

## Radiološka obravnava tumorjev glave in vratu – vloga CT-perfuzije

Imaging of head and neck tumors – the role of CT perfusion

Katarina Šurlan Popovič,<sup>1</sup> Sotirios Bisdas,<sup>2</sup> Primož Strojčan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Department of Neuroradiology, Eberhard Karls University, Hoppe-Seyler-Str 3, D-72076, Tübingen, Germany

<sup>3</sup> Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

### Korespondenca/

#### Correspondence:

dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med.  
Klinični inštitut za radiologijo  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija  
Tel: +386 522 3057 Fax: +386 522 2318  
e-mail: katarina.surlan@gmail.com

### Ključne besede:

tumorji glave in vratu, slikovne preiskovalne metode, CT-perfuzija, perfuzijski parametri

### Izvleček

**Izhodišče:** Namen članka je predstaviti pomen radiološke funkcionalne slikovno-preiskovalne metode – CT-perfuzije pri obravnavi malignih tumorjev področja glave in vratu.

**Metode:** CT-perfuzija je funkcionalna slikovno-preiskovalna metoda, ki je integralni del morfološke slikovne preiskovalne CT-metode. Temelji na razmerju obarvanja tkiva s kontrastnim sredstvom med arterijsko, tkivno in vensko fazo, kar omogoča izračun perfuzijskih parametrov, s katerimi ocenimo funkcionalno stanje žilnega sistema v tkivu, ki ga pregledujemo. Pri malignih tumorjih glave in vratu s CT-perfuzijo ocenjujemo tumorsko neoangiogenezo.

**Zaključek:** S perfuzijskim CT prestopamo morfološke meje radioloških slikovnih preiskovalnih metod. S poznavanjem izhodiščnih vrednosti in dinamike perfuzijskih parametrov primarnega tumorja lahko ločimo benigne tumorje od malignih, ponovitve tumorja od sprememb tkiva, ki so posledica zdravljenja, in prepoznamo tumorje oziroma bolnike, ki najverjetneje ne bodo odgovorili na načrtovano zdravljenje in jih zato lahko že pred zdravljenjem ali kmalu po začetku preusmerimo na zdravljenje z drugimi terapevtskimi protokoli.

### Abstract

**Background:** The purpose of this article is to describe the role of functional radiological imaging modality–CT perfusion in the evaluation of head and neck tumors.

**Methods:** Perfusion CT imaging provides a rapid evaluation of tissue perfusion and can be easily implemented in every head and neck CT protocol. The determination of tissue perfusion using CT is based on examining the relationships between the arterial, tissue and potentially the venous enhancement after the introduction of a bolus of contrast material. The quantification of the perfusion values allows us to determine the processes of neovascularization, also known as angiogenesis, essential for the growth of head and neck tumors.

**Conclusions:** Perfusion CT is a robust, accessible and promising method for the assessment of functional parameters on the tissue level. It helps outlining the malignant tissue as well as differentiating recurrent disease from nonspecific post-therapeutic changes and can be used as a therapeutic monitoring tool during and after tumor therapy.

**Key words:**

head and neck tumor,  
imaging modalities, CT  
perfusion, perfusion  
parameters

**Citirajte kot/Cite as:**

Zdrav Vestn 2012;  
81: 480–6

Prispelo: 9. dec. 2010,  
Sprejeto: 2. mar. 2011

**Uvod**

Rak glave in vratu je genetsko, biološko, patohistološko in klinično heterogena skupina malignih bolezni, ki vzniknejo na ustnicah, v ustni votlini, grlu, žrelu, nosni votlini in obnosnih votlinah ter žlezah slinavkah tega področja.<sup>1</sup> Za to vrsto raka zboli vsako leto na svetu več kot 500.000 ljudi in je šesti najpogostejši rak na svetu. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je za rakom glave in vratu leta 2006 zbolelo 406 bolnikov, 338 moških in 68 žensk, kar predstavlja 3,2 % vseh primerov raka.<sup>2</sup>

Ustrezna radiološka obravnava je odločilna za optimalni izbor in izvedbo primarnega zdravljenja. Z radiološkimi metodami ocenimo lokalno razširjenost tumorja, zajetje okolnih kostnih in žilnih struktur, področnih bezgavk in oddaljenjenih organov.<sup>3</sup>

**Radiološke slikovne preiskovalne metode**

Računalniška tomografija (CT) in magnetnoresonančno slikanje (MRI) sta slikovni preiskovalni metodi izbire za prikaz tumorjev glave in vratu. Obe metodi omogočata prikaz mehkih tkiv in oceno zajetja okolnih kostnih in hrustančnih struktur.<sup>3,4</sup>

MRI-preiskava je zelo občutljiva na artefakte, ki jih povzročajo premiki – gibanje, dihanje in požiranje. Preiskava je dolgotrajna; bolniki z malignimi tumorji v področju glave in vratu običajno le težko sledijo navodilom, kot so plitvo dihanje, prekinitev požiranja oziroma popolno mirovanje med posameznimi sekvencami.<sup>5</sup> Zato se pri vsakdanjem kliničnem delu kot prva preiskovalna metoda v obravnavi bolnikov s tumorji glave in vratu še vedno najpogosteje uporablja CT s kontrastnim sredstvom. Sodobne večrezne (npr. 16-, 40-, 64-rezne) CT-naprave omogočajo hitro izvedbo preiskave z debelino reza pod 1 mm in naknadno obdelavo slikovnih podatkov v dvo- (2D) in tridimenzionalnih (3D) rekonstrukcijah brez izgube le-teh.

Osnovni podatki, ki jih dobimo z omenjenima slikovnim preiskovalnima metodama, je morfologija tkiva. CT- in MRI-morfološka ocena tkiva je nezanesljiva, kadar ocenjujemo majhne primarne tumor-

je, benigne bolezenske spremembe, ponovitve ali ostanke tumorjev v tkivih, spremenjenih zaradi predhodnega zdravljenja, ali kadar spremljamo uspešnost zdravljenja. V takšnih primerih je pogosto potrebna biopsija tkiva, ki je invazivna metoda, povezana s tveganjem za okužbe in krvavitve.<sup>6</sup>

Nov domet in potencialno vlogo pri razreševanju prej omenjenih diagnostičnih problemov so radiološke slikovne preiskovalne metode pridobile z razvojem funkcionalnih metod, ki so postale njihov integralni del. Do nedavnega je bila slikovna ocena funkcionalnih lastnosti tkiva domena nuklearne medicine. Pomanjkljivost nuklearnomedicinskih metod sta predvsem slaba prostorska ločljivost oziroma neustrezen morfološki prikaz preiskovanih tkiv in visoka cena preiskav.<sup>7</sup> Z namenom izboljšati prostorsko ločljivost so jih začeli združevati z radiološkimi slikovnimi preiskovalnimi metodami (npr. PET/CT).<sup>4,8</sup>

Najpogosteje uporabljena radiološka funkcionalna metoda je CT-perfuzija, ki se je od začetne precej omejene uporabe v nevrologiji (na področju ishemične kapi) bliskovito razširila na področje onkologije oziroma tumorske neoangiogeneze.

**CT-perfuzija**

CT-perfuzija je metoda, ki temelji na razmerju obarvanja s kontrastnim sredstvom med arterijsko, tkivno in venosko fazo. Med dovajanjem kontrastnega sredstva z zaporednim slikanjem na enem mestu dobimo t. i. krivulje obarvanosti tkiva (oz. tumorja) po kontrastnem sredstvu v odvisnosti od časa.<sup>9</sup> Z analizo teh krivulj izračunamo oziroma količinsko ovrednotimo perfuzijske parametre, ki nam omogočijo oceno funkcionalnega stanja žilnega sistema v tkivu, ki ga pregledujemo.<sup>9,10</sup> Pri CT-perfuzijski metodi prvega prehoda kontrasta uporabljamo neionska jodova kontrastna sredstva s čim večjo koncentracijo. Obarvanje tkiva v izbranem trenutku je odvisno od količine kontrastnega sredstva oziroma joda, ki se v tistem trenutku nahaja v znotrajžilnem prostoru. Ker pri perfuzijskem slikanju za pravilen izračun perfuzijskih parametrov potrebujemo dobro obarvanje tkiva, to po-

skušamo doseči na dva načina: s povečanjem pretoka, s katerim dovajamo kontrastno sredstvo, in s povečanjem koncentracije joda v kontrastnem sredstvu. Ker smo pri večanju pretokov omejeni z velikostjo igle oziroma kanile, ki jo še lahko uvedemo v žilo bolnika, dobro obarvanost običajno dosežemo z močnejše koncentriranimi kontrastnimi sredstvi (350–400 mg/ml). Kontrastno sredstvo je s svojo znotraj- in zunajžilno komponento dvoprostorsko farmakokinetično sredstvo. Zaradi teh lastnosti kontrastnega sredstva dobimo pri oceni krivulj dve vrsti fizioloških podatkov. Z oceno znotrajžilne faze dobimo naslednje perfuzijske podatke o žilju v tkivu, ki ga ocenjujemo:

- volumski pretok krvi (PK, ml/100 g tkiva/min);
- pretočni volumen krvi (VK, ml/100 g);
- povprečen čas pretoka krvi (PČP, s), ki pomeni povprečen čas prehoda krvi iz arterijskega do venskega dela žilja.<sup>11,12</sup>

Z oceno zunajžilne faze pridobimo podatke o površini kapilarne prepustnosti (KP, ml/100 g tkiva/min), ki predstavlja enosmerni difuzijski iztok krvi iz žilne svetline v intersticij na enoto površine kapilarnega endotela. Slikovna obdelava podatkov »pixel by pixel« nam omogoči prikaz perfuzijskih parametrov tudi v obliki barvnih kart z dobro prostorsko ločljivostjo.<sup>11</sup>

Običajni perfuzijski protokoli uporabljajo metodo prvega prehoda kontrasta. Prvi prehod kontrasta pomeni dogajanje prvih 45–60 sekund po vbrizganju kontrastnega sredstva. V tem času je večina kontrasta v znotrajžilnem sistemu, zato nam hitro CT-slikanje omogoči prikaz perfuzije (PK, PČP) in prostornine krvi (VK). Po preteku 4–5 sekund začno večje količine kontrastnega sredstva prehajati v zunajžilni prostor, kar poteka vse do vzpostavitve ravnotežja na področju kapilarne prepustnosti (KP). Temu sledi vračanje kontrasta nazaj v znotrajžilni prostor, kar lahko opazujemo po približno 2 minutah.<sup>11</sup>

Za obdelavo perfuzijskih podatkov so se razvile številne matematične metode. Dve najpogosteje uporabljani sta prostorska analiza ali metoda »maximum-slope« in dekonvolucijska metoda, imenovana tudi princip centralnega volumna. Obe metodi upora-

bljata za izračun KP t. i. dvoprostorski model (Patalakova metoda), ki predvideva vračanje kontrastnega sredstva iz zunajžilnega v znotrajžilni prostor po preteku 1–2 minut od njegovega vbrizganja v veno.<sup>11,13</sup>

Omejitve uporabe CT-perfuzije so enake kot za CT-preiskavo s kontrastnim sredstvom, saj gre v osnovi za isti način preiskovanja. Bolnik ne sme biti preobčutljiv na kontrastno sredstvo in zaželeno je, da je med potekom preiskave popolnoma pri miru: CT-perfuzija je, tako kot vsaka CT-preiskava, zelo občutljiva na premikanje. Dihanje in požiranje bolnika med preiskavo ne vpliva na izračun perfuzijskih parametrov.

## CT-perfuzija in opredelitev perfuzijskih lastnosti tumorjev glave in vratu

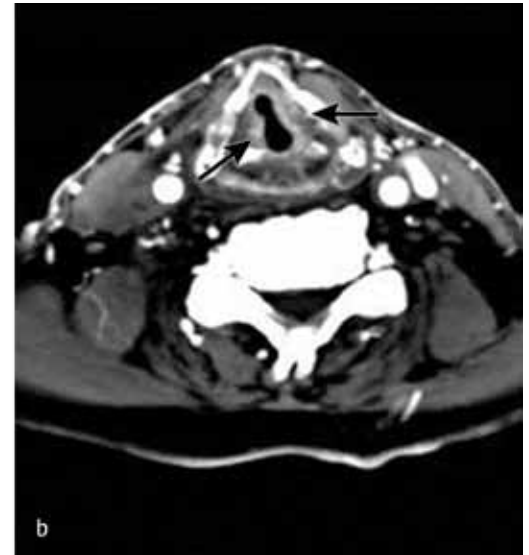
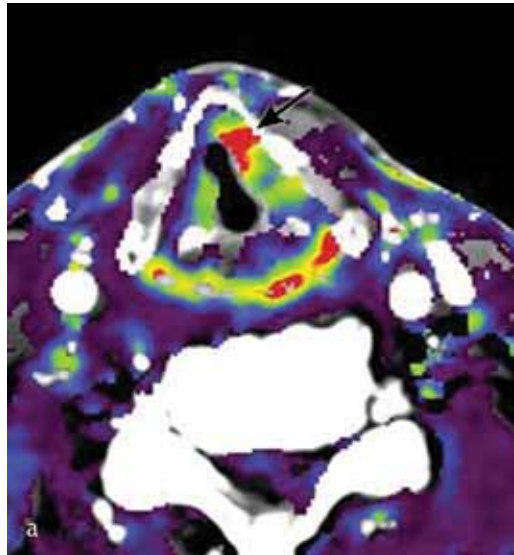
Prve raziskave uporabnosti CT-perfuzije v področju glave in vratu so se začele v začetku tega tisočletja in so bile usmerjene na opredelitev perfuzijskih značilnosti oziroma parametrov primarnega ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu, lokalne ponovitve te bolezni in na ločevanje med pooperacijskimi ali poobsevalnimi spremembami in ponovitvijo bolezni.

Primarni maligni tumorji področja glave in vratu imajo povečan VK, PK in KP, medtem ko je PČP skrajšan. To so v študiji, v kateri so vrednotili in primerjali CT-perfuzijske parametre benignih in malignih tumorjev glave in vratu, dokazali Rumboldt s sod. Rezultati so pokazali, da imajo maligni tumorji glave in vratu zaradi velikega perfuzijskega pritiska značilno krajši PČP in večji PK kot benigni tumorji tega področja.<sup>6</sup>

Do enakih zaključkov so prišli tudi Gandhi in sod. leta 2006. Primerjali so perfuzijske parametre, izmerjene v primarnih tumorjih glave in vratu, s perfuzijskimi parametri skeletne mišice. Ugotovili so, da so v primarnem tumorju tako VK, PK kot KP povečani, PČP pa skrajšan v primerjavi s perfuzijskimi parametri skeletne mišice.<sup>14</sup>

Bisdas s sod. je objavil prvo raziskavo, ki je ugotavljala značilnosti perfuzijskih parametrov v primarnih tumorjih ustne votline in žrela, lokalno v recidivnih tumorjih, po-

**Slika 1:** CT grla s kontrastnim sredstvom (a) – vidno je obarvanje s kontrastnim sredstvom v pravih glasilkah obojestransko (puščici). Perfuzijska CT-preiskava (b) – pokaže povečano prostornino krvi (VK) v levi glasilki v primerjavi z desno stranjo (puščica). V levi glasilki je mesto primarnega tumorja, obarvanje po kontrastnem sredstvu v desni glasilki je posledice biopsije.



dročnih bezgavkah na vratu in v poobsevalno spremenjenih nemalignih tkivih glave in vratu. Kot so pokazale že prejšnje raziskave, so tudi tokrat imeli vsi perfuzijski parametri (z izjemo PČP) višje vrednosti v primarnem tumorju kot v okolnem zdravem tkivu. Vrednosti perfuzijskih parametrov se med primarnimi tumorji in lokalnimi ponovitvami niso razlikovale, medtem ko je bil PK v tkivih, spremenjenih po obsevanju, pomembno nižji kot v primarnih tumorjih.<sup>10</sup>

Raziskave, ki so primerjale CT-perfuzijo in PET-CT tumorjev glave in vratu so prikazale nasprotujoče si rezultate. Hirasawa s sod. so ugotovili negativno korelacijo med perfuzijskimi parametri in standardiziranimi vrednostmi prevzema glukoze (SUV, *angl.* Standardized Uptake Value). Nasprotno pa so s študijo Bidas in sod. dokazali pozitivno korelacijo med PK, PKP in vrednostmi SUV, kar naj bi kazalo na soodvisnost med tumorsko neoangiogenezo in metabolizmom glukoze v tumorju. Korelacija med PKP in SUV lahko prispeva k prepoznavanju obtumorskega vnetja, ki ga samo s CT-perfuzijo ali PET-CT ne moremo ločiti od tumorskega tkiva.<sup>15,16</sup>

### CT-perfuzija in spremljanje uspešnosti zdravljenja tumorjev glave in vratu

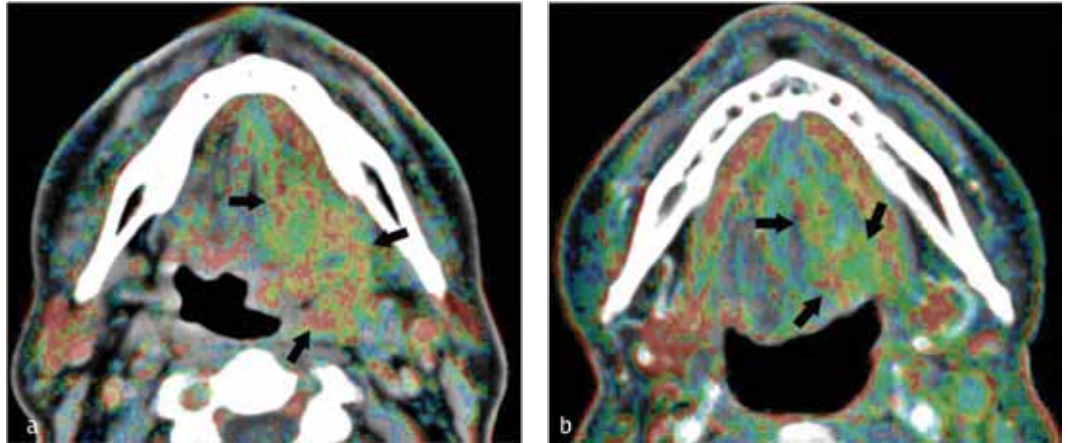
Odločitev o izbiri načina zdravljenja vsakega posameznega bolnika z malignim tumorjem glave in vratu temelji na obsežnih

raziskavah in metaanalizah, ki so ocenjevale uspešnost zdravljenja večjih skupin bolnikov po uveljavljenih merilih, kot so npr. delež lokalne in področne kontrole bolezni ter preživetje bolnikov. To nujno pomeni, da je del bolnikov zdravljen premalo oziroma pretirano agresivno, kar pri prvih vodi do ponovitve bolezni, pri drugih pa do hudih ali nepotrebnih stranskih učinkov zdravljenja, ki so za bolnika lahko skrajno moteči ali celo usodni.<sup>17</sup> Sledi, da je najboljši rezultat zdravljenja dosežen, ko s primernim, bolniku in njegovi bolezni prikrojenim zdravljenjem (tj. glede načina in stopnje agresivnosti) tumor uničimo, neželenih učinkov pa ni ali so ti zanemarljivi. Zato je zaželeno, da bi vedeli vnaprej, tj. še pred začetkom samega zdravljenja ali kmalu po njegovi uvedbi, ali se bo tumor na določeno zdravljenje odzval ali ne. CT-perfuzija nam to v določeni meri in pri določeni vrsti zdravljenja omogoča, kar so dokazale tudi doslej objavljene raziskave.

Prvi raziskavi, ki sta poskušali opredeliti napovedni pomen perfuzijskega CT za oceno uspešnosti zdravljenja ploščatoceličnih karcinomov glave in vratu, so predstavili leta 2006 oziroma 2007 Zima in sodelavci ter Gandhi in sodelavci. Prva skupina je ugotovila, da visoke izhodiščne vrednosti VK in PK v primarnem tumorju napovedujejo ugoden odgovor na zdravljenje teh tumorjev z indukcijsko kemoterapijo.<sup>18</sup> Gandhi in sodelavci pa so opisali pozitivno soodvisnost med zmanjšanjem VK po indukcijski kemo-



**Slika 2:** Perfuzijska CT-preiskava – perfuzijska karta pokaže pomembno zmanjšanje pretoka krvi (PK) v tumorju po prejetih 40 Gy konkomitantne radiokemoterapije s cisplatinom v primerjavi s PK pred začetkom zdravljenja pri bolniku z zgodnjim odgovorom na zdravljenje (puščice).



terapiji in zmanjšanjem tumorja, ocenjenim z endoskopskim pregledom.<sup>19</sup>

Pri bolnikih, zdravljenih samo z radioterapijo, so Hermans in sodelavci ugotovili, da višje izhodiščne vrednosti PK v tumorju napovedujejo boljši odgovor na tovrstno zdravljenje<sup>20</sup>, medtem ko so v nedavno objavljena raziskavi Bisdas in sodelavci dokazali pozitivno soodvisnost med zvišanimi izhodiščnimi vrednostmi PK in KP v primarnem tumorju in stopnjo lokalne in področne kontrole operabilnih tumorjev, zdravljenih z neoadjuvantno radiokemoterapijo in operacijo.<sup>21</sup>

Naša raziskovalna skupina je pred kratkim objavila rezultate raziskave, v kateri je bila CT-perfuzijska metoda prvič uporabljena med samim zdravljenjem napredovalih ploščatoceličnih karcinomov glave in vratu z radiokemoterapijo oziroma je bil vrednoten njen pomen za oceno uspešnosti tovrstnega zdravljenja.

V naši raziskavi smo ugotovili, da so se v skupini bolnikov z zgodnjim odzivom na zdravljenje (zmanjšanje prostornine primarnega tumorja po obsevanju s 40 Gy za  $\geq 30\%$  glede na izhodiščno prostornino) vrednosti PK ves čas zdravljenja zmanjševale, medtem ko so se vrednosti VK do prejetih 40 Gy zmanjšale, čemur je sledil plato (tj. v obdobju med 40 Gy in 70 Gy). Domnevamo, da je glavni vzrok za ugotovljene spremembe vrednosti perfuzijskih parametrov citotoksično delovanje X-žarkov na endotelne celice tumorskega žilja. Konkomitantna KT v nizkih odmerkih cisplatina, ki so jo preiskovanci tudi prejeli med obsevanjem, najverjetneje ni pomembnejše vplivala na

endotelne celice; učinek cisplatina na žilje je odvisen od višine odmerka in zato v našem primeru verjetno majhen. Pri bolnikih s tumorji, odpornimi na zdravljenje (zmanjšanje prostornine primarnega tumorja po prejetih 40 Gy za  $< 30\%$  ali celo porast glede na izhodiščno prostornino) je prišlo do hitrega porasta vrednosti PK, VK in KP. To naj bi bila posledica z obsevanjem spodbujene sinteze žilnega endotelnega rastnega faktorja in njegovih receptorjev v tumorskih in stromalnih celicah ter sproščanja dušikovega oksida iz endotelnih celic, kar vodi v povečano perfuzijo v obstoječem žilju, odprte prej neprehodnih tumorskih žil in v nastanek novih žil oziroma neoangiogenezo. Žilni endotelni rastni faktor naj bi hkrati ugodno učinkoval na odpornost endotelnih celic na škodno delovanje ionizirajočega sevanja in s tem prispeval k njihovem preživetju.

V raziskavi smo ugotovili tudi, da spremembe CT-perfuzijskih parametrov primarnih tumorjev med RT-KT napovedujejo zgodnji odgovor tumorjev na zdravljenje z RT-KT. Med izhodiščnimi (tj. izmerjenimi pred pričetkom zdravljenja) perfuzijskimi vrednostmi ima tovrstno zmožnost VK, med vrednostmi, izmerjenimi po prejetih 40 Gy, pa sta se kot dejavnika, pomembna za napoved odgovora na zdravljenje, izkazala PK in VK. S tem naša raziskava posreduje dodatne dokaze, da dobro prekrvljenimi tumorji bolje odgovorijo na zdravljenje s konkomitantno RT-KT kot slabše prekrvljenimi tumorji, torej tisti z nizkimi izhodiščnimi vrednostmi VK. Zmanjšanje vrednosti perfuzijskih parametrov po prejetih 40 Gy oziroma 70 Gy (glede na izhodiščne vrednosti) govori

v prid skrčitve tumorskega žilja (PK, VK) in zmanjšanja nastajanja novega žilja v tumorju (KP), ki sta rezultat učinkovanja RT-KT.

Dinamika spreminjanja perfuzijskih parametrov med samim zdravljenjem do te raziskave še ni bila raziskana. Rezultati raziskave so pokazali, da poznavanje izhodiščnih vrednosti in dinamike nekaterih perfuzijskih parametrov primarnega tumorja omogoči prepoznavanje tumorjev oziroma bolnikov, ki najverjetneje ne bodo odgovorili na radiokemoterapijo z nizkimi tedenskimi odmerki cisplatina in jih zato lahko že pred zdravljenjem ali kmalu po začetku preusmerimo na zdravljenje z drugimi terapevtskimi protokoli. Naša raziskava je pilotskega tipa, z nizkim številu vključenih bolnikov, kar pomeni, da bo za zanesljivo vrednotenje spreminjanja perfuzijskih parametrov med potekom zdravljenja tumorjev glave in vratu potrebno raziskavo ponoviti na večjem številu bolnikov. Z natančnim poznavanjem pomena izhodiščnih CT-perfuzijskih parametrov tumorja bi lahko vplivali na izbiro in potek zdravljenja ter na ta način izboljšali rezultate zdravljenja te skupine bolnikov. Standardni protokol radiološke diagnostične obravnave tumorjev glave in vratu bi torej bilo pred začetkom zdravljenja smiselno dopolniti s CT-perfuzijo.<sup>22,23,24</sup>

## Zaključek

CT-perfuzija je funkcionalna, ponovljiva in široko dostopna slikovnopreiskovalna metoda, ki omogoča prikaz funkcionalnih parametrov v preiskovanih tkivih oziroma tumorjih področja glave in vratu. S to metodo prestopamo morfološke meje radioloških slikovnih preiskovalnih metod. S poznavanjem izhodiščnih vrednosti in dinamike nekaterih perfuzijskih parametrov primarnega tumorja lahko ločimo benigne tumorje od malignih, ponovitve tumorja od tkiva, spremenjenega po zdravljenju, in prepoznamo tumorje oziroma bolnike, ki najverjetneje ne bodo odgovorili na načrtovano zdravljenje in jih zato lahko že pred začetkom zdravljenja ali kmalu po začetku preusmerimo na zdravljenje z drugimi terapevtskimi protokoli.

## Literatura

- Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1143–54.
- Incidenca raka v Sloveniji 2006, Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije, 2009.
- Rumboldt Z, Day TA, Michel M. Imaging of oral cavity cancer. *Oral Oncol* 2006; 42: 854–65.
- Rumboldt Z, Gordon L, Gordon L et al. Imaging in head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006; 7: 23–34.
- Becker M, Zbären P, Casselman JW, Kohle R, Dulguerov P, Becker CD. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at MR imaging. *Radiology* 2008; 249: 551–9.
- Rumboldt Z, Al-Okaili R, Deveikis JP. Perfusion CT for head and neck tumors: pilot study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1178–85.
- Hermans R. Posttreatment imaging in head and neck cancer. *Eur J Radiol* 2008; 66: 501–11.
- Chong VF. Post treatment imaging in head and neck tumours. *Cancer Imaging* 2005; 5: 8–10.
- Miles KA. Functional computed tomography in oncology. *Eur J Cancer* 2002; 38: 2079–84.
- Bisdas S, Baghi M, Smolarz A, Pihno NC, Lehnert T, Knecht R et al. Quantitative Measurements of Perfusion and Permeability of Oropharyngeal and Oral Cavity Cancer, Recurrent Disease, and Associated Lymph Nodes Using First-Pass Contrast-Enhanced Computed Tomography Studies. *Invest Radiol* 2007; 42: 172–9.
- Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *Br J Radiol* 2003; 76: 220–31.
- Parsons MW. Perfusion CT: is it clinically useful? *Int J Stroke* 2008; 3: 41–50.
- Miles KA. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? *Br J Radiol* 2003; 76: 36–42.
- Gandhi D, Hoeffner EG, Carlos RC, Case I, Mukherji SK. Computed tomography perfusion of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Initial results. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 687–93.
- Hirasawa S, Tsushima Y, Takei H, Hirasawa H, Taketomi-Takahashi A, Takano A et al. Inverse correlation between tumor perfusion and glucose uptake in human head and neck tumors. *Acad Radiol* 2007; 14: 312–8.
- Bisdas S, Spicer K, Rumboldt Z. Whole-tumor perfusion CT parameters and glucose metabolism measurements in head and neck squamous cell carcinomas: a pilot study using combined positron-emission tomography/CT imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1376–81.
- Mukherji SK, Castelijns JA. CT Perfusion of Head and Neck Cancer: Why We Should Care versus Why Should We Care! *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 390–3.
- Zima A, Carlos R, Gandhi D, Case I, Teknos T, Mukherji SK. Can Pretreatment CT Perfusion Predict Response of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract Treated with Induction Chemotherapy? *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 328–34.
- Gandhi D, Chepeha DB, Miller T, Carlos RC, Bradford CR, Karamchandani R et al. Correlation between initial and early follow-up CT perfusion parameters with endoscopic tumor response in patients with advanced squamous cell carcinomas of the oropharynx treated with organ-preservation therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 101–6.
- Hermans R, Meijerink M, Van den Bogaert W, Rijnders A, Weltens C, Lambin P. Tumor perfusion rate determined noninvasively by dynamic computed tomography predicts outcome in head-and-neck cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1351–6.
- Bisdas S, Rumboldt Z, Šurlan-Popovič K, Baghi M, Koh TS, Vogl TJ et al. Perfusion CT in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: long-term predictive value of baseline perfusion CT measurements. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 576–81.
- Šurlan-Popovič K, Bisdas S, Rumboldt Z, Koh TS, Strojjan P. Changes in perfusion CT of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated during the course of concomitant chemoradiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 570–5.
- Strojjan P. Novosti v radioterapiji tumorjev glave in vratu. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 339–353.
- Bisdas S, Šurlan-Popovič K, Didanovič V, Vogl TJ. Functional CT of squamous cell carcinoma in the head and neck: repeatability of tumor and muscle quantitative measurements, inter- and intra-observer agreement. *Eur Radiol* 2008; 18: 2241–50.