

Új lehetőségek, MRI-biomarkerek a fej-nyaki daganatok értékelésében

Gödény Mária^{1,2}, Léránt Gergely¹

¹Országos Onkológiai Intézet, Radiológiai Diagnosztikai Osztály, ²Department of Postgraduate Education and Scientific Research of the University of Medicine and Pharmacy, Tirgu Mures, Romania

A mágneses rezonancia képalkotás (MRI) utóbbi években tapasztalható gyors fejlődése egyrészt a terápia igénye szerint, másrészt a technikai lehetőségek alapján új perspektívát nyitott az onkológiai képalkotásban. Fej-nyaki daganatoknál a szervmegtartó terápiás protokollok bevezetésével a képalkotók szerepe még fontosabbá vált. Az új terápiás módok (a sugárterápia fejlődésével, új kemoterápiás protokollok bevezetésével) a még pontosabb anatómiai információ mellett több tumorkarakterisztikus és prognosztikai információt igényelnek. A magas térerejű (3 Tesla) berendezéseken készülő multiparametrikus anatómiai és funkcionális MR-vizsgálatok tumorra specifikus MRI-biomarkereket határoznak meg, a paraméterek kvantitatív változásait vizsgálják és a terápia hatékonyságáról korán tájékoztatnak. A diffúziósúlyozott MRI (DW-MRI) sejtszintű információval szolgál, a sejtsűrűségről és a sejtmembrán integritásáról tájékoztat. A módszer magas specifitása, magas negatív prediktív értéke alkalmassá teszi a tumor kimutatására. A diffúzióátlás mértéke ADC (apparent diffusion coefficient) értékkel mérhető, mely a mágneses tér erősségétől független. Az irodalomban a DW-MRI pontosságát 90% körül határozzák meg, a benignus-malignus tumor elkülönítésének ADC-határértékét $0,700-1,200 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ egységben közlik, de nincs közösen elfogadott ADC-küszöbérték a benignus és malignus szövetek elkülönítésére. A dinamikus kontraszthalmozó MRI (DCE-MRI) az angiogenezisről tájékoztat, a szövetek vaszkularizációjáról informál. A neoangiogenezis megváltoztatja a fiziológiai áramlási paramétereket, s ennek révén az MR-vizsgálat kontraszthalmozásának változását eredményezi. A magas malignitású vagy előrehaladott stádiumú tumorok megnövekedett térfogata, érfal-permeabilitása és a fokozott perfúzió szemikvantitatív vagy kvantitatív módon elemezhető. A mágneses rezonancia spektroszkópiás képalkotás (MRSI) molekuláris szinten biokémiai analízist tesz lehetővé. Az eredmények biztatóak, bár további kutatás szükséges arra vonatkozóan, hogy vajon az MRSI alkalmas-e arra, hogy kimutasson vagy kizárjon rákos elváltozást olyan esetekben is, amikor a konvencionális MRI és az egyéb funkcionális képalkotó módszerek nem tudnak állást foglalni. A funkcionális MR-képalkotás fontosságát számos tanulmány demonstrálja a fej-nyaki régióban a benignus-malignus tumorok elkülönítésében, a sugárterápiára, kemoterápiára adott válaszreakció mérésében, a reziduális vagy recidív tumor kimutatásában, valamint perfúziós és diffúziós adatok prognosztikai szerepében. Nehézséget jelent, hogy a benignus és a malignus elváltozások között átfedés van, és hogy a funkcionális MR-mérések rutindiagnosztikába való bevezetése napjainkban is validálás alatt van. A funkcionális MR-mérések a magas minőséget biztosító multiparametrikus MRI-nek hasznos alkotói, azáltal, hogy fontos kiegészítő biológiai, molekuláris információval szolgálnak, segítve a magas felbontású anatómiai képalkotást. Magyar Onkológia 58:269–280, 2014

Kulcsszavak: funkcionális MRI, diffúziósúlyozott MRI, dinamikus kontrasztos MRI, MR-spektroszkópia, MR-biomarker

Magnetic resonance imaging (MRI) has developed rapidly during the past few years and, according to the needs of therapy, has opened new perspectives in oncologic imaging with better and better realization of the latest technological advances. After the introduction of „organ preservation” protocols the role of imaging has become more important. New therapeutic methods (improvement in radiation therapy and chemotherapy) need better tumor characterization and prognostic information along with the most accurate anatomical information. Multiparametric anatomical and functional MR imaging (MM-MRI) using high magnetic field strength (3 Tesla) are useful in determining tumor-specific MRI biomarkers and in evaluating the changes in these parameters

Levelezési cím: Dr. Gödény Mária, Országos Onkológiai Intézet, Radiológiai Diagnosztikai Osztály, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9.
Tel.: 36 1 224-8758, fax: 36 1 224-8738, e-mail: godeny.maria@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2014. szeptember 24. • Elfogadva: 2014. október 8.

during therapy to provide early assessment of the therapeutic response. Diffusion-weighted MRI (DW-MRI) provides information at the cellular level about cell density and the integrity of the plasma membrane. DW-MRI shows potential in improving the detection of cancer due to its high specificity and high negative predictive value. Quantification is performed using an apparent diffusion coefficient (ADC), the values are independent of the magnetic field strength. In the latest publications the accuracy of DW-MRI has been reported around 90% for the differentiation between malignant versus benign tumor using an ADC cut-off mean value of $0.700\text{--}1.200 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ units, but no common threshold ADC value exists in clinical routine for the differentiation of malignant and benign tissues. Dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI), as a marker of angiogenesis, provides information about vascularization at the tissue level. Angiogenetic alterations cause changes in the parameters of vascular physiology (perfusion, blood volume, capillary permeability) and thus alter the contrast enhancement observed on contrast MRI. High-grade and/or advanced stage tumors are associated with increased blood volume, increased permeability and increased perfusion; the data can be evaluated using semiquantitative or quantitative methods. Magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI) provides biochemical analysis at the molecular level. The results are promising, although further studies are required to determine whether MRSI can be used to identify or exclude cancer within regions where the cancer is not evident on conventional MRI or with the other functional imaging methods. Some of the studies demonstrated the usefulness of these functional MRI methods also in the head and neck region to differentiate benign from malignant tumors, to quantify the response to radiation therapy and chemotherapy, to identify residual or recurrent tumor and to correlate the perfusion or diffusion data with prognosis. There are still some overlaps between benign and malignant changes, and the use of these functional MR measurements in routine diagnostics are still not fully validated today. Functional MR measurements are useful parts of the high quality multiparametric MRI, they offer important supportive biological and molecular information with the aid of high resolution morphological imaging.

Gödény M, Léránt G. New opportunities, MRI biomarkers in the evaluation of head and neck cancer. *Hungarian Oncology* 58:269–280, 2014

Keywords: functional MRI, diffusion-weighted MRI, dynamic contrast MRI, MR spectroscopy, MR biomarker

BEVEZETÉS

A fej-nyaki régió bonyolult anatómiája, a kóros elváltozások régióként változó formái, azok komplex morfológiai és patológiai kapcsolatai miatt a radiodiagnosztika speciális területe. A radiológus feladata, hogy precízen feltérképezze a lézió kiterjedését, pontos anatómiai és patológiai képi információt nyújtson. Részletes képi analízis szükséges ahhoz, hogy a daganat stádiumát az onkológiai diagnosztikus és terápiás algoritmus minden fázisában meghatározhassuk, annak érdekében, hogy a sebész, a sugárterapeuta vagy a klinikai onkológus a legjobb terápiás módszert választhassa, tisztában legyen a terápia hatékonyságával és pontosan informálhassa a beteget a beavatkozás várható, majd elért eredményességéről, a várható következményekről, esetleges szövődményekről.

Az előrehaladott fej-nyaki daganatok kezelésében korszakváltás zajlik, a szerv és a funkció megtartása fontos szemponttá vált. Ezt a szemléletváltást az tette lehetővé, hogy a nem sebészi kezelési formák, a kemoterápia és a sugárterápia kombinációjának alkalmazásával nem romlottak a beteg túlélési esélyei. A gyógyszeres és a sugárterápiára nem minden beteg reagál egyformán, vannak daganatok, melyekre

a kezelés nem hatékony. Ezekben az esetekben műtétet, ún. salvage műtétet végeznek, nagy radikalitást alkalmazva (1). Kiterjesztettebb reszekciót végeznek rekonstrukcióval, az inoperabilitás kritériumai megváltoztak. Megnövekedett annak jelentősége, hogy a kezelés előtti tumorfelmérés megbízható legyen, és hogy a klinikai és képalkotói stádium az aktuális patológiai stádiumnak feleljen meg (2). A korszerű ellátás elengedhetetlen feltétele az is, hogy a nem műtéti kezelés hatására létrejött változásokat kövesse.

A sugárterápia fejlődésével, a 3D konformális és az intenzitásmodulált radioterápiával lehetőség nyílt arra, hogy a tumor céltérfogatára jobban fókuszálhassunk, a környező normális szöveteket pedig megkímélhessük. Az új terápiás lehetőségek annak az igényével léptek fel, hogy a tumorszéleket és a tumorvolument, valamint a biológiai céltérfogatot pontosan határozzuk meg. Pontosabb képalkotói értékelés szükséges és még több adat a tumor jellemzőiről és prognózisáról. Alapvető elvárássá vált, hogy a képalkotói értékelés eredménye és a tumor státusa a valós patológiai státust tükrözze.

A fej-nyaki daganatok klinikai stádiummeghatározása elsődlegesen a fizikális vizsgálaton, a megtekintésen, tapintáson, valamint az indirekt és a direkt endoszkópos

vizsgálaton alapszik. A klinikai vizsgálatok a nyálkahártyafelszín megítélésére kiválóan alkalmasak, de nem tudják megítélni a mélyben zajló elváltozásokat. Abban az esetben, ha a tumorstádium meghatározása pusztán a klinikai vizsgálaton alapul, a stádiumot gyakran alábecsülik. Egy nyaki terime vizsgálatában a kiváló lágyszövetfelbontást nyújtó ultrahang (UH) lehet első képpalkotó módszer és a vezérelt mintavétel eszköze, de UH-val nem minden régió vizsgálható, és nem kapunk komplex szeletinformációt.

A CT-vizsgálat multiplanárisan, vékony szelettechnikát alkalmazva, kontrasztanyag adása mellett kiváló diagnosztikus módszer fej-nyaki daganatoknál. Az ESMO guidelines/2010 követi és figyelembe veszi az új terápia eredményeit, és annak megfelelően új diagnosztikus és terápiás stratégiát állapít meg. Az új EHNS-ESMO-ESPRO a fej-nyak laphámcarcinoma esetén mind a stádium, mind a terápia hatékonyságának meghatározására és a követésre is az MRI jelentőségét emeli ki, mint a leginkább javasolt képpalkotó módszert (1, 3).

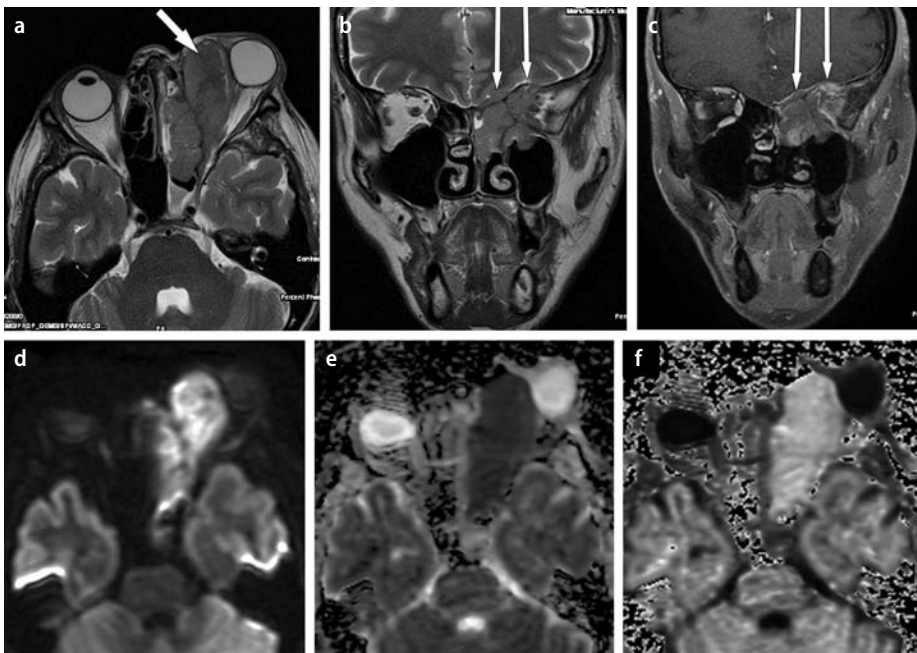
A KORSZERŰ MR-VIZSGÁLATOK ÁLTAL NYÚJTOTT LEHETŐSÉGEK FEJ-NYAKI DAGANATOKNÁL

Az MR-vizsgálat lágyszövetfelbontása kontrasztanyag alkalmazása nélkül is jobb, mint a CT-é, multiplanáris képpalkotása pedig a módszer további, vitathatatlan előnye. Az MR lágyszövetfelbontó képességét a paramagnetikus kontrasztanyagok alkalmazása tovább növelte. A fej-nyaki daganatok

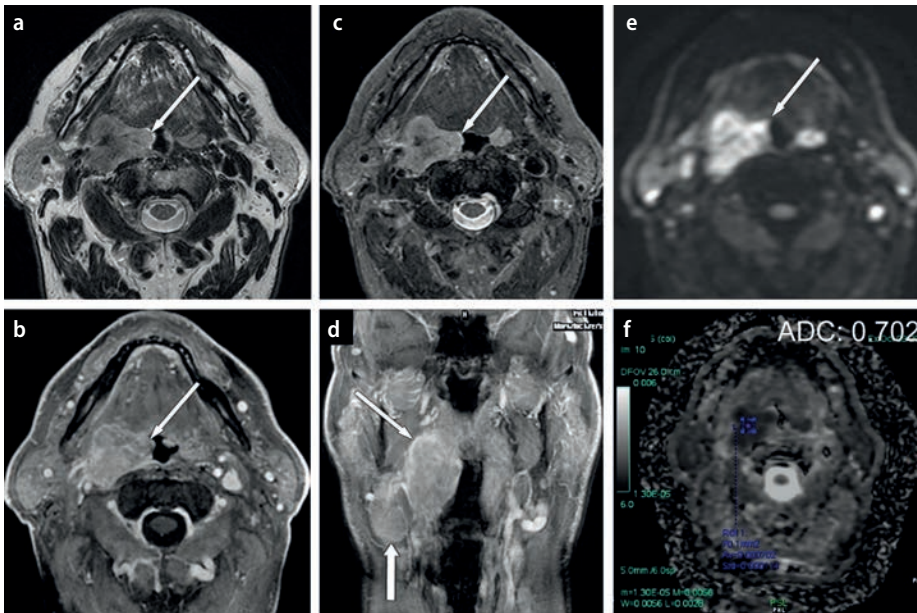
kiterjedésének meghatározására az MR általános pontossága 90–96% (4).

Az MR-vizsgálat az erekhez való viszonyt pontosabban mutatja, mint a CT, és az elváltozás vaszkularizációjáról is fontos adatokat közöl. Új mérőmódokkal a vizsgálat gyorsítható, felületi tekercsek alkalmazásával felbontóképessége tovább javítható. Az MR azokban az esetekben is hasznos, amikor a CT-vizsgálat kontrasztanyag-érzékenység miatt nem végezhető el. Ionizáló sugárzás nélküli vizsgálat, mely mai ismereteink szerint a szervezetre káros biológiai hatást nem jelent.

Nyaki tumoroknál elsődlegesen a lágyszövet kontraszt-növekedésére törekszünk, melyet CT-nél kontrasztanyag adásával, MR-nél a mérési paraméterek széles körű változtatásával, különböző szekvenciák használatával és kontrasztanyag alkalmazásával érünk el. Az MR-jelintenzitás az elváltozás sejt-, víz-, fehérje-, fém- és mésztartalmától, valamint viszkozitásától, vaszkularizációjától függ. A képpalkotóknak feltett alapvető kérdés az elváltozás eredete. Tumor és gyulladás elkülönítésére vannak speciális MR-jelek. A melléküregi daganatok nagy többsége sejtben gazdag és vízszegény. A garat, gége, nyaki lágyszövet daganatai lehetnek sejtgazdagok és vízszegények, de a fordítottjuk is előfordul. A tumor jelintenzitása a környezethez képest mindig relatív, és attól függ, hogy elsődlegesen az izom vagy a zsír dominál a környezetben. A sejtgazdag tumort az izomtól, a vízgazdag tumort a gyulladásos reakciótól nehéz elkülöníteni. Előnyt jelent a zsírelnyomásos technikák használata, hiszen a daganatok gyakran zsíros lágyszövetekben ter-



1. ábra. Rostasejt-carcinoma bal oldalon (rövid nyíl), beterved az orbitába, a rhinobasison át epidurálisan is terjed (hosszú nyílak). a) T2-súlyozott (T2-w) axialis, b) T2-w coronalis, c) kontrasztanyag alkalmazása mellett T1-súlyozott zsírelnyomással készült (CE-T1-FS) coronalis síkú réteg. A coronalis síkú magas felbontású rétegek alkalmasak arra, hogy a tumor intracranialis terjedését, durához való viszonyát meghatározhassuk. Az alsó sorban (d, e, f) diffúziósorozat látható (b-érték: 1000 s/mm²), mely alapján a tumor helyén a DW képen (d) magas, az ADC képen (e) alacsony és az e-ADC képen (f) magas jelintenzitás gátolt diffúzióra utal



2. ábra. A tonsilla palatina régiójában submucosusan elhelyezkedő, nyirokcsomóáttétet adó daganat, melynek stádiuma T3N2b. A multiplanáris, multiparametrikus és funkcionális információt is nyújtó rétegeken jól értékelhető a tumor submucosus elhelyezkedése (hosszú nyíl) és az azonos oldali nyirokcsomóáttét (rövid nyíl) is. a-c) axialis képek, a) T2-w, b) CE-T1-FS, c) STIR (T2-súlyozott információ a zsír elnyomásával), d) coronalis síkú CE-T1-FS, anatómiai információt nyújtó magas felbontású rétegek. Az e) és az f) rétegek diffúziósúlyozott mérés képei (b-érték: 1000 s/mm^2), a diffúziógátlás magas jelintenzitású a DW rétegen (e), az ADC-érték (f) malignus tumorra jellemző

jednek, és a zsír elnyomása javítja a tumorterjedés megítélhetőségét. A tumorok, bár különböző mértékben, de többnyire halmozzák a kontrasztanyagot, míg a gyulladásos eltérések változóan viselkednek. Lehetnek csapdák, amikor egy tumor a gyulladásához hasonlóan viselkedik, illetve, ha a posztoperatív, posztirradiációs gyulladás, hegesedés recidívát utánoz. Gondot jelentenek a különböző műtéti technikák által megváltoztatott ér- és idegellátás, a lebenyes pótlások által okozott jelintenzitás-eltérések (4).

A képalkotók elsődleges feladata a tumor terjedésének kijelölése. A beteg sorsa, a terápia megválasztása szempontjából kiemelkedő jelentőségű az intracranialis terjedés meghatározása, a tumor durához való viszonya. Fontos kérdések: vajon a folyamat infiltrálja-e a durát, vagy már átlépte és az agyállományba is terjed? A perineuralis tumorterjedés kimutatása nehéz feladat, elnézése gyakori tévedés, pedig súlyosak a következményei. Magas felbontást nyújtó, multiplanáris és multiparametrikus natív, valamint kontrasztanyagot MR-vizsgálattal, zsírszuppressziós technikát is alkalmazva lehet a vizsgálat felbontását növelni és a problémát legjobban megközelíteni (5–7) (1. ábra).

A fej-nyak régió daganatainál a pontosabb adatgyűjtést csak a magas térerőjű ($\geq 1,5$ Tesla) MR-berendezések szolgálják. Napjainkban elterjedőben vannak a 3T berendezések és azok alkalmazása a rutin betegellátásban. A magas mágneses térerő javítja a jel-zaj viszonyt, ezáltal a térbeli felbontást is, valamint csökkentheti a vizsgálati időt. 3T alkalmazásakor a magas térerőnek hátránya, hogy fokozott veszélyt jelenthet azoknál a betegeknél, akiknek fém van a szervezetükben, valamint növekszik a mágnesség-

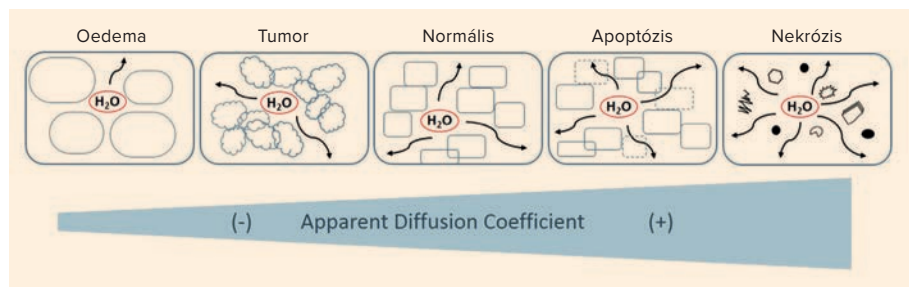
ből, a mágneses tér inhomogenitásából adódó műtermékek száma, ami a vizsgálat effektív pontosságát csökkenti. Hardver- és szoftverfejlesztések, sokcsatornás, magasabb térbeli felbontást nyújtó felületi tekercsek, jelfelfogó antennák, gyorsabb mérések, a parallel képalkotó technika javítja a képminőséget, a vizsgálatok térbeli, kontraszt- és időbeni felbontását.

A technika fejlődésével lehetővé vált, hogy a daganat szóródását egy vizsgálatral, nemcsak PET/CT-vel, hanem teljes test-MR-vizsgálattal is felmérhessék (8).

A több mérésen alapuló multiparametrikus MR (MPMR) fontos prognosztikai faktorokat határoz meg, pontosítja a tumorvolumen, a tumor stádiumát, pontosítani lehet a mintavétel helyét is (9, 10) (2. ábra).

Ma még a nem operatív terápiás válasz megállapítására a tumor méretváltozását analizáljuk a keresztmetszeti CT-, vagy MR-képalkotás során, de a daganat méretének meghatározása már nem elégséges az új terápiás lehetőségek által igényelt korai válaszadás értékelésére. A funkcionális, molekuláris képalkotás különböző módszerei, a képalkotói biomarkerek (főleg nukleáris medicina és MR módszerek) az anatómiai jellegzetességeken túl funkcionális, molekuláris, biokémiai információt nyújtanak, lehetővé téve a daganat változásainak kvantitatív követését is, korán megmutatva a terápia hatékonyságát, döntő hatással lehetnek a beteg kezelésére. Ígéretes eredmények utalnak arra, hogy a terápia hatékonyságát vagy hatástalanságát már a tumorméret változása előtt meg lehet határozni. A kutatások biztató eredményei szerint a funkcionális és molekuláris információval is szolgáló képalkotó módszerek lehetőséget nyújtanak arra

3. ábra. A vízmolekula mozgásának lehetőségei különböző szöveti környezetben



is, hogy előre meghatározzuk a kezelés várható hatékonyságát és a beteg életkilátását (11–15).

A modern képalkotó módszerek között kiemelkedő jelentőségű a diffúziósúlyozott MRI (DW-MRI), a dinamikus kontraszthalmazó MRI (CE-MRI) és az MR-spektroszkópia (MRSI). Ezen eljárások klinikai vizsgálata, validálása, a rutindiagnosztikában való alkalmazhatóságának feltérképezése napjainkban is folyik.

DW-MRI (DIFFUSION-WEIGHTED MRI)

A DW-MRI a vizsgált szövetben a vízmolekulák random diffúziós mozgását vizsgálja, és alkalmas arra, hogy nem invazív módon a vízmolekulák élő szövetekben zajló mozgásának mértékéről tájékoztasson a mágnesesmező-gradiensek alkalmazása által. A sejtszinten zajló mikrostrukturális elváltozások módosítják a vízmolekulák mozgását (3. ábra), mely a diffúziós képeken a normálistól eltérő jelintenzitással mutatkozik (16, 17).

Az első kutatások eredményeit, mely a diffúziósúlyozott mérések hasznosságát mutatta fej-nyaki daganatoknál, 2001-ben közzétették Wang és munkatársai (18).

A MPMR diffúziósúlyozott méréseket alkalmazva az anatómiai információ mellett funkcionális és molekuláris információval is szolgál. A szövetek diffúziós viszonyainak elemzésével fontos adatokat nyerhetünk a malignus és a benignus léziók elkülönítésére, fej-nyaki daganatoknál is (19). A diffúzió mérésre számos modellt ajánlanak, és számos méréssel kísérleteznek. Az apparent diffusion coefficient (ADC) kvantitatív paraméter, biomarker, mely a szövetek vízdifúzióját méri, a diffúziógátlás mértékét fejezi ki 10^{-3} mm²/sec

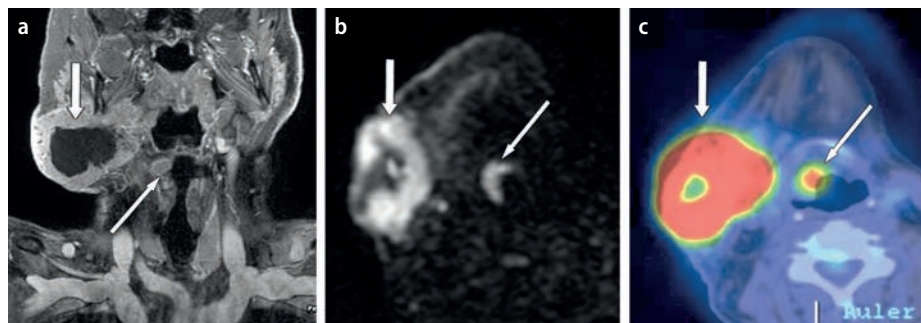
egységben. A mérés szenzitivitását az alkalmazott „b-értékkel” fejezzük ki, mely a gradiens időtartamára és amplitúdójára vonatkozik, meghatározza a diffúziósúlyozottság kiterjedését. Amennyiben minimum két b-értéket (rendszerint $b=0$ vagy 50 és $b=800$ vagy 1000 s/mm²) használunk, a diffúziógátlás által okozott jelintenzitás-változást kvantitatívan mérni lehet.

A környező szövetekhez viszonyított magas jelintenzitás a magas b-értékű képeken és annak csökkent ADC-értéke gátolt diffúzióra utal, melyet a tumor magas cellularitása eredményez. Amennyiben a tumor nekrotikus régiót tartalmaz, az a magas b-értékű képeken alacsony jelintenzitást mutat, és ADC-értéke magasabb a sejtmembránpusztulás, permeabilitásváltozás miatt (16, 17) (4. ábra). Az ADC-érték benignus daganatnál magasabb, malignusnál alacsonyabb.

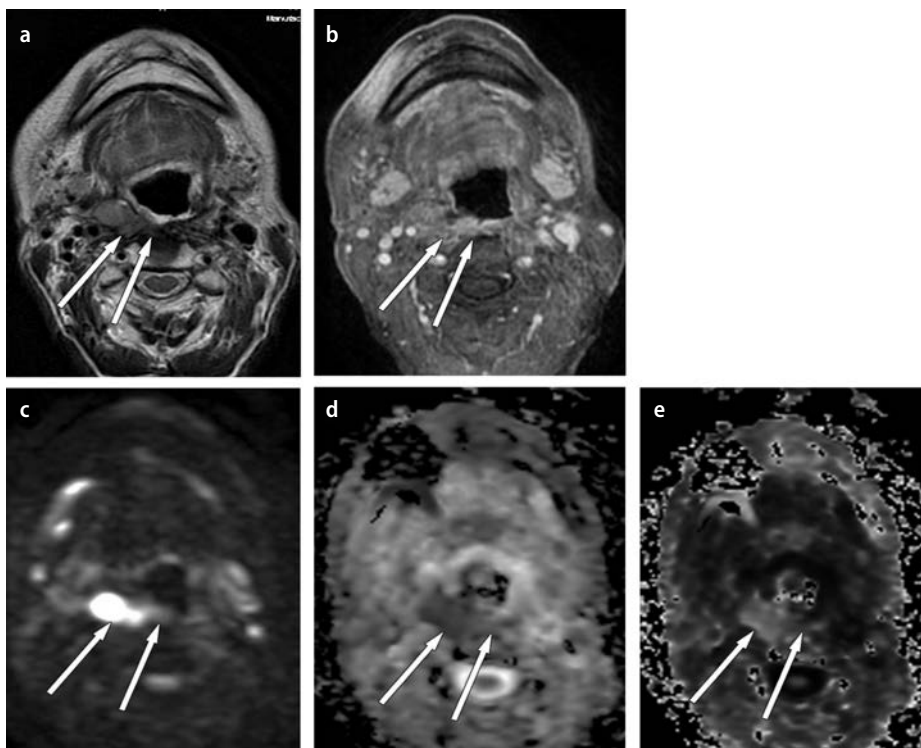
Hatásos kemo-, radioterápia esetén a kezelés megkezdését követően kezdetben sejtduzzadás alakul ki, mely a vízmolekulák mozgását korlátozza, így az ADC értéke csökken. A tumorsejtek pusztulásával a diffúziógátlás mérséklődik és az ADC értéke növekszik (11, 20). A diffúziósúlyozott képalkotás a tumorszövet „tumoraktivitásáról” informál, a diffúziógátlás helye jelzi a reziduális és a recidív tumort (21, 22) (5., 6. ábra).

Srinivasan és munkatársai 3T MR-berendezésen vizsgálták a DW-MRI alkalmazását, és szignifikáns különbséget találtak a benignus és a malignus nyaki lágyszövetváltozások ADC-értékeiben. Benignus tumoroknál $1,51 \times 10^{-3}$ mm²/sec, malignus daganatoknál $1,07 \times 10^{-3}$ mm²/sec-ot mértek, és a benignus-malignus elkülönítésére határértéknek $1,3 \times 10^{-3}$

4. ábra. Supraglotticus, kisméretű carcinoma jobb oldalon (hosszú nyíl) azonos oldali nagy méretű, kollikválódott nyirokcsomóáttétellel (rövid nyíl). a) Coronalis síkú CE-T1-FS-réteg, b) diffúziósúlyozott réteg (b-érték: 1000 s/mm²), c) axialis FDG-PET/CT-réteg. A metasztatikus nyirokcsomóban kialakult kollikváció a kontrasztanyagot nem halmozza, benne diffúziógátlás nem mutatható ki, a kollikváció helyén centralisan FDG-halmozás nincs

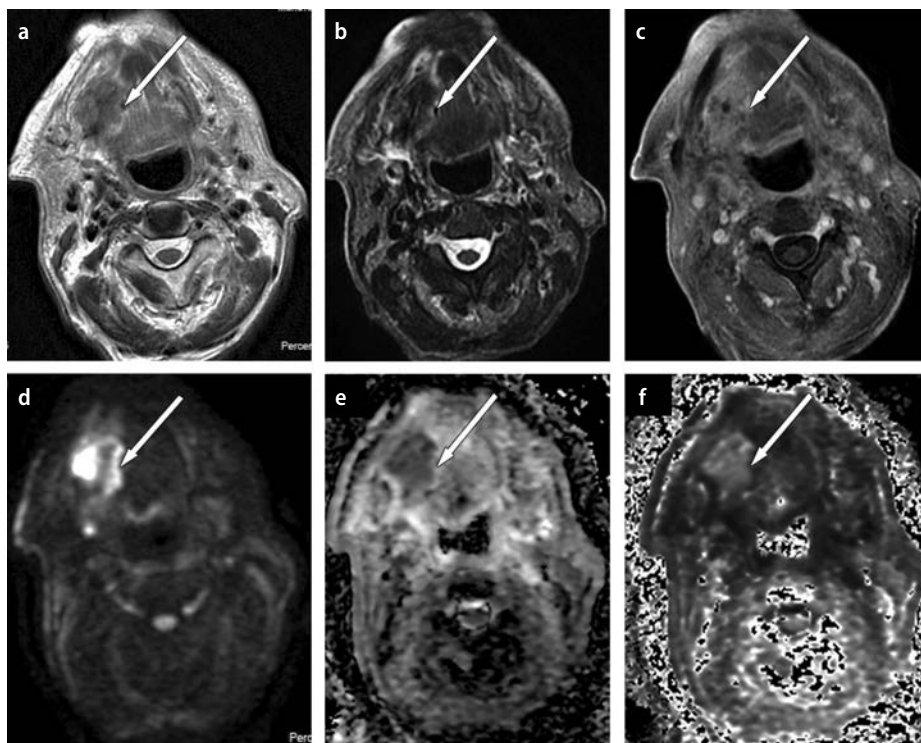


5. ábra. Hypopharynxrák irradiációja utáni státus. Kérdés: a nyilakkal jelzett lágyrészelváltozás posztirradiációs reziduuum, vagy reziduális tumor? Axialis síkú rétegek láthatók, a) T2-w, b) CE-T1-FS, c) DW-súlyozott (b-érték: 1000 s/mm²), d) ADC, e) e-ADC képek. Az alsó sorban ábrázolódó, funkcionális információt nyújtó diffúziósúlyozott sorozat megerősíti a felső sorban lévő anatómiai rétegeken látható gyanút, a jobb oldalon parapharyngealis elhelyezkedő reziduális tumort, mely retropharyngealis is terjed (nyilak)

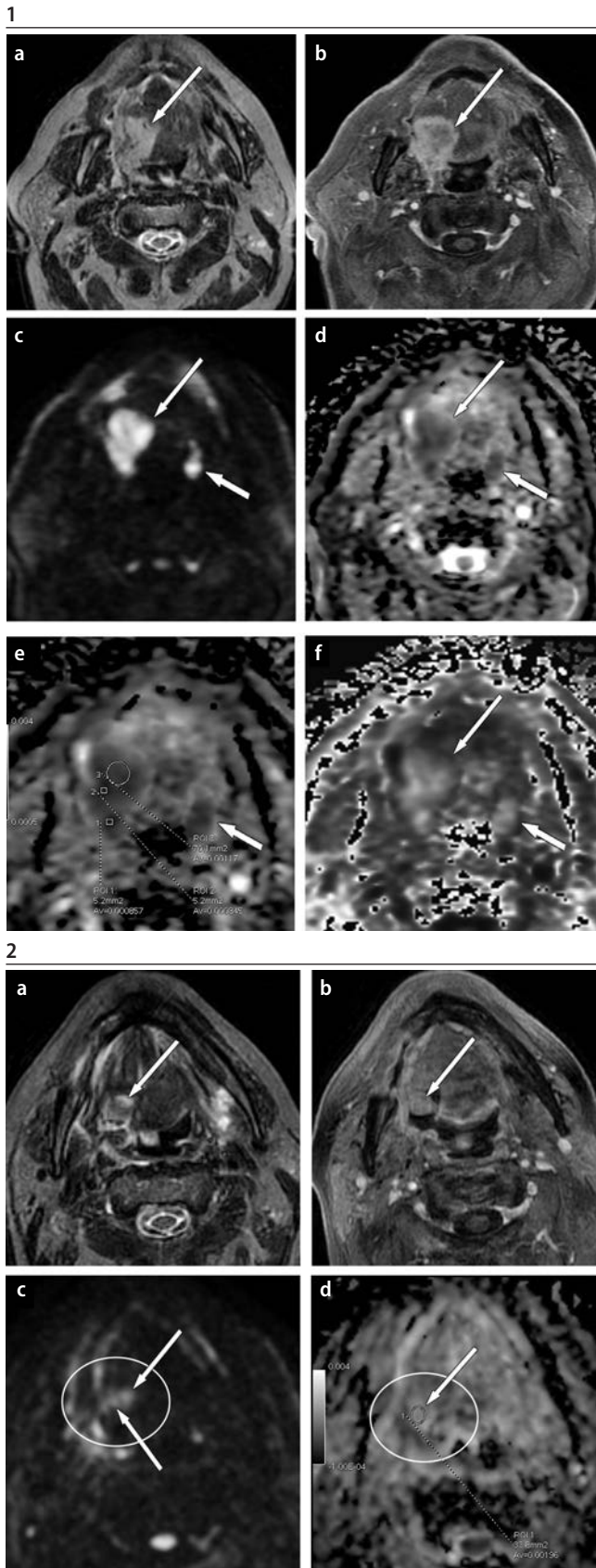


mm²/sec-ot adtak meg (23). Tanulmányozták, hogy vajon a mágneses tér erőssége befolyásolja-e az ADC-értéket, s azt találták, hogy nincs statisztikailag szignifikáns különbség

a fej-nyaki daganatok ADC-értékeiben a 1,5 és 3 Tesla térerő között. Az ADC-értékeket a mágneses térerőtől független tényezők tartották (20).



6. ábra. Recidív carcinoma a szájfenék jobb felében. Axialis síkú rétegek, a) T2-súlyozott, b) STIR, c) CE-T1-FS, d) DW-súlyozott (b-érték: 1000 s/mm²), e) ADC-, f) e-ADC-kép. A recidív tumorban mért ADC-érték: $0,965 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$



Számos kutatás tanulmányozta a diffúziósúlyozott vizsgálatok jelentőségét és a számítható ADC-értékek megbízhatóságát laphámrákáttes nyirokcsomóknál (24–27). Vandecaveye és munkatársai az ADC-értékek szenzitivitását 84%-nak, specifitását 95%-nak találták laphámcarcinoma metasztatikus nyirokcsomóiban. A szerzők az ADC-érték számításánál (b=1000) a normális és a tumoros szövet közötti határértéket $0,94\text{--}1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ -ban határozták meg (20). Dirix és munkatársai azt találták, hogy a $0,94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ határértéknek magas negatív prediktív értéke van nyirokcsomók értékelésekor (28).

Lee és munkatársai kutatása alapján, 3T berendezéssel, 0 és 800 s/mm^2 b-értékeket alkalmazva a benignus és a malignus nyirokcsomók elkülönítését 91,3%-os szenzitivitással, 91,1%-os specifitással és 91%-os pontossággal határozták meg. A benignus/malignus nyirokcsomók elkülönítésére határértéknek a $0,851 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ -ot adták meg, és meghatározták a benignus és malignus nyirokcsomók átlagos ADC-értékét is (benignus: $1,086 \pm 0,222 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, malignus: $0,705 \pm 0,118 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, $P < 0,0001$) (29).

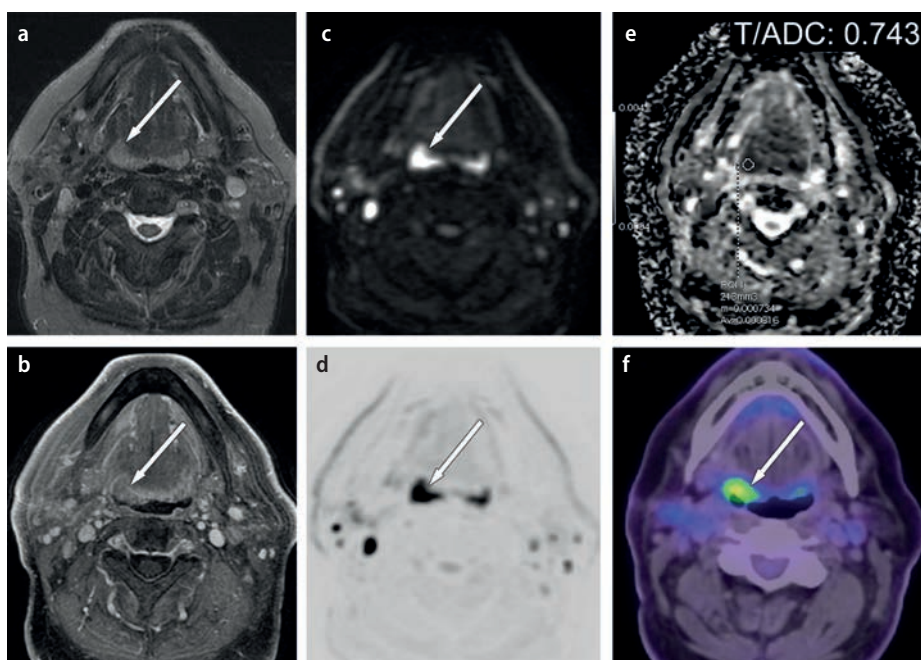
A DW-MRI talán a leghasznosabb módszer a terápia hatékonyságának megítélésére és a reziduális tumor, valamint a posztterápiás reziduum elkülönítésére (16, 17) (7. ábra).

A rutin MR-képzést a diffúziós technikával kiegészítve részben átveheti a PET/CT szerepét mind a primer-tumor-keresésben (8. ábra) és stádiummeghatározásban, mind a terápia követésében, figyelembe véve azt is, hogy az MR nem jár sugárterheléssel.

Fruehwald-Pallmar és mtsai szerint nem bizonyítható, hogy összefüggés lenne a glükózmétabolizmuson alapuló FDG-halmozás és a szövetek cellularitását jelző diffúzió-

7. ábra. 1. Tonsilla palatina carcinoma, mindkét oldalon. A jobb oldali tumor (hosszú nyíl) betejerd a nyelvgyökbe, a bal oldali tumor kisméretű (rövid nyíl). Axialis síkú rétegek, a) T2-w, b) CE-T1-FS, c) DW- (b-érték: 1000 s/mm^2), d) ADC-, e) mért ADC-értékek átlaga: $0,957 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, f) e-ADC-kép.

7/2. ábra. 2. Az 1. eset irradiáció utáni vizsgálata. Kérdés: reziduális tumor vagy posztirradiációs reziduum? A jobb oldali nagyobb tumor helyén körülírt szerkezeti eltérés látható, mely az anatómiai (a) T2-w, b) CE-T1-FS) információit nyújtó axialis rétegek alapján felvetette a reziduális tumor lehetőségét. A diffúziósúlyozott sorozat (c-e) (b-érték: 1000 s/mm^2) jelmenete reziduális tumorra nem volt jellemző és a mért ADC-érték magas volt, $1,96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$



8. ábra. Jobb oldali nyaki nyirokcsomó-metasztázis, klinikai vizsgálattal ismeretlen, képalkotókkal felfedezett primer tumor a nyelvgyök jobb oldalán (nyíl). a, b) axialis síkú CE-T1-FS, c, d) DW-rétegek (b-érték: 1000 s/mm^2), e) ADC-kép, ADC-érték: $0,743 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, f) FDG-PET/CT. A DW-MRI-rétegek és az ADC-értékelés alapján klinikailag ismeretlen primer tumor az FDG-PET/CT-hez hasonló pontossággal volt kimutatható

gátlás mértéke között fej-nyaki laphámcarcinománál. Nem találtak összefüggést az ADC-értékek és a SUV_{max} között különböző tumorstádiumokban és eltérő hisztológiai differenciáltságban sem (30).

Mindezek mellett a DW-MRI-nek vannak gátjai, mivel a nyelvészől adódó mozgási és a fémfogak műtermékei a képet torzítják (21). Csapdát jelent, hogy a benignus és a malignus adatok átfedésben lehetnek, hogy egy nem tumoros elváltozás tumorhoz hasonló diffúziógátlást mutathat. A diffúziós viszonyok adatainak összehasonlítása, a határértékek meghatározása problémás feladat, mivel standard viszonyok nehezen teremthetők, és a mérés során nyert adatok az adott gépre és a rendszer által alkalmazható mérés módra jellemzőek. A klinikai rutinban alkalmazható közös ADC-határérték malignus és benignus között még nincs (31). A pontos értékeléshez segítséget nyújt, ha a magas b ($>1000 \text{ s/mm}^2$) értékkel készült mérést összevetjük a kontrasztanyagot, valamint T2-súlyozott képekkel (20, 24).

DINAMIKUS KONTRASZTHALMOZÓ MRI (DCE-MRI)

A dinamikus kontraszthalmozáson alapuló MR-vizsgálat (DCE-MRI) perfúzió alapuló képalkotás, mely a tumor vaszkuláris denzitását és az erek integritását méri fel, mivel a tumoros, neoangiogenetikusan áteresztőképessége eltér a normális erekétől (32–36). A vizsgálat során az intravénán alkalmazott alacsony molekulásúlyú paramágneses

kontrasztanyag eloszlását követjük térben és időben. A kontrasztanyag daganaton belüli halmozódásának és kimosódásának üteme a daganat aktuális vaszkularizációjára jellemző biomarker, mely kvalitatív, szemikvantitatív és kvantitatív módon elemezhető. A kvalitatív elemzéskor a kontrasztanyag halmozódásának mértékét a T1-súlyozott rétegeken a jelintenzitás fokozódásával, homogenitásával, illetve inhomogenitásával jellemezzük. A nekrotikus daganatok hypoxiásak, a rossz perfúzió miatt a kontrasztanyagot nem halmozzák (4. ábra).

A kontrasztanyag-halmozás mértéke és időbeli lefutása több paraméter szerint értékelhető, és ez alapján az elváltozás karakterizálható. Az idő-intenzitás görbe analízisekor szemikvantitatív módon, T1-súlyozott gyors gradiensecho-méréseket alkalmazunk, melyek időfelbontása pusztán néhány másodperc. A mérések folyamatosan, több percig készülnek (4–4,5 percig), ez alatt 80–100 dinamikus fázis jön létre, egyenként 20–20 szelettel. A kérdéses, kiválasztott régióban (region of interest, ROI) leggyakrabban a kontraszthalmozás maximumát (relative maximum enhancement, RME), valamint azt az időt, ami alatt a halmozás maximuma létrejött (time to peak, TTP) és a kontrasztanyag kimosódásának mértékét (relative wash out, RWO, a görbe alatti területet jelenti) analizáljuk (34, 35, 37, 38).

A T1-súlyozott mérésekkel az extravaszkuláris, extracelluláris tér értékelése történik. A T2 mérés a szöveti perfúzióról és a térfolyanatról tájékoztat. A malignus daganatok rapid wash-in és wash-out jelenséget mutatnak kontrasztanyag alkalmazásakor (9. ábra). Irradiáció után a szöveti

változások alapján szignifikánsan hosszabb a TTP és alacsonyabb az RWO, mint az irradiáció utáni recidív tumorknál. Receiver operating characteristic (ROC) analízis szerint az RWO bizonyult a legpontosabb markernek (34).

A DCE-MRI-vel olyan adatokat nyerhetünk, melyek különböző tumorokra jellemzőek lehetnek, és standard kemoterápia vagy radioterápia esetén az adatok a terápia hatékonyságára is utalhatnak (21, 32).

A T1 relaxáció változásából kvantitatív kinetikai paraméterek is nyerhetők, melyet a kontrasztanyag-koncentráció időbeli változásából számíthatunk, matematikailag illesztett farmakodinamikai modellek segítségével. A legismertebb farmakodinamikai modell a Tofts–Ketty-féle modell (39).

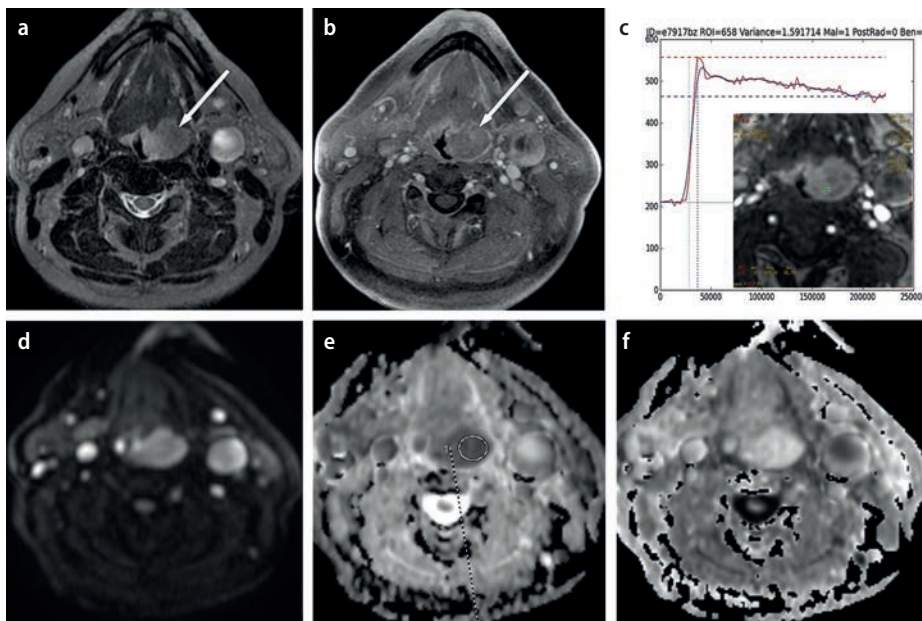
Furukawa és mtsai kutatása alapján jól körülírható a DCE-MRI potenciális előnye fej-nyaki daganatoknál. Az idő-intenzitás görbe analízise a magas temporális felbontású DCE-MRI-vizsgálatkor pontos információt nyújt a fej-nyaki lágyszöveti mikrocirkulációjáról, melynek alapján el lehet különíteni a benignust a malignus tumortól és a posztirradiációs elváltozást a reziduális, illetve recidív tumortól. A kvantitatív perfúziós MRI hasznos lehet a kemoterápiás kezelés hatékonyságának mérésére is, azáltal, hogy hatékony terápia esetén a tumor véráramlásának változása már a daganatméret csökkenése előtt kimutatható, és a terápia utáni recidíva is korán felfedezhető (40, 41). Úgy tűnik, hogy a DCE-MRI az irradiáció alatti és utáni perfúzióváltozásokról, a sugárkezelés szövödményeiről is értékes adatokat szolgáltat (36, 42, 43).

Nem zárható ki annak lehetősége sem, hogy további vizsgálatok alapján értékes adatok gyűjthetők, melyek a tumor karakterizálására, a tumor biológiájának meghatározására is pontos információval szolgálnak (34).

MR-SPEKTROSKÓPIÁS KÉPALKOTÁS (MRSI)

A mágneses rezonancia spektroszkópiás képalkotás (MRSI) a szövetek metabolizmusáról olyan biokémiai információt nyújt, mely a daganatokra jellemző metabolikus biomarkereket kvantitatívan méri és a szövetek molekuláris összetételét *in vivo*, nem invazív módon értékeli. A kis molekulású metabolitok meghatározásával a sejtfunkciós folyamatok végtermékét vizsgálja, mely az adott fehérje enzimátikus működését kvantitatívan jellemzi (21). Leggyakrabban a protonspektroszkópiát (¹H-MRS) használják, de a foszfor, fluor és a szén spektroszkópiás vizsgálata is a kutatások tárgyát képezi (44–47).

Az MRI és az MRSI között az a fő különbség, hogy az MRI térbeli felbontása a víz protonjelének eloszlásán alapszik és anatómiai információval szolgál, ezzel ellentétben az ¹H-MRS elnyomja a víz jelét azért, hogy kémiai információt nyerjen az alacsony koncentrációban lévő metabolitokról is. Az MRSI adatait rendszerint vonalas spektrumként analizáljuk. Daganatoknál a protonspektroszkópia a kolinszint kimutatásán alapszik, mivel annak emelkedése a sejtmembránpusztulás biomarkere (48). A kolin a sejtmembrán alapvető alkotórésze, szintje a sejtmembrán integritásának, megújulásának függvénye, így változik apoptózis, nekrozis során.



9. ábra. Tonsillo-lingualis carcinoma bal oldalon azonos oldali nyirokcsomóáttétellel. Axialis síkú rétegek, a) STIR, b) CE-T1-FS, c) a kontraszthalmozás dinamikáját feldolgozó halmazás-idő görbe, d) DW (b-érték: 1000 s/mm²), e) ADC-, f) e-ADC-képek. A tonsillacarcinoma halmazási görbéje – gyors wash-in és wash-out jele – malignus görbére jellemző. Az alsó sorban lévő diffúziós képek jelmonete és a mért ADC-érték (0,863×10⁻³ mm² s⁻¹) tumorra típusos

Kutatások folynak a sugárterápia hatékonyságának MRSI-vel történő korai meghatározására, az ionizáló sugárzás által okozott citotoxicitás kimutatására agresszív tumorkor esetén, például az anaplasztikus pajzsmirigyráknál. Az ionizáló sugárzás által okozott citotoxicitás magas térbeli és időbeli felbontást nyújtó MRSI-vel valós időben vizsgálható (49).

A protonspektroszkópia potenciális klinikai alkalmazhatósága a fej-nyaki daganatok terápia alatti monitorozása lehet. Számos kutatás bizonyítja, hogy a tumorszövet hypoxiája fontos szerepet játszik a szolid tumorkor sugárkezelésre adott válaszreakciójában, és lehetséges, hogy a kemoterápia hatékonyságát is befolyásolja. Az eredmények azt mutatják, hogy a tumor oxigenizációjának mérésével előre meghatározható lenne, hogyan reagál a daganat a sugárkezelésre. A tumor oxigenizációjának mérése nehéz feladatot jelent, számos metodikával kísérleteznek: lézer, doppler, flow metriaival, oxigénelektroda-mérésekkel stb. A foszforspektroszkópia (^{31}P -MRS) a hypoxia mérésének nem invazív alternatívája, a foszfor és a béta-ATP arányával *in vivo* méri a tumor oxigénstátuszát. A ^{31}P -MRS a terápiás hatás prediktálására is alkalmas lehet. Továbbá a daganat aciditása is mérhető, mely alapján a daganat oxigenizációja megbecsülhető. Protonspektroszkópiával a tejsav kimutatása a hypoxia jele. A tejsav az anaerob glikolízis végterméke, rossz vérrellátású, hypoxiás daganatokban koncentrációja megemelkedik, egészséges szövetekben nem mutatható ki (50).

Az MR-képalkotás új metodikai szinte kivétel nélkül az agyi vizsgálatokban kerülnek bevezetésre, mivel a koponya jól rögzíthető, mozgási műtermék nem akadályozza az értékelést. Napjainkban az MRSI az agydaganatok metabolikus elemzésére a rutindiagnosztika részévé vált. Az extracranialis daganatok diagnosztikájában az MRSI alkalmazását elősegíti a nagy térerejű MR-készülékek (3T) elterjedése, és e vizsgálatok klinikai validálása most folyik.

A fent leírt kutatási eredmények ellenére megállapítható, hogy bár az MRSI segít a normális és a daganatos szövet elkülönítésében, a malignus és a benignus régió differenciálásában korlátokkal rendelkezik. Napjainkban fej-nyaki daganatoknál az MRSI alkalmazása erősen limitált, de a magas térerejű berendezések elterjedése, a multivoxel MRSI használata javítja a technikai lehetőségeket és növelheti a módszer klinikai alkalmazhatóságát (48).

A PET/CT szerepe és helye a fej-nyaki daganatok onkológiai diagnosztikus és terápiás algoritmusában már jól körvonalazódik. Folynak a klinikai kutatások a PET/MR hasznosságáról, egyrészt a metabolikus (PET), másrészt a kiváló anatómiai és funkcionális információt (MRI) nyújtó legújabb hibridtechnikáról (51–54).

ÖSSZEFOGLALÁS

A képalkotás legdinamikusabban fejlődő területe a funkcionális képalkotás, mely a szövetekben zajló biológiai folyamatok *in vivo* kvalitatív elemzését, szemikvantitatív és kvantitatív mérését teszi lehetővé. Az MRI lágyszövet-felbontása a fej-nyaki régió minden területén a legjobb a képalkotó modalitások között, a daganat patoanatómiai feltérképezése és makromorfológiai analízise mellett funkcionális és molekuláris szintű információk is nyerhetők. Az MRI-vel ionizáló sugárzás nélkül, számos paraméter (multiparametrikus) és egyszerre többféle mérőmód (multimodális) alkalmazásával több biológiai folyamat mérhető, akár kontrasztanyag adása nélkül is.

A képalkotói diagnózis jelenleg még döntően a morfológiai kritériumokon alapszik, de a transzlációs kutatások eredményeivel egyre több molekuláris működés alapuló funkcionális adat kerül klinikai validálásra.

A 3T MR magas mágneses térereje, a folyamatos hardver- és szoftverfejlesztések egyre gyorsabb méréseket, jobb képminőséget, a vizsgálatok növekedő térbeli, kontraszt- és időbeli felbontását eredményezik, ezáltal még több adatot nyújtanak.

A funkcionális MR-képalkotó módszerek, a DW-MRI, DCE-MRI és az MRSI hasznos új információval szolgálnak. A szövetek vízdifúzió-különbségeit mérő DW-MRI eltérő sejtsűrűsége, a sejtek plazmamembrán-integritásán alapul. A DCE-MRI a szövetek érpermeabilitási különbségén alapul, a szövetek vaszkularizációjáról informál. Az MRSI molekuláris szintű biokémiai analízissel szolgál.

Az újabb és újabb képalkotó biomarkerek megismerésével, az új MR-technikák alkalmazásával a funkcionális, molekuláris jellemzők meghatározására törekszünk annak érdekében, hogy az egyénre szabott kezelés megválasztását elősegíthessük, valamint a terápia hatékonyságát megfelelően véleményezhessük.

Egy képalkotói biomarker specifikus lehet egy daganatra, illetve annak változása a kezelés hatékonyságára vagy hatástalanságára utalhat. Hasznos lehet a kemoterápia, radioterápia utáni heges reziduum és a daganatreziduum, illetve recidíva elkülönítésében. Az MRI egyre fontosabb szerepet játszik a sugárterápiás tervezésben is, a besugárzandó biológiai céltér fogat kijelölésében.

Az adatok pontossága nagyban függ a radiológus szakértelmétől és tapasztalatától. A pontos állásfoglaláshoz nagy felbontást nyújtó vizsgálati módszereken túl klinikai és technikai ismereteken alapuló megfelelő metodika alkalmazására és az onkológiai társszakmákkal multidiszciplináris együttműködésre van szükség.

IRODALOM

1. Grégoire V, Lefebvre J, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice: Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21:184–186, 2010
2. Gódný M. A multimodális képalkotói diagnosztika szerepe és felelőssége fej-nyaki daganatoknál. *Magyar Onkológia* 57:182–202, 2013
3. Chan ATC, Grégoire V, Lefebvre JL, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23(Suppl 7):vii83–vii85, 2012
4. Hermans R. *Head and Neck Cancer Imaging*. Second Ed. Springer, Berlin 2012
5. Gódný M. Prognostic factors in advanced pharyngeal and oral cavity cancer; significance of multimodality imaging in terms of 7th edition of TNM. *Cancer Imaging* 14:15, 2014
6. Hermanns R, De Keyzer F, Vandecaveye V, et al. *Imaging Techniques. Head and Neck Cancer Imaging*, Medical Radiology, Diagnostic Imaging. Springer, Berlin/Heidelberg 2012
7. Som PM, Curtin HD. *Head and Neck Imaging*. Elsevier Mostby, 2011
8. Schmidt GP, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body MRI for the staging and follow-up of patients with metastasis. *Eur J Radiol* 70:393–400, 2009
9. Eida S, Sumi M, Nakamura T. Multiparametric magnetic resonance imaging for the differentiation between benign and malignant salivary gland tumors. *J Magn Res Imaging* 31:673–679, 2010
10. Kauczor HU, Zechmann C, Stieltjes B, et al. Functional magnetic resonance imaging for defining the biological target volume. *Cancer Imaging* 6:51–55, 2006
11. King AD, Mo FK, Yu KH, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: diffusion-weighted MR imaging for prediction and monitoring of treatment response. *Eur Radiol* 20:2213–2220, 2010
12. Kim S, Loevner LA, Quon H, et al. Prediction of response to chemoradiation therapy in squamous cell carcinomas of the head and neck using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Am J Neuroradiol* 31:262–268, 2010
13. Vandecaveye V, Dirix P, Keyzer F, et al. Predictive value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Radiol* 20:1703–1715, 2010
14. Chawla S, Kim S, Wang S, et al. Diffusion-weighted imaging in head and neck cancers. *Future Oncol* 5:959–975, 2009
15. Chawla S, Kim S, Dougherty L, et al. Pretreatment diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of local treatment response in squamous cell carcinomas of the head and neck. *AJR* 200:35–43, 2013
16. Thoeny HC. Diffusion-weighted MRI in head and neck radiology: applications in oncology. *Cancer Imaging* 10:209–214, 2010
17. Thoeny HC, de Keyzer F, King AD. Diffusion-weighted MR imaging in head and neck. *Radiology* 263:19–32, 2012
18. Wang J, Takashima S, Takayama F, et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 220:621–630, 2001
19. Barbero HPM, Jiménez IR, Noguero TM, et al. Utility of MRI diffusion techniques in the evaluation of tumors of the head and neck. *Cancers (Basel)* 5:875–889, 2013
20. Vandecaveye V, De Keyzer F, Dirix P, et al. Applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in head and neck squamous cell carcinoma. *Neuroradiology* 52:773–784, 2010
21. Metcalfe P, Liney GP, Holloway L, et al. The potential for an enhanced role for MRI in radiation-therapy treatment planning. *Technol Cancer Res Treat* 5:429–446, 2013
22. Guimaraes MD, de Oliveira AD, Martins EB, et al. Re: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: A new approach in imaging-guided biopsies of cervical lesions suspicious for malignancy. *Korean J Radiol* 14:697–699, 2013
23. Srinivasan A, Dvorak R, Perni K, et al. Differentiation of benign and malignant pathology in the head and neck using 3T apparent diffusion coefficient values: Early experience. *Am J Neuroradiol* 29:40–44, 2008
24. Fong D, Bhatia KSS, Yeung D, et al. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging for nasopharyngeal carcinoma, head and neck lymphoma, and squamous cell carcinoma at the primary site. *Oral Oncol* 46:603–606, 2010
25. Vandecaveye V, De Keyzer F, Vander Poorten V, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: value of diffusion-weighted MR imaging for nodal staging. *Radiology* 251:134–146, 2009
26. Herneth AM, Mayerhoefer M, Scherthaner R, et al. Diffusion weighted imaging: Lymph nodes. *Eur J Radiol* 76:398–305, 2010
27. Park JK, Kim SE, Trieman GS, et al. High-resolution diffusion-weighted imaging of neck lymph nodes using 2D-single-shot interleaved multiple inner volume imaging diffusion-weighted echo-planar imaging at 3T. *Am J Neuroradiol* 32:1173–1177, 2011
28. Dirix P, Vandecaveye V, De Keyzer F, et al. Diffusion-weighted MRI for nodal staging of head and neck squamous cell carcinoma: impact on radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:761–766, 2010
29. Lee MC, Tsai HY, Chuang KS, et al. Prediction of nodal metastasis in head and neck cancer using a 3T MRI ADC map. *Am J Neuroradiol* 34:864–869, 2013
30. Fruehwald-Pallamar J, Czerny C, Mayerhoefer ME, et al. Functional imaging in head and neck squamous cell carcinoma: correlation of PET/CT and diffusion-weighted imaging at 3 Tesla. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:1009–1019, 2011
31. Yuan J, Yeung DKW, Mok GSP, et al. Non-Gaussian analysis of diffusion weighted imaging in head and neck at 3T: A pilot study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *PLOS One* 9:87024, 2014
32. Chikui T, Kitamoto E, Kawano S, et al. Pharmacokinetic analysis based on dynamic contrast-enhanced MRI for evaluating tumor response to preoperative therapy for oral cancer. *J Magn Reson Imaging* 36:589–597, 2012
33. Chikui T, Obara M, Simonetti AW, et al. The principal of dynamic contrast enhanced MRI, the method of pharmacokinetic analysis, and its application in the head and neck region. *Int J Dent* 2012:480659, 2012
34. Furukawa M, Parvathaneni U, Maravilla K, et al. Dynamic contrast-enhanced MR perfusion imaging of head and neck tumors at 3 Tesla. *Head Neck* 35:923–929, 2012
35. Lodder WL, Gilhuys KG, Lange CA, et al. Semi-automated primary tumor volume measurements by dynamic contrast-enhanced MRI in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 35:521–526, 2013
36. Lee FK, King AD, Ma BB, et al. Dynamic contrast enhancement magnetic resonance imaging (DCE-MRI) for differential diagnosis in head and neck cancers. *Eur J Radiol* 81:784–788, 2012
37. Chikui T, Kawano S, Kawazu T, et al. Prediction and monitoring of the response to chemoradiotherapy in oral squamous cell carcinomas using a pharmacokinetic analysis based on the dynamic contrast-enhanced MR imaging findings. *Eur Radiol* 21:1699–1708, 2011
38. Bisdas S, Seitz O, Middendorp M, et al. An exploratory pilot study into the association between microcirculatory parameters derived by MRI-based pharmacokinetic analysis and glucose utilization estimated by PET-CT imaging in head and neck cancer. *Eur Radiol* 20:2358–2366, 2010
39. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 10:223–232, 1999

40. Agrawal S, Awasthi R, Singh A, et al. An exploratory study into the role of dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI metrics as predictors of response in head and neck cancers. *Clin Radiol* 67:e1–e5, 2012
41. Donaldson SB, Betts G, Bonington SC, et al. Perfusion estimated with rapid dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging correlates inversely with vascular endothelial growth factor expression and pimonidazole staining in head-and-neck cancer: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:1176–1183, 2011
42. Mayr NA, Wang JZ, Zhang D, et al. Longitudinal changes in tumor perfusion pattern during the radiation therapy course and its clinical impact in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:502–508, 2010
43. Juan CJ, Chen CY, Jen YM, et al. Perfusion characteristics of late radiation injury of parotid glands: quantitative evaluation with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol* 19:94–102, 2009
44. Bisdas S, Baghi M, Huebner F, et al. In vivo proton MR spectroscopy of primary tumours, nodal and recurrent disease of the extracranial head and neck. *Eur Radiol* 17:251–257, 2007
45. King A, Yeung D, Ahuja A, et al. In vivo proton MR spectroscopy of primary and nodal nasopharyngeal carcinoma. *Am J Neuroradiol* 25:484–490, 2004
46. King A, Yeung D, Ahuja A, et al. Salivary gland tumors at in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 237:563–569, 2005
47. King A, Yeung D, Yu K, et al. Monitoring of treatment response after chemoradiotherapy for head and neck cancer using in vivo ¹H MR spectroscopy. *Eur Radiol* 20:165–172, 2010
48. Razek AA, Poptani H. MR spectroscopy of head and neck cancer. *Eur J Radiol* 82:982–989, 2013
49. Sandulache VC, Chen Y, Lee J, et al. Evaluation of hyperpolarized [¹⁻¹³C]-pyruvate by magnetic resonance to detect ionizing radiation effects in real time. *PLOS One* 9:e87031, 2014
50. Adalsteinsson E, Spielman DM, Pauly JM, et al. Feasibility study of lactate imaging of head and neck tumors. *NMR Biomed* 11:360–369, 1998
51. Zaidi H, Del Guerra A. An outlook on future design of hybrid PET/MRI systems. *Med Phys* 38:5667–5689, 2011
52. Loeffelbein DJ, Souvatzoglou M, Wankerl V, et al. PET-MRI fusion in head and neck oncology: current status and implications for hybrid PET/MRI. *J Oral Maxillofac Surg* 70:473–483, 2012
53. Eiber M, Souvatzoglou M, Pickhard A, et al. Simulation of a MR-PET protocol for staging of head-and-neck cancer including Dixon MR for attenuation correction. *Eur J Radiol* 81:2658–2665, 2012
54. Heusch P, Sproll C, Buchbender 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 Invest* 18:969–978, 2014