

O papel da PET/CT na avaliação pós QT/RT concomitante de doentes com carcinoma espinhocelular da cabeça e pescoço locorregionalmente avançados

The value of PET/CT scan for treatment response evaluation following concurrent chemoradiotherapy for patients diagnosed with locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma

Miguel Carvalho • Ana Rita Nobre • Francisco Branquinho

RESUMO

Objetivos: Definir a utilidade da PET/CT na avaliação da resposta ao tratamento (QRT) de doentes com CECCP locoregionalmente avançados e avaliar o seu valor prognóstico. **Desenho do Estudo:** Estudo retrospectivo.

Material e Métodos: Análise dos registos clínicos de doentes portadores de CECCP diagnosticados entre janeiro/2016 e junho/2018 no IPO de Coimbra, tratados com QT/RT concomitante, que realizaram PET/CT pós tratamento. Os resultados foram comparados com exames clínicos, imagiológicos e eventualmente histopatológicos realizados nos 12 meses que sucederam o final do tratamento.

Resultados: A amostra é constituída por 41 indivíduos. A PET atingiu um VPP e VPN para doença regional aos 12 meses de 58,3% e 91,3% respetivamente. Foi calculada uma relação estatisticamente significativa entre alterações na PET/CT e SLD. A PET/CT identificou doença à distância em 19,5% dos indivíduos, com impacto prognóstico claro.

Conclusão: A PET/CT é um valioso meio complementar na avaliação da resposta aos tratamentos instituídos neste grupo particular de doentes, com elevado VPN para doença nodal. **Palavras-Chave:** PET/CT; Carcinoma espinhocelular; esvaziamento ganglionar cervical; VPN.

ABSTRACT

Objectives: To define the utility of PET/CT scan for the response evaluation of patients diagnosed with locoregionally advanced HNSCC and evaluate its prognostic value.

Study Design: Retrospective study

Material and Methods: Retrospective analysis of the clinical records of patients diagnosed with HNSCC between January/2016 and June/2018 at the IPO of Coimbra, treated with concomitant CRT, who underwent a follow-up PET/CT scan. Results were compared with clinical, imagiologic and histopathological findings in the 12 months that followed treatment completion.

Results: The sample has 41 individuals. PET/CT scan achieved a 12-month nodal disease PPV and NPV of 58,3% and 91,3% respectively. A statistically significant association was found between PET/CT findings and DFS. PET/CT identified distant metastasis in 19,5% of the sample, with clear prognostic impact.

Conclusion: PET/CT is a valuable diagnostic tool for treatment response evaluation in this particular group of patients, with a high NPV for nodal disease.

Keywords: PET/CT; squamous cell carcinoma; neck dissection, NPV.

Miguel Carvalho

Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Portugal

Ana Rita Nobre

Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Portugal

Francisco Branquinho

Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Portugal

Correspondência

Miguel Carvalho
miguelcarv75@gmail.com

Artigo recebido a 15 de Maio de 2020. Aceite para publicação a 3 de Agosto de 2020.

INTRODUÇÃO

Os carcinomas espinhocelulares da cabeça e pescoço (CECCP) constituem a 6ª neoplasia mais comum, e são frequentemente diagnosticados em estadios avançados, devido à presença de metástases cervicais.¹

O recurso a esquemas de quimioterapia e radioterapia

concomitantes (QRT) é atualmente a abordagem padrão para o tratamento de doentes com CECCP em estadios avançados que ultrapassaram a viabilidade do tratamento cirúrgico. O trabalho de Forastiere *et al.* concluiu que esquemas de preservação de órgão que incluem radioterapia com adição concomitante de cisplatina se revelam superiores a esquemas de quimioterapia de indução seguidos de radioterapia, ou radioterapia como tratamento isolado.⁴ Apesar de tratamento adequado, 30-50% dos doentes apresentam recidiva tumoral, na maioria dos casos nos primeiros 12 meses após tratamento.² Estudos em doentes com CECCP em estadios avançados tratados apenas com radioterapia (RT) concluíram que doentes N1 com resposta completa não beneficiam de esvaziamento ganglionar cervical (EGC); no entanto, doentes N1 com resposta incompleta ou doentes inicialmente estadiados N2-N3 (independentemente da resposta ao tratamento) beneficiam de tratamento cirúrgico, dado o aumento na taxa de controlo de doença regional que o esvaziamento ganglionar cervical (EGC) acrescenta.³ Ao contrário de doentes tratados com RT em monoterapia, a gestão cervical de doentes tratados com QRT de doentes inicialmente diagnosticados em estadios avançados gera controvérsia, com diferentes grupos de trabalho a endossar abordagens distintas. Uma vez que a sobrevida média de doentes com CECCP com falência de controlo locoregional nos primeiros 3 anos após tratamento é em média inferior a 12 meses,⁵ e tendo em conta a morbilidade adicional que um EGC impõe, é essencial distinguir clinicamente que casos particulares beneficiariam de tratamento cirúrgico pós QRT. A distorção tecidual imposta pela radioterapia dificulta a interpretação dos resultados dos exames imagiológicos convencionais.⁷ Dada a insuficiente precisão da tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), a PET emergiu como um importante meio complementar de avaliação da resposta locoregional pós QRT.⁸ No entanto, relatos descrevem a baixa sensibilidade na deteção de nódulos linfáticos com tamanho inferior a 5 mm, o que impõe limitações no estudo pós tratamento.⁹ O objetivo deste trabalho é avaliar, na casuística do IPO de Coimbra, a adequabilidade da PET/CT na aferição da resposta regional ao tratamento, ou seja, a sua capacidade preditiva de ausência de células tumorais viáveis nas adenopatias irradiadas, excluindo a necessidade de EGC pós QRT com segurança.

MÉTODOS

Seleção Amostra

Análise retrospectiva dos registos clínicos de doentes portadores de CECCP tratados entre Janeiro de 2016 e Junho de 2018 no IPO de Coimbra, propostos para realização de QT/RT concomitante, com intenção curativa, que realizaram PET/CT nas 18 semanas que sucederam o final do tratamento, para avaliação da

TABELA 1

Características demográficas da amostra

CARACTERÍSTICAS	
N	41
Idade	59,5
Género (M/F)	90,2%/ 9,8%
LOCALIZAÇÃO	
Orofaringe	20
HPV +	2
HPV -	3
Sem status HPV definido	15
Hipofaringe	12
Laringe	6
Cavidade Oral	1
Seios Perinasais	1
Outros	1
ESTADIO TNM	
III	2
IV A	29
IV B	10
DOSE TOTAL DE RADIAÇÃO	
> 60 Gy	39
</= 60 Gy	2
FALÊNCIA ATÉ 12 MESES	
Falência locoregional	16
CIRURGIA DE RESGATE	
EGC	7 (16,7%)

resposta. Indivíduos com história anterior de CECCP e submetidos a terapêuticas oncológicas prévias foram excluídos da amostra. No caso de tratamento de doentes com CECCP em estadios avançados, a PET/CT foi solicitada sempre que necessário esclarecer alterações imagiológicas em TC ou quando a observação clínica não foi concordante com a imagiologia (não foi considerado necessário realizar PET se a TC evidenciou inequivocamente persistência ou progressão tumoral). O *follow-up* clínico e imagiológico mínimo para inclusão no estudo foi de 18 meses (doentes que faleceram ao longo do seguimento foram mantidos). Um total de 41 doentes compõe a amostra (tabela 1). Os locais primários incluem orofaringe, hipofaringe, laringe, cavidade oral e seios perinasais. Doentes com CEC em adenopatias cervicais com primário oculto foram incluídos no estudo. O estadiamento inicial foi realizado com base na 7ª edição da AJCC.

Tratamento

A escolha do tratamento foi realizada em reunião multidisciplinar pela Equipa de Decisão Terapêutica

de ORL, composta por elementos das especialidades de Otorrinolaringologia, Oncologia, Radioterapia e Imagiologia. As abordagens terapêuticas escolhidas estão expostas na tabela 1. QRT foi proposto a todos os doentes que compõe a amostra. A quimioterapia foi administrada em D1, D22 e D43, concomitantemente com tratamento radioterápico. Apenas 1 doente efetuou QT de indução pré QRT, por presença de adenopatias mediastínicas. 11 doentes não completaram o tratamento quimioterápico concomitantemente com a RT por toxicidade sistémica. O esquema padrão de radioterapia proposto foi administrado em aparelho de tomoterapia (intensidade modulada), com dose total de 69,96 Gy divididos em 33 frações ao longo de 6,5 semanas.

Para tratamentos de resgate após QRT, os candidatos foram escolhidos com base nos resultados dos exames de *follow-up* (tomografia computadorizada, ressonância magnética ou PET/CT), análise histológica de lesões residuais, comorbilidades associadas e preferência do doente. Foi efetuado um esvaziamento ganglionar cervical após QRT em 7 doentes.

Avaliação da Resposta

Cumprindo o protocolo da Instituição, em linha com as *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network*, a avaliação imagiológica (TC) da localização primária e do pescoço foi realizada em média 6,6 semanas após o término da QRT (mínimo 3; máximo 11,5). A análise da resposta tumoral foi efetuada segundo as *guidelines* RECIST (versão 1.1).¹⁰ Esta avaliação incluiu outras modalidades se clinicamente indicado.

APET/CT foi realizada em média às 12,1 semanas (mínimo 7; máximo 18), para avaliação de resposta metabólica precoce, segundo o protocolo do Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (os doentes realizam um jejum de 6h previamente à administração endovenosa de FDG, com obtenção de imagens 60 minutos após a injeção). A realização de PET/CT em momentos precoces ou tardios ocorreu devido a decisões baseadas na clínica (dúvida sobre persistência de doença em estudo imagiológico prévio) ou dificuldades de agendamento de PET/CT. Uma vez que o protocolo de estadiamento de CECCP do IPO Coimbra não inclui por rotina a realização de PET/CT em certas localizações, não foi possível a comparação de parâmetros metabólicos pré e pós-tratamento. As imagens foram relatadas por Especialistas em Medicina Nuclear e interpretadas por uma equipa multidisciplinar em reunião de Decisão Terapêutica de ORL. Para realização deste estudo, os registos foram retrospectivamente analisados pelo grupo de trabalho.

O seguimento clínico/imagiológico foi posteriormente realizado a cada 3-6 meses até progressão de doença ou morte do sujeito. As conclusões da PET/CT foram validadas por biópsia, análise histopatológica de EGC e/ou resultados de seguimento imagiológico.

Outcome

O *outcome* primário consistiu em avaliar a precisão da PET/CT na aferição da resposta tumoral pós QRT. Os achados imagiológicos na PET/CT foram classificados como verdadeiros positivos (VP) para doença residual locoregional se confirmados por análise histológica de EGC ou citologia aspirativa, associação positiva com outros exames imagiológicos (RM, TC), se aumento do tamanho da lesão residual ou da adenopatia metastática ou se aumento da atividade metabólica em estudos clínicos nos 12 meses subsequentes à obtenção do estudo; em casos que não cumpriram qualquer dos critérios, o estudo foi classificado como falso positivo (FP). A classificação de falso negativo (FN) foi atribuída quando ocorreu desenvolvimento de doença locoregional nos 12 meses que sucederam uma PET/CT negativa, clinicamente evidente ou após resultado conclusivo de estudo histopatológico; se a PET/CT foi considerada negativa e não se desenvolveu doença clinicamente aparente nos 12 meses seguintes, o estudo foi classificado como verdadeiro negativo (VN).

Como *outcomes* secundários, pretende-se aferir o impacto que a PET/CT tem na deteção de metástases à distância não identificadas nos métodos de estadiamento convencional, determinar o impacto que o timing da sua realização tem na sua precisão e o seu valor prognóstico em termos de OS e SLD aos 12 meses.

Estudo Estatístico

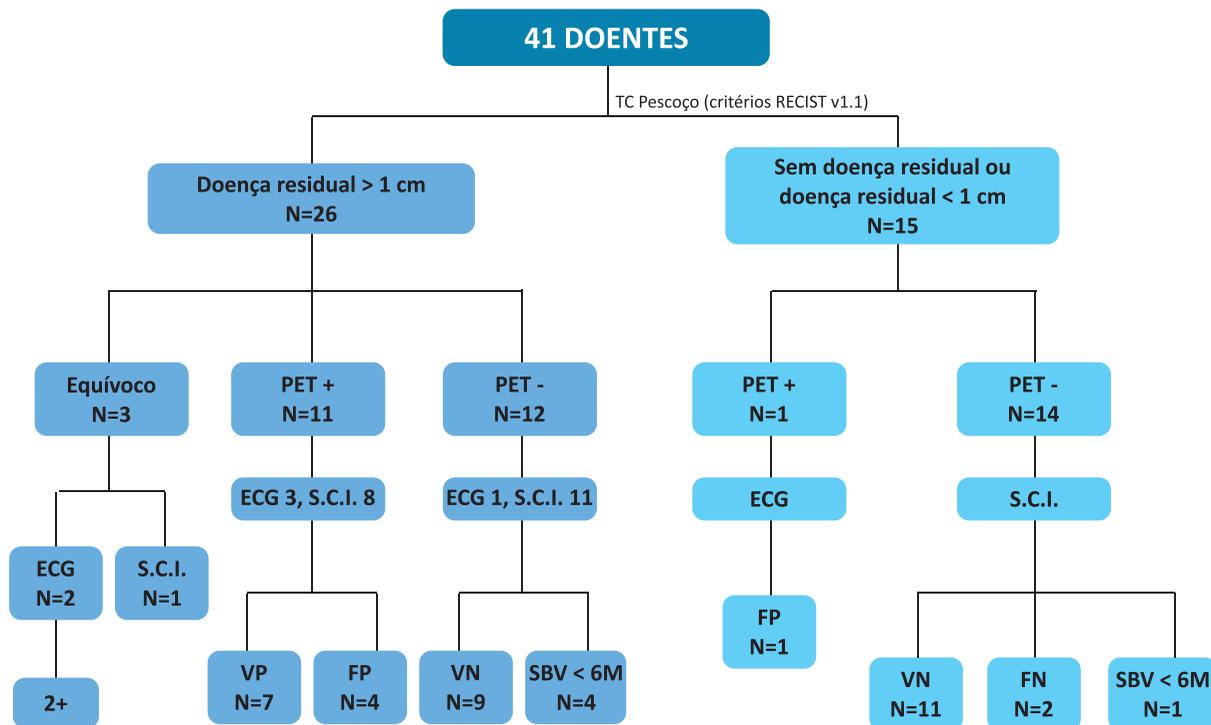
O tratamento estatístico foi efetuado com recurso ao programa SPSS 22.0. Nas variáveis contínuas, as diferenças entre médias foram testadas utilizando o teste *t* de Student ou Mann-Whitney de acordo com a normalidade, testada utilizando o teste Shapiro-Wilk. Utilizaram-se os testes qui-quadrado ou teste exato de Fisher para testar associações entre variáveis qualitativas. Foi considerado um nível de significância para $p < 0,05$.

RESULTADOS

A idade média dos indivíduos que compõe a amostra ($n=41$) é de 59,5 anos (mínimo 43; máximo 73), com 90,2% a pertencer ao género masculino. O *follow-up* médio foi de 18,95 meses. (mínimo 4, máximo 48). 17 indivíduos faleceram durante o *follow-up*, em média aos 13,6 meses. 15 doentes faleceram de progressão da doença oncológica e 2 indivíduos de causa desconhecida ou indeterminada. Dos 15 doentes que faleceram por progressão oncológica, 6 desenvolveram metástases à distância, 5 progressão locoregional, 3 progressão apenas local e 1 apenas regional. Do total da amostra, nos 12 meses após a realização do tratamento, 5 doentes desenvolveram recidiva locoregional, 7 recidiva apenas no local primário e 4 apenas nodal. Dos doentes ainda em seguimento, 1 desenvolveu recidiva local na hipofaringe (aos 44 meses de seguimento) e 1 doente foi diagnosticado com neoplasia primária esofágica

FIGURA 1

Fluxograma representativo dos resultados da avaliação imagiológica pós tratamento dos doentes que compõe a amostra e sua classificação em conformidade com os resultados do seguimento aos 12 meses.



Legenda: ECG – esvaziamento ganglionar cervical; SBV – sobrevida; S.C.I. – seguimento clínico e imagiológico.

(6 meses). A sobrevida aos 12 meses dos doentes em estudo foi de 78% e a sobrevida livre de doença de 43,9%. A distribuição dos achados do seguimento efetuado nos primeiros 12 meses encontra-se representada na figura 1. Todos os doentes realizaram avaliação imagiológica por TC, em média às 6,6 semanas pós QRT (mínimo 2; máximo 11,5). Considerando os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST, versão 1,110), apurou-se uma taxa de resposta completa (RC) de 22%. Não se verificou uma relação estatisticamente significativa entre RC na TC e DFS ($p=0,364$), OS ($p=0,410$) ou tempo de seguimento ($p=0,185$). Por outro lado, foi calculada uma taxa de FP na avaliação nodal de 65%. A PET/CT, realizada em média às 12,1 semanas após o final do esquema de QRT, apresentou resultados dissonantes face ao estudo imagiológico convencional (TC) em 42,3% e 33,3% no que concerne a avaliação da localização primária e metastização ganglionar cervical, respetivamente. Considerando os doentes com TC a indicar ausência de resposta completa ganglionar, a PET/CT apresentou uma taxa de falsos positivos de 20%, um número muito inferior ao obtido pela avaliação com TC (65%). Foi calculada uma associação estatisticamente significativa entre o resultado da avaliação da PET/CT e a DFS ($p=0,004$); quando comparamos apenas a avaliação do componente ganglionar cervical da PET/CT, a associação com DFS mantém-se significativa ($p=0,049$).

Não foi observada relação entre o resultado de PET/CT e OS ($P=0,630$). Tendo em conta os parâmetros metabólicos obtidos, utilizando como limiar o valor de $SUV_{max} = 3$, obtém-se uma associação estatisticamente significativa com a DFS ($p=0,034$) em doentes com avaliação cervical com valores $SUV_{max} < 3$, mas não com a OS (0,535). Considerando todas as PET/CT efetuadas e o seguimento clínico até aos 12 meses após a realização de QRT, foi calculado um valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) de 50% e 73,9% respetivamente para deteção de doença local, e um VPP e VPN de 58,3% e 91,3% respetivamente, para deteção de doença regional. Quando comparados os resultados de PET/CT efetuadas antes e depois das 12 semanas pós QRT, há estreitas diferenças nos VPP e VPN para deteção de doença local; para deteção de doença regional, a alteração mais significativa ocorre no VPP, com a realização de PET/CT após as 12 semanas pós QRT a apresentar clara superioridade, sem diferenças significativas nos VPN (tabela 2). Apenas 1 doente com PET/CT negativa na nossa amostra apresentou desenvolvimento de doença nodal isoladamente nos 12 meses pós QRT (aos 4 meses). A avaliação por PET/CT da resposta ao tratamento neste doente foi realizada antes das 12 semanas. Três doentes foram classificados, após realização de PET/CT, como resposta nodal equívoca; 2 destes realizaram ECG

TABELA 2

Sensibilidade (S), Especificidade (E), VPP e VPN da PET/CT na detecção de doença locoregional residual no controlo imagiológico pós QRT

PET/CT	LOCAL*				REGIONAL*			
	S	E	VPP	VPN	S	E	VPP	VPN
Overall	50%	73,9%	50%	73,9%	77,8%	80,8%	58,3%	91,3%
< 12 semanas	33,3%	88,8%	50%	80%	50%	72,7%	25%	88,9%
> 12 semanas	62,5%	71,4%	55,6%	76,9%	83,3%	85,7%	71,4%	92,3%

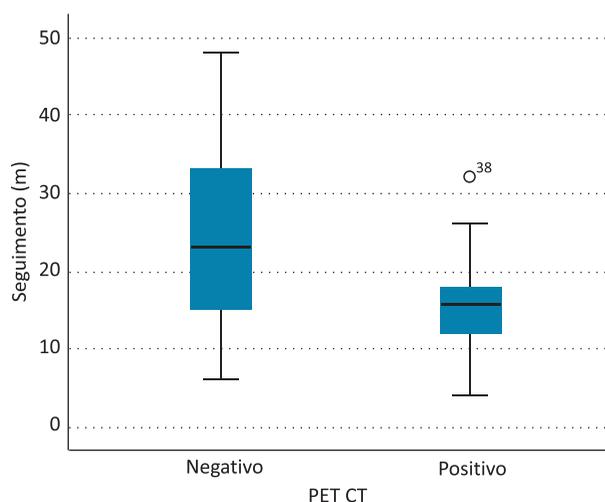
* doentes com resultado inconclusivo em que não se atingiu consenso na classificação (n=3) foram excluídos dos cálculos

com estudo histopatológico positivo para a presença de células tumorais viáveis; 1 doente apresentou concomitantemente progressão na localização primária, pelo que não realizou EGC e foi tratado com recurso a quimioterapia paliativa. No total da amostra, foram realizados 7 EGC, com 3 resultados positivos para a presença de doença residual.

A PET/CT realizada para avaliação da resposta ao tratamento demonstrou a presença de metástases à distância não identificadas em outras modalidades em 17,1% dos indivíduos e identificou o desenvolvimento de um segundo primário em 1 doente. A presença de uma hiper captação locoregional e/ou à distância na avaliação por PET/CT tem associação estatisticamente significativa com menor sobrevida, refletindo o seu elevado valor preditivo negativo ($p=0,006$; figura 2).

FIGURA 2

Comparação entre resultado da PET/CT realizada para avaliação da resposta ao tratamento e a sobrevida



DISCUSSÃO

O presente trabalho demonstra que a PET/CT é uma modalidade de imagem eficaz na exclusão de doença metastática cervical residual pós tratamento, com VPN para o desenvolvimento de doença nodal a 12 meses de 91,3%. Uma meta-análise recente que englobou 22 estudos com 1423 doentes que realizaram PET/CT nos 6

primeiros meses pós tratamento calculou um VPP e VPN de 58% e 98%,¹¹ valores próximos dos obtidos na nossa amostra. Uma possível explicação para o VPN menor na nossa amostra é o facto de a PET/CT ser realizada para esclarecimento de TC com resultado equívoco ou discrepante de avaliação clínica e não ser realizada por rotina em todos os doentes com CECCP diagnosticados na instituição em certas localizações. A não inferioridade da tomada de decisões com base nos achados da PET/CT 12 semanas após a conclusão do tratamento face à realização de EGC sistemático em todos os doentes com CECCP foi demonstrada por Mehanna et al. num estudo prospetivo, randomizado e controlado.¹²

Neste estudo, que incluiu 564 indivíduos, em que mais de 75% dos casos apresentavam doença nodal N2a ou N2b, não foram encontradas diferenças na sobrevida entre o grupo de doentes que realizou EGC de forma sistemática após a conclusão do tratamento e o grupo de doentes que realizou vigilância imagiológica. Apenas se realizou EGC se detetada doença nodal residual na PET/CT, com cerca de 80% dos doentes deste grupo a não realizarem EGC sem impacto negativo na OS.¹² A recomendação atual é a realização de EGC em doentes com PET/CT positiva ou de resultado equívoco.

O estudo de Moeller et al. suporta a conclusão que a realização de PET/CT não aporta vantagens sobre imagiologia convencional por TC na avaliação de doentes não selecionados com CECCP em estadió avançado, exceptuando doentes com alto risco de falência terapêutica.¹³ Na nossa amostra, não se verificou associação entre a classificação de resposta completa na TC e SLD ($p=0,364$); no entanto, quando comparadas PET/CT negativa para doença residual locoregional e SLD, obtém-se uma associação estatisticamente significativa ($p=0,004$). Os achados deste estudo suportam uma superioridade da avaliação combinada PET/CT face à avaliação convencional por TC isoladamente. Na amostra em estudo, verificou-se uma taxa de FP de 65% na avaliação por TC, que decresce para 20% após avaliação subsequente por PET/CT. Uma vez que avaliações imagiológicas tardias são mais precisas, uma possível limitação desta conclusão baseia-se no facto de a avaliação por TC e PET/CT se realizarem, em média, com 5,5 semanas de diferença.

Uma análise do ponto de vista económico concluiu que a introdução de PET/CT nos algoritmos de avaliação da resposta ao tratamento gera uma diminuição de custos muito significativa dada a diminuição expressiva no número de EGC efetuados; a abordagem que gera o menor custo é a de realizar PET/CT apenas quando se identifica resposta parcial ou equívoca na TC.¹⁴

Jorgensen et al. descreve que a introdução da PET/CT no protocolo de estadiamento alterou o estadiamento inicial em 10% dos doentes, resultando em alteração do plano terapêutico em 6%.¹ Na amostra em estudo, apesar da PET/CT ter sido efetuada para a avaliação da resposta locoregional ao tratamento efetuado sem a sua utilização no estadiamento inicial, esta indicou a presença de metástases à distância não identificadas nos restantes exames efetuados em 17,1% dos indivíduos. A PET/CT nem sempre realizada nas localizações não obrigatórias pela dificuldade de agendamento e potencial atraso no início da terapêutica. No entanto, estes dados parecem justificar a sua inclusão sistemática nos protocolos de estadiamento de doentes com CECCP locoregionalmente avançados à apresentação, pelas implicações no prognóstico dos doentes que a deteção de metástases à distância implica.

O intervalo ótimo para realização da PET/CT para avaliação da resposta ao tratamento ainda é alvo de intenso debate. Alguns trabalhos estudaram a realização da PET ainda durante o tratamento e a sua capacidade de previsão de resposta ao tratamento, com a intenção de diminuir a influência que a inflamação pós QRT pode ter na interpretação de resultados. Redução do SUVmax e TLG (*total lesion glycolysis*) 3 semanas após o início do tratamento foram identificados como os parâmetros com maior poder prognóstico de controlo locoregional e OS.^{15,16} PET/CT realizadas 4 semanas após o tratamento apresentaram altas taxas de FP, FN e interpretações equívocas.¹⁷ Uma análise retrospectiva de Leung et al. concluiu que PET/CT efetuada antes das 7 semanas pós QRT apresenta menor precisão quando comparada com outros intervalos temporais, mas não encontrou diferenças entre PET/CT realizadas entre a 7^a-10^a e 11^a-14^a semanas.¹⁸ Uma meta-análise concluiu que a precisão diagnóstica da PET/CT aumenta se realizada não antes das 12 semanas após o final do tratamento.¹⁹ Na amostra em estudo, não foram identificadas diferenças significativas no VPN de PET/CT realizadas antes ou depois das 12 semanas pós conclusão do tratamento.

CONCLUSÃO

O estudo efetuado soma evidência às vantagens que a PET/CT aporta na avaliação da resposta locoregional ao tratamento efetuado a doentes com CECCP em estadiamento avançado, apesar da sua limitação na deteção e correta classificação de lesões infracentimétricas. Tendo em consideração a avaliação por PET/CT, é possível diminuir o número de EGC desnecessariamente efetuados,

com benefícios clínicos e económicos, sem impacto negativo na sobrevida dos doentes. Apesar do seu VPN consistentemente alto na literatura, o VPP mantém-se em níveis inferiores, limitando a tomada de decisões com base apenas na sua interpretação. A realização de PET/CT no estadiamento de indivíduos com CECCP pode ter impacto no prognóstico e seleção de tratamento adequado em mais de 15% dos casos, pelo que a sua introdução nos protocolos de estadiamento deve ser equacionada.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Política de privacidade, consentimento informado e Autorização do Comité de Ética

Os autores declaram que têm o consentimento por escrito para o uso de fotografias dos pacientes neste artigo.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

1. Jorgensen JB, Smith RB, Coughlin A, Spanos WC. et al. Impact of PET/CT on Staging and Treatment of Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Feb;160(2):261-266. doi: 10.1177/0194599818794479.
2. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF. et al. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med.* 2003 Nov 27;349(22):2091-8. doi: 10.1056/NEJMoa031317.
3. Beswick DM, Gooding WE, Johnson JT, Branstetter BF. Temporal Patterns of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Recurrence with Positron-Emission Tomography / Computed Tomography Monitoring. *Laryngoscope.* 2012 Jul;122(7):1512-7. doi: 10.1002/lary.23341.
4. Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ. Squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy: The role of neck dissection for clinically positive neck nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986 May;12(5):733-40. doi: 10.1016/0360-3016(86)90030-1.
5. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E. et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2008 Sep 11;359(11):1116-27. doi: 10.1056/NEJMoa0802656.
6. Mukherji SK, Mancuso AA, Kotzur IM, Mendenhall WM. et al. Radiologic appearance of the irradiated larynx. Part II. Primary site response. *Radiology.* 1994 Oct;193(1):149-54. doi: 10.1148/

radiology.193.1.8090883.

7. Ichimiya Y, Alluri K, Marcus C, Best S. et al. Imaging modality utilization trends in patients with stage III-IV oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jan 15;5(2):154-61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4396006/pdf/ajnm0005-0154.pdf>
8. Yamazaki Y, Saitoh M, Notani K, Tei K. et al. Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer. *Ann Nucl Med*. 2008 Apr;22(3):177-84. doi: 10.1007/s12149-007-0097-9.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
10. Helsen N, Van den Wyngaert T, Carp L, Stroobants S. FDG-PET / CT for treatment response assessment in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of diagnostic performance. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jun;45(6):1063-1071. doi: 10.1007/s00259-018-3978-3.
11. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, Rahman JK. et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Apr 14;374(15):1444-54. doi: 10.1056/NEJMoa1514493.
12. Moeller BJ, Rana V, Cannon BA, Williams MD. et al. Prospective Risk-Adjusted [18 F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography Assessment of Radiation Response in Head and Neck. *J Clin Oncol*. 2009 May 20;27(15):2509-15. doi: 10.1200/JCO.2008.19.3300.
13. Pryor DJ, Porceddu SV, Scuffham PA, Whitty JA. et al. Economic analysis of FDG-PET – guided management of the neck after primary chemoradiotherapy for node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2013 Sep;35(9):1287-94. doi: 10.1002/hed.23108.
14. Martens RM, Noij DP, Ali M, Koopman T. et al. Functional imaging early during (chemo) radiotherapy for response prediction in head and neck squamous cell carcinoma; a systematic review. *Oral Oncol*. 2019 Jan;88:75-83. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.005.
15. Pollom EL, Song J, Durkee BY, Aggarwal S. et al. Prognostic value of midtreatment FDG-PET in oropharyngeal cancer. *Head Neck*. 2016 Oct;38(10):1472-8. doi: 10.1002/hed.24454.
16. Greven KM, Williams DW 3rd, McGuirt WF Sr, Harkness BA. et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2001 Nov;23(11):942-6. doi: 10.1002/hed.1136.
17. Leung AS, Rath TJ, Hughes MA, Kim S. et al. Optimal timing of first posttreatment FDG PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E853-8. doi: 10.1002/hed.24112.
18. Gupta T, Master Z, Kannan S, Agarwal JP. et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Nov;38(11):2083-95. doi: 10.1007/s00259-011-1893-y.