

Ressonância magnética para avaliação de metástases de carcinoma epidermoide oral em linfonodos cervicais: revisão da literatura

• **Jaqueline Vaz Vanini** Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil • **Glauber Bareia Liberato da Rocha** Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil • **Amanda Caroline Zarpellon** Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil • **Emiko Saito Arita** Disciplina de Radiologia, Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil • **Jefferson Xavier de Oliveira** Disciplina de Radiologia, Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

RESUMO | A escolha do tratamento em pacientes com lesões orais malignas depende do estadiamento preciso no pré-tratamento, particularmente, a detecção de linfonodos comprometidos. Portanto, o estadiamento da região cervical deve ser o mais preciso possível. O objetivo do presente estudo é revisar e discutir a literatura sobre a utilização de ressonância magnética para detecção de metástases de carcinoma epidermoide em linfonodos cervicais. Foi pesquisado no MEDLINE, através do PubMed, artigos publicados até 2018, restritos a publicações em inglês. Os critérios de inclusão englobaram artigos originais que analisaram ou discutiram o uso de imagens de ressonância magnética na avaliação de carcinomas de células escamosas da cavidade bucal (SCCOC) e metástases à distância em humanos. Um total de 30 estudos foram considerados elegíveis para inclusão nesta revisão de literatura e reunidos para discussão. Previamente à cirurgia, o exame de ressonância magnética deveria ser aliado ao de PET-CT para uma detecção mais precisa das metástases linfonodais relacionadas ao SCCOC e esses exames deveriam ser repetidos no primeiro dia de pós-operatório. A ressonância magnética tem uma boa resolução para os tecidos moles, portanto, ajuda na determinação do tamanho do tumor, o que pode ser um fator preditivo de metástase. Como os índices de sensibilidade e especificidade ainda não são ideais, a análise histopatológica dos linfonodos ainda é necessária para confirmação da presença de metástases e correto estadiamento da doença.

DESCRITORES | Ressonância Magnética; Diagnóstico por Imagem; Carcinoma Epidermoide; Metástases; Linfonodos.

ABSTRACT | **Magnetic resonance to evaluate of squamous cell carcinomas metastasis in cervical lymph nodes: a literature review** • The choice of treatment in patients with oral malignancies depends on accurate pretreatment staging and particularly the detection of lymph node involvement. Therefore staging of the neck should be as accurate as possible. Objectives: the goal of this review study was to perform a literature review to access MRI performance to evaluate lymph node metastasis. Methods: MEDLINE, through PubMed, was searched for articles published up to 2018, restricted to English publications. The inclusion criteria encompassed original articles that analyzed or discussed the use of MRI images in the evaluation of squamous cell carcinomas of the oral cavity (SCCOC) and distant metastasis in humans. Results: A total of 30 studies were considered eligible for inclusion in this literature review and assembled for discussion. Conclusion: Previously the surgery, the MRI exam should be allied with de PET-CT for a more accurate detection of lymph node metastasis related to SCCOC, and these exams should be repeated the following first year. The MRI has a good resolution for soft tissues therefore corroborating for determination of the tumor size, that can be a predictive factor of metastasis. Since MRI can lead to misinterpretation of the images, histopathologic exams of the lymph nodes from elective neck treatment should be performed.

DESCRIPTORS | Magnetic Resonance Imaging; Diagnostic Imaging; Squamous Cell Carcinoma; Lymph Nodes; Neoplasm Metastasis.

AUTOR CORRESPONDENTE | • **Glauber Bareia Liberato da Rocha** Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil • **Rua Thereza de Alessandro Guidolin, 189 Esplanada II, Indaiatuba, SP, Brasil** • 13331-588 E-mail glauber.rocha@usp.br

• Received Dec 6, 2018 • Accepted Jan 10, 2019
• DOI <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2357-8041.cIRD.2019.152420>

INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas que acometem a região da cabeça e pescoço, atualmente, constituem-se um desafio à saúde pública mundial. Trata-se de um grupo heterogêneo de tumores, sendo o mais comum o carcinoma epidermoide (CEC), que é uma neoplasia originada nas células presentes no epitélio estratificado, as quais possuem a capacidade de romper a membrana basal e invadir os tecidos adjacentes (invasão secundária) e de originar tumores à distância (metástases).^{1,2}

Apesar de grandes avanços no estudo do CEC, o tratamento da doença continua sendo um desafio. É muito comum a ocorrência de metástases para os linfonodos cervicais pela migração através dos vasos linfáticos³ e a determinação dos linfonodos envolvidos é um dos fatores importantes para definir o estadiamento da doença e orientar o seu tratamento. De acordo com a literatura, dados clínicos e imagiológicos negativos contêm metástases ocultas em 20% a 40% dos casos, descobertas apenas após a análise histológica dos linfonodos removidos do pescoço.⁴ A presença de um único linfonodo com metástase já reduz a taxa de sobrevivência do paciente em 50%.⁵

Geralmente a tomografia computadorizada (TC) – com ou sem contraste – é utilizada para determinar o grau de invasão óssea, enquanto a ressonância magnética (RM) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) são os exames de imagem mais utilizados para detectar metástases em linfonodos. Geralmente, o aumento de tamanho dos linfonodos é o critério para determinar se ele contém metástases, com melhor especificidade se for possível identificar imagens de necrose e/ou extravasamento extracapsular. Já o exame de PET utiliza a atividade

metabólica para detectar metástases⁶, mas possui uma baixa resolução e definição espacial. Ainda existem dificuldades em todas as modalidades de exame, como a detecção de micrometástases menores que 3 mm.^{4,7}

A ressonância magnética possui a vantagem de não emitir radiação ionizante e possibilitar um melhor detalhamento dos tecidos moles em comparação com outros exames de imagem. O objetivo do presente estudo é revisar e discutir a literatura sobre a utilização de ressonância magnética para detecção de metástases de carcinoma epidermoide em linfonodos cervicais.

METODOLOGIA

Foram realizadas buscas no banco de dados MEDLINE (via PubMed) utilizando os termos “oral AND squamous cell carcinoma AND mri AND lymph nodes” e “oral AND squamous cell carcinoma AND mri AND metastasis”, com o filtro de espécie humana. Os critérios de inclusão foram artigos originais, revisões sistemáticas e relatos de casos que discutam o uso da RM para avaliar a presença de metástases de CEC, especificamente, em linfonodos cervicais e escritos em inglês.

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 259 artigos, sendo que 219 foram excluídos após a leitura do título e/ou resumo, 5 após a leitura do artigo na íntegra e 5 por estarem em outro idioma que não o inglês. Restaram 30 artigos que atingiram os critérios de inclusão, sobre o papel da RM na avaliação de metástases de CEC em linfonodos cervicais, conforme ilustrado no fluxograma a seguir. Os principais aspectos discutidos estão resumidos por tópicos e autores na Tabela 1.

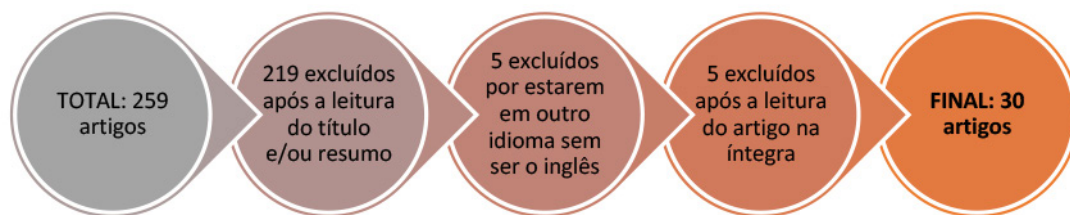


Figura 1 | Fluxograma ilustrando a seleção dos resultados.

Tabela 1 | Tópicos de discussão e artigos relacionados

| RM | RM x TC | RM x US | RM X PET |
|---|---|--|---|
| Iwai H, 2002 - lesão primária >6 mm deve ser realizado a ressecção cervical de linfonodos | Wiener E, 2006; Arya S, 2014 e Loeffelbein DJ, 2015 concordam que a resolução da TC é ótima para tecidos ósseos e a RM para tecidos moles | Stuckensen T, 2000 – US tem maior acurácia, pois tem sensibilidade de 84% e especificidade de 68%, RM sensibilidade de 64% e especificidade de 69% | Blatt S, 2016 – PET tem maior sensibilidade que TC e RM, porém sua definição espacial das lesões é pior, por isso é associada a um desses exames |
| Imai T, 2017 – lesão inicial primária >2 mm e com infiltração muscular metástase no 1° ano pós operatório | Arya S, 2014 – TC artefato com metais e RM artefato com metais e processos inflamatórios | Loeffelbein DJ, 2015 – US não é um exame de controle, mas um exame de diagnóstico diferencial, pois possibilita biópsia no mesmo momento | Braams JW, 1995 – PET sensibilidade 91% e especificidade 88%, RM sensibilidade 36% e especificidade 94% |
| Kwon M, 2016 – lesão primária >6 mm, 7 mm e 7,2 mm nos planos Axial, Coronal e Sagital tem metástases em linfonodos | Wiener E, 2006 e Arya S, 2014 – RM mais específica e menos sencível, já a TC é o contrario, porém com pouca acurácia na avaliação de metástases em linfonodos | Stuckensen T 2000; Wensing BM, 2011 e Loeffelbein DJ, 2015 – US depende muito da experiência do examinador | Stuckensen T 2000 – PET sensibilidade 70% e especificidade 82%, RM sensibilidade de 64% e especificidade de 69% |
| Boland PW, 2013 – lesão primária <0,5 mm ³ 96% sem metástases e <4 mm de espessura 94% sem metástases | | | Ng SH, 2006; Rohde M 2017 e Mazzawi E 2018 – concordam que a PET é mais sensível que RM e TC para detecção de metástases (chegando a 22% mais sensível que os outros exames) |
| Wide JM, 1999 e Wendl CM, 2016 – na avaliação direta de metástase em linfonodos houve 47% falso positivo e 20,9% falso negativo | | | Bree R, 2009 e Takes RP, 2012 relatam que a PET junto com a RM ou TC deve ser repetida a cada 3 meses no primeiro ano de pós-operatório para detecção de metástases |
| Ljumanovic R, 2006 e Fukunari F, 2009 – alterações linfonodais como tamanho, degeneração cística ou necrose são características de metástases | | | Heusch P, 2014; Loeffelbein DJ, 2015 e Schouten CS, 2015 relatam que o exame de PET associado à RM aumenta a acurácia a ponto de chegar a uma sensibilidade de 100% para metástases em linfonodos |
| Shukla-Dave A, 2012 e Zheng D, 2014 – RM com difusão dinâmica (Ktrans) auxilia no diagnóstico de metástases em linfonodos | | | Schroeder U, 2008 e Platzek I, 2014 discordam da maioria dos autores, não observando uma boa acurácia nos exames de PET, CT e RM |

DISCUSSÃO

Avaliação do tumor primário e metástases

A RM tem uma alta resolução para tecidos moles, o que auxilia muito na definição de volume dos tumores. Estudos mostram que a espessura do tumor pode ser um preditor de metástases. Um estudo⁸ correlacionou achados histopatológicos e a espessura do tumor primário em língua com a RM pré-operatória, concluindo que pacientes com tumores de 6 mm de espessura ou mais devem ser submetidos à dissecação cervical pelo alto risco de metástase.

Outro autor, em 2017,⁹ fez um estudo sobre RM em 67 pacientes com CEC em língua, com estadiamento de T1N0. Vinte pacientes tiveram metástases, tendo sido 19 no primeiro ano de pós-operatório. As lesões tinham a característica de terem mais de 2 mm de espessura e a maioria apresentava infiltração do CEC em músculos no exame histopatológico, sendo essas consideradas características preditoras de metástases.

Outro estudo também analisou CEC em língua com RM¹⁰, medindo as espessuras dos tumores nos planos axial, coronal e sagital em 53 pacientes. Foram determinados os valores de corte para provável metástase linfonodal em 6 mm, 7 mm, 7,2 mm e 12,3 mm, respectivamente, e se observou a ocorrência de infiltração tumoral em músculos, nestes pacientes.

Outro autor¹¹ fez o acompanhamento de 199 pacientes que fizeram RM pré-operatória e relacionou o tamanho e volume do CEC de cavidade oral com a ocorrência de metástases. Foi observado que 96% dos pacientes com lesões menores que 0,5 cm³ e 94% dos tumores menores que 4 mm de espessura não apresentaram metástases. Esses dados podem ser usados no acompanhamento dos pacientes como definições de risco de metástases. Ainda assim, há autores que tentaram fazer essa

mesma comparação em um grande número de pacientes e concluíram que a RM é insuficiente para determinar o tamanho real do tumor e prever o risco de metástases.¹²

Outros estudos observaram a presença de alterações nos linfonodos através da RM; porém, quando comparado ao histológico, há um alto índice de falso positivo (47%) e falso negativo (20,9%). A partir disso pode-se concluir que não é possível essa diferenciação definitiva apenas com tal exame, já que processos inflamatórios ou infecciosos também podem causar alterações em linfonodos, confundindo o diagnóstico de metástases.^{13,14}

Alguns aspectos específicos dos linfonodos na RM de pacientes com CEC oral são considerados características de metástases, como a presença de degenerações císticas em imagem T2 e o tamanho do linfonodo. Alguns defeitos focais nessas estruturas em T1 e que se mostram com hipersinal no exame de T2 caracterizam necrose, o que aumenta a suspeita de metástases, bem como a presença de extravasamento capsular. A localização desses linfonodos também aumenta essa suspeita, por exemplo linfonodos alterados nas regiões inferior de jugular (cec orofaríngeo), paratraqueal (cec laringeo) ou linfonodos contra-laterais aumentados (cec de laringe e oral).^{15,16}

A melhoria na realização dos exames de imagem tem ajudado também nesse diagnóstico. É o exemplo da MR com difusão dinâmica de contraste, que ajuda a verificar o volume extravascular e extracelular, fornecendo maiores informações sobre necrose em linfonodos. Nesse exame, alguns aspectos de volume são verificados e uma ferramenta para isso é a avaliação do K(trans), que se mostrou importante para auxiliar no diagnóstico, sendo diferente e significativa quando comparado em pacientes de estadiamento N0 com N2 ou N3.^{17,18}

Outro avanço observado é o desenvolvimento de aparelhos de RM com 3 Tesla de potência. Em um estudo,¹⁹ utilizou-se esse aparelho em 25 pacientes,

detectando-se 51 linfonodos e comparando a imagem com o histológico. Como resultado, 30 eram apenas linfonodos reacionais e 21 eram metástases, determinando um coeficiente de difusão aparente que poderia ser usado como identificador de uma metástase em linfonodo. Não existem mais trabalhos nessa linha, sendo necessários outros estudos para confirmar esse resultado.

Ressonância magnética e tomografia computadorizada

Quando se discute sobre RM e TC para exame pré-operatório de pacientes com CEC oral, existe uma relativa controvérsia sobre qual a melhor opção. Sabe-se que a imagem da TC para área de tecido ósseo é excelente; porém, pode-se ter alguns artefatos, como quando o paciente apresenta restaurações em amálgama ou implantes dentários. Já a RM apresenta uma ótima resolução para tecidos moles, mas também pode possuir alguns artefatos, por exemplo se a região apresentar processos inflamatórios ou infecciosos. Além disso, é um exame demorado e que depende muito da colaboração do paciente.²⁰⁻²²

Quanto ao diagnóstico de metástases em linfonodos, não existe um consenso na literatura. Alguns trabalhos^{21,22} relatam uma pequena vantagem para a TC por não ter tanta alteração em processos inflamatórios; no entanto, também há relato⁶ de um melhor desempenho da RM com contraste. Em geral a TC é mais sensível para detecção de metástases em linfonodos e menos específica, enquanto a RM é o oposto. Todavia, os autores concordam que são exames com pouca acurácia para o diagnóstico final de metástases.

Ressonância magnética e ultrassom

Quando comparado ao ultrassom (US), a RM tem uma acurácia menor, já que o US possibilita a realização de biópsia por agulha fina no mesmo momento do exame, o que pode levar à confirmação

precisa do diagnóstico. No entanto, o ultrassom tem a desvantagem de cobrir uma área menor para estudo e de depender muito da experiência do examinador para localizar e interpretar os achados do exame. Por esse motivo não se considera o ultrassom como exame de controle, mas como opção de diagnóstico diferencial.^{20,23,24}

Ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é um exame mais recente e que tem se mostrado muito promissor. É mais sensível que a TC e a RM na detecção de tumores, porém sua resolução espacial é um pouco inferior e metástases menores que 3 mm não são detectadas.⁴

Vários estudos têm sido feitos para comparar CT, MR e PET, analisando o pré-operatório com o histológico em pacientes com CEC. Relacionando-se PET e RM para localização de metástases em linfonodos, foi observada sensibilidade de 91% e especificidade de 88% para a PET e sensibilidade 36% e especificidade 94% para RM, recomendando-se a PET como exame de eleição.²⁵

Já em uma comparação entre PET, ultrassom, TC e RM, foram obtidos os respectivos valores de sensibilidade e especificidade: 70%, 82%; 84%, 68%; 66%, 74%; e 64%, 69%; mostrando o ultrassom como mais sensível e a PET com maior especificidade. Não foram relatadas diferenças entre os exames com relação ao tamanho dos linfonodos.²⁴

Um outro estudo²⁶ comparou a RM, TC e PET em pacientes negativos para metástases linfonodais na palpação, sendo observado que a PET reduziu em 15% a probabilidade de haver metástases ocultas nos pacientes com estadiamento T1, T2 e T3, considerando-se esse o melhor exame de imagem. O mesmo autor, em 2005, já havia comparado PET e RM e relatado que a PET era 22,1% mais sensível que a RM para detecção de metástases em linfonodos. Concordando com esse estudo,²⁷ já foi observado

um resultado de que a PET é 5% mais sensível. Em uma análise de 93 pacientes, observou-se uma baixa sensibilidade e alta especificidade da TC e RM, e uma alta sensibilidade e especificidade para a PET.⁷

Outro trabalho²⁸ relata uma melhor acurácia da PET em relação à RM e TC na detecção de tumores primários ocultos; porém, a sensibilidade para localizar metástases em linfonodos foi baixa. Mesmo assim, o autor afirma que a PET é a melhor opção de exame e deve ser utilizado em pacientes de alto risco de metástase. Esse mesmo autor²⁹ observou o momento de maior ocorrência de metástases, em um acompanhamento de 5 anos, e concluiu que a maioria delas ocorre nos primeiros 12 meses. Portanto, nesse período, os exames de imagem devem ser feitos com intervalo de tempo pequeno, idealmente menor que 3 meses e, se possível, conjugar os dois exames (PET e RM) para uma maior acurácia. Isso está de acordo com o relatado em outros trabalhos^{20,30,31}, que fizeram estudos semelhantes e observaram uma sensibilidade de 100% com especificidade de 95% na utilização combinada da PET com RM.

Alguns autores discordam dos resultados anteriores, como observado em um estudo³² que avaliou 594 linfonodos comparando TC, RM e PET em pacientes de estadiamento T1 e T2 com No, observando que as imagens não eram conclusivas para determinar se o paciente estava ou não livre de metástases. Em uma outra comparação da RM com a PET/RM, foi relatado que os exames combinados não foram superiores aos exames separados para a detecção de metástases em linfonodos.³³

CONCLUSÕES

A ressonância magnética tem uma boa resolução para tecidos moles, colaborando para a determinação do tamanho do tumor primário, sendo seu volume um preditor de possíveis metástases.

Para definir o estadiamento pré-operatório dos pacientes com CEC, o ideal é a RM associada à PET, para uma acurácia mais elevada na detecção de

metástases em linfonodos. Idealmente, esses exames devem ser repetidos ao longo do primeiro ano de acompanhamento pós-operatório.

Como os índices de sensibilidade e especificidade ainda não são ideais, a análise histopatológica dos linfonodos ainda é necessária para a confirmação da presença de metástases e correto estadiamento da doença.

REFERÊNCIAS

1. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol.* 2009;45(4-5):301-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.01.004
2. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11884-94.
3. World Health Organization. Chapter 4: tumours of the oral cavity and oropharynx. In: WHO. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours [Internet]. 2005;163-208. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16579185>
4. Blatt S, Ziebart T, Krüger M, Pabst AM. Diagnosing oral squamous cell carcinoma: how much imaging do we really need? A review of the current literature. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2016;44(5):538-49. doi: 10.1016/j.jcms.2016.02.003
5. Ho AS, Kim S, Tighiouart M, Gudino C, Mita A, Scher KS, et al. Metastatic lymph node burden and survival in oral cavity cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(31):3601-9.
6. Simon LL, Rubinstein D. Imaging of oral cancer. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2006;39(2):307-17. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0030666505001702>
7. Mazzawi E, El-naaj IA, Ghantous Y, Balan S, Sabo E, Rachmiel A, et al. Clinical significance of preoperative imaging in oral squamous cell carcinoma compared with lymph node status: a comparative retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(5):423-30. doi: 10.1016/j.oooo.2017.11.021
8. Iwai H, Kyomoto R, Ha-Kawa SK, Lee S, Yamashita T. Magnetic resonance determination of tumor thickness as predictive factor of cervical metastasis in oral tongue carcinoma. *Laryngoscope.* 2002;112(3):457-61.
9. Imai T, Satoh I, Matsumoto K, Asada Y, Yamazaki T, Morita S, et al. Retrospective observational study of occult cervical lymph-node metastasis in T1N0 tongue cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2017;47(2):130-6.

10. Kwon M, Moon H, Nam SY, Lee JH, Kim JW, Lee YS, et al. Clinical significance of three-dimensional measurement of tumour thickness on magnetic resonance imaging in patients with oral tongue squamous cell carcinoma. *Eur Radiol.* 2016;26(3):858-65.
11. Boland PW, Watt-Smith SR, Hopper C, Golding SJ. Magnetic resonance imaging predicts survival and occult metastasis in oral cancer: a dual-centre, retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51(8):696-701. doi: 10.1016/j.bjoms.2013.09.001
12. Lwin CT, Hanlon R, Lowe D, Brown JS, Woolgar JA, Triantafyllou A, et al. Accuracy of MRI in prediction of tumour thickness and nodal stage in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2012;48(2):149-54. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.11.002
13. Wendl CM, Müller S, Eiglsperger J, Fellner C, Jung EM, Meier JK. Diffusion-weighted imaging in oral squamous cell carcinoma using 3 Tesla MRI: is there a chance for preoperative discrimination between benign and malignant lymph nodes in daily clinical routine? *Acta radiol.* 2016;57(8):939-46.
14. Wide JM, White DW, Woolgar JA, Brown JS, Vaughan ED, Lewis-Jones HG. Magnetic resonance imaging in the assessment of cervical nodal metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Clin Radiol.* 1999;54(2):90-4.
15. Fukunari F, Okamura K, Zeze R, Kagawa T, Hashimoto K, Yuasa K. Cervical lymph nodes with or without metastases from oral squamous carcinoma: a correlation of MRI findings and histopathologic architecture. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2010;109(6):890-9. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.12.007
16. Ljumanovic R, Langendijk JA, Hoekstra OS, René Leemans C, Castelijns JA. Distant metastases in head and neck carcinoma: identification of prognostic groups with MR imaging. *Eur J Radiol.* 2006;60(1):58-66.
17. Shukla-Dave A, Lee NY, Jansen JFA, Thaler HT, Stambuk HE, Fury MG, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a predictor of outcome in head-and-neck squamous cell carcinoma patients with nodal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(5):1837-44.
18. Zheng D, Chen Y, Chen Y, Xu L, Chen W, Yao Y, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of nasopharyngeal carcinoma: a preliminary study of the correlations between quantitative parameters and clinical stage. *J Magn Reson Imaging.* 2014;39(4):940-8.
19. Si J, Huang S, Shi H, Liu Z, Hu Q, Wang G, et al. Usefulness of 3T diffusion-weighted MRI for discrimination of reactive and metastatic cervical lymph nodes in patients with oral squamous cell carcinoma: a pilot study. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2014;43(3):1-9.
20. Loeffelbein DJ, Eiber M, Mayr P, Souvatzoglou M, Mücke T, Von Bomhard A, et al. Loco-regional recurrence after surgical treatment of oral squamous cell carcinoma: proposals for follow-up imaging based on literature, national guidelines and institutional experience. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2015;43(8):1546-52. doi: 10.1016/j.jcms.2015.06.020
21. Arya S, Rane P, Deshmukh A. Oral cavity squamous cell carcinoma: role of pretreatment imaging and its influence on management. *Clin Radiol.* 2014;69(9):916-30. doi: 10.1016/j.crad.2014.04.013
22. Wiener E, Pautke C, Link TM, Neff A, Kolk A. Comparison of 16-slice MSCT and MRI in the assessment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Eur J Radiol.* 2006;58(1):113-8.
23. Wensing BM, Deserno WMLLG, De Bondt RBJ, Marres HAM, Merckx MAW, Barentsz JO, et al. Diagnostic value of magnetic resonance lymphography in preoperative staging of clinically negative necks in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a pilot study. *Oral Oncol.* 2011;47(11):1079-84. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.07.020
24. Stuckensen T, Kovács AF, Adams S, Baum RP. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2000;28(6):319-24.
25. Braams JW, Pruim J, Freling NJ, Nikkels PG, Roodenburg JL, Boering G, et al. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. *J Nucl Med.* 1995;36(2):211-6.
26. Ng SH, Yen TC, Chang JTC, Chan SC, Ko SF, Wang HM, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol.* 2006;24(27):4371-6.
27. Rohde M, Nielsen AL, Johansen J, Sørensen JA, Nguyen N, Diaz A, et al. Head-to-head comparison of chest x-ray/head and neck MRI, chest CT/head and neck MRI, and ¹⁸F-FDG PET/CT for detection of distant metastases and synchronous cancer in oral, pharyngeal, and laryngeal cancer. *J Nucl Med*[Internet]. 2017;58(12):1919-24. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.117.189704>

28. de Bree R, Castelijns JA, Hoekstra OS, René Leemans C. Advances in imaging in the work-up of head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2009;45(11):930-5. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.07.011
29. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Haigentz M, Woolgar JA, Triantafyllou A, et al. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I: basic aspects. *Oral Oncol.* 2012;48(9):775-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.013
30. Heusch P, Sproll C, Buchbender C, Rieser E, Terjung J, Antke C, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound, 18F-FDG-PET/CT, and fused 18F-FDG-PET-MR images with DWI for the detection of cervical lymph node metastases of HNSCC. *Clin Oral Investig.* 2014;18(3):969-78.
31. Schouten CS, Graaf P De, Alberts FM, Hoekstra OS, Comans EFI, Bloemena E, et al. Response evaluation after chemoradiotherapy for advanced nodal disease in head and neck cancer using diffusion-weighted MRI and 18F-FDG-PET-CT. *Oral Oncol.* 2015;51(5):541-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.01.017
32. Schroeder U, Dietlein M, Wittekindt C, Ortmann M, Stuetzer H, Vent J, et al. Is there a need for positron emission tomography imaging to stage the NO neck in T1-T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx? *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117(11):854-63.
33. Platzek I, Beuthien-Baumann B, Schneider M, Gudziol V, Kitzler HH, Maus J, et al. FDG PET/MR for lymph node staging in head and neck cancer. *Eur J Radiol.* 2014;83(7):1163-8. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.03.023