

Klinische toepassingen van FDG-PET bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied

Clinical applications of FDG-PET in patients with squamous cell carcinoma in the head and neck area

Auteurs R. de Bree, J. Brouwer, A. Senft, L. van der Putten, E.F.I. Comans, O.S. Hoekstra en C.R. Leemans

Trefwoorden FDG-PET, fluor-18-deoxyglucose, hoofd-hals, plaveiselcelcarcinoom

Key words FDG-PET, fluor-18-deoxyglucose, head and neck, squamous cell carcinoma

Samenvatting

PET is een beeldvormende diagnostische techniek waarbij met een PET-camera, na de intraveneuze toediening van fluor-18-deoxyglucose, tumorweefsel kan worden gevisualiseerd. Bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied lijkt FDG-PET vooral geschikt te zijn voor het opsporen van een occulte primaire tumor bij patiënten met een halskliermetastase van een onbekende primaire tumor, de screening op afstandsmetastasen en tweede primaire tumoren en de detectie van een residu of recidief van een tumor na radiotherapie met of zonder chemotherapie. Bij deze indicaties lijkt voor FDG-PET vooral een rol weggelegd in het voorkomen van onnodige diagnostische ingrepen en behandelingen. De waarde van FDG-PET bij de detectie van lymfekliermetastasen lijkt beperkt. De mogelijkheden van FDG-PET bij het bepalen van het tumorvolume voor radiotherapie en het voorspellen van de tumorrespons op radiotherapie zijn nog niet duidelijk. Met PET-CT-scanners waarbij de functionele en anatomische informatie gecombineerd worden, is nog weinig ervaring. De toekomst van PET/CT lijkt echter veelbelovend.

(Ned Tijdschr Oncol 2006;3:95-101)

Summary

PET is a diagnostic imaging technique which can visualize tumour tissue after intravenous injection of fluor-18-deoxyglucose using a PET-camera. In patients with head and neck squamous cell carcinoma FDG-PET seems to be especially suitable to locate an occult primary tumour in patients with cervical lymph node metastasis without clinically manifest primary site, to screen for distant metastases and second primary tumours and to detect residual and recurrent carcinoma after radiotherapy with or without chemotherapy. For these indications FDG-PET may play a role in the prevention of unnecessary diagnostic examinations and treatments. The value of FDG-PET for the detection of lymph node metastases is limited. The role of FDG-PET for determination of tumour volume for radiotherapy planning and prediction of response on radiotherapy are yet unclear. Experiences with PET/CT which combines functional and anatomic imaging are limited, but the potential of this technique is promising.

Inleiding

Bij PET wordt gebruik gemaakt van geavanceerde detectieapparatuur (PET-scanner) en kortlevende

radioactieve tracers (positronemitters). Veruit de belangrijkste PET-tracer voor klinische toepassingen is fluor-18-deoxyglucose (FDG): het glucoseanalagon

deoxyglucose, gekoppeld aan het radioactieve fluor-18. De beoordeling van de scan geschiedt meestal visueel, hoewel ook gebruikt wordt gemaakt van (semi-) kwantificerende metingen. Deze kwantificatie blijkt echter voor de diagnostiek weinig toe te voegen aan de visuele beoordeling. FDG-PET heeft een potentiële meerwaarde wat betreft sensitiviteit en specificiteit (onderscheid tussen tumorweefsel en benigne aandoeningen) boven conventionele technieken. De detectie van tumoren is vooral afhankelijk van de mate van traceropname in de tumor in verhouding tot die in het omliggende weefsel. In de praktijk blijken tumoren kleiner dan 4 mm niet gedetecteerd te worden.¹ PET is een dure techniek en beperkt beschikbaar in ons land, waardoor er kritischer naar de kosteneffectiviteit van diverse toepassingen gekeken wordt dan bij veel andere diagnostische tests. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de meest genoemde potentiële toepassingen van PET bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied. Bij elke mogelijke indicatie wordt het klinische probleem, de potentiële toepassing, de gegevens uit de literatuur en eigen ervaringen besproken.

Occulte primaire tumor

Een lymfekliermetastase in de hals kan het eerste manifeste symptoom zijn bij patiënten met een hoofd-halscarcinoom. Vaak kan na anamnese en uitgebreid KNO-onderzoek, beeldvormende diagnostiek (CT en MRI) en panendoscopie met het nemen van blinde bipten en tonsillectomie de primaire tumor worden aangetoond. Bij 1,5-3% van de patiënten met een lymfekliermetastase van een plaveiselcelcarcinoom in de hals lukt dit echter niet. Men spreekt dan van een halskliermetastase van een onbekende primaire tumor. De behandeling van een halskliermetastase van een onbekend plaveiselcelcarcinoom bestaat doorgaans uit een halsklierdissectie gevolgd door radiotherapie op de hals en de mucosa van de laryngopharyngeale as; dit laatste om een eventuele occulte primaire tumor te vernietigen. Deze uitgebreide electieve bestraling van de mucosa heeft echter soms een aanzienlijke morbiditeit zoals xerostomie, fibrose en radionecrose. Het is daarom van belang om betere diagnostische technieken te ontwikkelen voor het lokaliseren van de occulte primaire tumor. De chirurgie of radiotherapie kan dan beperkt worden tot de aangetoonde tumorlokalisatie. Plaveiselcelcarcinomen nemen over het algemeen de FDG uitstekend op en hoofd-halstumoren zijn hierop geen uitzondering.² In de literatuur zijn een aantal

FDG-PET-studies verschenen over de detectie van een onbekende primaire tumor bij patiënten met een halskliermetastase. De meeste studies laten een toegevoegde waarde van FDG-PET zien: detectie van de occulte primaire tumor wordt bij 21-47% van de patiënten gerapporteerd.^{3,4} Deze studies zijn echter moeilijk onderling te vergelijken door het verschil in definitie van de onbekende primaire tumor (na diagnostiek met of zonder CT, MRI of panendoscopie) en het geringe aantal patiënten.

Voor de uiteindelijke vaststelling van de waarde van FDG-PET voor detectie van een primaire tumor bij een patiënt met een halskliermetastase van een onbekende primaire tumor zijn meer patiënten nodig. Recentelijk is met dit doel een multicenter (UMCG, VUmc en UMCN)-ZonMw-doelmatigheidsonderzoek verricht. Nadat een FDG-PET was gemaakt, werd een panendoscopie verricht zonder dat de operateur de FDG-PET-uitslag wist. Direct hierna kreeg de operateur de FDG-PET-uitslag te horen, waardoor hij in dezelfde narcose op geleide van de FDG-PET eventueel nog nieuwe bipten kon nemen. Met deze studie kon de meerwaarde van FDG-PET bij patiënten met een halskliermetastase van een onbekende primaire tumor bepaald worden. De resultaten van deze studie komen waarschijnlijk spoedig beschikbaar.

Lymfekliermetastase

Beoordeling van de status van de lymfeklieren in de hals is essentieel voor het maken van de beste keuze van behandeling. Palpatie is niet erg goed voor de detectie van lymfekliermetastasen: 20-30% fout-positieve of fout-negatieve resultaten. Moderne conventionele technieken als CT, MRI, echografie en echogelegeide cytologische puncties zijn betrouwbaarder gebleken met 10-20% fout-positieve of fout-negatieve resultaten. Echogelegeide cytologische puncties zijn het meest gevoelig voor het opsporen van occulte lymfekliermetastasen. De resultaten ervan zijn echter sterk afhankelijk van de ervaring van de radioloog en cytoloog, zodat deze techniek niet universeel toegepast wordt.⁵ De waarde van de schildwachtklierprocedure bij hoofd-halskanker wordt momenteel in een multicenterstudie onderzocht.

Wanneer de hals niet geopend hoeft te worden voor het chirurgisch verwijderen van de primaire tumor (zoals bij kleine mondholletumoren) en geen lymfekliermetastasen aangetoond kunnen worden, ontstaat een dilemma: electieve behandeling van de hals of zorgvuldige observatie met echogelegeide cytologische

puncties. Vanwege de beperkte betrouwbaarheid van de beoordeling van de lymfeklieren in de hals, wordt de hals in vele centra electief behandeld met een halsklierdissectie of radiotherapie wanneer het risico van occulte halskliermetastasen hoger dan 20% wordt geschat. Dit betekent voor de meeste patiënten een overbehandeling die gepaard gaat met morbiditeit zoals schouderklachten, sensibiliteitsstoornissen en cosmetische bezwaren. Omgekeerd, wanneer geen electieve behandeling wordt verricht, bestaat het risico van onderbehandeling. Daarom is er behoefte aan het betrouwbaar kunnen detecteren van occulte lymfekliermetastasen in de palpatoir negatieve hals. Met FDG-PET kunnen lymfekliermetastasen worden opgespoord. De gerapporteerde sensitiviteit voor FDG-PET varieert van 72-91% en de specificiteit van 88-98%. Bij een directe vergelijking bleek FDG-PET betrouwbaarder dan CT, MRI en echografie.^{6,7} Deze studies onderzochten niet de waarde van FDG-PET bij het klinische probleem van de palpatoir negatieve hals. Nadat de eerste studies een sensitiviteit van 67-100% claimden, volgden andere met een sensitiviteit van 0-40%. Het verschil bleek te liggen in de gebruikte gouden standaard. Bij de studies met de hogere sensitiviteit werden de lymfeklieren uit het halsklierdissectiepreparaat routinematig onderzocht, terwijl bij de andere studies de lymfeklieren minutieuzer werden onderzocht op micrometastasen met stapsgewijze doorsnijdingen en immunohistochemische kleuringen.⁸ Achteraf was, gezien de zeer geringe grootte van occulte metastasen, ook niet te verwachten dat FDG-PET occulte metastasen van een hoofd-halscarcinoom kan detecteren, evenmin als bij het melanoom of het mammacarcinoom.

Metastasen op afstand en tweede primaire tumor

De detectie van afstandsmetastasen of tweede primaire tumoren bij de initiële staging beïnvloedt de keuze van een behandelingsmodaliteit. Wanneer afstandsmetastasen aanwezig zijn, is doorgaans geen curatie meer mogelijk. Er wordt dan gekozen voor een palliatieve behandeling. Patiënten met afstandsmetastasen krijgen geen uitgebreide chirurgische en radiotherapeutische behandeling met een ongunstige invloed op de kwaliteit van leven zonder verlenging hiervan. Om onnodig uitgebreide behandelingen te voorkomen, is het van belang om patiënten met een hoofd-halscarcinoom te screenen op de aanwezigheid van afstandsmetastasen. In een eigen onderzoek werden echografie van de lever, skeletscintigrafie en CT van de thorax

vergeleken. CT bleek het belangrijkste beeldvormende onderzoek bij de screening op afstandsmetastasen: 94% van de patiënten met preoperatief aangetoonde afstandsmetastasen had een metastase in de thorax.⁹ Bovendien werden risicofactoren voor het optreden van afstandsmetastasen vastgesteld: drie of meer lymfekliermetastasen, bilaterale lymfekliermetastasen, lymfekliermetastasen van zes centimeter of groter, laagjugulaire lymfekliermetastasen, een locoregionaal recidief en een tweede primaire tumor. Sindsdien worden in het VUmc de patiënten met één of meer risicofactoren gescreend op afstandsmetastasen met alleen een CT-scan van de thorax. In een retrospectieve studie bleek met deze screening bij 18% van de patiënten afstandsmetastasen gevonden te worden. Een follow-upperiode van minimaal twaalf maanden toonde dat bij 21% van de patiënten na een negatieve screening toch nog afstandsmetastasen, zowel in als buiten de thorax, manifest werden.¹⁰ Deze patiënten ondergingen een onnodig ingrijpende behandeling, indien uitgebreide chirurgie bij afstandsmetastasen die binnen twaalf maanden manifest worden als zinloos beschouwd wordt.¹¹ Het moge duidelijk zijn dat voor de detectie van afstandsmetastasen behoefte bestaat aan een betere diagnostische techniek die bij voorkeur het hele lichaam kan screenen. Bovendien kan met deze techniek mogelijk tegelijkertijd preoperatief gescreend worden op tweede primaire tumoren. Tweede primaire tumoren komen bij patiënten met een hoofd-halstumor relatief frequent voor (cumulatief 4% per jaar), omdat de belangrijkste oorzakelijke factoren roken, drinken en erfelijke predispositie voor de gehele bovenste lucht- en voedselwegen, oesophagus en longen van toepassing zijn.

In de literatuur zijn slechts enkele studies verschenen over de detectie van afstandsmetastasen en tweede primaire tumoren met FDG-PET. Bij 5-31% van de patiënten werden met FDG-PET afstandsmetastasen gedetecteerd, waarbij de sensitiviteit varieerde van 50-100%. Door verschillen in tumortype, tumorstadium (risicofactoren) en follow-upduur zijn de conclusies van de diverse studies tegenstrijdig. Sommige auteurs adviseren routinematige toepassing van FDG-PET bij alle patiënten met een hoofd-halscarcinoom, terwijl anderen adviseren, zelfs wanneer er al een FDG-PET-scan van het hoofd-halsgebied gemaakt wordt, dit onderzoek niet uit te breiden naar de thorax.¹²⁻¹⁴ Bovendien werd FDG-PET slechts in één kleine studie vergeleken met de meest betrouwbare conventionele diagnostiek, een CT-scan van de thorax.¹² Met FDG-PET kunnen ook tweede primaire tumoren worden opgespoord. Wax et al. rapporteerden dat



Figuur 1. Coronale FDG-PET-opname van het gehele lichaam van een patiënt met een recidief in de hals na radiochemotherapie voor een stadium T3N2c supraglottisch larynxcarcinoom. Bij de screening op afstandsmetastasen werden longmetastasen gedetecteerd.

FDG-PET bij 15 van de 59 (25%) patiënten met verschillende typen en stadia van hoofd-halskanker synchrone longtumoren (metastasen en primaire tumoren) detecteerde.¹⁵ Helaas werden gegevens over de follow-up en CT van de thorax niet vermeld. Nishiyama et al. vonden met FDG-PET synchrone tweede primaire tumoren bij 5 van de 53 (9%) onbehandelde hoofd-halskankerpatiënten.¹⁶

In een recente pilotstudie, waarin 34 patiënten met risicofactoren gescreend werden op afstandsmetastasen met FDG-PET en CT van de thorax bij een follow-upduur van minimaal twaalf maanden, bleek FDG-PET bij 6% van de patiënten aanvullende waarde te hebben boven CT van de thorax.¹⁷ Zowel afstandsmetastasen als tweede primaire tumoren werden gedetecteerd, waarvan *Figuur 1* een voorbeeld toont. Inmiddels is recentelijk een multicentrum (VUmc, UMCG en UMCN)-ZonMw-doelmatigheidsonderzoek met een vergelijkbare opzet afgerond. In deze studie wordt ook de kosteneffectiviteit berekend. Aan de ene kant is FDG-PET duur en initieert het aanvullend onderzoek om zowel positieve als fout-

positieve bevindingen te bevestigen of uit te sluiten. Aan de andere kant bespaart het onnodig uitgebreide behandelingen. Voorlopige gegevens tonen dat de combinatie van CT van de thorax en FDG-PET de meeste afstandsmetastasen detecteert en het meest kosteneffectief is (manuscript in voorbereiding).

Planning van radiotherapie

Met de introductie van 'three-dimensional conformal radiation therapy' en 'intensity-modulated radiation therapy' is een nauwkeurige afgrenzing van het doelvolumen bij bestraling steeds belangrijker geworden. CT kan echter de tumoruitbreiding in weke delen niet optimaal bepalen. Daisne et al. vergeleken tumorvolumen die bepaald waren met CT, MRI en FDG-PET met de macroscopisch beoordeling van het operatiepreparaat.¹⁸ FDG-PET bleek het tumorvolumen beter af te grenzen dan CT en MRI. Dit suggereert dat FDG-PET (en waarschijnlijk vooral PET-CT) kan bijdragen aan het zoveel mogelijk sparen van normaal weefsel bij radiotherapie.

Tumorrespons op niet-chirurgische behandeling

In de hoofd-halsoncologie vindt in toenemende mate orgaansparende behandeling plaats. Tegenwoordig worden ook ver gevorderde hoofd-halscarcinomen behandeld met radiotherapie met of zonder chemotherapie. Orgaansparende therapie is alleen zinvol als deze behandeling lokale controle bewerkstelligt. Wanneer een complete remissie niet haalbaar lijkt, kan gekozen worden voor een chirurgische behandeling. Op deze manier kunnen een onnodige behandeling en een vertraging in de chirurgische behandeling worden voorkomen.

Aangezien FDG-PET biologische parameters van het tumorweefsel detecteert, kan FDG-PET mogelijk prognostische informatie geven. In diverse studies is onderzocht of de mate van FDG-opname in de tumor voor de start van de radiotherapie een voorspellende waarde heeft voor het effect van de behandeling. Terwijl in sommige studies een hoge opname correleerde met een slechtere tumorcontrole, toonden andere studies juist een betere tumorcontrole bij hoge FDG-opname in de tumor.¹⁹⁻²⁰

Tumorresidu na niet-chirurgische behandeling

Radiotherapie met of zonder chemotherapie en een eerdere tumor kan de normale anatomie veranderen,



Figuur 2. A. coronale, B. sagitale en C. axiale FDG-PET-opnamen van een patiënt die radiotherapie onderging voor een stadium T2N0 glottisch larynxcarcinoom. Op de FDG-PET is een recidief van het larynxcarcinoom duidelijk zichtbaar. Er is ook een verhoogde opname in de musculus sternocleidomastoïdeus te zien als gevolg van de verhoogde spiertonus.

waardoor het met klinisch onderzoek, CT en MRI moeilijk is om onderscheid te maken tussen een residu of recidief van een tumor en weefselveranderingen zoals een ontsteking, fibrose, oedeem of necrose. Daarom wordt bij de minste verdenking op het bestaan van een residu of recidief overgegaan tot invasief onderzoek. Dit gebeurt in het geval van een primair hoofd-halscarcinoom vaak met het nemen van een biopsie onder narcose, wat in bestraald weefsel kan leiden tot een infectie en necrose met alle nadelige gevolgen van dien. Dit is vooral van belang voor patiënten die uiteindelijk geen residu of recidief van een tumor blijken te hebben.

Bij een restmassa in de hals na radiotherapie met of zonder chemotherapie wordt doorgaans een cytologische punctie verricht. Helaas betekent een negatieve cytologische punctie niet dat er helemaal geen vitale tumorcellen in deze restmassa aanwezig zijn. Bij een klinische verdenking hierop wordt daarom toch een halsklierdissectie verricht. Bij ongeveer 40% van deze patiënten toont het histopathologische onderzoek geen vitaal tumorweefsel aan. Een dergelijke onnodige halsklierdissectie in reeds bestraald gebied heeft, naast de morbiditeit behorende bij de ingreep (onder andere schouderklachten), een verhoogd risico op postoperatieve complicaties. Er is dus behoefte aan een diagnostische techniek waarmee beter onderscheid gemaakt kan worden tussen een tumorresidu en post-radiatie-effecten om onnodige halsklierdissecties te voorkomen.

FDG-PET kan onderscheid maken tussen vitaal tumorweefsel en veranderingen als gevolg van een niet-chirurgische behandeling. Afhankelijk van het interval tussen radiotherapie en PET worden wisselende resultaten voor de detectie van residumetastasen in de hals gerapporteerd. Yao et al. vonden bij 53

patiënten met oorspronkelijk een N2-3-status van de hals drie tot vier maanden na radiotherapie voor FDG-PET een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 94%.²¹ De prevalentie van tumorresiduen was echter slechts 7%. Validatie van deze resultaten in een meer representatieve patiëntengroep met een prevalentie van 30-50% resttumor is noodzakelijk.

Tumorrecidief na niet-chirurgische behandeling

Larynxcarcinomen worden tegenwoordig voornamelijk behandeld met radiotherapie met of zonder chemotherapie. Bij klinische verdenking op een recidief wordt doorgaans een directe laryngoscopie met het nemen van biopsies onder narcose verricht. In een retrospectief cohortonderzoek bleek dat bij 55% van deze laryngoscopies geen recidief kon worden aangetoond. De waarde van de huidige diagnostische onderzoeken bij klinische verdenking op een recidief van een larynxcarcinoom na radiotherapie bleek dan ook beperkt te zijn.²² Bij dit probleem bestaat een duidelijke behoefte aan adequate selectiemiddelen, om onnodige, voor de patiënt belastende en soms nadelige onderzoeken en ingrepen te voorkomen.

FDG-PET kan een recidief van diverse hoofd-halscarcinomen na niet-chirurgische behandeling vroegtijdig opsporen (zie *Figuur 2*). Een systematische review toonde een sensitiviteit van 88%, een specificiteit van 76%, een positief-voorspellende waarde van 78% en een negatief-voorspellende waarde van 87%.²³ In Nederland rapporteerden Terhaard et al. een sensitiviteit van 92% en concludeerden dat FDG-PET de eerste diagnostische stap dient te zijn bij een verdenking op een recidief van een larynxcarcinoom na radiotherapie.²⁴ Om de waarde van

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij een halskliermetastase van een onbekende primaire tumor kan FDG-PET helpen bij het opsporen van de occulte primaire tumor.
2. FDG-PET is naast CT van de thorax effectief bij het screenen op afstandsmetastasen.
3. Bij verdenking op een residu of recidief van een tumor na (chemo)radiotherapie lijkt met FDG-PET onnodige diagnostiek en overbehandeling te kunnen worden verminderd.

FDG-PET in de klinische praktijk te onderzoeken is vorig jaar de gerandomiseerde multicenter-RELAPS-studie gestart, waarover eerder in dit tijdschrift gerapporteerd is.²⁵

PET-CT-scanners

De fusie van FDG-PET en CT geeft een scan met zowel anatomische als functionele informatie. Beeldfusie kan softwarematig geschieden, maar dit is zeker niet triviaal vanwege het gebrek aan interne ijkpunten voor fusie en de grote bewegingsmogelijkheden in het hoofd-halsgebied. Met de ontwikkeling van PET-CT-scanners kunnen deze beelden geïntegreerd worden zonder de problemen met de positionering van de patiënt. Vooral vanwege de complexe anatomie en biodistributie in het hoofd-halsgebied vergemakkelijkt de PET/CT de interpretatie van PET-afwijkingen aanzienlijk. Hoewel de eerste studies veelbelovend zijn, moet naar de meerwaarde van PET/CT voor de verschillende indicaties nog verder onderzoek worden verricht.²⁶

Conclusie

FDG-PET is een diagnostische techniek met potentiële toepassingen bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied. Hoewel nog aanvullend onderzoek nodig is bij de diverse indicaties, lijkt FDG-PET met name geschikt te zijn voor het opsporen van een occulte primaire tumor bij patiënten met een halskliermetastase van een onbekende primaire tumor, de screening op afstandsmetastasen en tweede primaire tumoren en de detectie van een residu en recidief van een tumor na radiotherapie met of zonder chemotherapie. Bij deze indicaties lijkt voor FDG-PET een rol weggelegd in het voorkomen van onnodige diagnostische ingrepen en behandelingen. Naar de uiteindelijke waarde van FDG-PET voor deze indicaties wordt momenteel verder onderzoek gedaan.

Hierbij wordt gekeken naar het gebruik van FDG-PET als aanvulling op of substitutie van conventionele diagnostiek en of het hierdoor veranderde algoritme in klinisch relevante mate effectief is. De toevoeging van onderzoeken kan namelijk voor de patiënt en de gezondheidszorg een extra belasting meebrengen: straling, langduriger diagnostisch traject, onrust en kosten. De plaats van FDG-PET in het diagnostische traject zal bepaald moeten worden: als eerste, waardoor andere onderzoeken overbodig worden of pas wanneer met andere onderzoeken geen conclusieve uitkomst verkregen kan worden.

Referenties

1. Comans EF, Hoekstra OS, Hoekman K, Van der Hoeven JJ, Golding RP, Teule GJ. Meerwaarde van positronemissietomografie met als tracer fluor-18-deoxyglucose (FDG-PET) bij klinische probleemgevallen in de oncologie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1520-8.
2. Baitel JW, Abemayor E, Jarbour BA, Hawkins RA, Ho C, Ward PH. Positron emission tomography: a new, precise imaging modality for detection of primary head and neck tumors and assessment of cervical adenopathy. *Laryngoscope* 1992;102:281-8.
3. Regelink G, Brouwer J, De Bree R, Pruim J, Van der Laan BF, Vaalburg W, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1024-30.
4. Regelink G, Pruim J, De Bree R, Van der Laan BF, Hoekstra OS, Roodenburg JL. De rol van FDG-PET voor de diagnostiek van patiënten met een halskliermetastase van een onbekende primaire tumor. *Ned Tijdschr Oncol* 2004;1:49-53.
5. Van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Golding RP, Meijer CJ, Snow GB. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993;250:11-7.
6. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hor G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging

modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1255-60.

7. Ng AH, Yen TC, Liao CT, Chang JTC, Chan SC, Ko SF, et al. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study in 124 patients with histological correlation. *J Nucl Med* 2005;7:1136-43.

8. Brouwer J, De Bree R, Comans EF, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Positron emission tomography using (18F)fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in the clinically negative neck: is it likely to be superior? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004;261:479-83.

9. De Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000;110:397-401.

10. Brouwer J, De Bree R, Hoekstra OS, Golding RP, Langendijk JA, Castelijns JA, et al. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is chest computed tomography sufficient? *Laryngoscope* 2005;115:1813-7.

11. Brouwer J, De Bree R, Hoekstra OS, Langendijk JA, Castelijns JA, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: what is the current clinical practice? *Clin Otolaryngol* 2005;30:438-43.

12. Teknos TN, Rosenthal EL, Kee D, Taylor R, Marn CS. Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. *Head Neck* 2001;23:1056-60.

13. Schmidt M, Schmalenbach M, Jungehulsing M, Theissen P, Dietlein M, Schroder U, et al. 18F-FDG PET for detecting recurrent head and neck cancer, local lymph node involvement and distant metastases. Comparison of qualitative visual and semiquantitative analysis. *Nuklearmedizin* 2004;43:91-101.

14. Keyes JW, Chen MY, Watson NE, Greven KM, McGuirt WF, Williams DW. FDG PET evaluation of head and neck cancer: value of imaging the thorax. *Head Neck* 2000;22:105-10.

15. Wax MK, Myers LL, Gabalski EC, Husain S, Gona JM, Nabi H. Positron emission tomography in the evaluation of synchronous lung lesions in patients with untreated head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:703-7.

16. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, Miyabe K, Ogawa T, Toyama Y, et al. FDG PET as a procedure for detecting simultaneous tumours in head and neck cancer patients. *Nucl Med Commun* 2005;26:239-44.

17. Brouwer J, Senft A, De Bree R, Comans EF, Golding RP, Castelijns JA, et al. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is there a role for 18FDG-PET? *Oral Oncol* 2006;42:275-80.

18. Halfpenny W, Hain SF, Biassoni L, Maisey MN, Sherman JA, McGurk M. FDG-PET. A possible prognostic factor in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2002;85:512-6.

19. Rege S, Safa AA, Chaiken L, Hoh C, Juillard G, Withers HR. Positron emission tomography: an independent indicator of radiocurability in head and neck carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2000;23:161-9.

20. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG-PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 2004;233:93-100.

21. Yao M, Smith RB, Graham MM, Hoffman HT, Tan H, Funk G, 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.

22. Brouwer J, Bodar EJ, De Bree R, Langendijk JA, Castelijns JA, Hoekstra OS, et al. Detecting recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: room for improvement. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004;261:417-22.

23. Brouwer J, Hooft L, Hoekstra OS, Castelijns JA, De Bree R, Leemans CR. Systematic review on the accuracy of imaging tests in the diagnosis of recurrent larynx carcinoma after radiotherapy (manuscript in voorbereiding).

24. Terhaard CH, Bongers V, Van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluorodeoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/pharyngeal cancer. *Head Neck* 2001;23:933-41.

25. De Bree R, Hoekstra OS, Van der Putten L, Boers M, Uyl-de Groot CA, Leemans CR. Recidief larynxcarcinoom na radiotherapie-PET-studie: RELAPS. *Ned Tijdschr Oncol* 2005;2:117-9.

26. Goerres GW, Von Schulthes GK, Steinert HC. Why most PET of lung and head-and-neck will be PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45 Suppl 1:66-71.

Ontvangen 24 oktober 2005, geaccepteerd 14 december 2005.

Correspondentieadres

Dr. R. de Bree, KNO-arts
Mw. drs. J. Brouwer, arts-assistent KNO-heelkunde
Drs. A. Senft, arts-assistent KNO-heelkunde
Mw. drs. L. van der Putten, arts-assistent KNO-heelkunde
Prof. dr. C.R. Leemans, KNO-arts

VU medisch centrum
Afdeling KNO-heelkunde/Hoofd-halschirurgie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel.: 020 444 36 90
E-mailadres: r.bree@vumc.nl

Dr. E.F.I. Comans, nucleair geneeskundige
Prof. dr. O.S. Hoekstra, nucleair geneeskundige

Afdeling Nucleaire Geneeskunde en PET Research

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.