

**18-F-FDG POSITRON EMISJONS TOMOGRAFI  
OG PET/CT TIL BRUK  
VED HODE HALS KREFT**

**Else Marie Gjerde  
Kull V-02**

**Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet  
Universitet i Oslo**

**Veiledet av Prof T. Osnes  
Seksjonsoverlege hode/halskirurgi  
Rikshospitalet Radiumhospitalet HF**

## ABSTRACT

In recent years the use of  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose (FDG) Positron Emission Tomography for the evaluation of head and neck cancers has increased, mainly with the introduction of fused PET/CT imaging. This new imaging modality combines the metabolic imaging of FDG-PET with the precise anatomical localization of lesions on CT images, and thereby reduces the limitations of PET and CT scannings alone. The indications for fused PET/CT imaging are staging and evaluating primary head and neck cancers, including thyroid cancer, localizing unknown primary tumours, finding nodal metastases in patients staged with N0 necks, diagnosing second primary tumours, evaluating treatment response and finding residual and recurrent cancer. This article looks primarily at recent literature on PET/CT.

**Methods:** Medline search using search terms “‘PET-CT and ‘head and neck cancer’” and “‘PET and ‘head and neck cancer’” combined with ‘unknown primary’, ‘N0 neck’, ‘second primary’, ‘thyroid cancer’, ‘residual or recurrent cancer’, ‘staging’, general google searches and browsing relevant journals.

**Results:** PET/CT does not contribute to the classification of tumours that are diagnosed by conventional modalities. Unknown primary tumours are identified with a 33-60% accuracy. The primary indications for PET/CT in thyroid cancer are anaplastic and medullary carcinomas, the value in differentiated thyroid carcinomas is limited. PET/CT usefulness in N0 necks is limited. More studies on PET/CT are needed to determine the usefulness in detecting second primary tumours. PET/CT identifies recurrent and residual cancer with 40-96% sensitivity. The main limitations of PET/CT are reduced detection of small lesions and various artefacts.

**Keywords:** PET/CT, FDG-PET, head and neck cancer, staging, unknown primary, thyroid cancer, N0 neck, second primary, residual/recurrent cancer.

## INNHold

<b>ABSTRACT</b> .....	<b>2</b>
<b>INNLEDNING</b> .....	<b>4</b>
<b>FDG PET til bruk i onkologi</b> .....	<b>5</b>
<b>METODER</b> .....	<b>6</b>
<b>PET/CT</b> .....	<b>7</b>
<b>HODE- HALS KREFT</b> .....	<b>7</b>
<b>Diagnostisering og utredning av hode hals tumores</b> .....	<b>9</b>
<b>Stadieinndeling</b> .....	<b>9</b>
<b>Behandling av hode hals kreft</b> .....	<b>11</b>
<b>PET OG PET/CT I ULIKE BRUKSOMRÅDER</b> .....	<b>12</b>
<b>Utredning, diagnostisering og stadieinndeling</b> .....	<b>12</b>
<b>Ukjent primærtumor</b> .....	<b>13</b>
<b>Thyreoideacancer</b> .....	<b>14</b>
<b>Utredning av N0 neck</b> .....	<b>15</b>
<b>Påvisning av second primary tumor</b> .....	<b>16</b>
<b>Deteksjon av residiv og gjenværende tumorvev</b> .....	<b>17</b>
<b>FEILKILDER TIL PET/CT</b> .....	<b>19</b>
<b>DISKUSJON</b> .....	<b>20</b>
<b>KONKLUSJON</b> .....	<b>21</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>23</b>

## INNLEDNING

Positron Emisjons Tomografi, PET scanning, er en nukleærmedisinsk funksjonell undersøkelse av metabolsk aktivitet i vev *in vivo*. I hovedsak brukes PET til diagnostisering og utredning av cancer. PET egner seg til å lete etter okkulte tumores, lokalisere primærtumor ved metastaser, i stadielinndeling av diagnostisert cancer, malignitetsvurdering, evaluering av terapirespons, og til å bedømme om det er tumorvev igjen etter behandling ved å skille mellom arrvev og tumorrest. PET kan også brukes i planleggingen av stråleterapi<sup>1</sup>. Den første PET undersøkelsen ble utført i 1953<sup>2</sup>. I Norge har vi siden 1999 hatt en enkel PET maskin ved Rikshospitalet. En ny PET/CT ble installert på Rikshospitalet i desember 2005, og oktober 2006 åpnet det nye PET senteret ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF med to moderne PET/CT scannere, og dermed er PET scanning nå mer tilgjengelig for pasienter over hele landet<sup>3</sup>.

Det finnes ulike PET metoder, felles for disse er at det brukes en *tracer*, et radioaktivt merket stoff som blir tatt opp i cellene og gir et bilde av aktivitet i vevet. Ulike radioaktive molekyler kan kobles til ulike løsninger og deretter settes intravenøst. Av de radiomerkede molekylerne er <sup>18</sup>F, <sup>11</sup>C og <sup>11</sup>O mest brukt. Disse brukes i kombinasjon med ulike stoff, og kan så brukes til undersøkelser med ulikt fokus. For eksempel kan <sup>11</sup>C brukes til merking av misonidazol for å få et bilde av hypoksi i vev, og <sup>11</sup>O merket H<sub>2</sub>O kan brukes til å visualisere blodstrøm. I øre-nese-hals gebet er <sup>18</sup>F merket fluoro-2-deoksy-D-glukose mest brukt, såkalt FDG-PET. Dette er en effektiv måte å visualisere glukosemetabolisme i vevet på. <sup>18</sup>F dannes ved å stråle en oksygenvariant med protoner i en syklotron. Da får man en kjernereaksjon der det blir dannet et nytt grunnstoff med høyere atomnummer, nemlig <sup>18</sup>F. Dette inkorporeres så i FDG, en glukoseanalog, som tas opp i cellene via glukose transportproteiner. Innen cellen fosforyleres glukose og FDG av hexokinase, og glukose går videre inn i energimetabolismen, mens FDG ikke brytes ned videre. Cellemembranen er impermeabel for det fosforylerte FDG, som derfor akkumuleres i cellen i form av FGD-6-fosfat. Den radioaktivt merkede <sup>18</sup>F sender ut positroner<sup>i</sup> fra området rundt for eksempel en tumor med økt metabolisme, og disse kolliderer med elektroner og annihilerer, altså tilintetgjøres. Det dannes da energi som sendes ut som gamma-

---

<sup>i</sup> Positron er antipartiklen til elektronet. De to har lik masse, men motsatt ladning.

stråler fra kollisjonspunktet i 180° vinkel på hverandre. Disse fanges opp av et kamera og detekteres som et område med økt metabolsk aktivitet. Fotonene, altså lyspartiklene, som dannes kan i ulike vevstyper absorberes eller spres før de detekteres av kameraet, derfor er det viktig at man korrigerer signalet i forhold til den vevstypen det kommer fra. Dette kalles attenuasjonskorreksjon, ettersom det er tettheten eller attenuasjonen i vevet man må ta hensyn til. I PET scannere er foregått denne attenuasjonskorreksjonen ved hjelp av germanium, mens i moderne PET/CT maskiner er det CT delen av maskinen som står for attenuasjonskorreksjonen.

### **FDG PET til bruk i onkologi**

PET scanning er nyttig i flere trinn innen onkologi, evaluering før og etter behandling, inkludert stadielinndeling og evaluering av tumorrespons, samt i planlegging av stråleterapi<sup>2</sup>. Maligne celler har økt metabolsk aktivitet og økt mengde glukosetransportproteiner, i hovedsak glut-1 og glut-3. Dette gir økt glukoseopptak og følgelig FDG opptak i tumorvev. Samtidig har de også økt nivå av hexokinase, et enzym som fosforylerer glukose, og dette gir økt glykolytisk aktivitet<sup>4</sup>. Dette vises ved PET scanning som et område med økt metabolsk aktivitet. De fleste studier på PET scanning bruker en definert FDG opptaksverdi, kalt standard uptake value eller SUV, til vurdering av malignitet. Denne verdien er en FDG opptaksindeks som regnes ut for hver enkelt pasient, og en høy SUV betyr høyt FDG opptak, og dermed økt risiko for malignitet. FDG opptak er ikke spesifikt økt for cancer, men akkumuleres i alle celler med økt metabolsk aktivitet og glykolyse. Derfor kan man forvente økt opptak i vev med aktiv inflammasjon, som ved for eksempel infeksjon og artritt. Falskt positive PET resultater kan også ses i granulasjonsvev, cellulitt, reaktive glandler, abscesser, osteomyelitt, strålenekrose og granulomatøse betennelser<sup>5</sup>. Omkring urinveiene, GI traktus og i brunt fett kan man også få falskt positive resultater. Det samme gjelder ved thyreoidea adenom og Whartin's tumor<sup>ii</sup>, samt ved cytostatikabehandling<sup>2</sup>. Det har blitt hevdet at PET scanning er spesielt gunstig i hode hals kreft siden den mest vanlige kreftypen her er plateepitelcarcinom, som tar opp FDG godt<sup>37</sup>. Mye av litteraturen på området har vært svært lovende når det gjelder de ulike indikasjoner for PET/CT i hode hals kreft.

---

<sup>ii</sup> Whartins tumor er en benign spyttkjerteltumor av typen papillært cystadenolymfom.

Hensikten med denne artikkelen var å lage en oversikt over de ulike indikasjoner for FDG-PET/CT når det gjelder diagnostisering og utredning av hode hals kreft, og gradere disse, samt å gi en oversikt over litteratur som sammenligner FDG-PET med PET/CT. Det blir også gitt en kort oversikt over klassifisering og behandling av hode hals kreft, inkludert thyreoideacarcinomer.

## **METODER**

Medline/Ovid søk ble gjort med søkeordene "PET-CT and (head and neck cancer)" kombinert med 'staging' som ga 19 treff, 'unknown primary' som ga 7 treff, 'thyroid cancer' ga 3 treff, 'N0 neck' 2 treff, 'second primary' 2 treff og 'recurrent or residual cancer' som ga 9 treff. Et nytt søk ble gjort med søkeordene "PET and (head and neck cancer)" og de samme søkeordene. Kombinasjonen med 'staging' ga 73 treff, 'unknown primary' 22 treff, 'N0 neck' ga 7 treff, 'second primary' ga 10 treff og 'recurrent or residual cancer' ga 51 treff på dette søket. De ulike abstracts ble lest, og relevante originalartikler og oversiktsartikler med engelsk tekst ble inkludert. For å bedømme nytten av PET og PET/CT som ble funnet i de ulike studiene ble det fokusert på oppgitt sensitivitet, spesifisitet, positiv og negativ prediktiv verdi og accuracy, i den grad disse tallene ble oppgitt i artiklene. I tillegg ble det gjort generelle internettsøk på google.com for å finne bakgrunnsstoff om PET scanning, samt at hjelpsomme kolleger på Rikshospitalet-Radiumhospitalets PET senter bidro med nyttig informasjon. Nyttige artikler og informasjon ble også funnet i de mest relevante tidsskriftene, *Head and Neck* og *Journal of Nuclear Medicine*. På bakgrunn av utvalgt litteratur ble de ulike indikasjoner for PET/CT gradert etter nytte, basert på et graderingssystem brukt av The German Consensus Conference<sup>39</sup>. Denne oppgaven tar ikke for seg kostnadseffektiviteten til PET og PET/CT.

Den overordnede målsettingen var en trening i gjennomgang av litteratursøk, lesing av vitenskapelige tidsskrifter og en sammenfatting av viktig informasjon.

### **Forklaring av begreper**

*Sensitivitet:* sannsynlighet for at undersøkelsen er positiv (avdekker sykdom) dersom pasienten er syk. Altså undersøkelsens evne til å finne syke.

*Spesifisitet:* sannsynlighet for at undersøkelsen er negativ dersom pasienten er frisk, undersøkelsens evne til å finne friske.

*Positiv prediktiv verdi (PPV):* Sannsynlighet for at personen er syk dersom undersøkelsen er positiv

*Negativ prediktiv verdi (NPV):* Sannsynlighet for at personen er frisk dersom undersøkelsen er negativ.

*Accuracy:* Testens evne til å korrekt identifisere de undersøkte som syke eller friske.

### **PET/CT**

PET gir et lite spesifikt anatomisk inntrykk av tumors lokalisasjon, og i kombinasjon med økt FDG opptak i vevet rundt tumor som følge av kirurgi, stråling og inflammasjon kan det være vanskelig å tolke PET scan resultater. Hybrid eller fusjon PET/CT kombinerer anatomisk og metabolsk tumorvurdering. Denne kombinasjonen har vist seg å gi en mer presis anatomisk lokalisasjon av områder med økt FDG opptak<sup>7</sup>. Dette gir også et mer nøyaktig bilde av forholdene rundt tumor, inkludert relasjon til bløtdeler, skjelett, muskelvev og brusk, noe som blant annet har konsekvenser for valg av strålebehandling<sup>10</sup>. Den andre klare fordelene av PET/CT fremfor bruk av annen billediagnostikk er at det gir kortere undersøkelsestid enn PET, CT eller MR alene. I en studie som sammenlignet PET med PET/CT ble 60% av de usikkert positive PET bildene avklart ved hjelp av PET/CT<sup>14</sup>. I samme studien hadde PET/CT en sensitivitet på 100%, spesifisitet på 77%, positiv prediktiv verdi på 80% og en negativ prediktiv verdi på 100%<sup>14</sup>. En lignende studie av Schöder et al<sup>15</sup> fant at PET/CT ga en 53% reduksjon i uavklarte eller usikre PET bilder.

### **HODE- HALS KREFT**

Gruppen hode hals kreft omfatter mange ulike krefttyper i munn, nese, svelg og øvre luftveier, og utgjør totalt ca 5% av alle nye kreftdiagnoser<sup>11</sup>. Plateepitelcarcinom er den mest vanlige typen<sup>11</sup> og utgjør 93% av alle maligne tumores i hode-hals regionen<sup>12</sup>. Andre typer er bindevevssvulster (sarkomer i ben og bløtvev), lymfoide tumores (lymfomer, i hovedsak i Waldeyers ring, og plasmacytomer), hudtumores

(melanomer, plateepitel- og basalcellecarcinomer) og spyttkjertelsvulster (parotis, submandibularis og sublingualis, samt fra mindre spyttkjertler).

**Tabell 1 Prevalens av hode hals kreft i Norge i tiårsperioden 1994-2004 (Kreftregisteret)<sup>57</sup>**

Primær lokalisasjon	Totalt antall personer i live		År etter diagnostisering			
	31.12.94	31.12.04	<1	1-4	5-9	10+
Alle lokalisasjoner	123648	173802	19883	52151	40084	61684
Lepper	1278	998	34	189	211	564
Tunge	355	510	72	174	121	143
Spyttkjertler	347	421	27	113	83	198
Munn-gulv	274	279	30	83	75	91
Andre deler av munn	357	448	57	122	120	149
Mesopharynx	128	340	68	130	100	42
Nasopharynx	83	111	14	36	30	31
Hypopharynx	105	89	20	26	16	27
Nese, bihuler, osv.	234	278	41	83	68	86
Larynx	981	1067	102	346	280	339
Thyreoida	2992	3687	181	621	590	2295

**Tabell 2 Antall nye krefttilfeller i hode-hals regionen i 2004 (Kreftregistret)<sup>57</sup>**

Lokalisasjon	Menn	Kvinner	Totalt
Leppe	24	12	36
Tunge	55	26	81
Spyttkjertler	14	14	28
Munn-gulv	23	13	36
Andre deler av munnhulen	33	35	68
Svelg i munnens nivå	60	18	78
Nesesvelg	13	3	16
Svelg, nedre del	18	8	26
Nesehule, mellomøre	24	26	50
Strupehode	98	13	111
Skjoldbruskkjertel	48	161	209



## Diagnostisering og utredning av hode hals tumores

En grundig anamnese og klinisk undersøkelse er selvsagt viktig når det gjelder hodehals cancer. Funksjonsundersøkelse og diverse skopiundersøkelser (laryngoskopi, nasofaryngoskopi, øsofagoskopi og bronkoskopi) kan avsløre metastaser og andre primærtumores. I tilfeller med ukjent eller okkult primærtumor, der pasienten oppsøker lege med spredning til en glandel på halsen uten tegn til primærtumor, må man utrede med endoskopi med biopsier fra nasofarynks og tungeroten, samt tonsillektomi for å oppdage eventuell okkult spredning. Hvis ingen primærtumor lokaliseres bør det gjøres en åpen biopsi av lymfeknuten for en mer nøyaktig histopatologisk diagnostisering.

Røntgen thorax, CT thorax eller PET/CT thorax bør tas for å utelukke spredning eller en primær lungecancer i tillegg<sup>10</sup>.

## Stadieinndeling

TNM klassifiseringen er den mest brukte inndelingen av hode hals tumores. T beskriver tumor, der TX primærtumor med ukjent status, T0 er ingen bevis for primær tumor og Tis er Carcinoma *in Situ*, altså maligne celler som ikke har brutt gjennom basalmembranen i vevet. Denne inndelingen gjelder alle lokalisasjoner. Videre deles det inn i cancer i

- Leppe, munnhule og oropharynx
- Nasopharynx
- Hypopharynx
- Supraglottis
- Glottis
- Subglottis
- Sinus Maxillaris
- Nesehule og Sinus Ethmoidale
- Spyttkjertler; Glandulae Parotis, Submandibularis og Sublingualis

Det deles så inn i T1-T4, som beskriver størrelse og utbredelse av primærtumor.

N kategorien beskriver utbredelse til regionale lymfeknuter, der NX brukes om ukjent status på lymfeknuter på halsen, N0 der det ikke er påvist lymfeknutemetastaser, og

N1-3 der det er metastaser til ulike lymfeknuter med ulik størrelse avhengig av lokalisasjon.

M kategorien brukes om fjernmetastaser, der MX beskriver ukjent metastasestatus, M0 ingen metastaser og M1 beskriver fjernmetastaser. I tillegg beskrives ofte patologiske funn, slik at inndelingen blir på pTNM nivå. Det finnes en stadieinndeling for nasopharynx og en for andre lokalisasjoner<sup>11</sup>.

**Tabell 3 UICC (Union Internationale Contre le Cancer, 6.utgave) TNM stadieinndeling for Hode hals cancer, ekskludert Nasopharynx**

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	T4b	Enhver N	M0
	Enhver T	N3	M0
IVC	Enhver T	Enhver N	M1

**Tabell 4 UICC stadieinndeling for Nasopharynx**

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0, N1	M0
III	T1	N2	M0
	T2a, T2b	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
IVA	T4	N0, N1, N2	M0
IVB	Enhver T4	N3	M0
IVC	Enhver T4	Enhver N	M1

I tillegg inngår Thyreoidea cancer i hode-hals gruppen. WHO inndelingen av thyreoideacancer fra 1988 er i fire typer; papillært, follikulært, anaplastisk og medullært thyreoideacarcinom der de papillære og follikulære også kalles differensierte thyreoideacarcinomer<sup>11</sup>. Undersøkellesmetoder til utredning av thyreoideaknuter er ultralyd, ultralydveiledet finnålsaspirasjonsbiopsi og ulike typer thyreoideascintigrafier, i tillegg til FDG-PET og PET/CT, samt røntgen thorax eller CT thorax<sup>36</sup>. For en mer utførlig beskrivelse av klassifisering av thyreoideacancer henvises det til relevant litteratur.

### **Behandling av hode hals kreft**

De generelle prinsipper for behandling av hode hals kreft er kirurgi eller stråling for T1 og T2, og en kombinasjon av kirurgi og stråling for T3 og T4. I noen tilfeller kan man også gi cytostatikabehandling<sup>52</sup>. For nasopharynx cancer er stråling førstevalg<sup>11</sup>. Thyreoideacancer blir først og fremst behandlet kirurgisk, i form av total eller delvis fjerning av kjertelen, thyreoidektomi. Pasienter med thyreoideacancertyper som tar opp jod kan ha god effekt av radioaktiv jodbehandling som har til hensikt å ødelegge gjenværende normalt og neoplastisk kjertelvev som ikke ble fjernet operativt. Ved høye stadier av de ulike krefttypene kan halsdisseksjon med fjerning av lymfeknuter på halsen bli utført. Dette kan gjøres i ulikt omfang. The American Academy for Head and Neck Surgery and Oncology klassifiserer halsdisseksjoner som følger<sup>53</sup>:

- Radikal halsdisseksjon: fjerner samtlige lymfeknuter, Musculus Sternocleidomastoideus, Vena Jugularis Interna, Nervus Accessorius, Plexus Cervicale og Glandula Submandibularis.
- Modifisert radikal halsdisseksjon: Har fordelen at postoperativ smerte kan reduseres noe, samt man beholder skulderfunksjon. Denne type halsdisseksjon kan deles inn i tre undergrupper, som sparer N Accessorius, V Jugularis Interna og M Sternocleidomastoideus i varierende grad.
- Selektiv halsdisseksjon, der en eller flere lymfeknutegrupper spares. Denne deles videre inn i undergrupper. Det vises til relevant litteratur for en nærmere beskrivelse av disse.
  - supra-omohyoid
  - lateral
  - posterolateral
  - anterior compartment

- Utvidet radikal halsdisseksjon, der også andre strukturer fjernes etter mistanke om innvekst.

En utfordring er behandlingen av pasienter som tilsynelatende ikke har lymfeknutemetastaser, såkalt N0 neck. Det varierer mellom de ulike institusjonene hvordan disse behandles, men i de tilfeller hvor man utfører halsdisseksjoner på disse pasientene vil det som regel være en selektiv halsdisseksjon<sup>11</sup>. Et hovedpoeng ved kirurgisk behandling av hode hals kreft er frie reseksjonsrender, altså fravær av tumorceller i og rundt skjæreflatene.

## **PET OG PET/CT I ULIKE BRUKSOMRÅDER**

### **Utredning, diagnostisering og stadielinndeling**

Det har blitt skrevet at PET/CT har noen av de samme begrensningene som CT og MR når det gjelder stadielinndeling av hode hals kreft<sup>10</sup>. Av seks studier på til sammen 325 pasienter ble det funnet en sensitivitet på 87-90% og en spesifisitet på 80-93% for PET til bruk i N-stadielinndeling av hode hals kreft. Den samme sensitivitet og spesifisitet fant man i åtte studier som så på restaging av hode hals kreft<sup>39</sup>. En nylig publisert studie fant en forbedret diagnostikk hos 36,2% av pasientene ved bruk av PET/CT, og korreksjon av N stadium hos 14,9% av pasientene. I denne studien hadde PET/CT sensitivitet på 91,8%, spesifisitet 98,9% og accuracy 97,1% når det gjaldt identifisering av lymfeknutemetastaser<sup>50</sup>. Ha et al undersøkte 36 pasienter med hode hals kreft med PET/CT. Av disse fikk 69% bekreftet behandlingsplan. Behandlingsregimet ble endret for 11 pasienter (31%), av disse fikk 6/11 klassifisert sin tumor til et høyere stadium. PET/CT identifiserte primærtumor hos 18 pasienter. Korrekt lymfeknutediagnostikk ble gjort ved PET/CT hos 9 av 16 pasienter i denne studien<sup>26</sup>. I en annen studie fikk 25% av pasientene endret behandlingsregime som følge av PET/CT undersøkelse, mens 38% fikk endret TNM stadium<sup>8</sup>. PET/CT ser på bakgrunn av disse studiene ikke ut til å kunne erstatte den eksisterende diagnostiske prosessen ved hode hals kreft, og når konvensjonelle undersøkelsesmetoder har identifisert primærtumor er det begrenset hvilke tilleggsopplysninger PET kan bidra med hos de fleste pasienter<sup>37</sup>.

## Ukjent primærtumor

I rundt 1-5% av alle tilfeller av hode hals kreft finner man ikke primærtumor etter standard diagnostiske kriterier, det vil si klinisk undersøkelse med palpasjon og radiologiske undersøkelser<sup>13</sup>. Standard prosedyre for utredning av metastase ved ukjent primærtumor er endoskopi, såkalt panskopi eller panendoskopi, som er kombinert laryngoskopi, bronkoskopi og øsofagoskopi med veiledet biopsi. I tillegg gjøres en eksplorativ tonsillektomi. Hvis disse er negative anbefales en åpen biopsi av lymfeknuten for histopatologisk undersøkelse<sup>11</sup>. I en studie med FDG-PET alene fant man en mulig primærtumor hos 8 av 21 pasienter, men ingen av disse funnene var sikkert positive, og bare en av disse lokalisasjonene ble bekreftet patologisk. For fem pasienter var det ikke mulig å lokalisere en primærtumor<sup>13</sup>. En studie som sammenlignet PET, PET/CT og CT undersøkelser av pasienter med ukjent primærtumor fant en økt deteksjon av ukjente primærtumores ved bruk av fusjonerte PET og CT bilder sammenlignet med bruk av CT alene, men ikke sammenlignet med sensitivitet når FDG-PET bilder og CT bilder ble analysert side om side<sup>28</sup>. Fakhry et al<sup>29</sup> undersøkte 20 pasienter med metastase til halsen fra plateepitelcarcinom av ukjent opprinnelse med PET/CT, endoskopi og histologi, og fant en mulig primærtumor ved PET/CT i 10 av tilfellene. Histologi bekreftet diagnosen i 7 av disse tilfellene. En annen studie<sup>22</sup> fant en mye lavere PET/CT accuracy, på 60%, hos pasienter med ukjent primærtumor enn når PET/CT ble anvendt ved andre indikasjoner. Accuracy totalt var 80% i denne studien. Tilsvarende resultater har blitt rapportert av andre<sup>23</sup>, mens en studie fant så lav deteksjonsrate som 33% ved bruk av PET/CT<sup>24</sup>. Andre forfattere har ved gjennomgang av noe eldre litteratur funnet at ukjente primærtumores har blitt identifisert i 20%-50% av tilfellene<sup>37,39</sup>.

Forutsetning for å oppdage en okkult primærtumor med PET/CT er at FDG opptaket i tumor er større enn i omkringliggende vev. Dette er ikke alltid tilfellet, ettersom ikke alle tumores har stort FDG opptak. I noen tilfeller kan det forekomme at primærtumor har gått spontant tilbake, eller har blitt fjernet ved tidligere kirurgi for en annen tilstand, dette kan jo i noen tilfeller forklare en lavere deteksjonsrate. PET har også ofte vansker med å detektere lesjoner som er mindre enn 1 cm, derfor vil en liten primærtumor kunne unnslippe ved en PET undersøkelse. Ved institusjoner som har høy kompetanse på utredning av hode-hals kreft vil det være en høy deteksjonsrate på primærtumores. Følgelig vil man kunne tenke seg en lavere deteksjonsrate ved bruk

av PET/CT, enn ved bruk ved institusjoner som er mindre spesialiserte, hvor man ville forvente en lavere deteksjonsrate ved klinisk undersøkelse<sup>13</sup>. Men i de tilfeller hvor PET/CT er positiv kan det føre til mer effektive og målrettede biopsier, og dermed en mer fokusert behandling og redusert morbiditet.

### **Thyreoideacancer**

Det kan være vanskelig å skille malignitet fra for eksempel thyreoiditt på bakgrunn av FDG opptak, og spesielt ved Hashimotos thyreoiditt kan opptaket være svært intenst<sup>37</sup>. Det har blitt hevdet at ved diffust og intenst FDG opptak er årsaken vanligvis autoimmun thyreoiditt, mens ved fokalt FDG opptak er det 30-50% sjanse for primær thyreoideacancer. Det er lettere ved hjelp av PET/CT enn PET alene å vurdere om dette opptaket er i en solid knute, som dermed er mer cancersuspekt<sup>51</sup>. Høyt differensierte thyreoideacarcinomer tar generelt opp mindre FDG enn udiffuserierte cancertyper<sup>21</sup>. Disse cancertypene tar generelt opp jod, slik at undersøkelsesmetoder som utnytter dette stort sett vil være bedre på diagnostisering og utredning av differensierte thyreoideacarcinomer<sup>56</sup>. PET/CT hadde en sensitivitet på 60% og spesifisitet på 91% i en studie på preoperativ evaluering av 31 pasienter med thyreoideaknuter<sup>40</sup>. En studie som sammenlignet PET og PET/CT fant økt sensitivitet og spesifisitet ved bruk av PET/CT, og denne undersøkelsesmetoden førte til endret behandling hos 48% av pasientene med thyreoideacancer. PET/CT hadde en sensitivitet på 95%, mot 79% sensitivitet ved bruk av PET alene. Spesifisitet ved bruk av PET/CT var 91% mot 76% ved bruk av PET. I denne studien hadde PET/CT en accuracy på 93%, mens PET alene hadde en accuracy på 78%<sup>25</sup>. FDG-PET er den mest effektive undersøkelsesmetoden på pasienter med negativ radiojod scintigrafi men økte thyreoglobulinnivåer<sup>iii</sup> og uklar morfologi, med en sensitivitet og spesifisitet på mellom 85% og 94% i flere studier<sup>25</sup>. En tilsvarende studie fikk lignende resultater ved bruk av PET/CT<sup>55</sup>. Ved medullært thyreoideacarcinom har også PET/CT vist seg å kunne være nyttig<sup>21</sup>. Ved PET/CT senteret i Klagenfurt ble det funnet at PET/CT hadde høyere accuracy når det gjaldt å evaluere stadium av thyreoideacancer hos 67% av pasientene, enn PET og CT hadde hver for seg. PET hadde der en sensitivitet på 88% ved negativ <sup>131</sup>I Whole Body Scan (WBS) og økt Thyroglobulin, men en total

---

<sup>iii</sup> Thyreoglobulin er et protein som produseres i skjoldbruskkjertelen, og blir brukt til å produsere thyreoideahormonene T3 (trijodthyronin) og T4 (tyroksin)

sensitivitet på 77%<sup>36</sup>. I studiene som ble evaluert til German Consensus Conference der totalt 334 pasienter ble undersøkt hadde PET en sensitivitet på 85-94% og spesifisitet på 90-95% når det gjaldt deteksjon av <sup>131</sup>I WBS negative thyreoideametastaser<sup>39</sup>. PET/CT kan være nyttig i utredning av fokale thyreoidealesjoner, og gir bedre diagnostisk presisjon i primærutredning av thyreoideaknuter enn PET alene, men må foreløpig følges opp av andre konvensjonelle utredningsmetoder<sup>54</sup>.

### **Utredning av N0 neck**

Mellom 21% og 45% av pasienter som etter klinisk undersøkelse, skopiundersøkelser og CT eller MR blir klassifisert som N0, altså ingen lymfeknutemetastase på halsen, har likevel glandelmetastaser<sup>18</sup>. På grunn av denne usikkerheten blir det i mange tilfeller gjort elektiv halsdisseksjon i diagnostisk og terapeutisk øyemed<sup>19</sup>. Etter preoperativ stadieinndeling kan en antatt N0 neck behandles på ulike måter. "Watchful waiting", altså en konservativ vente og se holdning, er en mulighet som ofte blir brukt, mens ulike nivåer av halsdisseksjon kan utføres. Disse er radikal halsdisseksjon, modifisert radikal halsdisseksjon og selektiv halsdisseksjon<sup>48</sup> som beskrevet over. I de tilfeller hvor det blir utført halsdisseksjon på N0 neck er dette som regel selektiv halsdisseksjon<sup>53</sup>. Hvilket N stadium pasienten er i har store konsekvenser for valg av behandling, og om der skulle være uoppdagede glandelmetastaser slik at pasienten ikke får sin cancer klassifisert til riktig stadium kan dette få store konsekvenser med tanke på spredning. Bedre diagnostiske prosedyrer i disse tilfellene kan gjøre at pasienter slipper store operasjoner som medfører økt sykkelighet. Grundig utredning av glandelmetastaser til halsen er derfor svært viktig. I en oversiktsartikkel siterer Hain<sup>27</sup> flere studier som fant at PET alene ikke hadde god nok hverken sensitivitet eller spesifisitet til å brukes til utredning av N0 neck. Eldre studier gjort med PET alene fant 92-100% accuracy, sensitivitet 78-100% og spesifisitet på 100%, som var signifikant bedre enn CT alene<sup>41-42</sup>. Disse studiene hadde små pasientpopulasjoner som alle gjennomgikk radikal halsdisseksjon. Selv om resultatene var lovende ble det ikke forklart noe nærmere hvor nøyaktig PET var til å finne glandelmetastaser, og om riktig lymfeknutenivå ble identifisert i disse studiene. En nyere studie gjort med PET/CT fant en sensitivitet på 67%, og spesifisitet på 85% ved identifisering av riktig side med glandelmetastase på halsen,

og sensitivitet på 67% og spesifisitet på 95% når det gjaldt identifisering av riktig lymfeknutenivå<sup>18</sup>. En annen nylig publisert studie fant 93,8% accuracy ved bruk av PET/CT på N0 neck mot 87,5% ved bruk av PET, 88,9% ved bruk av CT og 85% ved klinisk undersøkelse<sup>50</sup>. Det største problemet med bruk av PET/CT til utredning av N0 neck er at 40% av lymfeknutemetastaser er under 1 cm i diameter, og deteksjonsraten for PET er vesentlig lavere for lesjoner under 1 cm<sup>20</sup>. I små lesjoner kan FDG opptaket undervurderes på grunn av en volumjustering med det omkringliggende normale vevet, slik at lesjonens SUV verdi blir oppfattet som mye lavere enn det faktisk er, og lesjonen oppfattes som benign<sup>21</sup>. Til tross for at enkelte studier har vært svært positive til bruk av PET/CT til evaluering av N0 neck er det, som enkelte forfattere også hevder, ikke grunn til å planlegge behandlingen av N0 neck pasienter bare på bakgrunn av PET/CT, da denne metoden har sine begrensninger. Det er blir også vanskelig å dra konklusjoner utifra disse studiene, da flere har en svært liten pasientpopulasjon. Der er kanskje derfor vanskelig å bedømme nytten av PET/CT til bruk ved N0 neck annet en på individnivå, hvor det nok kan være nyttig.

### **Påvisning av second primary tumor**

Så mange som 10% av pasienter med primært plateepitelcarcinom i hode hals regionen kan ha en annen primærtumor i samme område, og rundt 1% kan ha en primærtumor i lungene i tillegg. Omkring 22% av pasientene utvikler en second primary innen 5 år<sup>27</sup>. For thyreoideacancer har studier vist at det er en omtrent 30% risiko for utvikling av en second primary<sup>45</sup>. Det har blitt hevdet at den økte faren for second primary cancer i hode hals regionen skyldes at omkringliggende områder eksponeres for de samme kreftfremkallende stoffer, og ligger således innenfor det som har blitt kalt "Field of Cancerization"<sup>46</sup>. Synkrone tumores vil si tumores som blir diagnostisert innen 6 måneder etter hverandre, mens metakrone tumores blir diagnostisert mer enn 6 måneder etter hverandre<sup>37</sup>. De aller fleste, rundt 90%, second primary tumores er metakrone tumores<sup>46</sup>. Det har vært uenighet om definisjon av second primary tumores, og det er selvfølgelig ikke uproblematisk å avgjøre om en tumor er en metastase eller en separat cancer. Kriteriene som må oppfylles er at begge tumores er maligne, geografisk adskilte og at de er forskjellige<sup>48</sup>. En samtidig primærtumor i en annen lokalisasjon er den viktigste årsak til behandlingssvikt og død hos pasienter med hode hals kreft<sup>31</sup>. En av årsakene til dette er at mange av disse



vokser på steder som det er vanskelig å operere eller oppdage, som for eksempel lunger, spiserør eller i områder som tidligere har vært operert i eller strålet mot<sup>46</sup>. Det ble i en studie med PET alene funnet en ukjent second primary hos 15% av pasientene, og PET hadde bedre accuracy enn CT, ultralyd og ultralydveiledet finnålsaspirasjonscytologi (FNAC)<sup>33</sup>. En studie som så på synkrone og metakrone tumores til alle krefttyper fant at PET/CT hadde en 91% sensitivitet og 69% positiv prediktiv verdi når det gjaldt deteksjon av ukjente second primaries og metastaser. Dette var en signifikant bedring i forhold til konvensjonelle utredningsmetoder, som de rapporterte hadde en sensitivitet på 50%<sup>32</sup>. I denne studien fant de en second primary tumor hos 7% av pasientene med hode hals cancer, som er tilnærmet prevalensen man kan forvente. En studie som sammenlignet PET med CT når det gjaldt deteksjon av fjernmetastaser og second primaries ved hode hals kreft fant en 6% bedret deteksjon ved bruk av helkropps-FDG PET undersøkelse i forhold til CT thorax. De fleste av disse lesjonene var utenfor thorax, og ville således ikke ha blitt oppdaget uten en helkroppsundersøkelse<sup>43</sup>. Det finnes få studier på nytten av PET/CT til deteksjon av second primary tumores.

### **Deteksjon av residiv og gjenværende tumorvev**

De fleste artikler om PET og PET/CT som har sett på effekt av behandling, skiller ikke så godt mellom residiv (residual eller persistent disease i engelsk litteratur), som tradisjonelt blir brukt om kreft som ble vellykket fjernet, og gjenværende tumorvev (recurrent cancer i engelsk litteratur) som altså ikke ble fjernet ved behandling. Derfor skiller det heller ikke her mellom disse to situasjonene. Stråling og kirurgi forandrer normal anatomi, og det kan ofte være vanskelig å skille arrvev etter cancerbehandling fra tumorresidiv med CT eller MR. Disse endringene er mest utpreget det første året etter behandlingen, som også er den perioden med høyest risiko for tumorresidiv<sup>16</sup>. PET undersøkelse gjort mindre enn 3 måneder etter behandling kan gi falskt negative resultater ettersom mange får redusert FDG opptak etter kjemoterapi og stråling<sup>17</sup>. Det anbefales derfor å vente 4 måneder før man gjør PET/CT undersøkelse med tanke på residiv og tumorrest. Etter stråling kan inflammasjon i vevet gi økt FDG opptak i 12-16 måneder etter behandling. Dette opptaket har som regel noe lavere SUV verdier enn det man ser ved tumorresidiv, men det kan likevel være vanskelig å skille<sup>37</sup>. PET/CT hadde en sensitivitet på 95% og spesifisitet på 60% i en studie gjort på 47 pasienter med residiv av hode-hals cancer<sup>21</sup>, og de rapporterte å ha fått lignende

resultater ved bruk av PET alene. Lignende tall har blitt beskrevet av andre ved bruk av PET<sup>34, 49</sup>, mens en studie fant noe lavere sensitivitet på 82% og en noe høyere spesifisitet på 92% med PET alene<sup>6</sup>. En studie fant 100% sensitivitet, 89% spesifisitet og 97% accuracy ved bruk av PET/CT, noe som var en signifikant bedring fra bruk av PET alene på den samme pasientgruppen<sup>7</sup>, men denne studien undersøkte 41 pasienter med alle primære cancertyper, ikke bare hode-hals kreft. Lowe et al så på stadium III-IV hode hals kreft og respons på kjemoterapi og fant 90% sensitivitet og 83% spesifisitet når det gjaldt deteksjon av gjenværende tumorvev<sup>38</sup>. Det har blitt rapportert PET/CT sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 40% og 25% når det gjelder deteksjon av okkulte glandelmetastaser etter stråling og kjemoterapi. Den samme studien fant PPV på 18,2% og NPV på 50%<sup>30</sup>, men det er mulig den lille pasientpopulasjonen gjør at denne studien skiller seg ut i forhold til de andre på området. FDG opptak blir også brukt til å vurdere terapirespons ved stråling og kjemoterapi, der redusert opptak kan indikere tumorregresjon, mens uforandret eller økt FDG opptak kan bety et behov for å endre behandlingsmetode<sup>35</sup>. Det blir anbefalt å bruke MR på pasienter med cancer i skallebasis, nasopharynx og bihuler ettersom disse kan spre seg perinevralt og intrakranielt, og det kan være vanskelig å undersøke med PET/CT på grunn av stor metabolsk aktivitet i hjernen, samt artefakter som produseres av skjelettet i skallebasis på CT<sup>35</sup>. Litteraturen ser lovende ut ved bruk av PET/CT til deteksjon av residiv og gjenværende tumorvev, se Tabell 5, men det er få studier som skiller mellom disse to. Flere studier trengs nok på området.

**Tabell 5 Oppsummering av studier på PET og PET/CT til deteksjon av residiv og gjenværende tumorvev etter behandling for hode hals kreft**

Forfattere	Undersøkelse	Antall pasienter	Sens	Spes	Problemstilling
Quon et al <sup>51</sup>	PET/CT	108	82%	92%	Residiv/tumorrest
Fukui et al <sup>21</sup>	PET/CT	47	95%	60%	Residiv
Wong et al <sup>34</sup>	PET	143	96%	72%	Residiv plateepitelcarcinom
Fishbein et al <sup>49</sup>	PET	35	100%	64%	Residiv/tumorrest
Lowe et al <sup>38</sup>	PET	28	90%	83%	Evaluering av kjemoterapirespons stadium III-IV
Gourin et al <sup>30</sup>	PET/CT	17	40%	25%	Gjenværende glandelmetastase etter stråling/kjemoterapi
Ryan et al <sup>6</sup>	PET	103	82%	92%	Residiv/tumorrest

#### **FEILKILDER TIL PET/CT**

På PET skannere vil metallimplantater vise som et mørkt område, altså et område uten FDG opptak. Mens på PET/CT, som bruker CT til attenuasjonskorreksjon, vil et tilsvarende område bli oppfattet som et med høyt FDG opptak. Derfor er det viktig å se på PET bilder og PET/CT bilder hver for seg, så man unngår å klassifisere et slikt område som falskt positivt<sup>10</sup>. Et annet problem med attenuasjonskorreksjon ved hjelp av CT er feiltolking av små lesjoner som benigne, på grunn av korreksjon av SUV mot omkringliggende normalt vev uten FDG opptak, som nevnt ovenfor<sup>21</sup>. Pasientens respirasjonsbevegelser under undersøkelsen kan også utgjøre et problem i tolking av bildene. CT undersøkelsen gjøres stort sett i en bestemt del av respirasjonssyklus, ved at pasienten enten blir bedt om å holde pusten halvveis gjennom utpust eller å puste litt inn. Derfor blir CT bildene et øyeblikksbilde. PET delen av undersøkelsen tar lenger tid, og blir derfor gjort mens pasienten puster normalt. Dette kan føre til en at CT og PET bildene ikke overlapper helt, eller at de blir tolket feil<sup>47</sup>. Når intravenøs kontrastvæske brukes i CT undersøkelsen kan også dette gi en mismatch som gir lineære artefakter, og på korrigerte PET bilder kan dette se ut som en forstørret glandel med FDG opptak, og kan tolkes som en glandelmetastase<sup>10</sup>. Lokalisasjon av

en lesjon i eller i nærheten av en anatomisk struktur med mye FDG opptak, som for eksempel hjernen eller tonsillene, kan gjøre det vanskelig å skille patologisk fra fysiologisk FDG opptak<sup>21</sup>. Ikke alle tumores i hode hals regionen tar opp FDG, for eksempel spyttkjerteltumores kan gi falskt negative resultater<sup>35</sup>. FDG opptaket har også betydelig fysiologisk variasjon. Fokalt FDG opptak i overganger mellom muskler og sener kan være vanskelig å skille fra unormale lymfeknuter, spesielt opptak i musculus sternocleidomastoideus kan ligne en forstørret lymfeknute. Men også øvrige halsmuskler kan ha asymmetrisk FDG opptak som det kan være vanskelig å tolke<sup>10</sup>. Et annet problemområde er larynx, og det er et velkjent problem at dersom pasienten snakker under FDG opptaket så vil FDG akkumuleres i stemmebåndene<sup>10</sup>. Som nevnt tidligere kan man få falskt negative resultater for kort tid etter kjemoterapi eller stråleterapi<sup>35</sup>. I tillegg kommer feilkilder som nevnt tidligere i forhold til FDG opptak i benign vev, som for eksempel ved inflammasjon.

## **DISKUSJON**

Noen studier bruker en bestemt SUV cutoff for å vurdere malignitetsrisiko. Ulike typer PET maskiner og lignende gjør at det ikke er mulig å sette en bestemt cutoff for alle PET sentre, men man kan tenke seg at ulik erfaring gjør at man tolker bildene forskjellig. Derfor kan det være vanskelig å tolke resultater fra de ulike studiene, for de kan ha ulike kriterier for malignitetsvurdering. Mange studier og oversiktsartikler rapporterer PET og PET/CT resultater om hverandre, og selv om det finnes en del studier som sammenligner PET og PET/CT så finnes det få artikler der nytten av PET/CT sammenlignes med andre modaliteter. Det største problemet med den eksisterende litteraturen på området er vel likevel at de fleste studiene har en liten pasientpopulasjon. Selv om de fleste studier rapporterer en økt deteksjonsrate ved bruk av PET/CT kan det være grunn til å være kritiske til stråledosen pasientene utsettes for. For eksempel blir det i flere artikler, spesielt når det gjelder deteksjon av second primaries, hevdet at PET er svært gunstig fordi det er en helkroppsundersøkelse som kan hjelpe til å avdekke ekstrathoracale lesjoner. Når man nå har begynt med PET/CT helkroppsundersøkelse er det viktig å huske på at denne ikke har samme fordel som PET alene, som blir beskrevet som en undersøkelsesmetode der pasienten utsettes for lite stråling.

## KONKLUSJON

Basert på litteraturen som ble gjennomgått på området graderes indikasjonene for PET/CT som vist i Tabell 6 og 7:

**Tabell 6 Gradering av PET/CT indikasjoner**<sup>39</sup>

Grad	Beskrivelse
1a	Etablert klinisk nytte
1b	Trolig klinisk nyttig
2	Nyttig på individnivå
3	Usikker nytte
4	Sjeldent nyttig klinisk (vurdert ut i fra teoretisk informasjon eller demonstrert i kliniske studier)

**Tabell 7 Indikasjoner for PET/CT**

Indikasjon	Nyttegrad
<i>Utredning, stadieinndeling</i>	
T nivå	2
N nivå	1a
M nivå	1b
<i>Unknown primary</i>	1a
<i>N0 neck</i>	3
<i>Thyreoideacancer</i>	
Differensiert (papillært, follikulært)	4
Medullære	2
Med økt serum calcitoninnivå	1b
Anaplastiske	1a
<i>Second primary</i>	1b-2
<i>Residiv og tumorrest*</i>	1a

\* I litteraturen skilles det i hovedsak ikke mellom disse to, derfor er dette satt opp som én indikasjon også her.

PET/CT kan ikke foreløpig anbefales som erstatning for konvensjonelle utredningsmetoder ved hode-hals kreft når det gjelder stadieinndeling og diagnostisering. Til deteksjon av okkulte primærtumores kan PET/CT være nyttig, men har i de fleste studier hatt lav sensitivitet. Likevel har PET/CT bedre deteksjonsrate av ukjente primærtumores enn CT alene. Ved utredning av N0 neck har PET/CT noe begrenset verdi, og kan foreløpig ikke alene brukes til planlegging av halskirurgi. Ved I-131 negative thyreoideacarcinomer har PET/CT en klar diagnostisk

fordel, ettersom disse tar opp FDG. Flere forfattere har også hevdet at PET/CT er nyttig ved medullært thyreoideacarcinom. Til deteksjon og utredning av differensierte thyreoideacarcinomer er PET/CT lite nyttig på grunn av at disse tar opp lite FDG, samt at de diagnostiseres effektivt ved hjelp av andre metoder. Det trengs trolig mer forskning på PET/CT til deteksjon av second primary tumores, men spesielt til deteksjon av ekstrathoracale tumores kan denne undersøkelsen være nyttig, ettersom andre modaliteter ikke undersøker hele kroppen. PET/CT har vist seg å være nyttig ved deteksjon av residiv, gjenværende tumorvev og terapierespons, dersom man venter til omtrent fire måneder etter behandling, selv om det finnes få studier som skiller mellom deteksjon av residiv og tumorrest. De fleste studier har funnet en bedret sensitivitet, spesifisitet og accuracy ved bruk av PET/CT i forhold til PET alene for de fleste indikasjoner. Undersøkelsestiden blir også kortere ved bruk av kombinert PET/CT, noe som gjør undersøkelsen mer behagelig for pasientene. Likevel egner nok ikke PET scanning seg for alle pasienter ettersom det er viktig å holde seg helt i ro under FDG opptaket for å unngå falskt positive tester. Dette til tross er PET/CT stort sett en bedre undersøkelsesmetode enn CT alene og MR, selv om studier med større pasientpopulasjoner trengs for å virkelig kunne vurdere nytten av PET/CT.

## REFERANSER

1. Positron Emisjons Tomografi (PET) med radioaktiv glukoseanalog (18F-FDG) og hybrid gammakamera, Orientering om tilbudet ved Nukleærmedisinsk Seksjon, Radiologisk Avd, Rikshospitalet Universitetsklinikk. [www.rikshospitalet.no](http://www.rikshospitalet.no)
2. Brun E. PET in head and neck. Foredrag desember 2005: [www.med.uio.no/dsl-onh/](http://www.med.uio.no/dsl-onh/)
3. Behov for støtte til oppbygging av PET-infrastruktur. Notat til Samarbeidsorganet Helse SØR/Helse Øst/ UiO august 2006, [www.med.uio.no](http://www.med.uio.no)
4. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 496-507.
5. Mathapula SP, Rempel A, Pedersen PL. Glucose catabolism in cancer cells. *J Biol Chem* 1995; 270:16918-16925.
6. Ryan WR, Fee WE Jr., Le QT, Pinto, HA. Positron-Emission Tomography for surveillance of head and neck cancer. *Laryngoscope* 2005; 115:645-650.
7. Israel O, Mor M, Guralnik L, Hermoni N, Gaitini D, Bar-Shalom R, Keidar Z, Epelbaum R. Is <sup>18</sup>F-FDG PET/CT useful for imaging and management of patients with suspected occult recurrence of cancer? *J Nucl Med* 2004; 45:2045-2051.
8. Koshy M, Paulino AC, Howell R, Schuster D, Halkar R, Davis LW. F18 FDG PET-CT fusion in radiotherapy treatment planning for head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27:497-502.
9. Chen AY, Vilaseca I, Hudgins PA, Schuster D, Halkar R. PET-CT vs contrast enhanced CT: What is the role for each after chemoradiation for advanced oropharyngeal cancer? *Head Neck* 2006; 28:487-495.
10. Blodgett TM, Fukui MB, Snyderman CH, Branstetter BF, McCook BM, Townsend DW, Meltzer CC. Combined PET-CT in the head and neck. Part 1. Physiologic, altered physiologic and artifactual FDG uptake. *Radiographics* 2005; 25(4): 897-911.
11. Pollock RE, Doroshow JH, Khayat D, Nakao A, O'Sullivan B (Eds.) *UICC Manual of Clinical Oncology*, 8th Edition. 2002 Wiley.
12. Goshen E, Yahalom R, Talmi YP, Rotenberg G, Oksama S, Oksman Y, Zwas ST. The role of gamma-PET in the evaluation of patients with recurrent squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34:386-390.
13. Fogarty GB, Peters LJ, Stewart J, Scott C, Rischin D, Hick RJ. The usefulness of fluorine 18-labelled deoxyglucose positron emission tomography in the investigation of patients with cervical lymphadenopathy from an unknown primary tumor. *Head & Neck* 2003; 25 (2):138-145.
14. Goshen E, Davidson T, Yahalom R, Talmi YP, Zwas ST. PET/CT in the evaluation of patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int. J. Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 332-336.
15. Schoder H, Erdi YE, Larson SM, Yeung HW. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med & Mol Imag.* 2003; 30(10):1419-37.
16. Fukui MB, Blodgett TM, Meltzer CC. PET/CT imaging in recurrent head and neck cancer. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 2003; 24 (2): 157-163.
17. Greven KM, Williams DW 3rd, McGuirt WF Sr, et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head & Neck* 2001; 23:942-946
18. Schoder H, Carlson DL, Kraus DH, Stambuk HE, Gonen M, Erdi YE, Yeung HWD, Huvos AG, Shah JP, Larson SM, Wong RJ. 18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *J Nucl Med*, 2006; 47 (5):755-762.
19. Robbins KT, Atkinson JL, Byers RM, Cohen JI, Lavertu P, Pellitteri P. The use and misuse of neck dissection for head and neck cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 193:91-102.

20. Menda Y, Graham MM. Update on 18F- Fluorodeoxyglucose/Positron Emission Tomography and Positron Emission Tomography/Computer Tomography imaging of squamous head and neck cancers. *Sem Nucl Med* 2005; 35 (4): 214-219.
21. Fukui MB, Blodgett TM, Snyderman CH, Johnson JJ, Myers EN, Townsend DW, Meltzer CC. Combined PET-CT in the head and neck. Part 2. Diagnostic uses and pitfalls of oncologic imaging. *Radiographics* 2005; 25 (4): 913-930.
22. Zanation AM, Sutton DK, Couch ME, Weissler MC, Shockley WW, Shores CG. Use, accuracy and implications for patient management of 18F-2-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission/Computerized Tomography for head and neck tumors. *Laryngoscope* 2005; 115:1186-1190.
23. Nanni C, Rubello D, Castellucci P, Farsad M, Franchi R, Toso S, Barile C, Rampin L, Nibale O, Fanti S. Role of 18F-FDG PET-CT imaging for the detection of an unknown primary tumour: preliminary results in 21 patients. *Eur J Nucl Med & Mol Imaging.* 2005; 32(5):589-92.
24. Gutzeit A, Antoch G, Kuhl H, Egelhof T, Fischer M, Hauth E, Goehde S, Bockisch A, Debatin J, Freudenberg L. Unknown primary tumors: detection with dual-modality PET/CT – initial experience. *Radiology* 2005; 234 (1): 227-234.
25. Palmedo H, Bucnerius J, Joe A, Strunk H, Hortling N, Meyka S, Roedel R, Wolff M, Wardelmann E, Biersack HJ, Jaeger U. Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: Diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med* 2006; 47 (4): 616-624.
26. Ha PK, Hdeib A, Goldenberg D, Jacene H, Patel P, Koch W, Califano J, Cummings CW, Flint PW, Wahl R, Tufano R. The role of positron emission tomography and computer tomography fusion in the management of early stage and advanced stage primary head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head/Neck Surg* 2006; 132:12-16.
27. Hain SF. Positron emission tomography in cancer of the head and neck. *Brit J Oral Maxofac Surg* 2005;43:1-6.
28. Freudenberg LS, Fischer M, Antoch G, Jentzen W, Gutzeit A, Rosenbaum SJ, Bockisch A, Egelhof T. Dual modality of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary. *Med Princ Pract* 2005; 14:155-160.
29. Fakhry, N. Jacob, T. Paris, J. Barberet, M. Mundler, O. Giovanni, A. Zanaret, M. Contribution of 18-F-FDG PET for detection of head and neck carcinomas with an unknown primary tumor. *Ann d Oto-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale* 2006; 123(1):17-25.
30. Gourin CG, Williams HT, Seabolt WN, Herdman AV, Howington JW, Terris DJ. Utility of positron emission tomography-computed tomography in identification of residual nodal disease after chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Laryngoscope* 2006; 116(5):705-710.
31. Lippman SM, Hong WK: Second malignant tumors in head and neck squamous cell carcinoma: The overshadowing threat for patients with early-stage disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:691-694.
32. Choi JY, Lee KS, Kwon OJ, Shim YM, Baek CH, Park K, Lee KH, Kim BT. Improved Detection of Second Primary Cancer Using Integrated [<sup>18</sup>F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography for Initial Tumor Staging. *J Clin Oncol*, 2005;23(30):7654-7659
33. Stokkel MPM, tenBroek FW, Hordijk GJ, Koole R, vanRijk PP. Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using 18-F Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Annals Surg* 2000; 231(2):229-234.
34. Wong RJ, Lin DT, Schoder H, et al: Diagnostic and prognostic value of 18F- fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:4199-4208.
35. Kapoor C, Fukui MB, McCook BM. Role of 18F FDG PET/CT in the treatment of head and neck cancers: Posttherapy evaluation and pitfalls.



36. Lind P, Igerc I. F-18-FDG PET and PET/CT in thyroid cancer. EANM educational facility handouts.
37. Valk, P.E.; Delbeke, D.; Bailey, D.L.; Townsend, D.W.; Maisey, M.N. (Eds.) Positron Emission Tomography Clinical Practice. 2006 Springer-Verlag London.
38. Lowe V, Dunphy F, Varvares M et al. Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using F18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Head Neck* 1997;19:666-674.
39. Reske SN, Kotzerke J. FDG PET in clinical use: Results of the 3<sup>rd</sup> German interdisciplinary consensus conference "OnkoPETIII" 21 July and 19 sept 2000. *Eur J Nucl Med* 2001;28 (11):1707-1723.
40. Mitchell JC, Grant F, Evenson AR, Parker JA, Hasselgren PO, Parangi S. Preoperative evaluation of thyroid nodules with 18 FDG PET. *Surgery* 2005; 138(6):1166-1175.
41. Myers LL, Wax MK. Positron emission tomography in the evaluation of the negative neck in patients with oral cavity cancer. *J Otolaryng.* 1998; 27(6):342-7.
42. Myers LL., Wax MK, Nabi H, Simpson GT, Lamonica D. Positron emission tomography in the evaluation of the N0 neck. *Laryngoscope* 1998; 108(2):232-6.
43. Brouwer J, Senft A, de Bree R, Comans EFI, Golding RP, Castelijns JA, Hoekstra OS and Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: Is there a role for <sup>18</sup>F-FDG-PET? *J Oral Oncol* 2006; 42(3): 275-280.
44. Pellitteri., PK, Ferlito A, Rinaldo A, Shah JP, Weber RS, Lowry J, Medina JE, Gourin C, et al. Planned neck dissection following chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: is it necessary for all? *Head Neck* 2006;28: 166-172.
45. Sandeep TC, Strachan MWJ, Reynolds RM et al. Second Primary Cancers in Thyroid Cancer Patients: A Multinational Record Linkage Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5): 1819-1825.
46. Stokkel MPM, Moons KGM, ten Broek FW, van Rijk PP, Hordijk GJ. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer. *Cancer* 2000; 86 (11):2370-2377.
47. Pan T, Mawlawi O, Nehmeh SA, Erdi YE, Luo D, Liu HH, Castillo R, Mohan R, Liao Z, Macapinlac HA. Attenuation Correction of PET Images with Respiration-Averaged CT Images in PET/CT. *J Nucl Med* 2005; 46 (9): 1481-1487.
48. Gath HJ, Brakenhoff RH. Minimal residual disease in head and neck cancer. *Cancer and Metastasis Reviews* 1999; 18(1):109-126.
49. Fishbein NJ, Aassar OS, Caputo GR, Kaplan MJ, Singer MI, Price DC, Dillon WP, Hawkins RA. Clinical utility of positron emission tomography with 18 F-fluorodeoxyglucose in detecting residual/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Neuroradiol* 1998; 19:1189-1196.
50. Jeong HS, Baek CH, Son YI, Chung MK, Lee DK, Choi JY, Kim BT, Kim HJ. Use of integrated 18-F-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(3):203-210.
51. Quon A, Fischein NJ, McDougall R, Le QT, Loo BW, Pinto H, Kaplan MJ. Clinical role of 18F-FDG PET/CT in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck and thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2007;48(1 suppl): 58-67.
52. Dahl O, Christoffersen T, Kvaløy S, Baksaas I (red). Elektronisk utgave av cytostatikaboken. Institutt for farmakoterapi og Den Norske Kreftforening. [www.farmakoterapi.uio.no/cytostatika/kap35](http://www.farmakoterapi.uio.no/cytostatika/kap35).
53. Serck-Hanssen J. Indikasjon for halsdisseksjon. [www.med.uio.no/dsl-onh/undervisnett/host2004](http://www.med.uio.no/dsl-onh/undervisnett/host2004).
54. Choi JY, Lee KS, Kim HJ, Shim YM, et al. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med* 2006;47(4):609-15.
55. Ong SC, Ng DC, Sundram FX. Initial experience in use of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in thyroid carcinoma patients with elevated serum thyroglobulin but

- negative iodine-131 whole body scans. Singapore Med J. 2005;46 (6):297-301.
56. Freudenberg LS, Antoch G, Jentzen W, Pink R, et al. Value of  $^{124}\text{I}$ -PET/CT in staging of patients with differentiated thyroid cancer. Eur Radiol (2004) 14:2092–2098.
57. Kreftregisteret 2006. Kreft i Norge 2004. [www.kreftregisteret.no](http://www.kreftregisteret.no)