

Az MP-MRI szerepe a fej-nyaki daganatok nem műtéti terápiája hatékonyságának megítélésében, reziduális, recidív tumor kimutatásában

GÖDÉNY MÁRIA

Országos Onkológiai Intézet, Onkológiai Képkalkotó és Invazív Diagnosztikai Központ, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Gődény Mária, Országos Onkológiai Intézet, Onkológiai Képkalkotó és Invazív Diagnosztikai Központ, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9., e-mail: godeny.maria@oncol.hu, tel.: 20/492-4806

Közlésre érkezett:

2025. január 17.

Elfogadva:

2025. február 23.

A fej-nyaki daganatoknál a szervmegtartó terápiás lehetőségek elfogadásával, általános alkalmazásával megnőtt a képkalkotó diagnosztika szerepe. Az új terápiás módszerek (sugárterápia fejlődése, a célzott biológiai kezelés, immunterápia) a pontos anatómia mellett jobb tumormeghatározást és több prognosztikai információt igényelnek. A mágneses rezonancia képkalkotás (MRI) fej-nyaki daganatoknál alapvető vizsgálattá vált, nemcsak a tumorstádium kimutatására, hanem a terápiahatékonyság, terápia utáni státusz, a kezelés következtében létrejött szövődmények elemzésére, a reziduális és recidív tumor kimutatására is. A multiparametrikus, anatómiai és funkcionális információt nyújtó MRI (MP-MRI) valódi képkalkotói biomarker, a magas anatómiai felbontás mellett molekuláris és funkcionális, kvalitatív és kvantitatív adatokat szolgáltat. A diffúziósúlyozott mérésekkel (DW-MRI) és a perfúziós-dinamikus kontraszthalmazáson alapuló MRI-méréssel (P-DCE-MRI) javítja a céltérfogat meghatározását, biológiai targetkijelölést tesz lehetővé és a kezelés hatékonyságáról is tájékoztat. A DW-MRI sejtszintű adatokat szolgáltat, sejtdenzitásról, a plazmamembrán integritásáról tájékoztat, a szövetekben lévő vízmozgást jeleníti meg. A P-DCE-MRI hasznos hemodinamikai információt nyújt a szövetek erezettségéről, az erek permeabilitásáról. A jelenleg zajló kutatásokban a radiomika eredményei biztatóak, az MP-MRI az onkológiai képkalkotásban a mesterséges intelligencia segítségével új perspektívát nyújt, a technológiai fejlesztések jobb és jobb megvalósulását. *Magy Onkol* 69:105-116, 2025

Kulcsszavak: MP-MRI, funkcionális MRI, DW-MRI, dinamikus kontrasztos MRI, fej-nyaki rák

As non-surgical therapies gain acceptance in head and neck tumors, the importance of imaging has increased. New therapeutic methods (in radiation therapy, targeted biological therapy, immunotherapy) need better tumor characterization and prognostic information along with the accurate anatomy. Magnetic resonance imaging (MRI) has become the gold standard in head and neck cancer evaluation not only for staging but also for assessing tumor response, posttreatment status and complications, as well as for finding residual or recurrent tumor. Multiparametric anatomical and functional MRI (MP-MRI) is a true cancer imaging biomarker providing, in addition to high resolution tumor anatomy, more molecular and functional, qualitative and quantitative data using diffusion-weighted MRI (DW-MRI) and perfusion-dynamic contrast enhanced MRI (P-DCE-MRI), can improve the assessment of biological target volume and determine treatment response. DW-MRI provides information at the cellular level about the cell density and the integrity of the plasma membrane, based on water movement. P-DCE-MRI provides useful hemodynamic information about tissue vascularity and vascular permeability. Recent studies have shown promising results using radiomics features, MP-MRI has opened new perspectives in oncologic imaging with better realization of the latest technological advances with the help of artificial intelligence.

*Gődény M. MP-MRI in the evaluation of non-operative treatment response, for residual and recurrent tumor detection in head and neck cancer. *Magy Onkol* 69:105-116, 2025*

Keywords: MP-MRI, functional MRI, DW-MRI, dynamic contrast MRI, head and neck cancer

BEVEZETÉS

A fej-nyak rák előfordulása világszerte növekszik, főleg a HPV-asszociált szájüregi rákok szaporodnak (1, 2). Európában mind a férfiak, mind a nők körében Magyarországon a legmagasabb a fej-nyak rák morbiditása és mortalitása, férfiaknál a harmadik leggyakoribb daganatos halálok.

A fej-nyak területén előforduló rosszindulatú daganatok több mint 90%-a a szájüreg, száj és algarat, valamint a gége nyálkahártyájáról kiinduló laphámrák (3, 4). Eredetüket tekintve két csoportba sorolhatjuk őket, a nagyobbik csoport külső karcinogén – leggyakrabban dohányzás és alkohol – hatására alakul ki, kisebb részükben pedig a humán papillómavírus (HPV) fertőzésnek tulajdonítanak szerepet (4, 5).

Az elmúlt években a fej-nyaki laphámrák egyre alacsonyabb korosztályokat érintenek, korábban döntően 40 év felett fordultak elő. Mivel fiatalabb nem dohányzó, alkoholt nem fogyasztó emberekben is kialakulhat fej-nyak rák, felmerül a genetikai predispozíció, valamint az individuális érzékenységbeli különbségek lehetősége is.

A beteg sorsa elsődlegesen a daganat stádiumától, a választandó terápiától függ. A tumorok feltérképezését jelenleg a 8. TNM-rendszer alapján végezzük el, mely általában négy domináns tényező alapján történik, a tumor mérete, lokális kiterjedése, a nyirokcsomó- és a távoli metasztázis alapján (6).

Korainak, I. vagy II. klinikai stádiumúnak tartjuk a T1 vagy T2 stádiumú daganatot, amennyiben nincs nyirokcsomóáttéte, ilyenkor a kezelés műtét vagy sugárterápia (külső sugárforrásból vagy brahiterápia) (7). Előrehaladott, III-IV-es stádiumú a daganatos betegség, ha a primer tumor T3 vagy T4, vagy ha bármely stádiumú primer tumor mellett nyirokcsomó- és/vagy távoli áttét is kimutatható. Ha a daganat operábilis, standard kezelés a műtét, a daganat eltávolításával, rekonstrukcióval és posztoperatív sugárterápiával.

A fej-nyaki daganatos betegek követésekor gondolnunk kell arra, hogy a primer tumor megjelenését követően öt éven belül második, szinkron vagy metakron tumor gyakran alakul ki (8).

Annak érdekében, hogy a fej-nyaki daganatos betegek életkilátása javulhasson, az okok ismerete, a primer prevenció és a korai felfedezés mellett alapvetően fontos, hogy a diagnosztika ne csak a primer státust értékelje, hanem a kiválasztott terápia hatékonyságát is vizsgálja, terápia után pedig kövesse a beteget, hogy a recidív tumort, egy második primer daganatot minél korábban megtalálhassuk, hogy az aktuális stádium meghatározásával újabb, hatékony terápia indulhasson.

ÚJ TERÁPIÁS STRATÉGIA, KOMPLEX ONKOTERÁPIA

Az előrehaladott fej-nyaki daganatok kezelésében a nem sebészi kezelési formák alkalmazása, a szerv és a funkció megtartása azáltal válhatott fontos szemponttá, hogy a kemoterápia (KT) és a radioterápia (RT) fejlődése, kombinációjának sikeres alkalmazása révén nem romlottak a beteg túlélési esélyei a nagy radikális, csonkoló műtétek eredményeihez viszonyítva. A fej-nyaki tumoros betegek megközelítőleg

60%-a részesül sugárterápiában, ami lehet kizárólagos vagy radiokemoterápia (KRT, ciszplatinnal vagy cetuximabbal), illetve műtéttel kombinált. Amennyiben a patológiai lelet alapján magas rizikójú a beteg (nyirokcsomóáttét tokáttöréssel és/vagy a reszekció széle tumorhoz közeli, R1 reszekció), műtét után RT-t vagy KRT-t is alkalmaznak.

Az utóbbi húsz év prospektív és randomizált klinikai vizsgálatai megerősítették a komplex onkoterápia második komponensének, a sugárterápiának a központi szerepét a fej-nyak rákok kezelésében (9, 10). A korszerű diagnosztikus eszközök alkalmazásával, az RT fejlődésével, a 3D konformális és az intenzitásmodulált radioterápiával (IMRT), sztereotaxiás és sugársebészeti módszerekkel lehetőség nyílt arra, hogy a tumor céltérfogatára jobban fókuszálhassunk, a környező ép szöveteket pedig megkímélhessük (11, 12). A daganat lokális kiújulását a dózis emelésével lehet csökkenteni. A dóziszskaláció egyik biztonságos módszere az intersticiális brahiterápia (BT). Az Ir-192 intersticiális, lokálisan nagy dózisteljesítményű BT-t az Országos Onkológiai Intézetben az elsők között vezették be a nyelvgyökrák kezelésében (13, 14).

A nagy dózisú, definitív RT-t egyedül vagy KT-vel kombinálva egyre gyakrabban alkalmazzák, mint szerv- és funkciómegőrző kezelést a csonkító műtétek helyett. Az utóbbi években a szájüregi, garat- és gégetumorok, köztük különösen a nyelvgyökrák esetében hangsúlyozzák a szervmegőrzést, mert a nyelvgyöknek kritikus szerepe van a beszédben, nyelésben és a légút formálásában is (14).

A fej-nyaki daganatok ellátásában a sugárkezelés vagy a műtét előtt alkalmazott indukciós kemoterápia (taxán-platina-5-fluorouracil kombináció) szerepét is számos kutatócsoport értékelte (3, 7, 15–17).

A gyógyszeres kezelésre és a sugárterápiára azonban nem minden beteg reagál egyformán, vannak daganatok, melyekre a kezelés nem vagy csak kevésbé hatékony. Ezekben az esetekben második vonalbeli eljárást, salvage műtétet mérlegelnek, nagy radikális és rekonstrukciót alkalmazva (18). Az operabilitás kritériumai is megváltoztak, napjainkban korábban inoperábilisnak tartott tumort is eltávolítanak, a szövethiányt pótolják és a viszonyokat rekonstruálják. Ez a terápiás szemléletváltozás szükségessé teszi, hogy a tumorszéleket még pontosabban határozzuk meg, még pontosabb tumorvolumen számítsunk és a terápia tervezéséhez biológiai céltérfogatot is nyújtsunk (19, 20).

Helyi recidíva, regionális nyaki vagy távoli áttét jelentkezésekor a lehetőségektől függően sebészi kezelés, reirradiáció vagy palliatív kemoterápia (leggyakrabban cetuximab+ciszplatin vagy karboplatin+5-FU) mérlegelése történik.

A TERÁPIA HATÉKONYSÁGÁNAK ÉRTÉKELÉSE

Az új terápiás lehetőségek azzal az igénnyel léptek fel a képalkotók felé, hogy a tumor volumenét, terjedését, valamint a biológiai céltérfogatot pontosan határozzák meg. Megnövekedett annak jelentősége, hogy a klinikai és képalkotói stádium az aktuális patológiai stádiumnak feleljen meg (21,

22). A korszerű betegellátásnak elengedhetetlen feltétele az is, hogy a nem műtéti kezelés hatékonyságát, a kezelés hatására létrejött változásokat a képalkotó pontosan kövesse. A képalkotók vezérlik a klinikust a terápia kiválasztásában, majd a terápia hatékonyságának megítélésében, reziduális tumor kimutatásában, posztterápiás szövődmények értékelésében, a beteg követésében, a recidív tumor megtalálásában, ezzel az újabb terápia meghatározásában is [4].

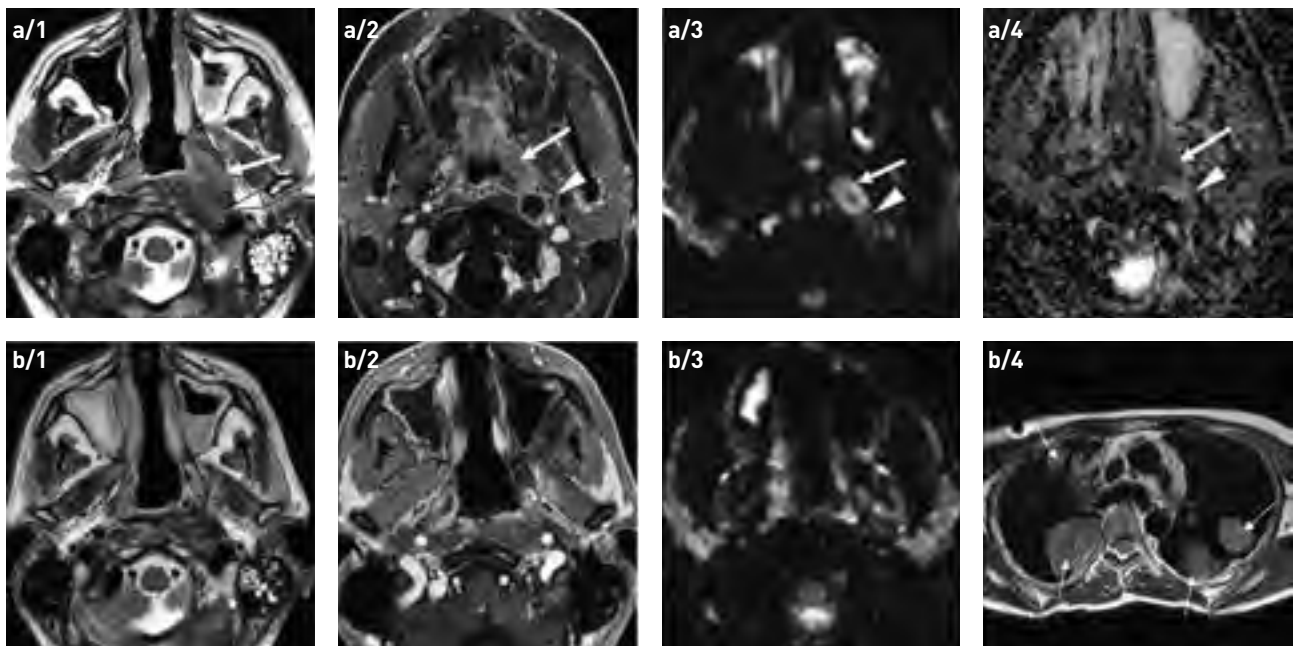
A daganatok méretváltozása jelenti napjainkban is a terápia hatékonyságának alapját, rutinszerűen a tumor átmérőinek változását mérjük. Fontos, hogy ismerjük a különböző daganatellenes gyógyszeres terápia hatásmechanismusát, és a hatékonyságuk felmérésére alkalmas értékelés módjait is helyesen használjuk.

A kemoterápiás szerek a tumorsejtek közvetlen elpusztításával fejtik ki hatásukat, a közvetlen citotoxikus hatásuk gyakran már néhány héten belül jelentős méretcsökkenést eredményezhet. A molekuláris célzott terápia a tumor proliferációját blokkolja, a daganat kollikválódását eredményezheti, ezért a tumor hatékony terápia esetén kezdetben növekedhet is. Az immunterápiás szerek hatása indirekt, a szervezet saját immunrendszerét mozgósítja a daganatsejtek ellen.

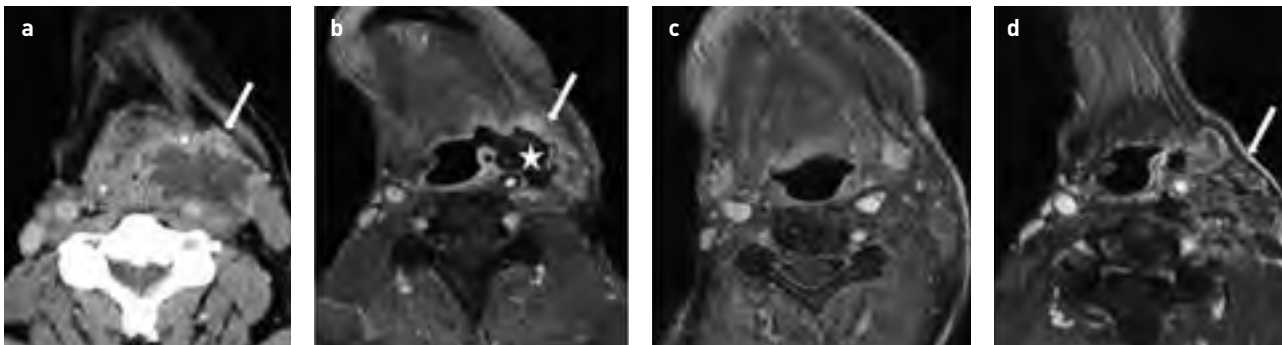
Ahhoz, hogy a diagnosztikus és terápiás protokollokban a daganat nem sebészi kezelés hatására kialakult változásait pontosan felmérhessük és „egy nyelven beszélhessünk”, a valós státuszt értékelő rendszert kell alkalmaznunk, standard feltételek mellett. A WHO először 1979-ben határozta

meg a terápiás válasz objektív megítélésére szolgáló két-dimenziós mérést. A WHO-kritériumok használata során felmerült kérdések alapján, a gyűjtött adatok széles körű elemzésével készült el 2000-ben a RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), mely a kétdimenziós mérés helyett az egydimenziós mérést (legnagyobb átmérőt) vezette be. A RECIST-kritériumok jelenleg használt, egyszerűsített revízióját (RECIST 1.1) 2009 januárjában publikálták, mely mintegy 6500, különböző klinikai kutatásban (trialben) részt vevő páciens 18 000 célleírója adatainak elemzése alapján készült [23–25].

A RECIST 1.1 egyszerűsített a korábban, 10-ről 5-re csökkentette az értékelendő célleírók maximumát és a szervenkéntieket 2-re. A szolid tumor méretváltozásának vizsgálatára változatlanul a legnagyobb átmérő meghatározását és több leíró esetén azok összegének változását írja elő. Szolid tumornál határértékként 1 cm legnagyobb átmérőt határozott meg határértékként, nyirokcsomónál viszont a legrövidebb átmérő szerint értékeli. Normál méretű nyirokcsomónak a 10 mm-nél kisebb átmérőt jelöli meg, de gyógyszerkutatásokban célleírónak a ≥ 15 mm-es lágyrészgócot tartja. A progressziót, regressziót, illetve a stabil állapotot többnyire a százalékos méretváltozással jellemzi. A nem mérhető tumoros elváltozások (pl. lymphangitis carcinomatosa, disszeminált peritoneális metasztázis, leptomeningeális metasztázis), non-target leírók, negatív prognosztikai tényezők a leletben leírásra kerülnek. A csontáttét, amennyiben mérhető lágy-



1. ÁBRA. 38 éves férfi, a) sorozat 1: T2-w, 2: CT1FS, 3: DW, 4: ADC rétege. Bal oldalon epifarinxkarinóma (nyíl), közvetlenül mögötte az első limfatikus szűrőben (retrofaringeális-laterális) kollikválódott nyirokcsomó-metasztázis (nyílhegy) látható. A bal tuba auditiva funkciója akadályozott, a sziklacsont üregrendszerében a T2-w rétegen magas jelintenzitású váladékretenció alakult ki. b) sorozat, 1: T2-w, 2: CT1FS, 3: DW, 4 mellkasi T2-w rétegek. Az RKT után 4 évvel készült kontrollvizsgálatkor lokálisan tumormentes posztirradiációs státusz ábrázolódik hegesedéssel, a multifokális tüdőáttét a daganat progressziójára utal (nyíl)



2. ÁBRA. Az 56 éves férfinél 2016-ban szupraglottikus gégetumor miatt teljes laringektómia, jobb oldali módosított radikális nyaki blokkdisszekció és radiokemoterápia történt. 2019. 03. hóban bal oldalon a garatcső mellett recidívát igazoltak. 2019. 05. 30-án nivolumabkezelés indult, mely hatékonynak bizonyult, a regresszió (csaknem teljes) 16 hónapig stabil állapotot eredményezett. a) 2019. 05. 03. – kezelés előtti kontrasztanyag CT-vizsgálat, axiális réteg: bal oldalon a garatcső mentén recidív tumor (nyíl). b) 2019. 07. 19. – 4. kezelés utáni kontroll MR-vizsgálatkor (axiális CT1FS réteg) a tumor centrálisan nekrotizált, garatlumennel közlekedő üreg képződött (csillag). c) 2019. 09. 30. – kontroll MR-vizsgálat (axiális CT1FS réteg): az üreg lágyrésszel betelődött, a tumorregresszió csaknem teljes. d) 2020. 10. 09. – kontroll MR-vizsgálat (axiális CT1FS réteg): progrediáló tumor képe (nyíl)

részváltozással jár, RECIST 1.1 szerint kijelölhető target-lézióknak, amennyiben a csonton belül van, non-targetként értékelendő. A tumor regressziója lehet teljes (CR: complete regression), vagy részleges (PR: partial regression). A stabil állapot (SD: stable disease) a PR és a PD értékei között van. Mind a WHO-, mind a RECIST-kritériumok használatakor is egy új lézió megjelenése progresszív betegséget jelent (PD: progressive disease) [1. ábra]. Az értékelőrendszereket kezdetben csak a gyógyszerkutatásban alkalmaztuk, jelenleg már a rutin elemzés része.

Az új irányelveket ismertető közlemény külön kitér a RECIST 1.1 rendszer nehézségeire, a terápiás válasz korszerű, volumetriás és funkcionális mérésének igényére [23, 25].

Az új terápiás lehetőségek a válaszadás korai értékelését várják el, a hatékonyság korai megítélésére a daganat méretének meghatározása már nem elégséges. A molekuláris képalkotás különböző módszerei (főleg nukleáris medicina és a funkcionális MRI-módszerek) az anatómiai jellegzetességeken túl olyan biológiai, biokémiai információt nyújtanak, mely korán megmutatja a terápia hatékonyságát, illetve hatástalanságát, így döntő hatással van a beteg kezelésére [26–29].

Az immunterápiás gyógyszerek a szervezet saját immunrendszerét mozgósítják, az immunfolyamatok módosítása révén fejtik ki daganatellenes hatásaikat, ennek megfelelően a terápiás válaszadásban is nagymértékben különböznek. Az immunonkológiai kezelésre vannak korábban reagálók, de a hatékonyság igazolása hosszabb folyamat is lehet, a tumorgátló hatás, a tumorumen csökkenése akár hónapokban is mérhető [2. ábra]. Az immunológiai válasz felmérésére alkalmas értékelő rendszerek – irRC (immune-related Response Criteria), irRECIST (immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), iRECIST (immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) –

a WHO- vagy a RECIST-kritériumok módosításai, speciálisan az immunonkológiai szerekre történő válaszok felmérésére alakították ki. Immunterápia alkalmazásakor a tumor kezdeti növekedést mutathat, és akár új lézió is megjelenhet (UPD: unconfirmed PD). A tumorméret növekedése lehet valódi progresszió vagy pszeudoprogesszió a tumort körbevevő limfocitabeszűródés miatt. A „pszeudoprogesszió” a betegek 10%-ánál fordul elő, fontos, hogy gondoljunk rá, nehogy egy hatékony terápiát idő előtt leállítsunk. Az immunkezeléskor hiperprogresszió is előfordulhat, az irodalmi adatok szerint 5–30%-ban [30].

Igen fontos, hogy a kezelés befejezése után státuszt rögzítő képalkotó vizsgálat készüljön, mely a beteg követekekor az összehasonlítás alapjául szolgál, és segíti a recidíva korai kimutatását [3. ábra].

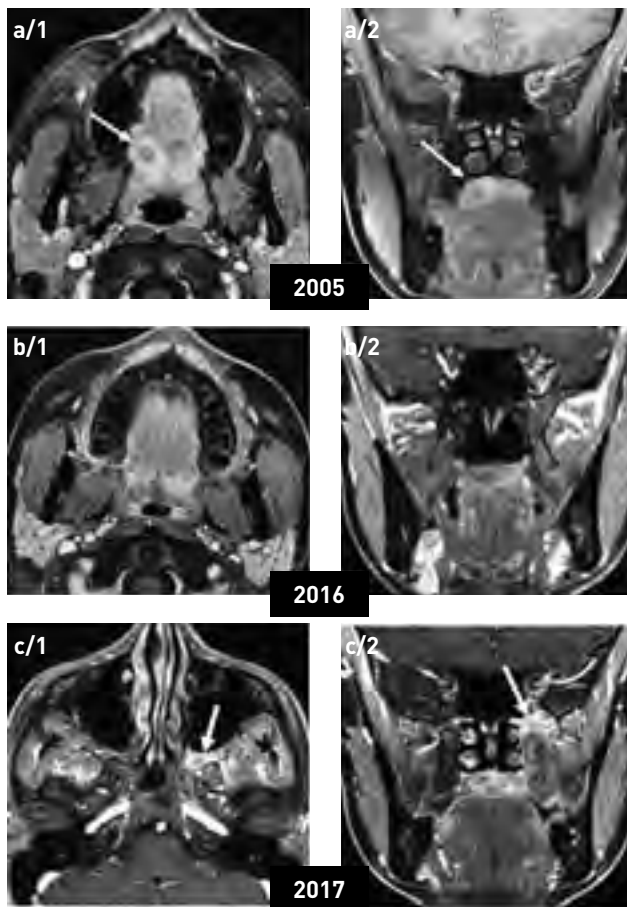
MULTIPARAMETRIKUS MRI (MP-MRI) DIAGNOSZTIKUS ELŐNYE

Az ESMO irányelve az arcüreg-daganatok, szájüregi, epi-, mezofarinx-, nyálmirigy-tumorkok megítélésére már 2010-ben elsődlegesen MRI-t javasol. A magasabb térerejű berendezések használatával (1.5T-3T) a jobb jel-zaj viszony miatt javult a képek felbontása, ezáltal a szöveti felbontóképességük is. Napjainkban a mesterséges intelligencia (AI) alkalmazásával jelentősen javítható az alacsony térerejű MR-berendezések képalkotása is.

A korai posztirradiációs státuszban az RT-t akut gyulladással követi, mely megnövekedett permeabilitással és intersticiális ödémával jár [31–35]. A T2-súlyozott méréseken látható magasabb jelintenzitás szövethközi ödémával magyarázható, ez néhány hét elteltével csökken, és hatékony KRT után, ha a tumor regrediált, helyén fibrotikus szövet fejlődik. A KRT utáni fokozott kontraszthalmozást nonspecifikus jel, gyulladással is okozhatja, kezdetben nehezen

különíthető el a tumoros neovaszkularizáció halmozásától. A nekrotikus daganatok hipoxiásak, a rossz perfúzió miatt a kontrasztanyagot nem halmozzák.

A képképzők között az MP-MRI nyújtja a legjobb lágyrész-felbontást a komplex értékeléshez, a posztterápiás viszonyok felméréséhez [34, 35] (4., 5. ábra). MP-MRI használatával az anatómiai és a funkcionális adatgyűjtést együttesen alkalmazzuk, ezzel pontosítjuk a tumorvolumen, a biológiai céltér fogat meghatározását, a mintavétel helyét [36]. Az



3. ÁBRA. A fiatal nőbetegnél 2005-ben a lágyszájpad jobb felében 2 cm-es adenoid cisztikus karcinómát igazoltak. Radioterápia (RT) hatására a tumor teljes klinikai regressziója (CR) volt kimutatható. A rendszeresen elvégzett klinikai és MRI kontrollok 11 éven át tumormentes státuszt mutattak. 2017-ben az ellenoldali fossa pterygopalatinában kontrasztanyagot halmozó kóros lágyrész jelent meg, mely perineurális tumorterjedésre utalt. CT és endoszkóp által navigált mintavétel szövettana az alapbetegség manifesztációját igazolta. A továbbiakban a recidív tumorra fókuszált RT, valamint szisztémás kezelés, később kiterjesztett salvage műtét történt. a/1) 2005 (axiális CT1FS), a/2) (koronális CT1FS) – kezelés előtti MRI, a lágyszájpad jobb felében körülírtan halmozó tumor (nyíl). b/1) 2016 (axiális CT1FS), b/2) (koronális CT1FS) – 11. éves, tumormentes követés, a tumor teljes regressziója stabil. c/1) 2017 (axiális CT1FS), c/2) (koronális CT1FS) – kontroll MRI, a bal oldali, azaz a primer tumorral ellenoldali fossa pterygopalatinában kontrasztanyagot halmozó kóros lágyrész, mely perineurális tumorterjedésre utal (nyíl)

MP-MRI a magas felbontású konvencionális mérések (T1-w, T2-w, STIR, CT1FS) mellett molekuláris, funkcionális információval szolgáló diffúziósúlyozott MRI (DW-MRI) és a dinamikus kontraszthalmozáson alapuló MRI (DCE-MRI) méréseket is alkalmaz [37].

DIFFÚZIÓSÚLYOZOTT MRI (DW-MRI) SZEREPE A DAGANATOK VÁLTOZÁSAINAK ÉRTÉKELÉSÉBEN

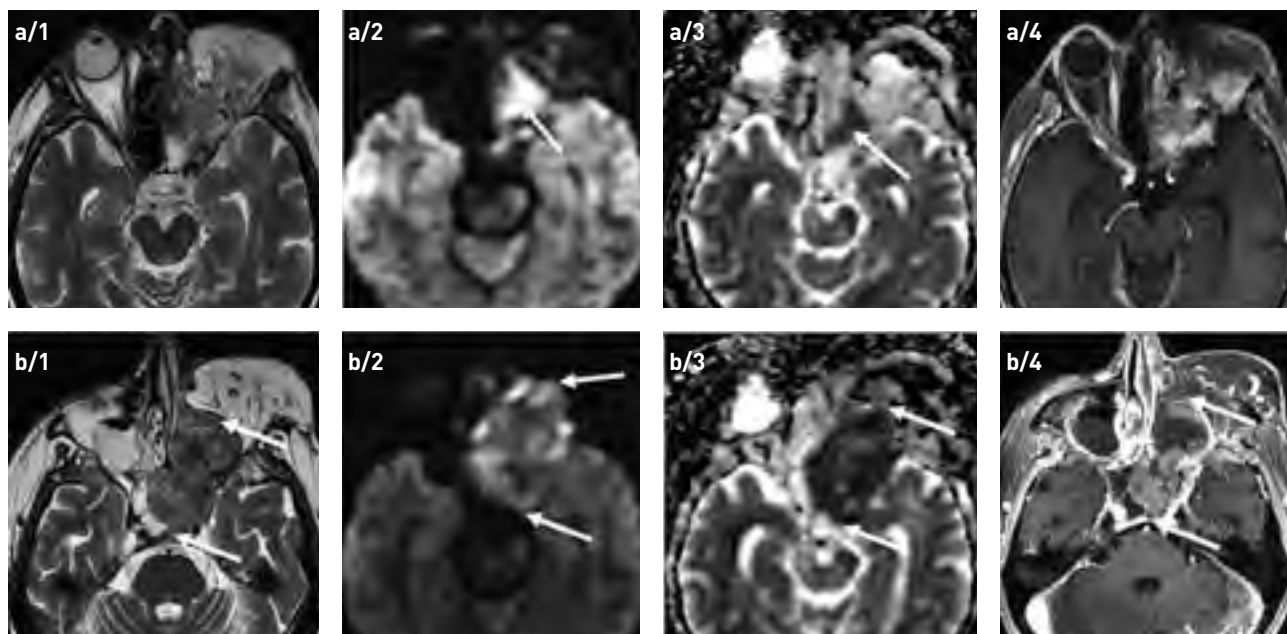
A szövetek diffúziós viszonyainak elemzésével fontos adatokat nyerhetünk a malignus és a benignus léziók elkülönítésére minden régióban [38, 39]. A diffúziós koefficiens (ADC) értéke benignus daganatnál magasabb, malignusnál alacsonyabb [39, 40]. Srinivasan és munkatársai 3T-MR berendezésen vizsgálták a DW-MRI alkalmazását és szignifikáns különbséget találtak a benignus és a malignus nyaki lágyszájpadváltozások ADC-értékeiben. Benignus tumoroknál átlagosan $1,51 \times 10^{-3}$ mm²/sec, malignus daganatoknál $1,07 \times 10^{-3}$ mm²/sec-ot mértek és a benignus-malignus elkülönítésére határértéknek $1,3 \times 10^{-3}$ mm²/sec-ot adták meg [41]. Az ADC-értékeket a mágneses térerőtől független tényezőnek tartották, nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget a fej-nyak daganatok ADC-értékeiben az 1,5T és 3T térerő között [42, 43].

A tumor lágyszájpadkomponense a magas „b” értékű DW képeken magas, az ADC-rétegeken alacsony jelintenzitású. A tumor nekrotikus régiója a magas b-értékű képeken sűrűségétől függően, többnyire alacsony jelintenzitást mutat és ADC-értéke magasabb [44].

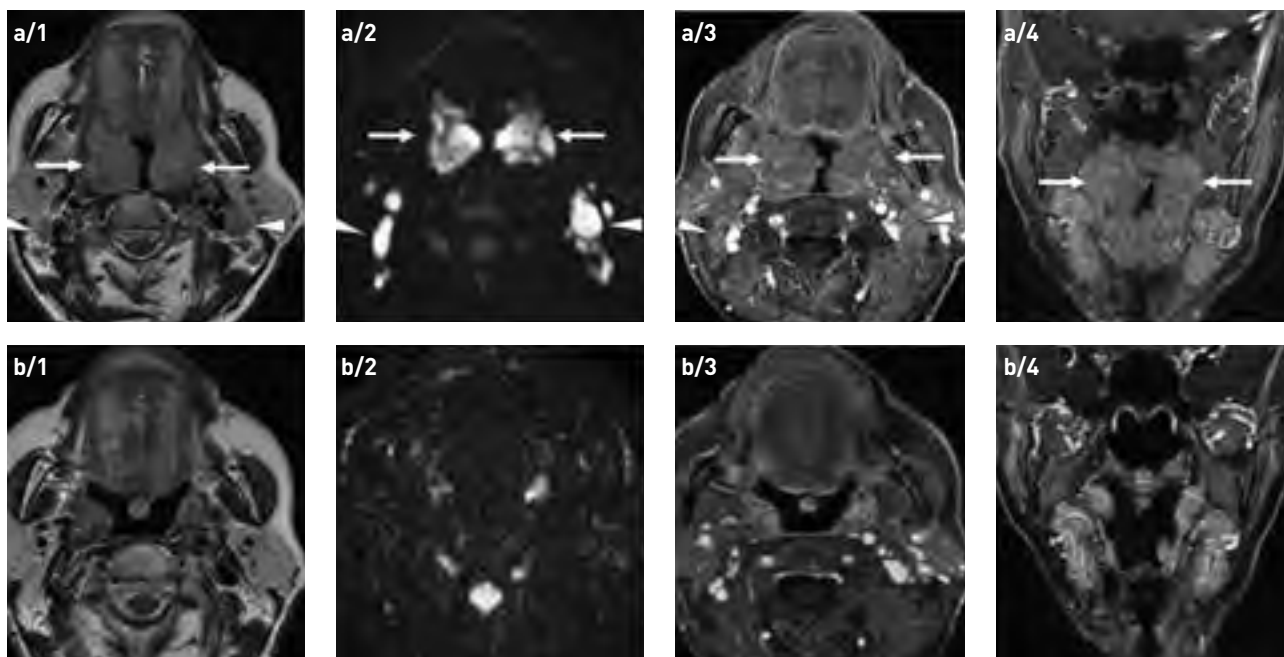
A diffúziógátlás mértéke alapján a tumorszövet „tumor-aktivitásáról” informálódhatunk [40, 45]. Hatásos KT, RT esetén, a kezelés korai fázisában sejtduzzadás alakul ki, mely a vízmolekulák mozgását korlátozza, így az ADC értéke kezdetben csökken, de a tumorsejtek pusztulásával az ADC értéke növekszik, mivel a diffúziógátlás csökken [29, 42, 43].

A DW-MRI talán a leghasznosabb módszer a terápia hatékonyságának megítélésére, és a reziduális tumor, valamint a posztterápiás reziduum elkülönítésére [44] (6. ábra). Vaid és munkatársai a recidív tumor és a posztterápiás reziduum elkülönítésekor $1,2 \times 10^{-3}$ mm²/s ADC-határértéket határoztak meg, felette posztterápiásnak, az érték alatt recidív tumornak tartották a szerkezeti eltérést. A kutatás magas statisztikai eredménye (Sv: 90%, Sp: 82,5%, PPv: 84,4%, NPv: 88,9%, Acc: 86,4%) arra utal, hogy a DW-MRI recidív tumor, újabb primer tumor megtalálásában a posztirradiációs környezetben is hatékony [46].

A kutatások biztató eredményei arra utalnak, hogy a funkcionális MR-képképző módszerek lehetőséget nyújtanak arra is, hogy előre meghatározzuk a kezelés várható hatékonyságát [28, 29, 42, 43, 47]. Brenet és munkatársai az MP-MRI prediktív szerepét vizsgálták KRT-vel kezelt fej-nyak rákos betegeknél. Két DW-MRI-t készítettek, az elsőt a KRT előtt 8 napon belül, a másodikat 3 hónappal a KRT után. Progressziómentes túlélést vizsgáltak, medián ADC-értéket számítottak. Alacsonyabb ADC-értéknél (<0,7) több volt a reziduális tumor, és a recidíva korábban jelentkezett. A progressziómentes



4. ÁBRA. A 42 éves nőbetegnél bal oldali melléküreg eredetű, differenciálatlan kissejtes laphámkarcinóma miatt 2014. 02. hóban parciális maxillectómia, a bal orbita dekompressziója, majd RT és KT történt. Orbitaexenterációt végeztek és az üreget lebennyel rekonstruálták. MP-MRI mérések, axiális síkú a) és b) sorozat 1: T2-w, 2: DW, 3: ADC, 4: CT1FS rétegek. a) Posztoperatív követéskor 2015. 09. hóban készült MP-MRI, az a) sorozat DW és ADC képei alapján már felvetődik a mélyben progrediáló recidív tumor [DW magas, ADC alacsony jelintenzitás]. b) sorozat 2016. 05. hóban készült, a tumor progressziója mindegyik mérésrel egyértelmű, ADC: $0,82 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$



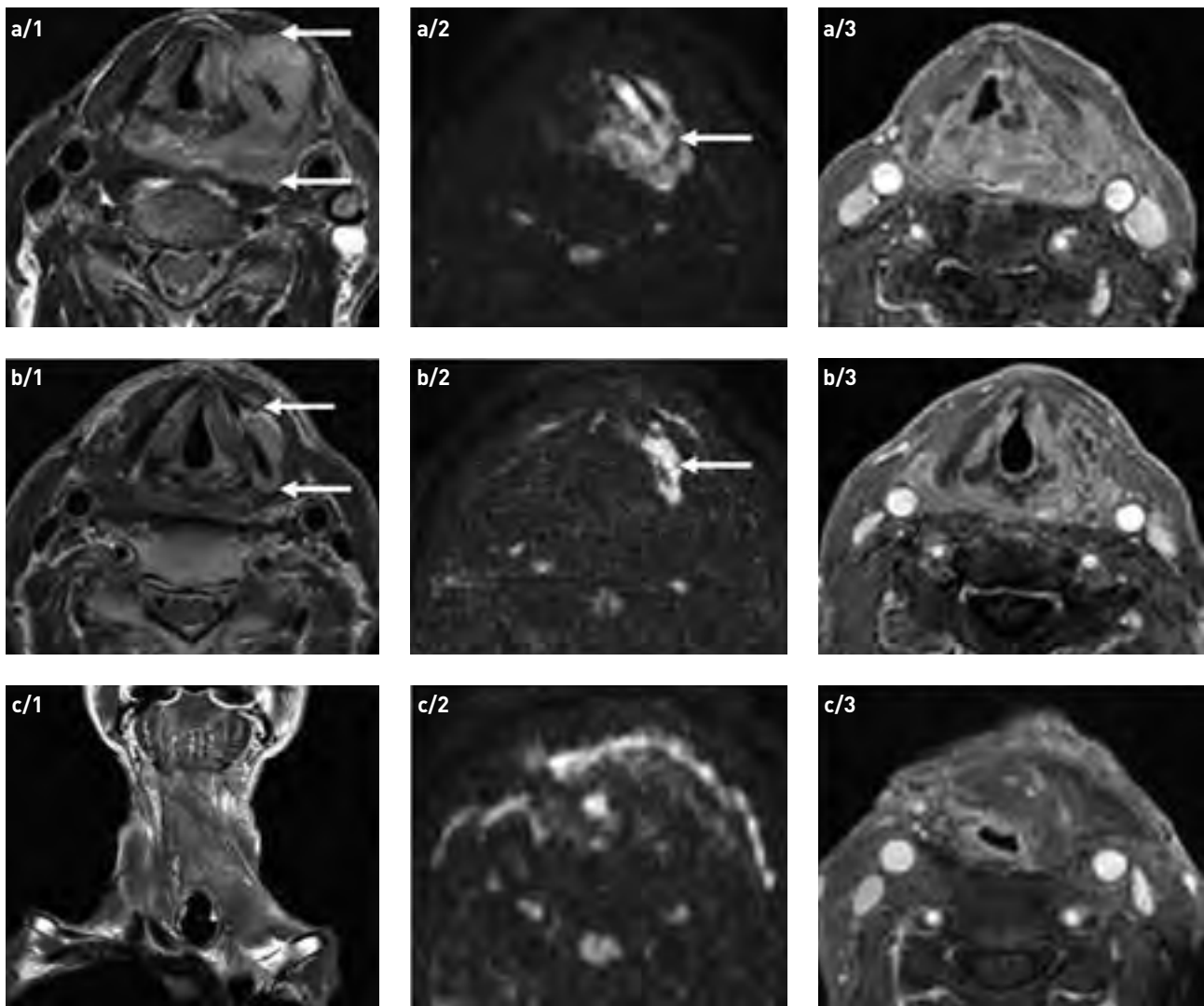
5. ÁBRA. A 72 éves nőbetegnél a nyak mindkét oldalán tapintható góccok jelentek meg. a) és b) sorozat MP-MRI rétegek, 1: axiális T2-w, 2: axiális DW, 3: axiális CT1FS, 4: koronális CT1FS. a) 2022. 09. 20-án készült, a Waldeyer-gyűrű megvastagodása, a számban felszaporodott, megnagyobbodott nyaki nyirokcsomók, az elváltozások intenzív diffúziógátlása [ADC: $0,78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$] elsődlegesen malignus limfómára utalt. Az NHL-t a hisztológia igazolta. A beteg szisztémás kezelésben részesült. b) 2023. 02. 28-án készült kontroll MRI az NHL csaknem teljes képi regressziójára utal

túlélés szignifikánsan magasabb volt azoknál, akiknél magasabb kezdeti ADC-értéket ($>0,7$) találtak. Az eredmények alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a DW-MRI értékes módszer a terápia hatékonyságának előjelzésére, és képes arra, hogy kiválassza a recidívára magasabb rizikójú betegeket, azokat, akiknél szorosabb kontroll szükséges, hogy a recidívát korán megtalálják [39].

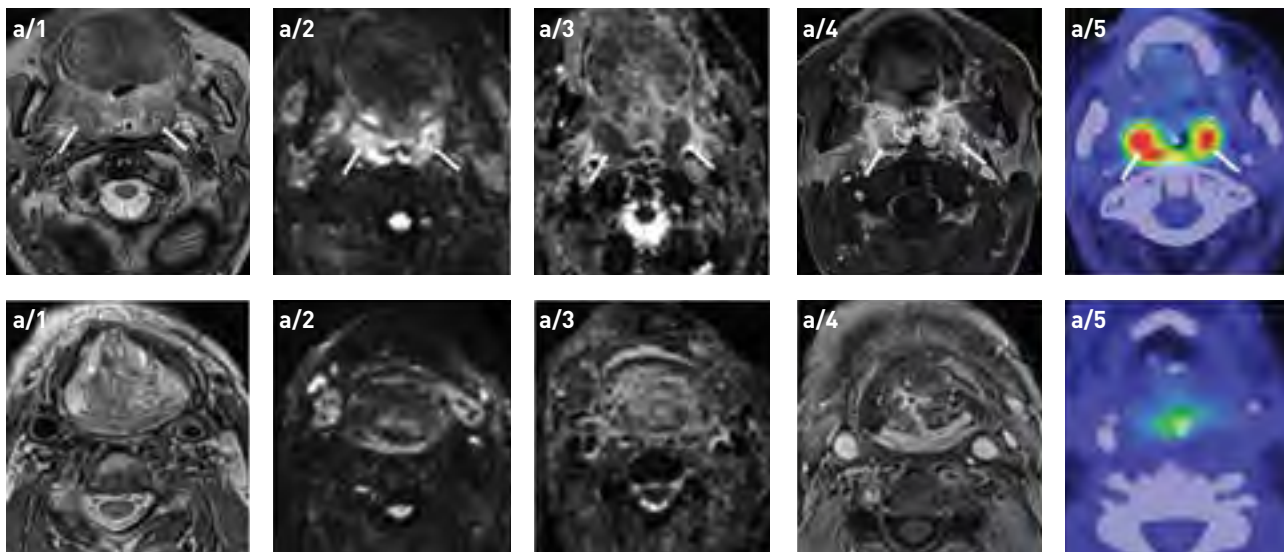
Számos kutatás alátámasztotta, hogy az ADC-értékek a prognózt illetően jó korrelációt mutatnak a daganat hisztológiájával [48–52]. Az ADC-érték változása korábban jelentkezik, mint a tumorméret változása [39].

Az FDG-PET/CT és a DW-MRI együttes alkalmazása a recidíva, újabb primer tumor kimutatását, meghatá-

rozását növeli [4, 53] (7. ábra). Mindezek mellett a DW-MRI-nek vannak gátjai, mivel a nyelésből adódó mozgási műtermékek és a fémfogak műtermékei a képet torzítják [40]. Csapdát jelent, hogy a benignus és a malignus adatok átfedésben lehetnek, hogy egy nem tumoros elváltozás tumorhoz hasonló diffúziógátlást mutathat. Különböző gépeken a diffúziós viszonyok adatainak összehasonlítása, a határértékek meghatározása problémás feladat, mivel standard viszonyok nehezen teremthetők, a méréskor nyert adatok az adott gépre és a rendszer által alkalmazható mérismódra jellemzőek. A klinikai rutinban alkalmazható ADC-határérték malignus és benignus elkülönítésre még nincs standardizálva [54]. A pontos értékeléshez segítséget



6. ÁBRA. 74 éves férfi, bal oldali, gégébe terjedő hipofarinx-laphámkarzinóma. a) axiális síkú, 1: T2-w, 2: DW, 3: CT1FS MP-MRI rétegek. 2022. 03. 13-án primer státusz, a hipofarinx bal felének kiterjedt tumoros elváltozása (nyíl) a pajzsporcon át beterved a gégébe. b) axiális síkú, 1: T2-w, 2: DW, 3: CT1FS rétegek. 2022. 09. 11-én KRT utáni státuszt rögzítő vizsgálat, jelentős mértékű, de csak parciális regresszió látható, a pajzsporc bal lemeze mentén reziduális tumor maradt (nyíl). c) 1: koronális T2-w, 2: axiális DW, 3: axiális CT1FS rétegeken posztterrápiás státusz látható. 2023. 01. 11-én teljes laringektómia, bal faringektómia történt, PM lebennyel (pectoralis maior myocutan lebeny) rekonstrukciót végeztek



7. ÁBRA. Az 54 éves férfinél 2011-ben jobb hangszalag karcinóma miatt frontolaterális gégereszekció után KRT történt. A rendszeres klinikai és kémpalkotói kontrollokon 12 éven át, stabil posztterápiás státusz találtak. Az utolsó tumormentes követéses MP-MRI 2023. 10. 24-én történt. a) sorozat 1: T2-w, 2: DW, 3: ADC, 4: CT1FS, 5: PET/CT rétegek. 2024. 11. 20-án készült MP-MRI, főleg a diffúziósúlyozott rétegek alapján, mindkét tonzilláris régióban felvetette a tumor lehetőségét, ADC: $0,82 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. 2024. 12. 09-én PET/CT történt, szintén felvetette a mezofarinkarcinóma gyanúját. b) sorozat 1: T2-w, 2: DW, 3: ADC, 4: CT1FS, 5: PET/CT rétegek. Az operált gége szintjében posztirradiációs MR-jelmenet és PET/CT halmozás látható. A szájrugarból vett minta szövettana p16-negatív laphámrákot igazolt

nyújt, ha a magas b ($>1000 \text{ s/mm}^2$) értékkel készült mérést összevetjük a kontrasztanyagos, valamint a natív T1- és T2-súlyozott képekkel [42, 43].

PERFÚZIÓS-DINAMIKUS KONTRASZTHALMOZÁSON ALAPULÓ MRI (P-DCE-MRI) SZEREPE

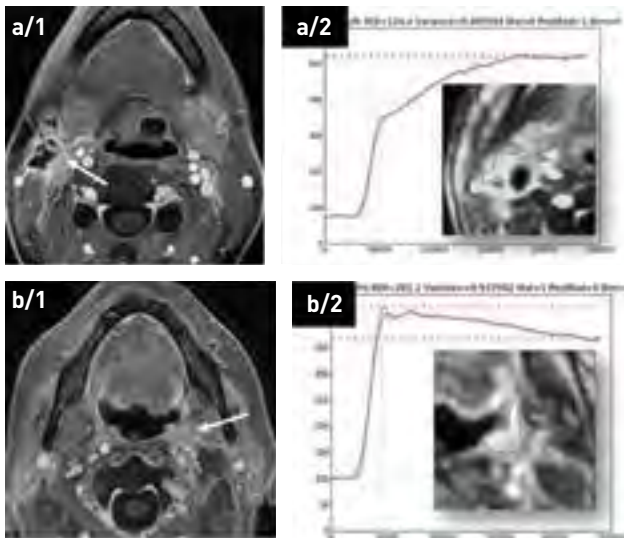
Az utóbbi években megjelent néhány közlemény ígéretes eredményekről számol be a perfúziós-dinamikus kontraszthalmozáson alapuló MR-vizsgálatról (P-DCE-MRI) a fej-nyak daganatok elkülönítésében [31, 55, 56].

A P-DCE-MRI a tumor vaszkuláris denzitását és az erek integritását méri fel, mivel a tumoros, neoangiogenetikus erek átteresztőképessége eltér a normális erekétől [31, 57–61]. Furukawa és mtsai. kutatása alapján jól körülírható a P-DCE-MRI potenciális előnye fej-nyaki daganatoknál [31]. Léránt és mtsai. kutatása alátámasztotta, hogy az idő-intenzitás görbe analízise a magas temporális felbontású P-DCE-MRI vizsgálatkor pontos információt nyújt a fej-nyaki lágyrészviszonyok mikrocirkulációjáról, melynek alapján el lehet különíteni a benignust a malignus tumortól és a posztirradiációs elváltozást a reziduális, illetve recidív tumortól [56]. A vizsgálat során az intravénásan alkalmazott alacsony molekulásúlyú paramágneses kontrasztanyag eloszlását követjük térben és időben. A kontrasztanyag-halmozás mértéke és időbeli lefutása több paraméter szerint értékelhető, és ez alapján az elváltozás karakterizálható (*β. ábra*). A kontrasztanyag daganaton belüli halmozódásának és kimosódásának üteme a daganat aktuális vaszkularizá-

ciójára jellemző biomarker, mely kvalitatív, szemikvantitatív és kvantitatív módon elemezhető. A kvalitatív elemzéskor az extravaszkuláris, extracelluláris tér értékelése történik, a kontrasztanyag-halmozódás mértékét a T1-súlyozott rétegeken a jelintenzitás fokozódásával, homogenitásával, illetve inhomogenitásával jellemezzük. Az idő-intenzitás görbe analízisekor szemikvantitatív módon, T1-súlyozott gyors gradiens-echo méréseket alkalmazunk, melyek időfelbontása néhány másodperc. A mérések folyamatosan több percig készülnek (4-5 percig), ez alatt 80–100 dinamikus fázis jön létre, egyenként átlagosan 20-20 szelettel. A 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. Furukawa és munkatársai szerint a TTP és az RWO voltak a legérzékenyebb markerek a normális poszt-KRT státusz és a KRT utáni tumorreziduom elkülönítésében [31].

A kutatások alapján azt feltételezték, hogy a tumoros érkepletek permeabilitási különbsége alakítja ki az új malignus daganatok és a KRT utáni reziduális tumorok görbéit [31–33].

A kvantitatív perfúziós MRI hasznos lehet a KT 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 [26, 60]. Úgy tűnik, hogy a P-DCE-MRI az irradiáció alatti és utáni perfúzióváltozásokról és a su-



8. ÁBRA. a/1: CT1FS réteg. Jobb oldalon a vegyes szerkezetű, részben cisztózus képlet felvetette a tumoros elváltozás lehetőségét. A lágyrészkomponens a kontrasztanyagot intenzíven halmozza. 2: P-DCE-MRI időhalmozási görbe benignus lefutású. A hisztológia gyulladt szövetet igazolt, az elváltozás gyulladt laterális nyaki cisztának bizonyult. b/1: CT1FS réteg, bal oldalon kontrasztanyagot intenzíven halmozó lágyrész, mellette cisztózus képlet, felvetette a recidív tumor lehetőségét kollikválódott metasztatikussal. 2: P-DCE-MRI idő-halmozási görbe malignus lefutású. A hisztológia megerősítette a recidív karcinómát

gárkezelés szövődéséről is értékes adatokat szolgáltat [55, 61, 62].

Baba és munkatársai közleményében a KRT utáni reziduális tumornál gyors wash-in és relatíve gyors wash-out mérhető [32, 33]. Azt találták, hogy a daganat korai, intenzív halmozást mutat, mely lehetővé teszi a malignus folyamat elkülönítését a normális poszt-KRT státuszról [63]. A benignus tumorok görbéje gyors wash-in és wash-out lefutást mutatott. Egy másik kutatásban az új malignus esetek görbéin a gyors wash-in után látott plató vagy enyhe wash-out alakult ki. A KRT utáni reziduális tumorok csaknem mindegyike az új malignus tumorra jellemző görbét adta szignifikáns különbség nélkül. A KRT utáni csoportban lassú wash-in volt megfigyelhető folyamatos emelkedéssel egészen a mérés végéig és wash-out nem, vagy alig volt látható. A gyulladással esetek nagyon hasonló görbelefutást mutattak a tumormentes, KRT utáni esetekhez [56].

MEGBESZÉLÉS

A fej-nyak régió bonyolult anatómiája, a kóros elváltozások régióként változó formái, azok komplex morfológiai és patológiai kapcsolatai miatt a radiodiagnosztika speciális területe, fontos, hogy megfelelő ismeretekkel rendelkezünk a képalkotó módszerek korszerű alkalmazásáról is.

A radiodiagnosztika utóbbi negyedszázadban ugrásszerűen megnőtt klinikai jelentősége egyrészt a rákbetegség

incidenciájának növekedésével, a sebészi, sugár- és gyógyszeres terápia fejlődésével, másrészt az agresszív kemoterápia és a daganatra célzott molekuláris kezelések, valamint az immunterápia alkalmazásával függ össze, mindezek a képalkotó módszerek kontrollja mellett történnek. Az utóbbi évtizedekben a daganatok ellátásában a műtét előtti kezelés (sugár-, kemoterápia) egyre nagyobb szerepet kapott.

Az előrehaladott fej-nyaki daganatok kezelésében korszakváltás zajlott, a szerv és a funkció megtartása fontos szemponttá vált. Ezt a szemléletváltást az tette lehetővé, hogy a nem sebészi kezelési formák, a KT és RT kombinációjának alkalmazásával nem romlottak a beteg túlélési esélyei a nagy radikális műtétekhez viszonyítva. Előrehaladott fej-nyaki daganatoknál az egy időben alkalmazott KRT standard kezeléssé vált.

A daganatsebészet, sugár- és gyógyszeres kezelés új lehetőségei, a komplex tumorterápia fejlődése egyre magasabb követelményt támaszt a radiológiai képalkotó módszerekkel szemben, és nemcsak a stádium pontos meghatározását igénylik, hogy a legmegfelelőbb terápiát választhassák, hanem a terápia hatékonyságának vizsgálatát, a reziduális, recidív tumor kimutatását és a posztterápiás szövődés feltárását is. Az új terápiás lehetőségek annak az igényével is fellépnek, hogy nemcsak a tumor méretét, a tumorszéleket, hanem a daganat „aktív” volumenét, a viabilis tumort, azaz a biológiai céltér fogatot is pontosan határozzuk meg.

A képalkotói technika rohamos fejlődésével egyre pontosabbá váltak a daganat kimutatásának módszerei és azok a lehetőségek, melyekkel meghatározhatjuk egy daganat kiterjedését, változását. A rákbetegség kezelésének kontrollálása, követése a radiológia egyik legdinamikusabban fejlődő területe lett. A képalkotók az onkológiai diagnosztikus és terápiás algoritmus minden fázisában jelentős szerepet vállalnak, fontos prognosztikai faktorokat határoznak meg.

Az új terápiás módszerek eredményeként, az ismertté vált újabb túlélési statisztikák alapján a TNM-beosztás szakaszos átértékelése szükséges. Az utolsó, 8. UICC és AJCC TNM-klasszifikáció a prognosztikai faktorok figyelembevételével számos módosítást hozott. A képalkotói stádium meghatározás jelenleg még döntően a morfológiai kritériumokon alapszik, de a translációs kutatások eredményeivel egyre több molekuláris működésen alapuló funkcionális adat kerül be a TNM-rendszerbe [6].

A nem sebészi kezelések hatására kialakult terápiás válasz megállapítása a RECIST 1.1 és immunkezeléskor az iRECIST szabálya szerint történik. Az értékelő rendszerek megfelelő alkalmazása a beteg kezelése szempontjából meghatározó. Az immunkezeléskor számolni kell átmeneti progresszió lehetőségével, akár új léziók is megjelenhetnek, amit hatékony kezelés esetén hetek, hónapok elteltével a tumorvolumen csökkenése követhet és a későbbiekben a daganat akár el is tűnhet [30].

Jelenleg még a tumor méretváltozását analizáljuk a keresztmetszeti CT- vagy MR-képeken, de a daganat méretének

meghatározása már nem elégséges az új terápiás lehetőségek által igényelt korai és késői válaszadás értékeléséhez. Az ESMO (European Society of Medical Oncology) guidelines/2010 a fej-nyak laphámkarzinóma vizsgálatára az MRI jelentőségét emeli ki, mind a stádiummeghatározásban, mind a terápia hatékonyságának megítélésében. A betegek követésére is MP-MRI a leginkább javasolt módszer mindegyik fej-nyak lokalizációban. Az MRI mellett a megfelelő technikával végzett CT szerepét önállóan vagy az MRI-t kiegészítve, valamint megfelelő indikáció mellett a PET/CT előnyeit is ismernünk kell (19, 21, 22, 34).

A nagy digitális rétegeképképző módszerek, a CT, az MRI, valamint a PET/CT a mélyben húzódozó elváltozásokat ábrázolják, és megfelelő mérőmódok alkalmazása mellett a molekuláris, metabolikus elváltozások is kép formájában jelennek meg.

Az MRI multiparametrikus lehetőségei miatt önmagában is „multimodális” diagnosztikus módszer, az MR-technika nyújtja az egyetlen olyan platformot, ahol ugyanazon a készüléken ionizáló sugárzás nélkül, egyszerre többféle mérőmód alkalmazásával a legtöbb biológiai, patológiai folyamat mérhető, akár kontrasztanyag adása nélkül is. A funkcionális MR-mérések a daganat szerkezetében kialakult változást mutatják meg, hasznos biológiai, biokémiai információt nyújtanak, döntő hatással vannak a beteg további kezelésére (64).

A DW-MRI a vizsgált szövet sejtsűrűségéről, a sejtmembránok integritásáról tájékoztat. A diffúziógátlás mértéke alapján a daganat „aktivitásáról” informálódhatunk. Hatásos kemo-, radioterápia esetében a tumorsejtek pusztulásával a diffúziógátlás csökken, az ADC értéke növekszik.

A P-DCE-MRI a lágyszövet erekességéről, az erek permeabilitásáról, a patológiás erektség terápia hatására bekövetkezett változásáról informál. A terápia sikerét jelzi a daganat erektségének csökkenése, megszűnése, a kolliváció, fibrózis kimutatása.

Mind a DW-MRI, mind a P-DCE-MRI kvalitatív és kvantitatív analízist is lehetővé tesz, fontos indikációjuk a kezelés hatékonyságának mérése. Az MP-MRI-vel hatékonyan lehet elkülöníteni a recidív daganatot a posztterápiás reziduumból, és ígéretes eredmények utalnak arra, hogy a terápia haté-

konyágát vagy hatástalanságát már a tumorméret változása előtt meg lehet határozni. Hatékony terápia esetén a tumor diffúziógátlásának, vérkeringésének csökkenése már a daganat méretcsökkenése előtt kimutatható (28, 39, 42, 43, 46, 47, 65, 66).

Az MR-technológia folyamatos hardver- és szoftverfejlesztésével, a mesterséges intelligencia elterjedésével a vizsgálatok növekedő térbeli, kontraszt- és időbeni felbontását érjük el, ezáltal még több adatot szolgáltató vizsgálatok készülnek. Az újabb és újabb képképző biomarkerek megismerésével, az új MR-technikák alkalmazásával a daganat még pontosabb meghatározása válik lehetővé (67). Az MP-MRI részben átveheti a PET/CT szerepét a terápia hatékonyságának követésében, recidíva kimutatásában, figyelembe véve azt is, hogy az MRI nem jár sugárterheléssel.

A funkcionális MR-képképzők közül a DW-MRI és a P-DCE-MRI már beépültek a klinikai gyakorlatba. A PET és az MR hardverfúziójával létrejött PET/MR még a kutatási fázisban van, az anyagcsere-folyamatok jelzésére alkalmas radiofarmakon az MR „szövetspecifikus felbontását” tovább javíthatja (68–77). A pontos diagnózis felállításához a nagy felbontást nyújtó vizsgálmódszereken túl elméleti, klinikai és technikai ismereteken alapuló megfelelő metodika alkalmazására és kiegyensúlyozott multidiszciplináris együttműködésre van szükség.

Az onko-radiodiagnosztika a daganatok multidiszciplináris ellátásának szerves részévé vált.

A radiológus feladata, hogy pontos patoanatómiai információt és részletes képi analízist nyújtson az onkológiai diagnosztikus és terápiás algoritmus minden fázisában, annak érdekében, hogy a klinikai onkológus, sugárterapeuta, onkológus sebész a legjobb terápiás módszert választhassa és pontosan informálhassa a beteget a beavatkozás várható eredményéről, a következményekről, a várható szövődményekről.

A fej-nyaki daganatos betegek nagy értékű vizsgálatait multidiszciplináris szervezettségben, diagnosztikus és terápiás onkológiai egységben kell végezni, hogy a betegek érdekeit képviselő szakmai szabályok és az egészségügy működését szolgáló szakmai és szervezési elvek együtt érvényesüljenek.

IRODALOM

1. Aupérin A: Epidemiology of head and neck cancers. *Curr Opin Oncol* 32:178-186, 2020
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 66:7-30, 2016
3. Remenár É, Lövey J, Koltai P, et al: First results of an uncontrolled, phase II trial of induction chemotherapy with cetuximab and docetaxel-cisplatin-5FU followed by cetuximab+radiotherapy in the responders in locally advanced resectable squamous cell cancer of the head and neck. *Eur J Cancer* 47:S553, 2011
4. Szentirmay Z, Pólus K, Tamás L, et al: Human papillomavirus in head and neck cancer: molecular biology and clinicopathological correlations. *Cancer Metastasis Rev* 24:19-34, 2005

5. Ermongkonchai T, Khor R, Wada M, et al: A review of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in head and neck cancer patients for treatment evaluation and prediction of radiation-induced xerostomia. *Radiat Oncol* 18:20, 2023
6. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C: *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th Ed. Wiley-Blackwell, Oxford 2017
7. Takácsi-Nagy Z, Hitre E, Remenár É, et al: Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemoradiotherapy alone in stage III-IV unresectable head and neck cancer: Results of a randomized phase II study. *Strahlenther Onkol* 191:635-641, 2015
8. Blanchard D, Barry B, De Raucourt D, et al: Guidelines update: Post-treatment follow-up of adult head and neck squamous cell carcinoma: Screening for metastasis and metachronous esophageal and bronchial locations. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 132:217-221, 2015

9. Kneijens JL, Hauptmann M, Pameijer FA, et al: Tumor volume as prognostic factor in chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Head Neck* 33:375-382, 2011
10. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al: Definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the base of tongue. *Am J Clin Oncol* 29:32-39, 2006
11. Nuyts S: Defining the target for radiotherapy of head and neck cancer. *Cancer Imaging* 7:S50-S55, 2007
12. Fodor J, Major T, Kásler M: Korszerű sugárterápia: teleterápia. *MOTESZ Magazin* 2:29-34, 2007
13. Polgár Cs, Ágoston P, Takácsi-Nagy Z, et al: Korszerű brachyterápia. *MOTESZ Magazin* 2:35-43, 2007
14. Takácsi-Nagy Z, Oberna F, Somogyi A, et al: Teleterápia versus teleterápia és „boost” brachyterápia a nyelvgyókrák sugárkezelésében: 5 éves eredmények. *Magy Onkol* 48:297-301, 2004
15. Ma J, Liu Y, Yang X, et al: Induction chemotherapy in patients with resectable head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 11:67, 2013
16. Ceruse P, Cosmidis A, Belot A, et al: A pyriform sinus cancer organ preservation strategy comprising induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil, followed by potentiated radiotherapy. *Anticancer Drugs* 25:970-975, 2014
17. Pointreau Y, Atean I, Fayette J, et al: Induction chemotherapy in head and neck cancer. *Anticancer Drugs* 22:613-620, 2011
18. Goodwin WJ Jr: Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* 110:1-18, 2000
19. Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, et al: Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21:184-186, 2010
20. Licitra L, Felip E: ESMO Guidelines Working Group Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 20 (Suppl. 4):121-122, 2009
21. Gődény M: A multimodális képalkotói diagnosztika szerepe és felelőssége fej-nyaki daganatoknál. *Magy Onkol* 57:182-202, 2013
22. Gődény M, Léránt G: Új lehetőségek, MRI-biomarkerek a fej-nyaki daganatok értékelésében. *Magy Onkol* 58:269-280, 2014
23. Van Persijn van Meerten EL, Gelderblom H, et al: RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol* 20:1456-1467, 2010
24. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2:228-247, 2009
25. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al: RECIST 1.1 – Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer* 62:132-137, 2016
26. 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
27. 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
28. 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. *AJNR Am J Neuroradiol* 31:262-268, 2010
29. 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
30. Borcoman E, Nandikolla A, Long G, et al: Patterns of response and progression to immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 38:169-178, 2018
31. 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, 2013
32. Baba Y, Furusawa M, Murakami R, et al: Role of dynamic MRI in the evaluation of head and neck cancers treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:783-787, 1997
33. Baba Y, Yamashita Y, Onomichi M: Dynamic MR imaging and radiotherapy. *Magn Reson Med* 1:32-37, 2002
34. Hermans R: Posttreatment imaging in head and neck cancer. *Eur J Radiol* 66:501-511, 2008
35. Saito N, Nadgir RN, Nakahira M, et al: Posttreatment CT and MR imaging in head and neck cancer: what the radiologist needs to know. *Radiographics* 32:1261-1282, 2012
36. Kauczor HU, Zechmann C, Stieltjes B, et al: Functional magnetic resonance imaging for defining the biological target volume. *Cancer Imaging* 6:51-55, 2006
37. Garbajs M, Strojjan P, Surlan-Popovic K: Prognostic role of diffusion weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in loco-regionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. *Radiol Oncol* 53:39-48, 2019
38. Barbaro B, Vitale R, Valentini V, et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in monitoring rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:594-599, 2012
39. Brenet E, Barbe C, Hoeffel C, et al: Predictive value of early post-treatment diffusion-weighted MRI for recurrence or tumor progression of head and neck squamous cell carcinoma treated with chemo-radiotherapy. *Cancers (Basel)* 12:1234, 2020
40. 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
41. 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. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:40-44, 2008
42. 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
43. Vandecaveye V, Dirix P, de 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
44. Thoery HC: Diffusion-weighted MRI in head and neck radiology: applications in oncology. *Cancer Imaging* 10:209-214, 2010
45. Erdem G, Erdem T, Muammer H, et al: Diffusion-weighted images differentiate benign from malignant thyroid nodules. *J Magn Reson Imaging* 31:94-100, 2010
46. Vaid S, Chandorkar A, Atre A, et al: Differentiating recurrent tumours from post-treatment changes in head and neck cancers: does diffusion-weighted MRI solve the eternal dilemma? *Clin Radiol* 72:74-83, 2017
47. 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 Am J Roentgenol* 200:35-43, 2013
48. Driessen JP, Caldas-Magalhaes J, Janssen LM, et al: Diffusion-weighted MR imaging in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: association between apparent diffusion coefficient and histologic findings. *Radiology* 272:456-463, 2014
49. Surov A, Meyer HJ, Wienke A: Associations between apparent diffusion coefficient (ADC) and Ki 67 in different tumors: A meta-analysis. Part 2: ADCmin. *Oncotarget* 9: 8675-8680, 2018
50. Surov A, Meyer HJ, Wienke A: Can apparent diffusion coefficient (ADC) distinguish breast cancer from benign breast findings? A meta-analysis based on 13 847 lesions. *BMC Cancer* 19:955, 2019
51. Meyer HJ, Leifels L, Hamerla G, et al: ADC-histogram analysis in head and neck squamous cell carcinoma. Associations with different histopathological features including expression of EGFR, VEGF, HIF-1 α , Her 2 and p53. A preliminary study. *Magn Reson Imaging* 54:214-217, 2018
52. de Perrot T, Lenoir V, Domingo Ayllon M, et al: Apparent diffusion coefficient histograms of human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative head and neck squamous cell carcinoma: assessment of tumor heterogeneity and comparison with histopathology. *AJNR Am J Neuroradiol* 38:2153-2160, 2017
53. Preda L, Conte G, Bonello L, et al: Combining standardized uptake value of FDG-PET and apparent diffusion coefficient of DW-MRI improves risk stratification in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Radiol* 26:4432-4441, 2016
54. 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* 23:1-9, 2014
55. 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
56. Lerant G, Sarkozy P, Takacsi-Nagy Z, et al: Dynamic contrast-enhanced MRI parameters as biomarkers in assessing head and neck lesions after chemoradiotherapy using a wide-bore 3 Tesla scanner. *Pathol Oncol Res* 21:1091-1099, 2015

57. 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
58. 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
59. 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
60. 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
61. 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
62. 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
63. Semiz Oysu A, Ayanoglu E, Kodalli N, et al: Dynamic contrast-enhanced MRI in the differentiation of posttreatment fibrosis from recurrent carcinoma of the head and neck. *Clin Imaging* 29:307-312, 2005
64. Desouky SS, AboSeif SS, Shama SS, et al: Role of dynamic contrast enhanced and diffusion weighted MRI in the differentiation between post treatment changes and recurrent laryngeal cancers. *Egypt J Radiol Nucl Med* 46:379-389, 2015
65. Marcu LG, Reid P, Bezak E: The promise of novel biomarkers for head and neck cancer from an imaging perspective. *Int J Mol Sci* 19:2511, 2018
66. King AD, Thoeny HC: Functional MRI for the prediction of treatment response in head and neck squamous cell carcinoma: potential and limitations. *Cancer Imaging* 16:23, 2016
67. Ai QYH, King AD, Tsang YM, et al: Predictive markers for head and neck cancer treatment response: T1rho imaging in nasopharyngeal carcinoma. *Eur Radiol* 35:1265-1275, 2025
68. Loeffelbein DJ, Souvatzoglu M, Wankel 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
69. Varoquaux A, Rager O, Poncet A, et al: Detection and quantification of local uptake in head and neck tumours: 18F-FDG PET/MR versus PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:462-475, 2014
70. Becker M, Varoquaux AD, Combesure C, et al: Local recurrence of squamous cell carcinoma of the head and neck after radio(chemo)therapy: diagnostic performance of FDG-PET/MRI with diffusion-weighted sequences. *Eur Radiol* 28:651-663, 2018
71. Trada Y, Keall P, Jameson M, et al: Changes in serial multiparametric MRI and FDG-PET/CT functional imaging during radiation therapy can predict treatment response in patients with head and neck cancer. *Eur Radiol* 33:8788-8799, 2023
72. Jethanandani A, Lin TA, Volpe S, et al: Exploring applications of radiomics in magnetic resonance imaging of head and neck cancer: A systematic review. *Front Oncol* 8:131, 2018
73. Surov A, Meyer HJ, Winter K, et al: Histogram analysis parameters of apparent diffusion coefficient reflect tumor cellularity and proliferation activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 9:23599-23607, 2018
74. van Houdt P J, Yang Y, van der Heide UA: Quantitative magnetic resonance imaging for biological image-guided adaptive radiotherapy. *Front Oncol* 10:615643, 2021
75. Zhang Z J, Yang J, Ho A, et al: A predictive model for distinguishing radiation necrosis from tumour progression after gamma knife radiosurgery based on radiomic features from MR images. *Eur Radiol* 28:2255-2263, 2018
76. Fruehwald-Pallamar J, Hesselink JR, Mafee MF, et al: Texture-based analysis of 100 MR examinations of head and neck tumors—Is it possible to discriminate between benign and malignant masses in a multicenter trial? *Rofo* 188:195-202, 2016
77. Korte JC, Cardenas C, Hardcastle N, et al: Radiomics feature stability of open-source software evaluated on apparent diffusion coefficient maps in head and neck cancer. *Sci Rep* 11:17633, 2021