</sup>.

### 1.5. Planificación de radioterapia

Además, la PET-TAC es una herramienta de gran utilidad en la delimitación de los volúmenes de irradiación externa, que se describen en la **tabla 3**.

El GTV (*gross tumour volumen*) es el volumen que contiene tumor visible y macroscópico y puede variar según la técnica utilizada. La PET-TAC combina la información metabólica, que permite conocer la viabilidad de las células tumorales, con la anatómica aportada por la TAC, y permite optimizar la delimitación tumoral, mejorando el control local de la enfermedad y disminuyendo los efectos secundarios provocados por la irradiación de estructuras adyacentes. La ventaja de los equipos multimodalidad es que la adquisición de ambas imágenes se realiza de forma simultánea, con las mismas herramientas e inmovilizadores que van a ser empleados en el posterior tratamiento, y ahorra los problemas del corregistro de imágenes.



**Figura 8.** Esquema de la secuencia diagnóstica ante la presencia de adenopatías cervicales metastásicas; cada vez son más los trabajos que recomiendan la realización de la PET-TAC en una etapa más inicial del algoritmo, cuando tras una exploración ORL exhaustiva no se evidencia el tumor primario (flecha discontinua).

La mayoría de los trabajos publicados indican que el GTV es menor con PET que con el resto de técnicas de imagen, y parece que la imagen metabólica se aproxima más al volumen real tumoral tras comparar con especímenes quirúrgicos y disminuye la irradiación a tejidos sanos. El tema más controvertido es la forma de delimitación del GTV en la imagen de PET. Existen varios métodos de segmentación, tanto cualitativos como cuantitativos, estableciendo un umbral absoluto (SUVmax de 2,5) o relativo (50% del SUVmax); no existe consenso sobre cuál de los métodos de segmentación es el más

fiable a la hora de delimitar el GTV. Ésto, añadido a aspectos técnicos (parámetros de adquisición, filtrado y reconstrucción de imágenes) dificulta la reproducibilidad en distintos centros<sup>10</sup> (figura 7).

Además, se están investigando otros radiofármacos marcadores de hipoxia como el mesonidazol marcado con <sup>18</sup>F (FMISO), capaz de identificar áreas menos susceptibles a la irradiación, aunque no se ha determinado aún si esta información ayuda al control local de la enfermedad<sup>10</sup>.

## 2. TUMOR DE ORIGEN DESCONOCIDO (TOD).

El concepto de metástasis cervical de tumor de origen desconocido (TOD) es el de la existencia de adenopatías cervicales con diagnóstico histológico o citológico de tumor maligno en las que, a pesar de haber realizado un exhaustivo examen otorrinolaringológico y del resto del organismo, no se encuentra el tumor primario. La mayoría son metástasis de carcinoma escamoso; otras histologías posibles, aunque menos frecuentes, son linfoma, melanoma, sarcoma, carcinomas tiroideos y carcinoma indiferenciado. Entre un 2-10% de las adenopatías cervicales metastásicas carecen de tumor primario, constituyendo entre el 1-3% de todos los cánceres de cabeza y cuello.

El diagnóstico de un TOD tiene dos aspectos que se deben desarrollar de forma secuencial: 1º) Búsqueda del tumor primario; 2º) demostración histológica de malignidad de la adenopatía (cuando no se localice el tumor primario).

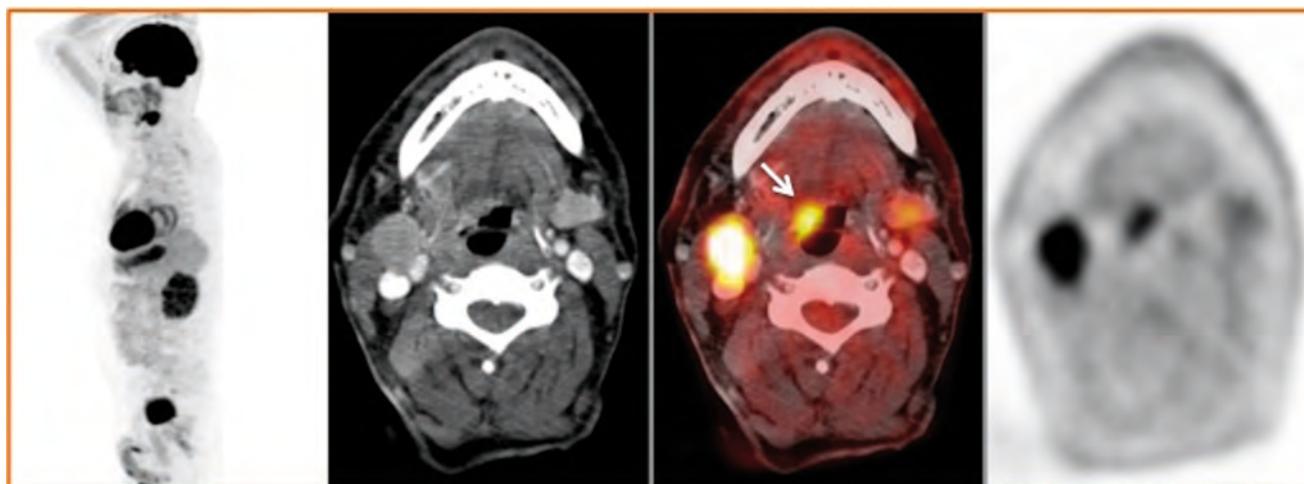
A continuación se muestra un esquema de la secuencia diagnóstica tradicionalmente empleada ante la presencia de adenopatías cervicales metastásicas; sin embargo, cada vez son más los trabajos que muestran la utilidad de la PET-

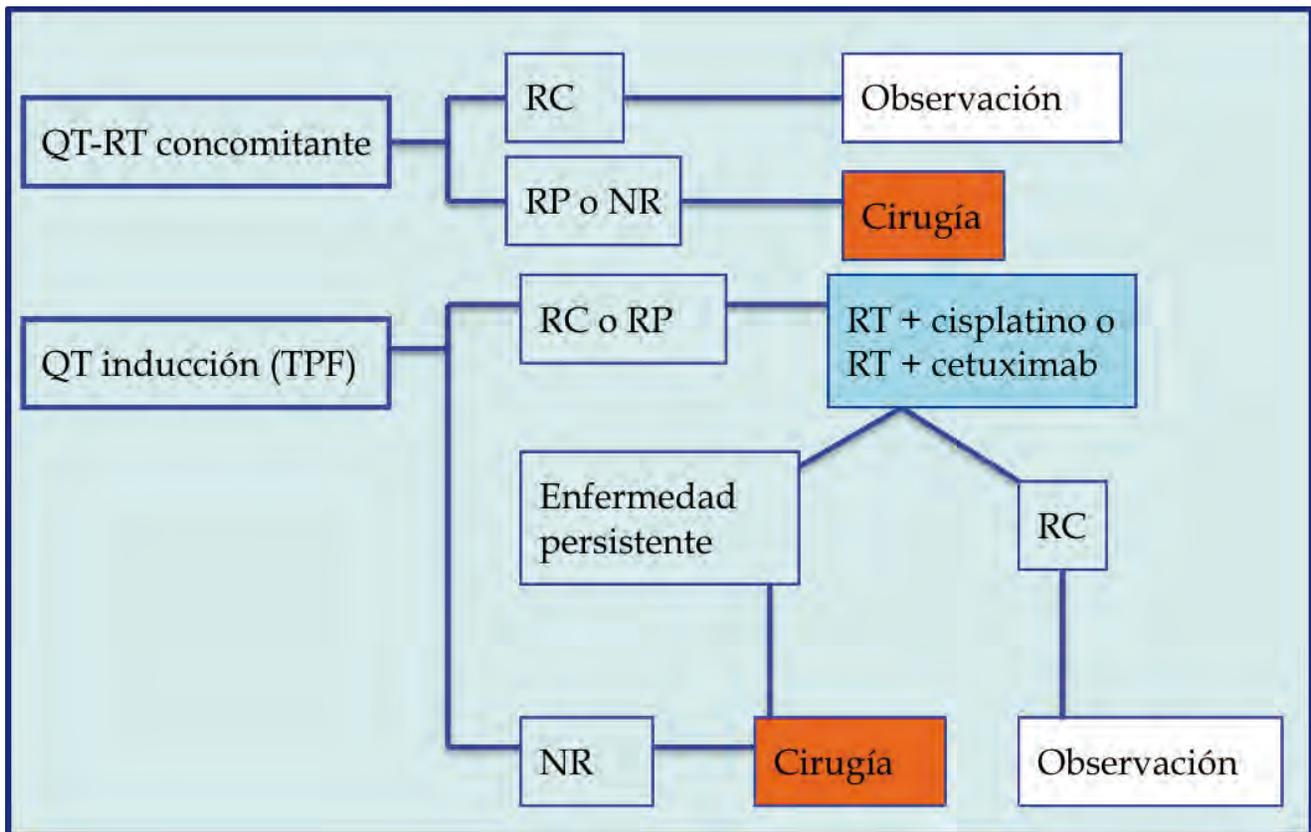
TAC, así como su coste-efectividad, cuando ésta se utiliza en estadios más iniciales del algoritmo diagnóstico<sup>40</sup> (**figura 8**).

En una meta-análisis realizado por *Kwee y Kwee*<sup>41</sup> en 2009 sobre la utilidad de la PET-TAC en la detección de primarios de origen desconocido, el carcinoma de orofaringe era el segundo primario en frecuencia tras el cáncer de pulmón, y el 7º, 8º, 9º y 10º puesto, lo ocupaban los tumores laringofaríngeos, los de glándulas salivares, el cáncer de tiroides y el cáncer de laringe respectivamente. El porcentaje global de detección del primario en metástasis de TOD en todas las localizaciones, fue del 37%, con S global del 84% (IC 95%, 78-88) y E global del 84% (IC 95%, 78-89%);<sup>41</sup>.

En un trabajo reciente publicado por *Chen et al*<sup>42</sup>, en 2012, se analiza el valor de la PET-TAC en la detección del tumor primario en pacientes con metástasis ganglionares cervicales de origen desconocido. En 13 de 27 casos, la PET-TAC mostró el tumor primario, y se obtuvo confirmación histológica en 11 de los mismos. La localización más frecuente fue la nasofaringe<sup>42</sup>. La PET-TAC alcanzó una S del 91,7%, E del

**Figura 9.** Varón de 59 años con metástasis cervical derecha de carcinoma epidermoide. La PET-TAC para detección de TOD, reveló una captación focal de FDG en aumento de partes blandas en la valécula derecha, sugerente de tumor primario, que se confirmó mediante anatomía patológica tras resección de la lesión.





**Figura 10.** Protocolos de organopreservación. RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; NR = no respuesta.

86,7%, ED del 88,9% y valor predictivo positivo (VPP) del 84,6%.

El último trabajo publicado al respecto incluyó a 440 pacientes con metástasis cervicales de origen desconocido, de los cuales fueron seleccionados los 77 casos en los que ningún método diagnóstico (exploración física, panendoscopia o MDC, biopsia) pudo detectar el tumor primario. En 21/77 casos (27%), la PET-TAC fue capaz de localizar el tumor primario, y en todos los casos se obtuvo confirmación histológica<sup>40</sup>.

*Dong et al*<sup>43</sup> y *Rusthoven et al*<sup>44</sup> realizaron meta-análisis sobre la utilidad de la PET y la PET-TAC en la localización del primario de metástasis cervicales de epidermoides de cabeza y cuello. La PET y la PET-TAC identificaron un 24% y un 31,5% respectivamente de tumores primarios adicionales tras una evaluación que incluía exploración física y TAC o RM. La PET identificó además afectación

regional no conocida en 15,9% de los casos y a distancia en un 11,2%.

Por tanto, la PET-TAC es una herramienta diagnóstica útil en pacientes con TOD, ya que es capaz de localizar el tumor primario en un porcentaje no despreciable de pacientes, en los cuales los MDC no han dado el diagnóstico<sup>45,46</sup> (**figura 9**).

**"La PET-TAC es una herramienta diagnóstica útil en la detección del tumor primario en pacientes con metástasis cervicales de origen desconocido y localiza el tumor primario en un porcentaje no despreciable de casos en los que los métodos diagnósticos convencionales no han dado el diagnóstico"**

### 3. MONITORIZACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

En los últimos años se ha asistido a un aumento de los tratamientos de órgano preservación no quirúrgica. La valoración de respuesta a dichos tratamientos, tanto por la exploración física como por el empleo de técnicas de imagen convencionales, entraña una gran dificultad debido una vez más a los cambios tisulares resultantes.

La filosofía del tratamiento preservador de órgano es curar la enfermedad oncológica sin recurrir a la cirugía radical, pero manteniendo un órgano plenamente funcional.

Las modalidades de tratamiento más empleadas en los protocolos de preservación de órgano son las siguientes:

- **Radioterapia radical (RT):** En la actualidad se puede administrar de forma hiperfraccionada (permite incrementar la dosis total, disminuyendo la dosis por sesión) o acelerada (reduciendo el tiempo total); estas nuevas formas de administración han supuesto un aumento de la supervivencia a los 5 años, a pesar de que su uso como tratamiento único es bastante limitado, debido a la introducción en los protocolos de la QT y de las terapias moleculares concomitantes a la radioterapia.

- **RT + Cetuximab:** Se emplea fundamentalmente en pacientes mayores de 70 años o en aquellos con comorbilidad importante, en los que no se puede emplear QT, por la toxicidad asociada, tanto como tratamiento único como tras la respuesta de una QT de inducción.

- **QT + RT concomitante:** la asociación de cisplatino + RT administradas de forma simultánea suele ser la opción más empleada. La QT actúa como sensibilizador frente a RT, mientras que la RT aumenta la absorción de QT.

- **QT de inducción (QTI) o neoadyuvante seguida de QT + RT o RT + Cetuximab:** El esquema más empleado es el de TPF (taxotere, cisplatino y 5-FU). Si tras la administración de QTI existe respuesta completa se continúa tratamiento con QT + RT concomitante o RT

+ cetuximab. Entre las potenciales ventajas de la QTI se encontraría la capacidad de erradicar las micrometástasis y su capacidad predictora de respuesta a las terapias posteriores.

En vista a lo anterior se hace de gran utilidad conocer si existe o no respuesta a los tratamientos de preservación de órgano, ya que, en aquellos casos en los que no haya respuesta completa, se hace prioritario un rescate quirúrgico. A continuación se presenta un esquema de los protocolos terapéuticos de órgano preservación (**figura 10**):

- Los **pacientes NO** son tributarios de un tratamiento electivo ganglionar con una dosis habitualmente limitada de RT de 50 Gy.

- Aquellos con **enfermedad ganglionar limitada (N1)**, reciben dosis de RT radical (70-74 Gy). En general se admite que los cuellos inicialmente N1 no precisan un vaciamiento cervical, salvo en el caso de evidencia de enfermedad cervical persistente tras el tratamiento de preservación.

- En los pacientes con **enfermedad regional avanzada (N2-N3)**, existe consenso en la necesidad de realizar un vaciamiento en aquellos con sospecha de persistencia de enfermedad ganglionar (N+).

La polémica surge en relación a cuál es la mejor opción de tratamiento para los pacientes N2-N3 en los que se aprecia una respuesta clínica completa tras el tratamiento conservador. Algunos autores son partidarios de realizar, de forma sistemática, vaciamientos ganglionares en estos pacientes, ya que argumentan un mayor control regional y el hecho de que en un 20-30% de los casos con respuesta completa cervical, se ha hallado enfermedad microscópica ganglionar residual<sup>47,48</sup>. Otros mantienen actitud expectante; el principal argumento a favor de esta postura es el elevado control regional en aquellos pacientes que han alcanzado una respuesta completa,

reduciendo según su postura, la morbilidad del vaciamiento cervical. Hay autores que defienden que, aunque se ha visto positividad histológica hasta en un 30% de casos, los fracasos regionales en los grupos sometidos a observación, son, en promedio, del 12%. Lo explican justificando que la enfermedad residual encontrada en el estudio histológico, podría corresponder a restos tumorales desvitalizados que hubieran tendido a la resolución espontánea con la observación. Una postura intermedia es realizar vaciamiento sistemático en todos los N3 independientemente del grado de respuesta, dado el bajo porcentaje de control regional de los mismos. El motivo de esta controversia lo constituye el hecho de que las técnicas de imagen rutinarias no cuentan con la suficiente sensibilidad para descartar la presencia de enfermedad residual.

La imagen estructural (TAC y RM) y la imagen funcional (PET-FDG) se consideran métodos diagnósticos *standard* para determinar la respuesta al tratamiento en los tumores de cabeza y cuello.

La valoración de la respuesta precoz a la terapia mediante PET-TAC, ha sido analizada en pocos trabajos, algunos de los cuales muestran correlación entre el descenso de la captación de FDG y un mejor control locorregional<sup>49</sup>.

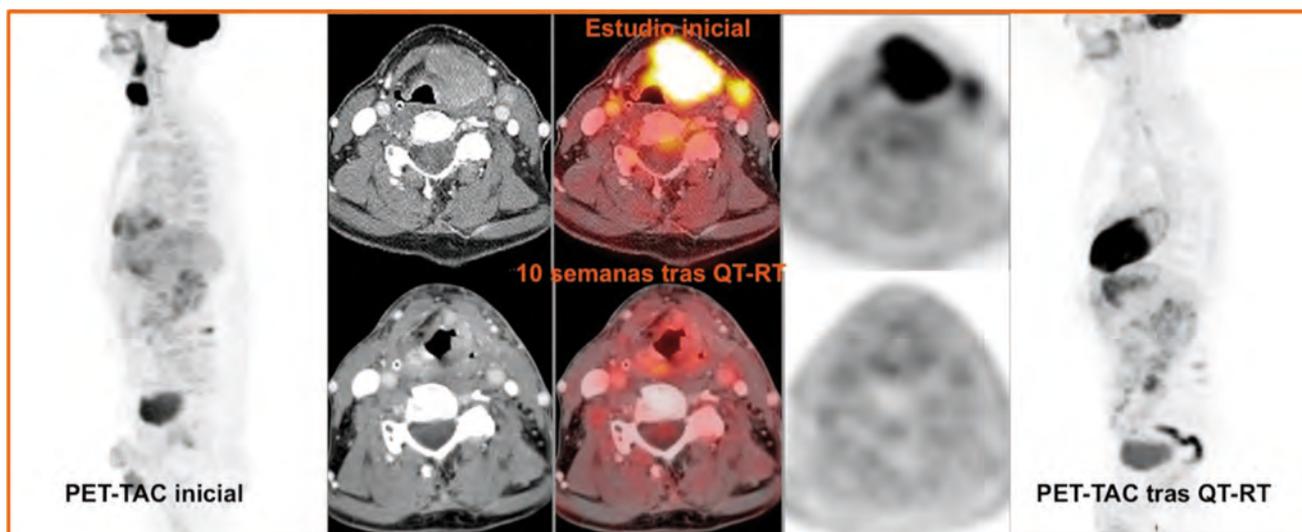
Existen datos insuficientes sobre la utilidad de la misma en la valoración de la QT de inducción. Se pretende optimizar para cada paciente el tratamiento más apropiado tras terapia neoadyuvante, seleccionando de esta manera a los pacientes respondedores que podrían beneficiarse de tratamiento con RT y QT concomitante, de los no respondedores, que serían candidatos a una cirugía más agresiva tras la inducción.

Sin embargo sí se han publicado múltiples trabajos en los que se analiza la utilidad de la PET **en pacientes tratados con organopreservación no quirúrgica** con intención curativa tras finalizar el tratamiento. Las tasas de respuesta en el tumor primario son generalmente altas; por tanto, **el principal objetivo de la PET post-tratamiento es la detección de enfermedad residual en los ganglios cervicales**, pero

hay que tener en cuenta que, a pesar de la amplia literatura publicada al respecto, las poblaciones de pacientes incluidas en los estudios son heterogéneas y los datos provienen de análisis retrospectivos. Los criterios de selección fueron diferentes, presentaban distintas localizaciones de enfermedad, las estrategias de tratamiento no fueron las mismas, modificándose los protocolos de terapia en distintos estudios, también hubo variabilidad en la técnica empleada (PET *versus* PET-TAC), y únicamente unos pocos estudios recientes analizan la utilidad de la técnica multimodalidad; esta diferencia entre estudios es importante, porque **la PET-TAC combinada reduce los hallazgos equívocos de ambas técnicas e incrementa la eficacia diagnóstica**; y quizá uno de los aspectos más importantes es el momento de realización de la PET tras finalizar el tratamiento, y en los estudios publicados varía entre 4 semanas hasta 1 año.

La mayoría de los autores establecen que **la PET post-tratamiento no debe ser realizada antes de 10-12 semanas de la finalización de la terapia**. En ese momento la mayoría los cambios inflamatorios post-tratamiento han disminuido, y por tanto la posibilidad de resultados FP<sup>50</sup> (**figura 11**).

Algunos estudios también han demostrado una mayor tasa de FN cuando la PET se realizó antes de 4-8 semanas después del tratamiento; es razonable que el pequeño volumen de enfermedad residual en ese momento escape a la detección de la PET. Hay que destacar que la mayoría de las células irradiadas no mueren instantáneamente, sino que pueden experimentar varios ciclos de división celular y sólo las células irradiadas en la mitad o final de la fase S, muestran un bloqueo instantáneo del ciclo celular. Su destino posterior es variable: algunas pueden permanecer en un estado latente durante un periodo de tiempo prolongado y finalmente mueren, pero otras pueden recuperarse y empezarse a dividir de nuevo. En efecto, los estudios experimentales en cultivos de células irradiadas, muestran una



**Figura 11.** Carcinoma epidermoide de laringe estadio T3N2bM0 (estadio IV-A) tratado con QT y RT. La PET-TAC a las 10 semanas de finalizar el tratamiento mostró respuesta completa, que se confirmó tras microcirugía laríngea con toma de biopsia y vaciamiento cervical izquierdo funcional.

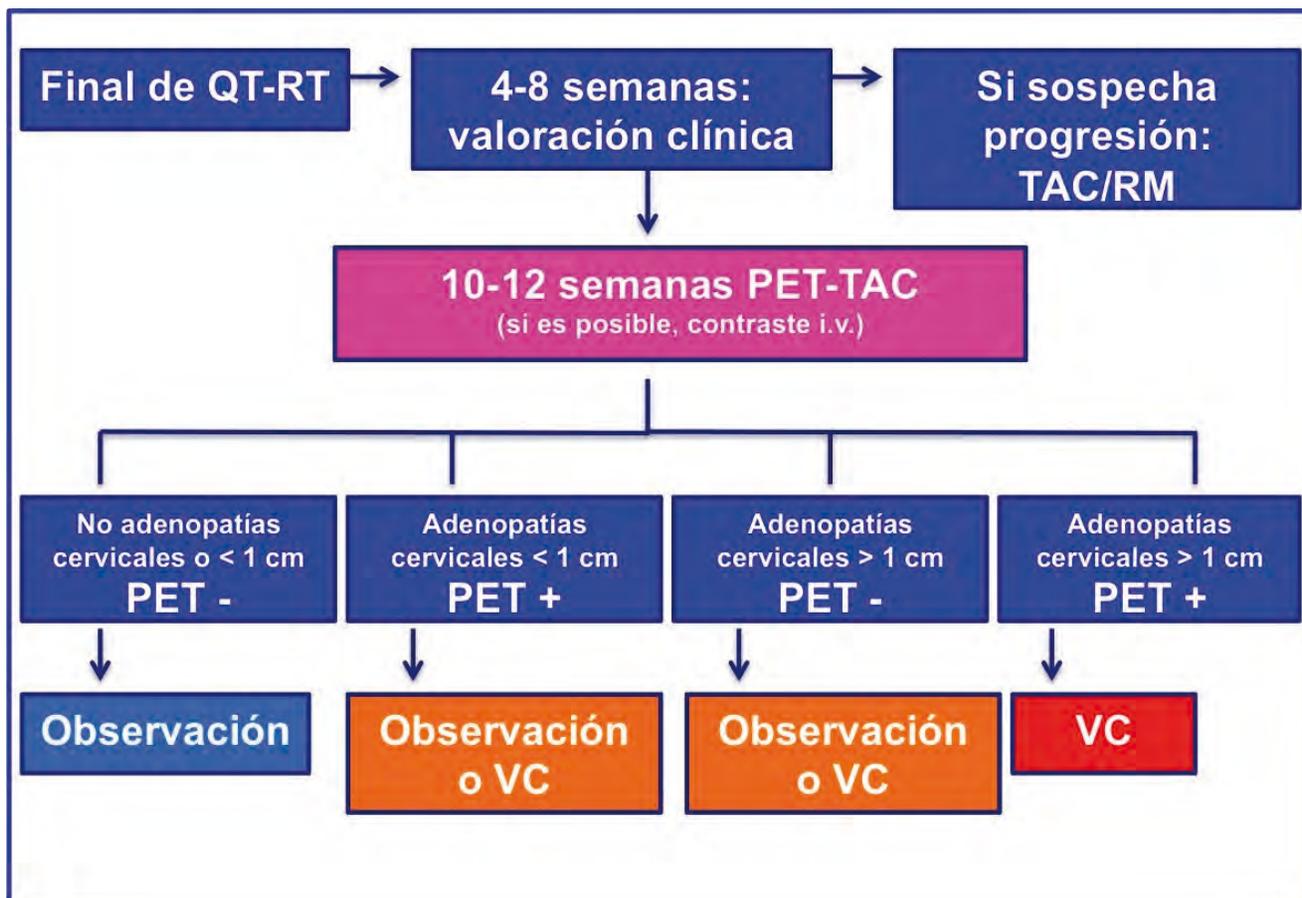
rápida disminución de FDG, pero la captación del radiotrazador no es abolida instantáneamente. Las células tumorales latentes mantienen su capacidad para captar glucosa mientras su membrana celular permanezca intacta y siga los procesos metabólicos básicos. Algunas de estas células finalmente mueren, mientras que otras pueden recuperar su potencial metabólico y proliferativo. Según va aumentando el volumen, los nidos de células tumorales viables residuales pueden llegar a ser visibles con PET<sup>51</sup>.

Hay que destacar que a pesar de la falta de homogeneidad en los estudios publicados, **el verdadero valor de la PET post-tratamiento es su elevado valor predictivo negativo (VPN)<sup>52,53,54,55</sup>, que podría permitir en los pacientes con un resultado negativo tras el tratamiento, plantear seguimiento clínico estrecho y estudios de imagen periódicos**, aunque sería conveniente la realización de más estudios prospectivos, con criterios de selección similares, para confirmar la eficacia diagnóstica de la PET-TAC en estos pacientes (**figura 12**).

**"El verdadero valor de la PET-TAC post-tratamiento es su elevado valor predictivo negativo, que permite, en los pacientes con un resultado negativo tras el tratamiento, plantear seguimiento clínico estrecho y estudios de imagen periódicos"**

Un trabajo publicado en 2012 por *Rabalais et al*<sup>56</sup>, apoya firmemente el uso de la PET-TAC como la estrategia más coste-efectividad para la vigilancia del paciente con enfermedad N2 pre-tratamiento, un tumor primario controlado, y un cuello clínicamente negativo después de la finalización definitiva de la quimiorradioterapia, durante el primer año después de la finalización del tratamiento, en comparación con el vaciamiento cervical de forma sistemática<sup>56</sup>.

La captación intensa de FDG tras el tratamiento puede indicar tanto mala respuesta al tratamiento como complicaciones inflamatorias relacionadas con el mismo. En un estudio muy interesante realizado a pacientes con cáncer de laringe, *Dornfeld et al*<sup>57</sup> demostraron una relación inversa entre la intensidad de la captación de FDG a los doce meses de la finalización del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes,



**Figura 12.** Algoritmo sobre la aportación de la PET-TAC en el manejo de pacientes con tumores de cabeza y cuello tras QT-RT basado en la propuesta de Schöder et al<sup>51</sup>. VC = vaciamiento cervical.

que se determinaba por su capacidad de hablar y de tragar alimentos sólidos; en otras palabras, la persistencia de captación indicaría enfermedad tumoral persistente o daño estructural y funcional de la laringe inducida por el tratamiento<sup>57</sup>.

Los patrones de captación de FDG nos pueden ayudar a diferenciar tejido tumoral de inflamatorio. Generalmente las captaciones focales y asimétricas de FDG, con una intensidad superior a la de los tejidos normales circundantes, se considera más sugerente de enfermedad maligna; por el contrario el aumento de captación difusa (no focal) en el campo de irradiación es un indicador de inflamación post-radioterapia<sup>51</sup>.

Uno de los ensayos iniciales sobre los efectos de la QT-RT concomitante, describió efectos tóxicos de alto grado en un 82% de los pacientes, incluyendo mucositis grado 3 ó 4 en un 41% de los casos y toxicidad laríngea en el 14%<sup>58</sup>. Esto tiene importantes implicaciones para los estu-

dios de imagen. Es habitual observar un incremento de captación de FDG durante periodos prolongados tras el tratamiento, pero en la mayoría de las ocasiones será difuso, en la laringe o en paredes orofaríngeas. De la misma manera, una captación focal, eleva la sospecha de enfermedad maligna o ulceración.

El valor de captación SUVmax no puede diferenciar de forma segura el tumor residual de la inflamación<sup>51</sup>. Yao et al<sup>52</sup>, en un estudio retrospectivo establecieron que con un nivel de corte de SUVmax de 2,9 identificaban enfermedad residual con una S del 100% y una E del 97%<sup>52</sup>, pero este resultado no se ha podido confirmar en los estudios posteriores. Ong et al<sup>54</sup>, aplicando el mismo SUV cutoff a una población similar, obtuvieron una S del 57% y una E del 84%<sup>54</sup>. Por otra parte, el SUV presenta una variabilidad que depende en parte del centro, de las características del paciente y del protocolo de realización.

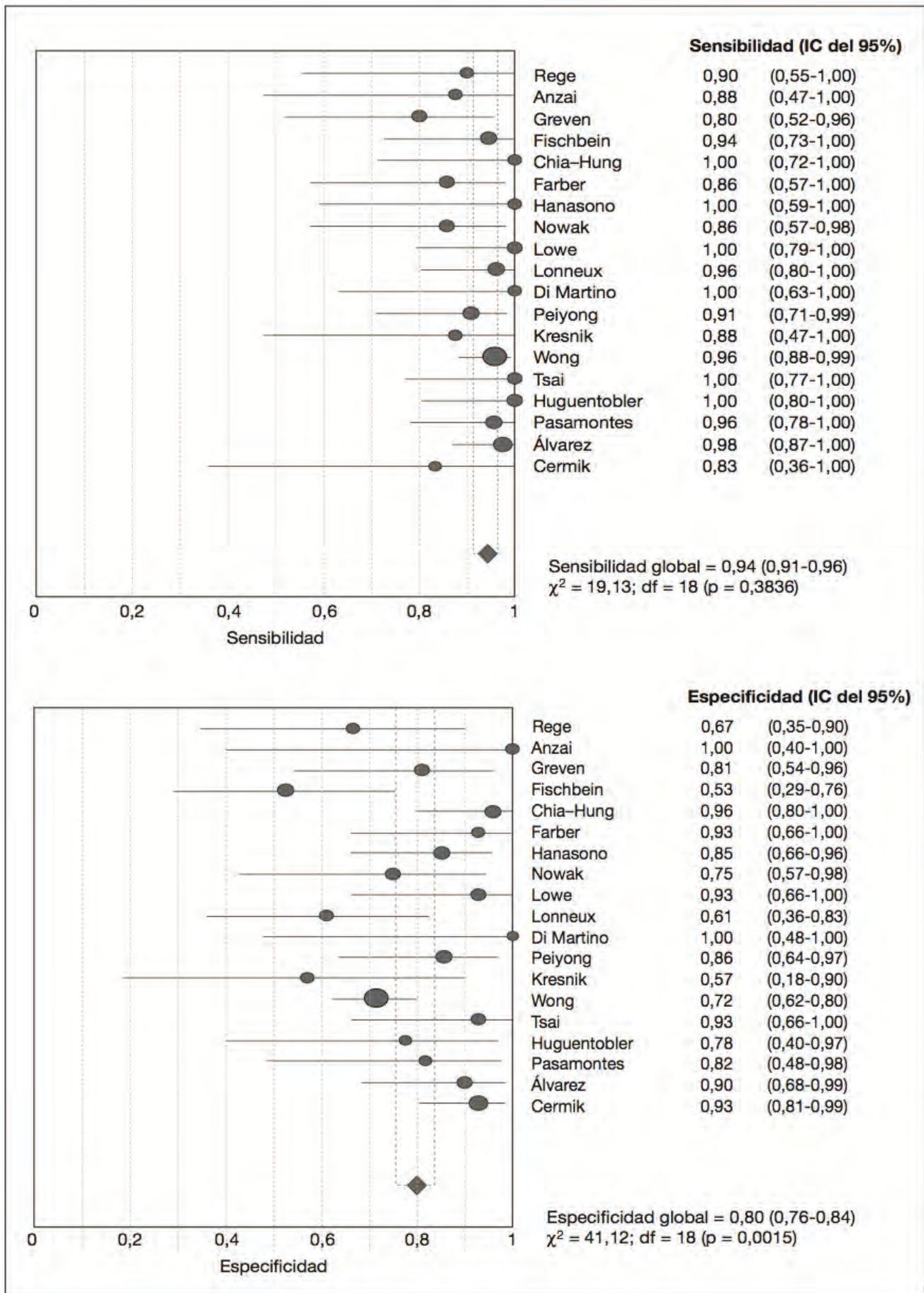


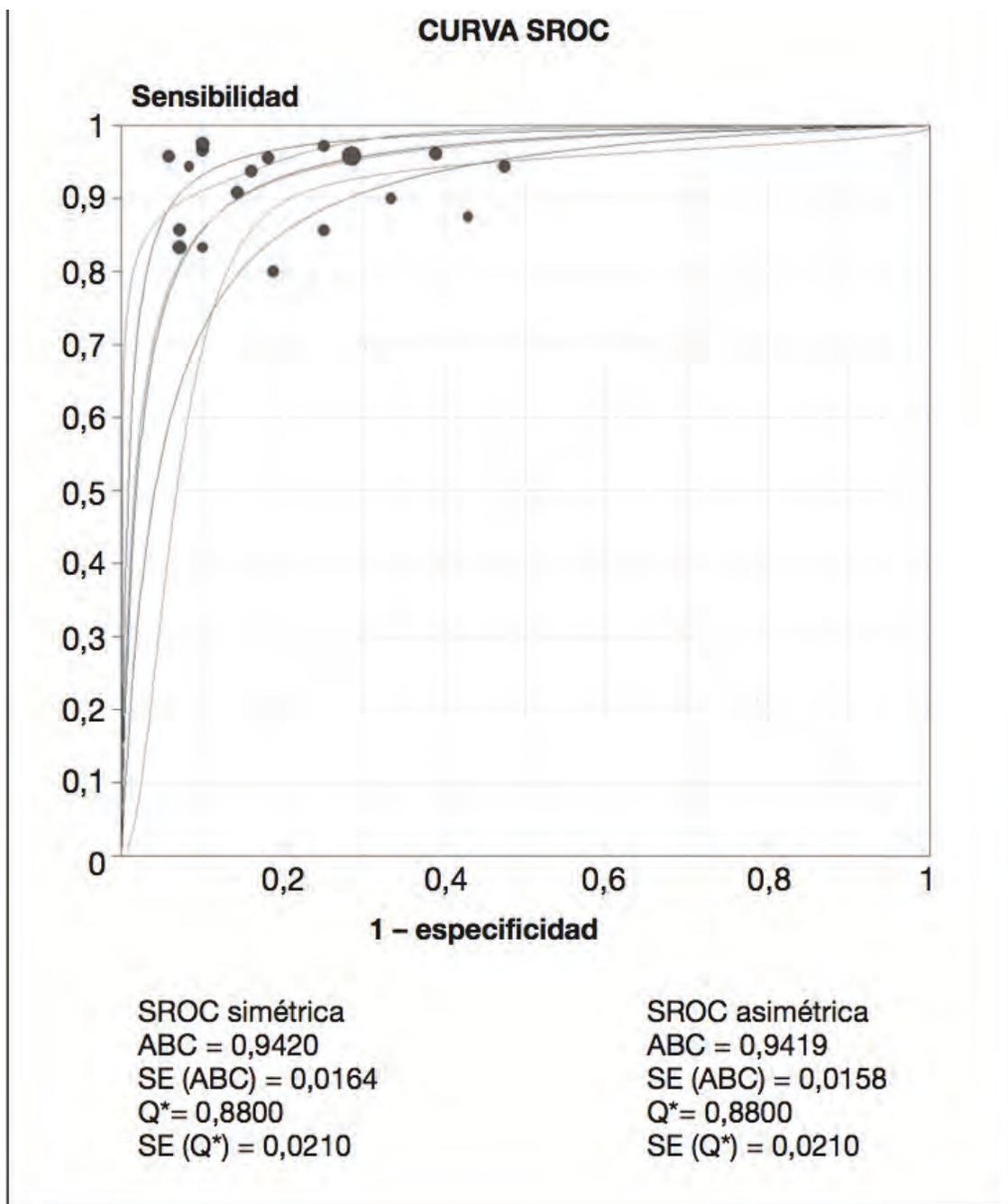
Figura 13. Resultados de S y E en los estudios seleccionados para el meta-análisis.

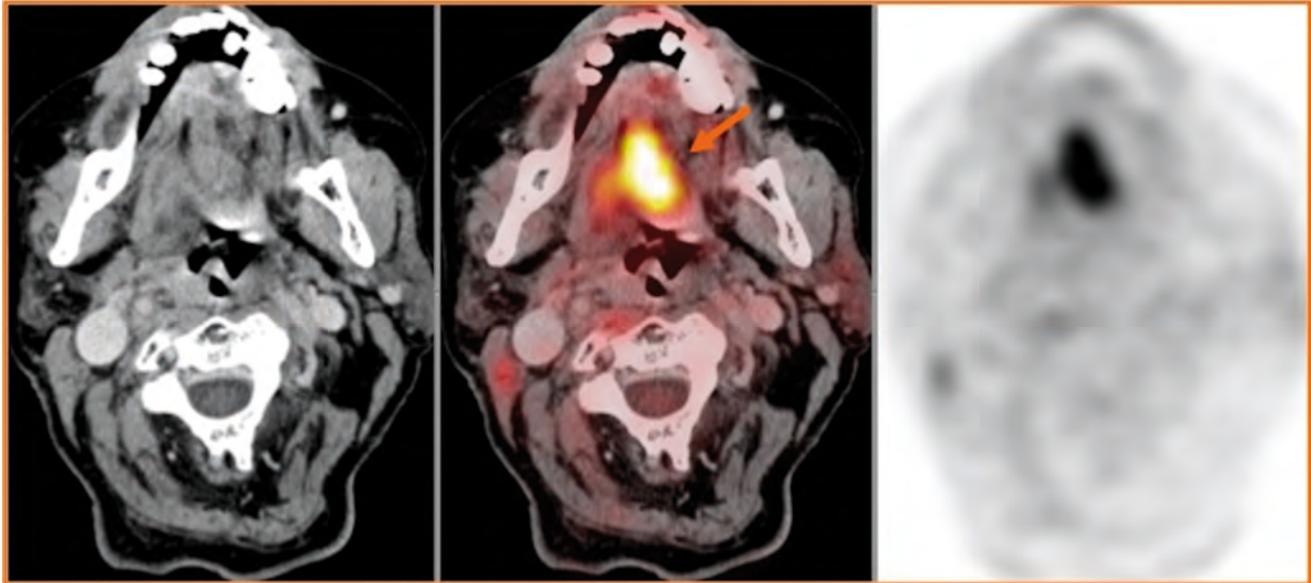
Recientemente se ha propuesto la valoración cuantitativa de la respuesta metabólica tumoral. Los criterios **PERCIST** (*positron emission tomography response criteria in solid tumors*) recomiendan el uso del SUV normalizado por masa magra corporal (SUV<sub>lbm</sub> o SUL), debido a la escasa dependencia del peso del paciente en comparación con el SUV normalizado por el peso corporal (SUV<sub>bw</sub>). La premisa de los criterios PERCIST 1.0 es que la respuesta tumoral al tratamiento es una variable continua

y dependiente del tiempo. La enfermedad tumoral puede ser evaluada varias veces a lo largo del tratamiento, y el uso de glucosa puede incrementarse o descender con respecto al estudio de estadificación inicial.

PERCIST recomienda la medición del SUL máximo de una VOI esférica posicionada en el tumor. Además, es conveniente comparar la variabilidad en el SUL entre VOIs en lóbulo hepático derecho o aorta descendente, en el estudio pre y post-tratamiento; la variación debe

**Figura 14.** Curva ROC resumen. El umbral empleado en la mayoría de los estudios favorecía la sensibilidad frente a la especificidad, ya que la mayoría de los estudios están situados en la parte superior del diagrama.





**Figura 15.** Recidiva local (flecha naranja) detectada por PET-TAC de carcinoma epidermoide de lengua operado (hemiglosectomía derecha y vaciamiento funcional derecho) y posteriormente tratado con QT y RT.

ser inferior al 20% ó 0,3 unidades de SUL, para evitar la variabilidad en tejidos no tumorales. La respuesta al tratamiento se cuantifica como una variable continua y se expresa como un cambio porcentual en el pico SUL en la lesión más activa en los estudios pre y post-tratamiento (o de forma opcional la suma de hasta 5 SULmax en cinco lesiones diferentes). Una respuesta metabólica completa (RMC) se define como la desaparición visual de todo el tumor activo y caída de SULmax al valor de la actividad de fondo; la respuesta metabólica parcial (RMP) se define como un descenso de al menos un 30% entre la lesión más intensa pre-tratamiento y la lesión más intensa tras la terapia; la progresión metabólica (PM) se define como un incremento de al menos un 30% en el SULmax o la aparición de nuevas lesiones; enfermedad metabólicamente estable (EME) cuando no cumple criterios de RMC, RMP ni PM<sup>59</sup>.

Hay actualmente una tendencia creciente a tener en cuenta la información metabólica del tumor a la hora de planificar el tratamiento y predecir la evolución. *Chung et al*<sup>60</sup> establecieron, para el tumor primario, un volumen metabólico tumoral (VMT) de 40 ml como punto de corte para predecir la respuesta al tratamiento. En un análisis univariante, los pacientes con

VMT superior a 40 ml, mostraron una menor tasa de respuestas completas/no recidivas y tuvieron una menor supervivencia libre de enfermedad que los pacientes con VMT menor o igual a 40 ml. El SUV del tumor primario no presentó correlación con la respuesta al tratamiento ni la supervivencia libre de enfermedad<sup>60</sup>.

Podemos concluir que la PET-TAC con <sup>18</sup>F-FDG resulta de gran utilidad para monitorizar la respuesta en pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello, permite reducir la morbilidad asociada a la quimiorradioterapia en pacientes no respondedores y seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de recidiva, candidatos a tratamientos más agresivos. No obstante, son necesarios más estudios para establecer de forma más precisa el valor pronóstico de la PET-TAC en esta indicación.

**"La PET-TAC con <sup>18</sup>F-FDG resulta de gran utilidad para monitorizar la respuesta en pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello, permite reducir la morbilidad asociada a la quimiorradioterapia en pacientes no respondedores y seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de recidiva, candidatos a tratamientos más agresivos"**

## 4. SEGUIMIENTO Y DETECCIÓN DE RECIDIVAS.

La mayor incidencia de recidiva tumoral de cánceres de cabeza y cuello se presenta en los dos primeros años de seguimiento. La detección precoz de las mismas es de gran interés, ya que permite un planteamiento terapéutico adecuado, contribuyendo a la mejora en la calidad de vida y supervivencia del paciente. Los cambios inducidos por los tratamientos empleados en estos cánceres hacen difícil la valoración, con las técnicas de imagen convencionales, de posibles recidivas. Por otro lado, las biopsias sobre tejidos previamente dañados tienen el riesgo potencial de desarrollar las complicaciones. **Múltiples trabajos han demostrado la superioridad de la PET sobre los métodos de imagen anatómicos para la identificación de recidiva local o regional tras el tratamiento**<sup>61,62,63,64,65,66,67,68</sup>.

En un meta-análisis realizado por nuestro grupo en el año 2008, sobre la utilidad de la PET-FDG en pacientes con sospecha de recidiva de tumores de cabeza y cuello, la S global de la PET en los 19 estudios incluidos fue del 94% (IC 95%, 91-96), con un rango de 80 a 100. La E global fue del 80% (IC 95%, 76-84), con un rango de 53 a 100. La homogeneidad observada en la S hizo posible obtener un efecto global o conjunto; sin embargo, en la E sí se detectó heterogeneidad entre estudios ( $p = 0,001$ ), que podría estar justificada por una elevada probabilidad pretest de recurrencia tumoral entre los sujetos estudiados en los artículos seleccionados (**figura 13**).

La curva ROC (*receive-operating-characteristic*) obtenida de nuestro metaanálisis, mostró una buena relación entre S y E, con área bajo la curva (ABC) de 0,94, próxima a 1, lo que indica un alto rendimiento diagnóstico de la PET en el diagnóstico de recurrencia tumoral (**figura 14**).

La *odds ratio* diagnóstica mostró que existía una correlación positiva significativa entre la recurrencia tumoral y un resultado positivo de la PET-FDG<sup>69</sup>.

En el marco del seguimiento, numerosos estudios aplicando PET o PET-TAC han encontrado S del 90-100% en la detección de recurrencia con valores de E inferiores (63-94%) debidas a la captación inespecífica por tejido inflamatorio, especialmente en pacientes con tumores avanzados en los que las complicaciones post-tratamiento como la mucositis y la radionecrosis son más prevalentes (**figura 15**).

Es fundamental el conocimiento del estadio clínico del paciente y de cualquier patología adicional.

Ante un hallazgo positivo en la PET, se recomienda la confirmación mediante biopsia y en el caso de no encontrarse sustrato anatómico o imposibilidad para ésta, seguimiento estrecho con la realización de otra PET transcurridos 3 meses.

Acerca de la periodicidad en el empleo de la PET-TAC en el seguimiento, se aconseja su realización **cada 6 meses durante los dos primeros años tras el tratamiento y posteriormente con periodicidad anual durante los 3 años siguientes**<sup>10</sup>.

**"Ante un hallazgo positivo en la PET, se recomienda la confirmación mediante biopsia y en el caso de no encontrarse sustrato anatómico o imposibilidad para ésta, seguimiento estrecho con la realización de otra PET transcurridos 3 meses"**

## RESUMEN

La PET-TAC ha revolucionado el manejo de los tumores de cabeza y cuello en todas las áreas, ofreciendo indiscutiblemente la oportunidad de evaluar todas las fases de la enfermedad (diagnóstico, estadificación, planificación de la radioterapia, detección de primarios de origen desconocido, evaluación de la respuesta al tratamiento y detección de recidivas). Se deduce que, sin lugar a dudas, la mayor rentabilidad la ofrece en la estadificación pre-tratamiento, en la localización de primarios de origen desconocido y en la detección de recidivas.

En la evaluación de la respuesta al tratamiento muestra resultados alentadores, con un elevado valor predictivo negativo, aunque persisten desafíos metodológicos en relación a la delimitación de lesiones activas metabólicamente y al momento óptimo de la evaluación de respuesta metabólica.

Otros trazadores alternativos, como los marcadores de hipoxia (FMISO), aportan información adicional sobre la biología del tumor, pero queda por aclarar el papel real que desempeñan y cómo se pueden integrar en los esquemas actuales de tratamiento. Este es sólo uno de los muchos retos que se propone la Medicina Nuclear, para ir avanzando en el amplio campo de la Oncología<sup>70,71</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> von Schulthess GK, Hany TF. Imaging and PET-PET/CT imaging. *J Radiol.* 2008;89:438-48.
- <sup>2</sup> Carreras JL. Introducción. En: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C, editores. PET en oncología. Nova Sidonia Oncología-Hematología; 2002. p. 3-5.
- <sup>3</sup> Carreras JL, Cabrera MN. Introducción. En: Carreras JL, editor. Utilidad de la PET-TAC en oncología. Serie de monografías Real Academia Nacional de Medicina. Arán Ediciones, S.L.; 2010. p. 13-20.
- <sup>4</sup> Ruiz JA, Carreras JL. Bases de la tomografía por emisión de positrones. En: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C, editores. PET en oncología. Nova Sidonia Oncología-Hematología; 2002. p. 9-31.
- <sup>5</sup> Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, et al. The (14C)-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J. Neurochem.* 1977;28:897-916.
- <sup>6</sup> Reivich M, Kuhl DE, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, et al. The (18F)-fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Cir Res.* 1979;44: 127-37.
- <sup>7</sup> Carreras JL. La Tomografía por emisión de positrones en Oncología. Discurso para la recepción pública del Académico electo. Madrid. 24 de octubre de 1995.
- <sup>8</sup> Montz R, Rodríguez E, Domper M. PET-FDG normal y variantes. En: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C, editores. PET en oncología. Nova Sidonia Oncología-Hematología; 2002. p. 35-51.
- <sup>9</sup> Gámez C, Cabrera A, Sopena R, García MJ. La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (parte I): *Rev Esp Med Nucl.* 2002; 21; 41-60.
- <sup>10</sup> Soriano AM, García-Vicente AM, Bellón ME. Tumores de cabeza y cuello. En: Carreras JL, editor. Utilidad de la PET-TAC en oncología. Serie de monografías Real Academia Nacional de Medicina. Arán Ediciones, S.L.; 2010. p. 109-27.
- <sup>11</sup> Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. *Boletín Oficial del Estado.* Madrid, 2006.
- <sup>12</sup> Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado.* Madrid, 2009.
- <sup>13</sup> MUFACE. Guía PET-TC. Protocolo de Prescripción. Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado. Madrid, 2011.
- <sup>14</sup> Stokkel MP, ten Broek FW, Hordijk GJ, Koole R, van Rijk PP. Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography". *Ann Surg.* 2000;231:229-34.
- <sup>15</sup> Roh JL, Yeo NK, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, et al. Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging in the preoperative staging of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2007;43:887-93.
- <sup>16</sup> Ng SH, Yen TC, Liao CT, Chang JT, Chan SC, Ko SF, et al. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. *J Nucl Med.* 2005;46:1136-43.
- <sup>17</sup> Mak D, Corry J, Lau E, Rischin D, Hicks RJ. Role of FDG-PET/CT in staging and follow-up of head and neck squamous cell carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;55:487-99.
- <sup>18</sup> Shah J.P. Cancer of the upper aerodigestive tract. In: *The practice of cancer surgery.* Alfonso A.E. & Gardner B. eds. Appleton-Century-Crofts. New York 1982.
- <sup>19</sup> Altuna Mariezkurrena X, Henríquez Alarcón M, Zulueta Lizaur A, Vea Orte JC, Algaba Guimerá J. Palpación y TC para evaluar las adenopatías cervicales en los tumores de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004;55:182-9.
- <sup>20</sup> Shah JP, Strong E, Spiro R, Vikram B. Neck dissection: current status and future possibilities. *Clin Bull.* 1981;11:25-33.
- <sup>21</sup> Mancuso AA, Harnsberger HR, Muraki AS, Stevens MH. Computed tomography of cervical and retropharyngeal lymph nodes: normal anatomy, variants of normal and applications in staging head and neck cancer. Part II: pathology. *Radiology.* 1983;148:715-23.
- <sup>22</sup> Som PM. Lymph nodes of the neck. *Radiology.* 1987;165:593-600.
- <sup>23</sup> Lee SH, Huh SH, Jin SM, Rho YS, Yoon DY, Park CH. Diagnostic value of only 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography –positive lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147:692-8.
- <sup>24</sup> de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, Casselman JW, Kremer B, van Engelshoven JM, Beets-Tan RG. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol.* 2007;64:266-72.
- <sup>25</sup> Schöder H, Yeung Hw. Positron emission imaging of head and neck cancer, including thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med.* 2004;34:180-97.
- <sup>26</sup> Murakami R, Uozumi H, Hirai T, Nishimura R, Shiraishi S, Ota K, et al. Impact of FDG-PET/CT imaging on nodal staging for head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:377– 82.
- <sup>27</sup> Jeong HS, Baek CH, Son YI et al. Use of integrated 18F-FDG PET/CT to improve the accuracy of initial cervical nodal evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007;29:203-10.
- <sup>28</sup> Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JPA. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Ntl Cancer Inst.* 2008;100:712–20.

- <sup>29</sup> Rodrigues RS, Bozza FA, Christian PE, Hoffman JM, Butterfield RI, Christensen CR, et al. Comparison of whole-body FDG-PET/CT, dedicated high resolution head and neck FDG-PET/CT, and contrast-enhanced CT in preoperative staging of clinically M0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Nucl Med.* 2009;50:1205-13.
- <sup>30</sup> Prestwich RJ, Bhatnagar P, Chowdhury FU, Patel CN, Dyker KE, Coyle C, et al. The impact of <sup>18</sup>F-FDG PET CT prior to chemoradiotherapy for stage III/IV head and neck squamous cell carcinoma. *ISRN Oncol.* 2012; doi: 10.5402/2012/636379.
- <sup>31</sup> Álvarez Marcos CA, Llorente Pendás JL, Franco Gutiérrez V, Hermsen M, Cuesta Albalad MP, Fernández Espina H, et al. Metástasis a distancia en el cáncer de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2006;57:369-72.
- <sup>32</sup> Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNSEMO- ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl. 5): v184-6.
- <sup>33</sup> Pivot X, Kataja VV, Jelic S. ESMO Minimum Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up os squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Ann Oncol.* 2005;16 (Suppl. 1):i62 –3.
- <sup>34</sup> Brouwer J, Senft A, de Bree R, Comans EF, Golding RP, Castelijns JA. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is there a role for (18)FDG-PET? *Oral Oncol.* 2006;42:275-80.
- <sup>35</sup> Ng SH, Chan SC, Liao CT, Chang JT, Ko SF, Wang HM, et al. Distant metastases and synchronous second primary tumors in patients with newly diagnosed oropharyngeal and hypopharyngeal carcinomas: evaluation of (18)F-FDG PET and extended-field multi-detector row CT. *Neuroradiology.* 2008;50:969-79.
- <sup>36</sup> Lonneux M, Hamoir M, Reychler H et al. Positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 2010;28:1190-5.
- <sup>37</sup> Álvarez Marcos CA, Llorente Pendás JL; Franco Gutiérrez V, Hermsen, M; Cuesta Albalad MP; Fernández Espina H, et al. Segundos tumores primarios en el cáncer escamoso de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2006;57:462-6.
- <sup>38</sup> Haerle SK, Strobel K, Hany TF, Sidler D, Stoeckli SJ. <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2010;32: 319-25.
- <sup>39</sup> Strobel K, Haerle SK, Stoeckli SJ, Schrank M, Soyka JD, Veit-Haibach P, et al. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)-detection of synchronous primaries with <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:919-27.
- <sup>40</sup> Fülöp M, Kásler M, Remenár E, Lengyel Z, Borbély K. The role of PET-CT in detecting unknown primary tumour in patients with cervical lymph node metastases. *Magy Onkol.* 2012;56:84-92.
- <sup>41</sup> Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2009;19:731-44.
- <sup>42</sup> Chen YH, Yang XM, Li SS, Wang YH, He JJ, Yang YD, et al. Value of fused positron emission tomography CT in detecting primaries in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012;56:66-74.
- <sup>43</sup> Dong MJ, Zhao K, Lin XT, Zhao J, Ruan LX, Liu ZF. Role of fluorodeoxyglucose-PET versus fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography in detection of unknown primary tumor: a meta-analysis of the literature. *Nucl Med Commun.* 2008;29:791-802.
- <sup>44</sup> Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer.* 2004;101:2641-9.
- <sup>45</sup> Zollinger LV, Wiggins RH. A Head and neck radiologist's perspective on best practices for the usage of PET/CT scans for the diagnosis and treatment of head and neck cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138:754-8.
- <sup>46</sup> Funk GF. A head and neck surgeon's perspective on best practices for the use of PET/CT scans for the diagnosis and treatment of head and neck cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138:748-52.
- <sup>47</sup> Frank DK, Hu KS, Culliney BE, Persky MS, Nussbaum M, Schantz SP, et al. Planned neck dissection after concomitant radiochemotherapy for advanced head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2005;115:1015-20.
- <sup>48</sup> Dequanter D, Lothaire P, Awada A, Salami Y, Nguyen TH, Lemort M, et al. Does clinical and radiological response predict complete tumor control in N2-N3 squamous cell head and neck cancer after non-operative management of the neck? *Acta Otolaryngologica.* 2006;126:1225-8.
- <sup>49</sup> Brun E, Kjellen E, Tennvall J, Ohlsson T, Sandell A, Perfekt R, et al. FDG PET studies during treatment: prediction of therapy outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2002; 24:127-35.
- <sup>50</sup> 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;33:210-22.
- <sup>51</sup> Schöder H, Fury M, Lee N, Kraus D. PET monitoring of therapy response in head and neck squamous cell carcinoma. *J Nucl Med.* 2009;50:74S-88S.
- <sup>52</sup> Yao M, Smith RB, Graham MM, et al. The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:991–9.
- <sup>53</sup> Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ, Ware R, Weih L, Rischin D, et al. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo)radiotherapy in head and neck cancer. *Head Neck.* 2005;27:175–81.
- <sup>54</sup> Ong SC, Schöder H, Lee NY, Patel SG, Carlson D, Fury M, et al. Clinical utility of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for locoregional advanced head and neck cancer. *J Nucl Med.* 2008;49:532–40.
- <sup>55</sup> Prestwich RJ, Subesinghe M, Gilbert A, Chowdhury FU, Sen M, Scarsbrook AF. Delayed response assessment with FDG-PET-CT following (chemo)radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Radiol.* 2012;67:966-75.
- <sup>56</sup> Rabalais A, Walvekar RR, Johnson JT, Smith KJ. A cost-effectiveness analysis of positron emission tomography-computed

tomography surveillance versus up-front neck dissection for management of the neck for N2 disease after chemoradiotherapy. *Laryngoscope*. 2012;122:311-4.

<sup>57</sup> Dornfeld K, Hopkins S, Simmons J, Spitz DR, Menda Y, Graham M, et al. Posttreatment FDG-PET uptake in the supraglottic and glottic larynx correlates with decreased quality of life after chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:386-392.

<sup>58</sup> Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:2091-8.

<sup>59</sup> 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: 122S-150S.

<sup>60</sup> Chung MK, Jeong HS, Park SG, Jang JY, Son YI, Choi JY, et al. Metabolic tumor volume of [18F]- fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts short-term outcome to radiotherapy with or without chemotherapy in pharyngeal cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:5861-8.

<sup>61</sup> Wong W, Chevetton E, McGurk M, Hussain K, Davis J, Beaney R, et al. A prospective study of PETFDG imaging for the assessment of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1997;22:209-14.

<sup>62</sup> Andrade RS, Heron DE, Degirmenci B, Filho PA, Branstetter BF, Seethala RR, et al. Posttreatment assessment of response using FDG-PET/CT for patients treated with definitive radiation therapy for head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:1315-22

<sup>63</sup> Kubota K, Yokoyama J, Yamaguchi K, Ono S, Qureshy A, Itoh M, et al. FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radio-chemotherapy: comparison with MRI/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:590-5.

<sup>64</sup> Anzai Y, Carroll WR, Quint DJ, Bradford CR, Minoshima S, Wolf GT, et al. Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses. *Radio-logy*. 1996;200:135-41.

<sup>65</sup> Kao CH, ChangLai SP, Chieng PU, Yen RF, Yen TC. Detection of recurrent or persistent nasopharyngeal carcinomas after radiotherapy with 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and comparison with computed tomography. *J Clin Oncol*. 1998;16:3550-5.

<sup>66</sup> 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.

<sup>67</sup> Fischbein NJ, Aassar OS, Caputo GR, Kaplan MJ, Singer MI, Price DC, et al. Clinical utility of positron emission tomography with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose in detecting residual/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19:1189-96.

<sup>68</sup> Pasamontes JA, Cabrera MN, Carreras JL, Scola B, Calvo F, Delgado RC. Comparación entre la PET <sup>18</sup>F-FDG y las técnicas de imagen convencionales (TAC y RMN) en el diagnóstico de sospecha de recurrencia de tumores de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2006;57: 441-5.

<sup>69</sup> Pasamontes JA, Cabrera MN, Delgado RC, Fernández C, Carreras JL, Scola B. Revisión sistemática y metaanálisis de la eficacia diagnóstica de la PET <sup>18</sup>F-FDG en recurrencia tumoral de cánceres de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008;59:190-7.

<sup>70</sup> Garg MK, Glanzman J, Kalnicki S. The evolving role of positron emission tomography-computed tomography in organ-preserving treatment of head and neck cancer. *Semin Nucl Med*. 2012;42:320-7.

<sup>71</sup> Hustinx R, Lucignani G. PET/CT in head and neck cancer: an update. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:645-51.

Fonalia es una red de Centros Auditivos dedicado al tratamiento específico de los problemas de audición. Orientamos nuestro esfuerzo hacia un objetivo común, dar respuesta a millones de personas con problemas de audición.



## ¿Por qué Fonalia?

- ♦ Junto al medico a disposición del paciente.
- ♦ Nuestro personal con titulación oficial da un trato personalizado.
- ♦ Mantenemos la misma actitud antes, durante y después de la adaptación.
- ♦ Servicio Integral: incluimos todas las revisiones necesarias a lo largo de los años para ir adaptando los audífonos a las necesidades del paciente.
- ♦ Prueba sin desembolso ni compromiso durante un mes.

 **fonalia**  
[www.fonalia.es](http://www.fonalia.es)

**ASOCIACION MADRILEÑA DE  
OTORRINOLARINGOLOGIA**



**Asociación Madrileña de Otorrinolaringología (AMORL)**

**Secretaría Técnica**

**Sede: C/ Velázquez, 94 1ª planta**

**28006 Madrid**

**Teléfono: 91 781 56 93**

**email: [secretaria@amorl.es](mailto:secretaria@amorl.es)**

**[www.amorl.es](http://www.amorl.es)**

(c) 2012 Juan Antonio Pasamontes Pingarrón

/ María Nieves Cabrera Martín

Edita: AMORL

ISBN: 978-84-616-1631-2

Primera edición impresa en diciembre de 2012

Tirada: 200 ejemplares.

Impresión: Gruppo Merydeis SL.

Todos los derechos reservados.

Queda prohibida la reproducción parcial o total  
de la obra, por cualquier medio mecánico o electrónico,  
sin la debida autorización del editor.