

Primeri bilinmeyen baş boyun kanserleri tanısında pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi incelemesinin histopatolojik sonuçlar ile ilişkisi

The correlation of positron emission tomography-computed tomography assessment with histopathological results in the diagnosis of head and neck cancer of unknown primary

Dr. İskender Emre İnan,¹ Dr. Caner Kılıç,² Dr. Ümit Tunçel³

¹Yıldızlı Güven Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Trabzon, Türkiye;

²Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ordu, Türkiye;

³Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada primeri bilinmeyen baş boyun tümörlü hastalarda pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) incelemesinin primerin saptanması ve malignitenin ortaya konmasında histopatoloji veya sitoloji ile ne derecede ilişkili olduğu incelendi.

Hastalar ve Yöntemler: Primeri bilinmeyen kitle nedeniyle ve primerin saptanmasına yönelik PET-BT incelemesi yapılmış olan toplam 32 hastanın (24 erkek, 8 kadın; ort. yaş 54.2 yıl; dağılım 24-75 yıl) ekizyon kayıtları ve dosyaları retrospektif olarak incelendi. Pozitron emisyon tomografi- bilgisayarlı tomografi sonuçları ve boyun diseksiyonu (BD) spesimeni sonuçları karşılaştırıldı. Pozitron emisyon tomografi- bilgisayarlı tomografinin primer yerleşim yerini saptayabilme oranları belirlendi.

Bulgular: Primer yerleşim yerini belirlemede pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografinin duyarlılığı %66.6, özgüllüğü %33.3, pozitif prediktif değeri %80 ve negatif prediktif değeri %20 olarak bulundu. Boyun diseksiyonu örnekleri bölgeler açısından ele alındığında ise, pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografinin duyarlılığı %63.6, özgüllüğü %94.5, pozitif prediktif değeri %87.5 ve negatif prediktif değeri ise %58.1 olarak belirlendi.

Sonuç: Pozitron emisyon tomografi- bilgisayarlı tomografinin, BD spesimeni sonuçlarına göre patolojik lenf nodu tutulumu olan bölgeleri belirlemedeki duyarlılığı ve primer lezyonunun yerleşim yerini belirlemedeki pozitif prediktif değerleri literatür ile uyumlu idi. Bu sonuçlara dayanarak PET-BT, zor olgularda erken tedavi için değerli bir inceleme yöntemidir.

Anahtar Sözcükler: Baş boyun kanseri; histopatoloji; pozitron emisyon- bilgisayarlı tomografi.

Objectives: This study aims to evaluate the extent of the correlation between positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) and histopathological and/or cytological evaluations in demonstrating malignancy and identifying the primary in patients with head and neck tumors of unknown primary.

Patients and Methods: The excision records and files of 32 patients (24 males and 8 females; mean age 54.2 years; range 24 to 75 years) with previous PET-CT evaluations performed due to a mass with an unknown origin and to identify the primary were retrospectively analyzed. Positron emission tomography-computed tomography results and neck dissection (ND) materials were compared and PET-CT's ability to provide localization of the primer was determined by standardizing the study data.

Results: In respect of determining primary localization, PET-CT's sensitivity was determined as 66.6%, its specificity as 33.3%, its positive predictive value as 80%, and its negative predictive value as 20%. When the neck dissection specimens were considered according to the different regions they were obtained from: PET-CT's specificity was determined as 63.6%, its sensitivity as 94.5%, its positive predictive value as 87.5%, and its negative predictive value as 58.1%.

Conclusion: Positron emission tomography-computed tomography sensitivity in determine the regions with pathologic lymph node involvement according to the BD specimen results and positive predictive value in identifying primary localization was found to be in accordance with the literature. Based on these results, PET-CT is a valuable method for early diagnosis and treatment in difficult cases.

Key Words: Head and-neck cancer; histopathology; positron emission-computed tomography.

Tüm metastatik kanserli olguların yaklaşık %20'sinde primer tümör bölgesi hastalığın erken dönemlerinde belirsizdir. Primerin bulunmasına yönelik yapılan incelemeler sonrasında da olguların yaklaşık %5'lik kısmında tümörün primeri saptanamamaktadır.^[1,2] Görüntüleme yöntemlerinin kullanımından sonraki basamak sitolojik ya da histolojik doku örnekleme yapılmasıdır. Metabolik görüntüleme olarak da adlandırabileceğimiz, mevcut kitlenin anatomik yerleşim yeri ile metabolik karakteristiklerini ortaya koyabilen diğer bir inceleme de pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT)'dir.^[3]

Bu çalışmanın amacı primeri bilinmeyen baş boyun tümörlerinde lokoreyonel kontrol ve kür sağlanması, muhtemel tanıya erken ulaşılması, dolayısıyla hastalısız sağkalım süresinin uzatılması ve bu amaçla günümüzde kullanımı ve önemi giderek artan PET-BT incelemelerinde elde edilen sonuçlar ile primerin yerleşim yeri ve histopatolojik sonuçların ne derece ilişkili olduğunun belirlenmesidir.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniğine Haziran 2006 - Aralık 2009 tarihleri arasında boyunda primeri bilinmeyen kitle nedeniyle başvuran, tanıda kuvvetle malignite şüphesi taşıyan ve bu nedenle primerin yerleşim yerinin belirlenmesi amacıyla PET-BT dahil tüm diagnostik işlemlerin yapıldığı yaşları toplam 32 hasta (24 erkek, 8 kadın; ort yaş 54.2 yıl; dağılım 24-75 yıl) dahil edildi. Biri erkek diğeri kadın olmak üzere iki hasta daha önce malignensi tanısı konulması ve primerlerine yönelik tedavi görmüş olmaları nedeniyle çalışma dışı bırakıldı, kalan 30 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya alınma kriterleri hastaların; boyunda kitle yakınması ile başvurmuş olması, klinik olarak kuvvetle malignensi şüphesi taşıyor olması, tüm olguların patolojik tanılarının olması, herhangi bir primer odağın saptanamamış olması, primerin araştırılmasına yönelik PET-BT incelemesinin yapılmış olması, daha önce herhangi bir malignensi tanısı konulmamış ve bu nedenle herhangi bir tedavi almamış olması olarak belirlendi.

Hastalara primer yerleşim yerinin belirlenmesi ve uzak metastaz taraması amacıyla PET-BT incelemesi yapıldı. Hastalara 150 µCi/kg F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) intravenöz olarak uygulandı.

Attenüasyon düzeltilmesi yapıldıktan sonra transaksial, koronal ve sagittal planlarda PET görüntüleri işlendi, görsel ve semikantitatif değerlendirme yapıldı. Görünüm olarak anormal olduğu düşünülen tüm FDG birikimlerinde SUV_{max} (maksimum standart uptake değeri) değerleri hesaplandı.

Hastalarda tutulum yerleri ve özellikleri belirlendi. Daha sonra histopatolojik incelemeleri yapıldı. Tüm hastalara (%100) kliniğimizde ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) uygulandı. Dört (%13.3) hastaya İİAB ile tanı konulmadığı için açık biyopsi yapıldı.

Diyagnostik ve küratif amaçlarla üç (%10) hasta radikal boyun diseksiyonu (RBD), üç (%10) hastada tek taraflı fonksiyonel boyun diseksiyonu (FBD), dört (%13.3) hastada da iki taraflı FBD yapıldı.

Hastaların N evrelendirmesi için çalışmamızda American joint Commitee on Cancer (AJCC) tümör nekroz metastaz (TNM) evreleme sisteminin 2002'de revize edilen şekli kullanıldı.

Hastaların PET-BT'leri ile konulan histopatolojik tanuların ilişkileri primerin yerleşim yerinin saptanabilmesi ve boyun diseksiyonu yapılan hastalarda da boyunda lenf nodu tutulumunun seviyesine göre tutulumun belirlenmesi ile gerçek pozitif (GP), gerçek negatif (GN), yalancı pozitif (YP) ve yalancı negatif (YN) olmak üzere standarde edilerek hasta bazında duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) hesaplamaları yapıldı.

BULGULAR

Majör risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde hastaların 22'sinde (%73.3) sigara kullanımı, ikisinde (%6.6) alkol kullanımı ikisinde (%6.6) sigara ve alkol kullanımı ve 10'unda (%33.3) aile öyküsü olduğu saptandı. Altı hastada (%19.9) ise hiçbir risk faktörü yoktu.

Hastalar başvuru semptomlarına göre değerlendirildiğinde en sık yakınmanın 20 hastada (%66.6), boyunda kitle, sekiz hastada (%26.6) boyun ağrısı, dört hastada (%13.3) burun tıkanıklığı, iki hastada (%6.6) öksürük, bir hastada (%3.3) ses kısıklığı tespit edildi. Boyunda kitle nedeniyle başvuran hastalarda kitlenin ortaya çıkış süresinin 2-14 ay olduğu belirlendi. Ortalama semptom süresi yedi ay idi. Boyundaki kitlenin büyüklüğü, maksimal uzunluğu ölçüt alınarak hesaplandı. Kitlelerin boyutları 2-9 cm arası idi. Ortalama kitle boyutu 4.56 cm olarak belirlendi.

Hastalar, kitlelerin boyundaki yerleşim yeri açısından değerlendirildiğinde; toplamda 66 boyun bölgesinin tutulmuş olduğu belirlendi. Bu bölgeler iki hastada (%3) 1. bölge, 22 hastada (%33) 2. bölge, 26 hastada (%39) 3. bölge, 13 hastada (%19) 4. bölge, üç hastada (%5) 5. bölge olarak belirlendi.

Çekilen boyun BT'lerinin incelenmesi sonucu 12 hastada (%39.9) mevcut kitlenin malignite ile uyumlu olduğu belirlendi. Bu 12 hastanın dokuzunda PET-BT'de pozitif tutulum saptandı.

Çekilen PET-BT'lerde SUV_{max} değerleri boyunda ve tutulum bölgelerinde hesaplandı. SUV_{max} değerleri 3.26 ile 38.96 arasında değişmekteydi. Ortalama SUV_{max} değeri ise 14.97 (n=30) olarak belirlendi.

Hastaların tümünden en az birer kez İİAB alındı. On dört hastada (%46.6) işlem bir kez yapıldı; altı hastada (%19.9) iki kez ve 10 hastada (%33.3) da üç kez tekrarlandı. On altı hastada (%53.3) İİAB sonucu malign epitelyal tümör metastazı olarak bildirildi. On hastaya (%33.3) malign tanısı konuldu. Tanı konulamayan dört hastaya (%13.3) açık biyopsi yapıldı. İki non-Hodgkin lenfoma (NHL) difüz B hücreli lenfoma tanısı alındı. Diğer iki hastanın tanısı karsinom metastazı olarak bildirildi ve primerleri nazofarenks karsinomu ve akciğer karsinomu olarak bulundu.

On dört hastaya (%46.6) genel anestezi altında panendoskopik muayeneler yapıldı. Bu hastalardan 10'unda PET-BT'de primer odak olabilecek tutulum alanı vardı. Bu yerleşim yerlerinden alınan biyopsilerden dördünde odak saptanamadı ancak geri kalan altı hastada PET-BT ile yönlendirilmiş biyopsilerin primer yerleşim yerlerinin belirlenmesi açısından faydalı olduğu görüldü. Pozitron emisyon tomografisi-BT de tutulumu olmayan geri kalan dört hastada (%13.3) ise primere yönelik kör biyopsiler alındı.

Pozitron emisyon tomografisi/BT primer yerleşim yerinin belirlenmesini sağlayabilmesi açısından bakıldığında; çalışma grubumuzda 16 hastada (%53.3) primerin yerleşim yerini saptayabildiği, dört hastada (%13.3) yalancı pozitif tutulum, iki hastada (%6.6) gerçek negatiflik ve sekiz hastada da (%26.6) yalancı negatif görünüm bulunduğu görüldü.

Çalışma grubumuzda boyun diseksiyonu uygulanan 10 hastada (%33,3) toplam 59 bölge diseksiyonu gerçekleştirildi sonuçları (Tablo 1) sunuldu.

Tablo 1. Boyun diseksiyonu uygulanan hastalarda bölgelere göre histopatoloji PET-BT ilişkisi (n=59)

	PET BT(+)		PET BT(-)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Histopatolojik inceleme				
Metastaz(+)	14	23.7	8	13.5
Metastaz(-)	2	3.4	35	59.3

PET BT: Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi.

Pozitron emisyon tomografisi-BT'nin boyun diseksiyonu spesimen sonuçlarıyla ilişkinin gösterilmesi açısından duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD hesaplamaları yapıldı. Buna göre PET-BT'nin duyarlılığı %63.6, özgüllüğü %94.5, PPD %87.5 ve NPD ise %58.1 olarak belirlendi. Yirmi beş hastada (%83.3) primer yerleşim yeri baş-boyun bölgesinde idi. Geri kalan hastalardan ikisine (%6.6) NHL tanısı konuldu. Bir hastada (%3.3) primer, over bir hastada (%3.3) ise akciğer olarak belirlendi. Bir hastada (%3.3) ise primer yerleşim yeri saptanamadı.

TARTIŞMA

Primeri bilinmeyen kanserler tüm kanserlerin yaklaşık %3-15'ini oluşturur ve kansere bağlı ölümler açısından ele alındığında en sık görülen dördüncü nedendir.^[4,5]

Primeri bilinmeyen baş boyun tümörleri ise tüm kanser olgularının ancak %2.3-4.2'sini^[6] ve tüm baş boyun tümörlerinin de %3-7'sini oluşturur.^[4] Bu tümörlerin %50'sinde multipl tutulum vardır. Primeri bilinmeyen baş boyun tümörleri ile ilgili çalışmalarda ise ortalanca yaş 55-64 arasında değişmektedir.^[7] Çalışmamızda da bu verilerle uyumlu olarak ortalanca yaş 54.3 olarak belirlendi.

Primeri bilinmeyen baş-boyun kanserli olguların en sık başvuru bulgusu ağrısız boyun kitlesidir.^[6] Çalışmamıza dahil edilen hastaların 20'sinde de (%66.6) başvuru yakınması boyunda ağrısız kitle idi.

Aslani ve ark.nın^[8] yaş ortalaması 57 olan primeri bilinmeyen baş ve boyun kanserli 61 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada; 16 hasta (%26) N₁, 18 hasta (%30) N_{2a}, 13 hasta (%22) N_{2b}, yedi hasta (%11) N_{2c} ve yedi hasta (%11) N₃ evresinde bulunmuş ve bu hastaların 21'ine BD (11 RBD, 9 FBD), dokuzuna İİAB ve 32'sine ekzisyonel biyopsi uygulanmıştır. Nguyen ve ark.nın^[9] yaş ortalaması 58 olan (erkek/kadın= 6/1) 54 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; beş hasta (%9) N₁, 28 hasta

(%52) N_{2a}, dört hasta (%7) N_{2b}, üç hasta (%6) N_{2c} ve 14 hasta (%26) N₃ evresindedir ve bu hastaların 24'üne (%44) BD ve 30'una (%56) sadece ekzisyonel lenf nodu biyopsisi uygulanmıştır. Amar ve ark.^[10] yaş ortalaması 55 olan 19 hasta (16 erkek, 3 kadın) üzerinde yaptıkları çalışmada bir hasta N₁, sekiz hasta N₂ ve 10 hasta N₃ evresindedir. Hastaların N evrelendirmesi için çalışmamızda AJCC/UICC TNM evreleme sisteminin 1997'de revize edilen şekli kullanıldı. Buna göre hastaların %53.1'i N₂, %33.3'ü N₃ ve %16.6'sı N₁ evresinde ve ortalama kitle boyutu da 4.56 cm bulunmuştur ve bu oranlar literatürle uyumludur.

Bilgisayarlı tomografinin lenf nodu boyutu açısından malignite sınırı submandibüler ve jugüler bölgeler için 15 mm diğer bölgeler için 10 mm olarak bildirilmiştir.^[11,12] Bu kriterler doğrultusunda BT'nin literatürde özgüllüğü %65-94, duyarlılığı da %57-97 arasında değişmektedir.^[11,13]

Pozitron emisyon tomografisi-BT'nin baş-boyunda kullanımıyla uzak metastazlar belirlenebilmekte, senkron sekonder primer tümör varlığı ortaya konabilmekte, reküren ya da rezidüel hastalık varlığı kanıtlanabilmekte, tedaviye yanıt izlenebilmekte, radyoterapi doz ayarlaması için tümör hacmi belirlenebilmekte ve prognoz hakkında yorum yapılabilmektedir.^[14] Negatif fizik muayene, BT ve MRG sonucunda PET-BT ile yaklaşık %5-43 oranında primer tümör yerleşim yeri belirlenebilmektedir.^[15] Yassı epitel hücreli karsinom (YEHK) dışı tümörler de bu gruba dahil edildiğinde primer tümörün yerleşim yerinin belirlenebilme olasılığı daha da artmaktadır. Sadece YEHK dahil edilmesi durumunda ise primer tümörün yerleşim yerinin belirlenebilme olasılığı %25'i geçmemektedir.^[15]

Pozitron emisyon tomografisi-BT incelemesinin ortalama çözünürlük değeri yaklaşık 5 mm'dir.^[15,16] Supraglottik alan ve Waldeyer halkası PET-BT ile tanı konması en güç olan sahalardır. Bunun nedeni süperfisiyal mukozal tümörlerin varlığı, zengin lenfatik akım ve FDG molekülünün salivada yoğunlaşarak vallekula ve piriform sinüste göllenmesi ve sonuçta yalancı pozitif görünümün ortaya çıkması olabilir.^[17,18] Bizim çalışmamızda da iki hastada bukkal mukoza karsinomu olmalarına rağmen birinde sağ tonsilla palatina diğerinde de vallekula olmak üzere iki yalancı pozitif görünüm mevcuttu. Her iki hastaya da iki taraflı tonsillektomi uygulandı ve vallekulada tutulumu mevcut olan hastada ek olarak panendoskopik yönlendi-

rilmiş biyopsiler alındı. Ancak her iki hastada da non spesifik sonuçlar elde edildi. Yalancı pozitif görünüm daha çok tonsil, nazofarenks, tükürük bezleri, oral kavite ve paranasal sinüsler gibi primer sahaların varlığında görülür.^[19,20]

Literatürde primer yerleşim yerinin belirlenmesinde PET-BT'nin özgüllüğü %90-94; duyarlılığı %63-100; pozitif prediktif değeri %56-83 ve negatif prediktif değeri ise %75-86 arasında değişmektedir.^[21-23] Çalışmamızda elde edilen veriler primer yerleşim yerini belirlemede PET-BT'nin duyarlılığı %66.6, özgüllüğü %33.3, pozitif prediktif değeri %80 ve negatif prediktif değeri %20 olarak bulundu.

Boyun diseksiyonu spesimenleri bölgeler açısından ele alındığında ise hasta grubumuz ile literatürde özellikle duyarlılık açısından benzerlik olduğu ancak primer yerleşim yerinin belirlenmesi ve boyun diseksiyonu sonrası histopatolojik olarak spesifite değerlerinin literatür verilerinden daha düşük olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte hasta grubunda 16 hastada (%53.3) net bir biçimde primer yerleşim yerinin saptanması ve altı adet uzak metastazı bulunan altı hastada da (%19.9) uzak metastazı ortaya koyması yüksek duyarlılığı ve bizim de saptamış olduğumuz yüksek pozitif prediktif değerler göz önüne alındığında PET-BT değerli bir inceleme olarak göze çarpmaktadır.

Çalışmamızda bir başka önemli husus da; 12 hastada (%39.9) malignite kriterleri ile uyumlu boyun BT sonrası PET-BT incelemesinin yapılması ve bu 12 hastadan dokuzunda pozitif bulgular elde edilmesidir. Sonuç olarak yönlendirilmiş tanısal işlemler sonucunda boyun BT ile PET-BT'nin tanısal girişimsel işlemler öncesinde kombine kullanımının diyagnostik doğruluğu daha da artıracakını düşünmekteyiz. Literatürde de PET-BT ile kombine BT kullanımının yalancı pozitiflik oranlarını düşürerek PET-BT'nin özgüllüğünün artırılacağı yönünde çalışmalar mevcuttur.^[24]

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Fauci S, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine Anthony. 17th ed. New York: McGraw Hill Publ; 2008.
2. Miller FR, Karnad AB, Eng T, Hussey DH, Stan McGuff H, Otto RA. Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET scan and negative panendoscopy. *Head Neck* 2008;30:28-34.
3. Cashman EC, MacMahon PJ, Shelly MJ, Kavanagh EC. Role of positron emission tomography-computed tomography in head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:593-602.
4. Pavlidis N. Forty years experience of treating cancer of unknown primary. *Acta Oncol* 2007;46:592-601.
5. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39:1990-2005.
6. Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 3:iii11-8.
7. Oen AL, de Boer MF, Hop WC, Knegt P. Cervical metastasis from the unknown primary tumor. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252:222-8.
8. Aslani M, Sultanem K, Voung T, Hier M, Niazi T, Shenouda G. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: Is there a need for neck dissection? *Head Neck* 2007;29:585-90.
9. Nguyen C, Shenouda G, Black MJ, Vuong T, Donath D, Yassa M. Metastatic squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes from unknown primary mucosal sites. *Head Neck* 1994;16:58-63.
10. Amar A, Giovanini AF, Rosas MP, Cervantes O. Lymph node reactivity and microvessel density in neck metastases of unknown primary squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006;72:382-7.
11. Yüçetürk AV, Tarhan S, Gökten C, Eğrilmez M. Başboyun kanserli hastalarda servikal lenf bezlerinin yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile değerlendirilmesi *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 1999;6:190-3.
12. Gregor RT, Valdés-Olmos R, Koops W, Balm AJ, Hilgers FJ, Hoefnagel CA. Preliminary experience with thallous chloride Tl 201-labeled single-photon emission computed tomography scanning in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:509-14.
13. Pattani KM, Goodier M, Lilien D, Kupferman T, Caldito G, Nathan CO. Utility of panendoscopy for the detection of unknown primary head and neck cancer in patients with a negative PET/CT scan. *Ear Nose Throat J* 2011;90:16-20.
14. Al-Ibraheem A, Buck A, Krause BJ, Scheidhauer K, Schwaiger M. Clinical Applications of FDG PET and PET/CT in Head and Neck Cancer. *J Oncol* 2009;2009:208725.
15. Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Rocca A, Bruschini R, Orecchia R, et al. Diagnosis and management of neck metastases from an unknown primary. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005;25:2-12.
16. Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:727-33.
17. Schechter NR, Gillenwater AM, Byers RM, Garden AS, Morrison WH, Nguyen LN, et al. Can positron emission tomography improve the quality of care for head-and-neck cancer patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:4-9.
18. Paulus P, Sambon A, Vivegnis D, Hustinx R, Moreau P, Collignon J, et al. 18FDG-PET for the assessment of primary head and neck tumors: clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients. *Laryngoscope* 1998;108:1578-83.
19. 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.
20. Johansen J, Buus S, Loft A, Keiding S, Overgaard M, Hansen HS, et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head Neck* 2008;30:471-8.
21. Fogarty GB, Peters LJ, Stewart J, Scott C, Rischin D, Hicks 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;25:138-45.
22. Mochizuki Y, Omura K, Nakamura S, Harada H, Shibuya H, Kurabayashi T. Preoperative predictive model of cervical lymph node metastasis combining fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computerized tomography findings and clinical factors in patients with oral or oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:274-82.
23. Han A, Xue J, Hu M, Zheng J, Wang X. Clinical value of (18)F-FDG PET-CT in detecting primary tumor for patients with carcinoma of unknown primary. *Cancer Epidemiol* 2012;36:470-5.
24. Nakamoto Y, Chin BB, Kraitchman DL, Lawler LP, Marshall LT, Wahl RL. Effects of nonionic intravenous contrast agents at PET/CT imaging: phantom and canine studies. *Radiology* 2003;227:817-24.