



ARTIGO ORIGINAL

Correlação dos achados de PET-CT, RM e histopatologia no seguimento de pacientes com carcinoma nasofaríngeo[☆]

Semih Ak ^a, Caner Kiliç ^{b,*} e Samet Özlügedik ^b

^a Şanlıurfa Mehmet Akif Inan Training and Research Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Şanlıurfa, Turquia

^b University of Health Sciences Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology, Department of Otorhinolaryngology, Ankara, Turquia

Recebido em 24 de novembro de 2019; aceito em 10 de dezembro de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Carcinoma nasofaríngeo;
PET-CT;
RM;
Histopatologia

Resumo

Introdução: As opções de tratamento cirúrgico são limitadas para o carcinoma nasofaríngeo por várias razões, inclusive aspectos epidemiológicos e histológicos, proximidade de estruturas importantes, drenagem linfática carregada e dificuldade de garantir uma margem cirúrgica segura; portanto, o tratamento primário é geralmente radioterapia e quimioterapia. Com a tecnologia atual de radioterapia, o sucesso oncológico aumentou e a qualidade de vida dos pacientes durante o período pós-radioterapia é garantida.

Objetivo: O papel da ressonância magnética e da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons no seguimento de pacientes com carcinoma nasofaríngeo recorrente, inicialmente tratados com radioterapia, foi avaliado em relação aos achados histopatológicos.

Método: Foram incluídos no estudo 110 pacientes com carcinoma nasofaríngeo que receberam radioterapia. Pacientes com suspeita de recorrência de acordo com o exame endoscópico nasofaríngeo e com achados de ressonância magnética foram solicitados a fazer tomografia computadorizada por emissão de pósitrons. Foram feitas biópsias de 40 pacientes com lesões suspeitas nas imagens de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons. Os pacientes foram avaliados segundo idade, sexo, presença/ausência de realce por contraste na ressonância magnética, valores SUVmax de lesões nasofaríngeas e cervicais, estágios T/N no diagnóstico inicial, recorrência histopatológica e histórico de esvaziamento cervical.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.12.004>

[☆] Como citar este artigo: Ak S, Kiliç C, Özlügedik S. Correlation of PET-CT, MRI and histopathology findings in the follow-up of patients with nasopharyngeal cancer. Braz J Otorhinolaryngol. 2021;87:643-8.

* Autor para correspondência.

E-mail: canerkilic80@gmail.com (C. Kiliç).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

Resultados: A recorrência foi observada em 8 pacientes (20,0%). Entre esses, 4 (10,0%) apresentaram recorrência na nasofaringe e 4 (10,0%) no pescoço. Pacientes com recorrência eram do sexo masculino, apresentavam idade mais avançada, estágio avançado T/N, realce por contraste na ressonância magnética e maiores valores de SuvMax nasofaríngeo e cervical na tomografia computadorizada por emissão de pósitrons. Entretanto, essas diferenças não foram estatisticamente significantes. Apenas o histórico de esvaziamento cervical foi significativamente mais comum entre aqueles com recorrência ($p < 0,001$). No entanto, na análise multivariada, aqueles com um valor de SUVmax nasofaríngeo superior a 4,58 apresentaram um risco 7,667 vezes maior de recorrência ($p = 0,036$).

Conclusão A ressonância magnética e a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons devem ser avaliadas em conjunto no seguimento da doença. Pacientes com valor de SUVmax mínimo de 4,58 na tomografia computadorizada por emissão de pósitrons após realce com contraste na sequência T2 na ressonância magnética podem ser considerados mais adequados para biópsia. Biópsias em pacientes com um valor de SUVmax menor do que 4,58 podem ser evitadas. Dessa forma, podemos evitar o estresse cirúrgico para o paciente e custos desnecessários.

© 2020 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

As opções de tratamento cirúrgico são limitadas para o carcinoma nasofaríngeo (CNF) por várias razões, inclusive aspectos epidemiológicos e histológicos, proximidade de estruturas importantes, drenagem linfática carregada e dificuldade de garantir uma margem cirúrgica segura; portanto, o tratamento primário é geralmente feito com radioterapia (RT) e quimioterapia (CT). Com a tecnologia atual de RT, o sucesso oncológico aumentou e a qualidade de vida dos pacientes durante o período pós-RT é garantida. Os desenvolvimentos nas técnicas de tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) resultaram em uma determinação mais precisa da estrutura em 3D/4D do tumor, permitem melhor cálculo da dosagem e foco da RT.¹ Esses avanços na radioterapia aumentaram o sucesso em casos recorrentes e em casos primários. Portanto, a precisão no reconhecimento da recorrência é de grande importância para o sucesso do tratamento e dos resultados de sobrevida.^{2,3}

As alterações nas mucosas causadas pela radioterapia podem dificultar o diagnóstico de recorrência. A tomografia computadorizada e a tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) com 18F-flúor-2-deoxi-D-glicose (18F-FDG) desempenham um papel importante na avaliação do CNF primário e recorrente após seu estadiamento e tratamento. A RM é uma ferramenta de diagnóstico inestimável devido à sua capacidade de avaliar tecidos moles com contraste e resolução ideais sem depender da radioatividade. No entanto, nem sempre é confiável na avaliação de doença residual, recorrência e fibrose pós-quimiorradioterapia.⁴ O exame por imagem de PET/CT com 18F-FDG é uma tecnologia que elimina a necessidade de combinações de radiografia simples, ultrassom, TC e varredura óssea. Esse modo de exame também fornece informações anatômicas e funcionais. Devido aos seus altos valores preditivos positivos na detecção de recorrência e metástase, ele é conhecido por

sua contribuição para o planejamento do tratamento, o monitoramento da recorrência e a sobrevida.⁵

Neste estudo, avaliamos o papel da RM e do PET-CT nos casos de CNF tratados com RT e comparamos os achados com os resultados histopatológicos.

Método

Os dados da PET-CT, RM e os dados histopatológicos dos pacientes submetidos à RT para CNF foram avaliados retrospectivamente. A permissão para este estudo foi obtida através de decisão do Conselho de Ética em 24.11.2017 sob número 23. Foram incluídos no estudo 110 pacientes com diagnóstico de CNF e todos os pacientes foram submetidos a uma RM de controle da nasofaringe. A PET-CT foi solicitada de pacientes com lesões suspeitas no exame endoscópico nasofaríngeo e aqueles com intensidade aumentada na RM. A biópsia foi solicitada em 40 pacientes com lesões suspeitas na PET-CT.

No exame endoscópico, a formação de vegetação na mucosa da nasofaringe ou a assimetria da submucosa e abaulamento foram consideradas lesões suspeitas. Também foram consideradas lesões suspeitas a presença de realce por contraste em T2 na nasofaringe e linfadenopatia cervical na RM, além de limitação da difusão.

Em nosso grupo de estudo, 15 pacientes (37,5%) eram do sexo feminino e 25 (62,5%) do masculino. Um dos casos (2,5%) estava no estágio T1, 19 (47,5%) em T2, 16 (40,0%) em T3 e 4 (10,0%) em T4. Além disso, 5 pacientes (12,5%) estavam no estágio N0, 16 (40,0%) em N1, 18 (45,0%) em N2, enquanto um paciente (2,5%) estava no estágio N3 cervical.

Os pacientes receberam RT com uma das seguintes técnicas: técnica simultânea de *boost* integrado (radioterapia com densidade ajustável), terapia Vmat (terapia em arco volumétrico) ou HT (tomoterapia helicoidal). Os pacientes com doença em estágio avançado local (T1 N1-3, T2-T4 qualquer N) foram submetidos a um tratamento

Tabela 1 Características demográficas e clínicas dos pacientes, de acordo com os grupos

	Sem recorrência (n = 32)	Com recorrência (n = 8)	p-valor
Idade (anos)	46,4 ± 12,1	56,7 ± 10,6	0,033 ^a
Sexo			0,686 ^b
Feminino	13 (40,6%)	2 (25,0%)	
Masculino	19 (59,4%)	6 (75,0%)	
Esvaziamento cervical			< 0,001 ^b
Não	32 (100,0%)	4 (50,0%)	
Sim	0 (0,05%)	4 (50,0%)	
Estadiamento N			0,475 ^c
0	5 (15,6%)	0 (0,0%)	
1	12 (37,5%)	4 (50,0%)	
2	15 (46,9%)	3 (37,5%)	
3	0 (0,0%)	1 (12,5%)	
Estadiamento T			0,197 ^c
1	1 (3,1%)	0 (0,0%)	
2	17 (53,1%)	2 (25,0%)	
3	11 (34,4%)	5 (62,5%)	
4	3 (9,4%)	1 (12,5%)	
Realce por contraste na RM			0,563 ^b
Não	5 (15,9%)	0 (0,0%)	
Sim	27 (84,4%)	8 (100,0%)	
PET-CT SUVmax-nasopharynx	3,2 ± 2,7	5,0 ± 2,6	0,060 ^c
PET-CT SUVmax-cervical	1,2 ± 1,9	1,4 ± 2,2	0,908 ^c

^a Os dados foram expressos como média ± variação padrão, teste *t* de Student.

^b Os dados foram expressos como número de casos e porcentagens, resultado do teste exato de Fisher.

^c Os dados foram expressos como média ± variação padrão, teste U de Mann-Whitney.

quimiorradioterápico definitivo com quimioterapia adicional com cisplatina 40 mg/m². Após o término da terapia concomitante, os pacientes receberam 3 medicamentos do tratamento de consolidação na forma de quimioterapia combinada com cisplatina/5-fluorouracil.

Foram avaliados estatisticamente idade, sexo, RM, presença de lesão com contraste, valores SUVmax das lesões na nasofaringe e cervicais de acordo com PET-CT, fase T no diagnóstico inicial, estágios N (estágio primário), recorrência histopatológica, estado do esvaziamento cervical de todos os 40 pacientes incluídos no estudo. Os pacientes com CNF foram avaliados quanto aos achados de RM e PET-CT, foram determinadas as associações entre esses achados e os resultados histopatológicos. A determinação das medidas SUVmax da PET-CT foi feita calculando-se a área abaixo da curva ROC (*Area Under the Curve* – AUC) e intervalos de confiança de 95%.

A PET-CT foi feita em pacientes com envolvimento de agente de contraste e/ou necrose no linfonodo na RM. Pacientes com SUVmax alto foram diagnosticados com lesão maligna por meio de biópsia guiada por ultrassonografia.

Todos os pacientes foram seguidos a cada 3 meses nos primeiros 2 anos e a cada 6 meses até o quinto ano.

Análise estatística

A análise dos dados foi feita com o *software* IBM SPSS Statistics, versão 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Os melhores pontos de corte para as medidas

da PET-CT SUVmax foram determinados com o índice de Youden (o ponto em que o total de valores de sensibilidade e seletividade atingiu o máximo), uma vez que a área restante sob a curva foi estatisticamente significativa. Os desempenhos diagnósticos dos resultados da PET-CT e RM foram avaliados pelo cálculo da sensibilidade, seletividade, valores preditivos positivos e negativos (VPP e VPN) e taxas de precisão do diagnóstico. Todas as variáveis identificadas com valor de $p < 0,25$, de acordo com análises univariadas, foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada para a determinação dos fatores de risco. Além disso, foi calculado a *odds ratio* para cada variável, o intervalo de confiança de 95% e as estatísticas de Wald.

Resultados

Dados de 40 pacientes entre 26 e 74 anos foram avaliados no estudo. A média de idade dos pacientes foi de 48,5 ± 12,4 anos. Em 8 casos (20,0%), os achados histopatológicos mostraram desenvolvimento de recorrência. Entre esses, 4 (10,0%) estavam localizados na nasofaringe, enquanto 4 (10,0%) estavam no pescoço. No grupo de pacientes com recorrência, observou-se idade mais avançada, geralmente do sexo masculino, estágios T e N mais avançados, presença de realce por contraste na RM e aumento dos níveis de SUVmax na nasofaringe e pescoço; no entanto, essas diferenças não foram estatisticamente significantes. Apenas o histórico de esvaziamento cervical foi considerado fator de risco estatisticamente significativo ($p < 0,001$) (tabela 1). Nos pacientes com recorrência, a área sob a curva ROC para

Tabela 2 Indicadores de desempenho diagnóstico dos achados da PET-CT SUVmax e RM na detecção de recorrência

	PET-CT nasofaringe	PET-CT cervical	RM
Área sob a curva	0,719	0,514	-
Intervalo de confiança de 95%	0,509-0,929	0,281-0,746	-
Melhor ponto de corte	> 4,58	-	-
Sensibilidade, [VP/(VP + FN)]	6/8 (75,0%)	-	8/8 (100,0%)
Especificidade, [VN/(VN + FP)]	23/32 (71,9%)	-	5/32 (15,6%)
VPP, [VP/(VP + FP)]	6/15 (40,0%)	-	8/35 (22,9%)
VPN, [VN/(FN + VN)]	23/25 (92,0%)	-	5/5 (100,0%)
Acurácia, [(VP + VN)/(N)]	29/40 (72,5%)	-	13/40 (32,5%)
p-valor ^a	0,036	-	0,563

VP, verdadeiro positivo; FN, falso negativo; VN, verdadeiro negativo; FP, falso positivo; N, número total de casos; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

^a Teste exato de Fisher.

Tabela 3 Achados da PET-CT dos pacientes de acordo com o realce da RM nos grupos com e sem lesões

	Lesão ausente (n = 5)	Lesão presente (n = 35)	p-valores
PET-CT SUVmax nasopharynx	1,3 ± 2,4	3,9 ± 2,7	0,078 ^a
PET-CT SUVmax nasopharynx < 4,58	4 (80,0%)	21 (60,0%)	0,633 ^b
> 4,58	1 (20,0%)	14 (40,0%)	
PET-BT SUVmax cervical	1,0 ± 1,7	1,3 ± 2,0	1,000 ^a

^a Os dados foram expressos como média ± variação padrão, teste U de Mann-Whitney.

^b Os dados foram expressos como número de casos, teste exato de Fisher.

as medidas da PET-CT SUVmax-nasofaringe foi estatisticamente significativa (AUC=0,719 e intervalo de confiança de 95%: 0,509 ± 0,929). O melhor ponto de corte para as medidas da PET-CT SUVmax-nasofaringe foi de 4,58 para a detecção de recorrência ($p=0,036$) (tabela 2). A imagem PET-CT mostrou sensibilidade de 75,0%, especificidade de 71,9%, VPP de 40,0%, VPN de 92,0% para detecção de recorrência, enquanto a precisão do diagnóstico foi de 72,5%.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre as medidas de PET-CT SUVmax e a presença/ausência de lesões com captação de contraste na RM (tabela 3).

Na análise multivariada, o "estágio T" mostrou ter o menor efeito na diferenciação de recorrência entre os casos e foi omitido após a primeira etapa. Na etapa seguinte, a variável idade foi considerada a menos eficaz e também foi omitida. No modelo final, apenas a variável PET-CT SUVmax-nasofaringe foi usada e as comparações de acordo com o ponto de corte de 4,58 revelaram que aqueles com um valor de PET-CT SUVmax maior do que 4,58 apresentavam um risco 7,667 vezes maior de recorrência em comparação com aqueles com valores de PET-CT SUVmax inferiores a 4,58 (IC 95%: 1,298-45,289; $p=0,025$) (tabela 4).

Discussão

Com o aumento das possibilidades de radioterapia e quimioterapia em pacientes com carcinoma nasofaríngeo, as taxas de sobrevida em 5 anos aumentaram e atualmente estão em 80%.⁷ Entretanto, de 15% a 58% dos pacientes desenvolvem recorrência e requerem tratamento adicional.^{6,7} Embora

tenha sido alcançado um consenso para o tratamento da doença primária, as opções são limitadas em pacientes com recorrência. Atualmente, a reirradiação é vista como o curso de tratamento mais viável nesses pacientes; no entanto, deve ser feita com cuidadosa avaliação da toxicidade.⁸

A proporção homens:mulheres em relação ao desenvolvimento da recorrência tem sido relatada como 4:1, enquanto para tumores primários a proporção é de 2:1.⁹ Em nosso estudo, não houve diferença na distribuição da recorrência entre homens e mulheres de acordo com os resultados da histopatologia ($p=0,686$). A duração entre o tratamento inicial e a recorrência mostrou variar significativamente; Lee et al.¹⁰ identificaram o período latente mediano em 1,9 ano e também relataram que a latência mais curta foi associada à menor sobrevida. À luz dessas informações, podemos concluir que os estudos de seguimento durante o período pós-RT devem ser feitos em intervalos curtos, a fim de identificar a recorrência em um estágio inicial. No entanto, atualmente não há consenso sobre o tipo e a técnica dos métodos de imagem que devem ser usados durante o seguimento.

Embora o método padrão-ouro de diagnóstico seja a biópsia, o método mais usado é a RM, devido à sua facilidade de aplicação. Em pacientes com recorrência na mucosa, a inspeção visual direta da via através de endoscópio flexível é o método mais sensível. No entanto, a detecção de tumores submucosos ou profundos é muito difícil. Além disso, mucosite e cicatrizes que ocorrem após a radioterapia causam dificuldades na visualização da área.¹¹ Foi relatado que a endoscopia flexível é inconclusiva e o diagnóstico foi feito com imagens de RM em cerca de 28% dos casos de recorrência.^{12,13}

Tabela 4 Detecção do(s) fator(es) mais determinante(s) que detecta(m) a diferenciação dos grupos com recorrência e sem recorrência em uma análise de regressão logística retrospectiva multivariada

	Odds ratio	Intervalo de confiança de 95%		Wald	p-valores
		Limite inferior	Limite superior		
<i>Modelo 1</i>					
Idade	1,087	0,974	1,212	2,213	0,137
Estadiamento T	2,452	0,576	10,443	1,471	0,225
PET-CT SUVmax nasopharynx > 4,58	4,006	0,570	28,151	1,946	0,163
<i>Modelo 2</i>					
Age	1,066	0,977	1,164	2,067	0,150
PET-CT SUVmax nasopharynx > 4,58	5,186	0,801	33,592	2,982	0,084
<i>Modelo 3</i>					
PET-CT SUVmax nasopharynx > 4,58	7,667	1,298	45,289	5,052	0,025

Embora seja evidente que a RM traz benefícios na doença primária, também foi relatada sua utilidade na visualização de metástases nodais.^{14,15} Xu et al.¹⁶ usaram métodos de imagem de difusão por RM no monitoramento de 83 pacientes com carcinoma nasofaríngeo tratados com radioterapia. Eles relataram que a RM forneceu informações quantitativas e qualitativas no nível celular e que também desempenhou um papel importante na diferenciação da fibrose local e dos danos causados pela RT. Em nosso estudo, também verificamos que a incidência de realce por contraste na RM foi maior entre os pacientes que mostraram recorrência; no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,563$).

A tomografia por emissão de pósitrons é um método que fornece dados anatômicos e funcionais, o que elimina a necessidade de uma combinação de métodos de imagem como radiografia simples, ultrassonografia, tomografia computadorizada e triagem óssea.¹⁷ Chen et al.¹⁸ em um estudo de 70 pacientes com CNF compararam PET-CT e TC com estadiamento TNM. O método PET-CT mostrou-se significativamente superior em termos de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN. Além disso, a PET-CT também mostrou ser superior à radiografia de tórax, ultrassom abdominal e cintilografia óssea no estadiamento de metástases distantes, com alta sensibilidade (70% a 80%) e VPP (> 90%).¹⁹ Um estudo de metanálise de Liu et al.²⁰ relatou que a sensibilidade do PET-CT (95%) e a especificidade (90%) foram superiores à RM (78%–76%). Da mesma forma, existem estudos que indicam que o método PET-CT é superior à RM na avaliação da resposta inicial ao tratamento.^{21,22} No entanto, um estudo de Comoretto et al.¹⁴ relatou que a ressonância magnética foi mais precisa do que a PET-CT na determinação da recorrência em pacientes com CNF (92,1% vs. 85,7%).

Em nosso estudo, o nível médio da PET-CT SUVmax foi maior nos pacientes com recorrência ($p=0,060$), e a AUC da curva ROC para medidas da PET-CT SUVmax mostrou-se significativa na diferenciação da recorrência em pacientes com CNF. O melhor ponto de corte para as medidas de PET-CT SUVmax foi determinado em 4,58, para recorrência regional na nasofaringe. A PET-CT permite a medição de parâmetros metabólicos que auxiliam os médicos na interpretação do comportamento biológico do tumor e na determinação de possíveis desfechos; o volume metabólico do tumor e o índice metabólico (volume metabólico do tumor \times SUVmax)

têm uma correlação direta com a sobrevida e o desfecho clínico. De acordo com esses resultados, quando o índice metabólico é dividido pelo volume do tumor, obtém-se o valor de corte SUVmax. Vários estudos relataram diferentes valores de corte SUVmax: Xie et al. estimaram o ponto de corte SUVmax como 4,333,²³ enquanto Chan et al. determinaram o ponto de corte como 7,5.²³ Em nosso estudo, a detecção de recorrência em relação ao estadiamento T não resultou em achados estatisticamente significantes. No entanto, apresentar um histórico de esvaziamento cervical foi associado a um maior risco de recorrência.

Nas análises multivariadas, o estadiamento T e a idade foram excluídos devido à baixa discriminação, deixaram a variável PET-CT SuvMax-nasofaringe como o único fator de risco para recorrência. Consequentemente, aqueles com um valor de PET-CT SuvMax superior a 4,58 apresentaram um risco 7,667 vezes maior de recorrência em comparação com aqueles com valores mais baixos ($p=0,025$).

Conclusão

Os resultados de nosso estudo indicam que a PET-CT é mais eficaz do que a RM na determinação da recorrência na região primária do tumor em pacientes com CNF. Recomendamos que a ressonância magnética seja feita em curtos intervalos de tempo após o tratamento do CNF para estudos de seguimento padrão, enquanto a PET-CT deve ser usada nos pacientes com suspeita clínica de recorrência. Em pacientes com valores de SUVmax superiores a 4,58, a biópsia deve ser feita. Dessa forma, podemos evitar que os pacientes sejam submetidos a procedimentos invasivos desnecessários e o estresse causado por esses procedimentos.

Aprovação ética

Todos os procedimentos feitos em estudos que envolvem participantes humanos estavam de acordo com os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e/ou nacional e com a declaração de Helsinque de 1964 e suas alterações posteriores ou padrões éticos comparáveis.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Vincent G. Intensity modulated Radiation Therapy For Head and Neck Carcinoma. *Oncologist*. 2007;12:555–64.
- Bhide SA. The role of intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer. *Indian J Cancer*. 2010;47:267–73.
- Law A, Peters LJ, Dutu G, Rischin D, Lau E, Drummond E, et al. The utility of PET/CT in staging and assessment of treatment response of nasopharyngeal cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2011;55:199–205.
- Ma BBY, Mo KFK, Chan ATC, Hui EP, Leung SF, Lo YMD, et al. The prognostic significance of tumor vascular invasion and its association with plasma Epstein-Barr virus DNA, tumor volume and metabolic activity in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*. 2008;44:1067–72.
- Yang T-S, Ng K-T, Wang H-M, Wang C-H, Liaw C-C, Lai G-M. Prognostic factors of locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma retrospective review of 182 cases. *Am J Clin Oncol*. 1996;19:337–43.
- Chang JT-C, See L-C, Liao C-T, Ng S-H, Wang C-H, Chen I-H, et al. Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2000;54:135–42.
- Xu T, Tang J, Gu M, Liu L, Wei W, Yang H. Recurrent nasopharyngeal carcinoma: a clinical dilemma and challenge. *Curr Oncol*. 2013;20:406–19.
- Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2005;365:2041–54.
- Lee AW, Foo W, Law SC, Poon Y, Sze W, Tung SY, et al. Recurrent nasopharyngeal carcinoma: the puzzles of long latency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44:149–56.
- Teo P, Tan N, Khoo J. Imaging appearances for recurrent nasopharyngeal carcinoma and post-salvage nasopharyngectomy. *Clin Radiol*. 2013;68:629–38.
- Ng S, Chang J, Ko S, Wan Y, Tang L, Chen W. MRI in recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Neuroradiology*. 1999;41:855–62.
- Ng S-H, Liu H-M, Ko S-F, Hao S-P, Chong VF. Posttreatment imaging of the nasopharynx. *Eur J Radiol*. 2002;44:82–95.
- Comoretto M, Balestreri L, Borsatti E, Cimitan M, Franchin G, Lise M. Detection and restaging of residual and/or recurrent nasopharyngeal carcinoma after chemotherapy and radiation therapy: comparison of MR imaging and FDG PET/CT. *Radiology*. 2008;249:203–11.
- Olmi P, Fallai C, Colagrande S, Giannardi G. Staging and follow-up of nasopharyngeal carcinoma: magnetic resonance imaging versus computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:795–800.
- Xu J-F, Wu X-W, Wang W-Q, Kong L-L, Wu L-M, Wang F. Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging on the follow-up of nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy. *J Xray Sci Technol*. 2014;22:605–12.
- Law A, Peters LJ, Dutu G, Rischin D, Lau E, Drummond E, et al. The utility of PET/CT in staging and assessment of treatment response of nasopharyngeal cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2011;55:199–205.
- Chen Y-K, Su C-T, Ding H-J, Chi K-H, Liang J-A, Shen Y-Y, et al. Clinical usefulness of fused PET/CT compared with PET alone or CT alone in nasopharyngeal carcinoma patients. *Anticancer Res*. 2006;26:1471–7.
- Chua MLK, Ong SC, Wee JTS, Ng DCE, Gao F, Tan TWK, et al. Comparison of 4 modalities for distant metastasis staging in endemic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2009;3:346–54.
- Liu T, Xu W, Yan W-L, Ye M, Bai Y-R, Huang G. FDG-PET, CT, MRI for diagnosis of local residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma, which one is the best? A systematic review. *Radiother Oncol*. 2007;85:327–35.
- Tsai M, Shiau Y, Kao C, Shen Y, Lin C, Lee C. Detection of recurrent nasopharyngeal carcinomas with positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose in patients with indeterminate magnetic resonance imaging findings after radiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002;128:279–82.
- Yen R-F, Hong R-L, Tzen K-Y, Pan M-H, Chen TH-H. Whole-body 18F-FDG PET in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Nucl Med*. 2005;46:770–4.
- Xie P, Yue J-B, Zhao H-x, Sun X-D, Kong L, Fu Z, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET-CT metabolic index for nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:883–9.
- Chang K-P, Tsang N-M, Liao C-T, Hsu C-L, Chung M-J, Lo C-W, et al. Prognostic significance of 18F-FDG PET parameters and plasma Epstein-Barr virus DNA load in patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Nucl Med*. 2012;53:21–8.