

CT/MRI 配准在头颈部肿瘤放疗中的应用

曹文娟 综述,黎 功,穆晓峰 审校

关键词:头颈部肿瘤;放射治疗;MRI;图像配准;靶区勾画
中图分类号:R739.91;R730.55 文献标识码:A

0 引言

放射治疗是头颈部肿瘤的重要治疗手段。而上世纪 90 年代调强放疗(IMRT)的出现彻底革新了放射治疗。与常规放疗不同,IMRT 具有高度适形的剂量分布及陡直的剂量梯度,靶区剂量及治疗精度得到了明显提高;但这也隐藏着一定的风险,如果肿瘤组织和高危区没有被包含在靶区内,有可能造成靶区漏照^[1-2]。

肿瘤靶区勾画不准确已被认为是实行放射治疗的主要误差来源^[3-4]。靶区勾画的变异性可对肿瘤和危及器官受照射剂量产生很大影响,从而导致最终放疗质量不同^[5];肿瘤及正常结构勾画的一致性对优化放疗十分重要^[6]。随着影像学及图像配准、融合技术的进展,越来越多的人对改进肿瘤的靶区定义、选择及勾画产生兴趣。不同的成像模式分别有着各自的优缺点,通过图像配准可以互补信息,从而更准确的辨认肿瘤与周围正常组织,勾画肿瘤靶区和危及器官。

1 图像配准

1.1 配准/融合的定义

图像融合是用计算机图像处理技术,将不同模态成像统一在同一个空间坐标系上,以一种新的图象方式显示源图像所包含信息,以提高图像的可靠性、稳定性和容错能力^[7]。它由两部分组成:调整不同模态图像的空间坐标使其相互对应(图像配准)和将对应后的体素合并使其在同一图像上同时显示(图像融合)。不过,系统制造商常使用“融合”一词来描述以配准为目的的软件。

目前有两种临床可用的成像模式——MRI 和

¹⁸FDG-PET——可作为图像融合的主要选择,单独或者联合应用于与 CT 配准。本文仅综述 CT/MRI 配准在肿瘤放疗计划中的应用。

MRI 拥有优秀的软组织分辨率,且不像 CT 那样会受到骨性(如牙齿)伪影的影响。随着 MRI 的发展,包括更快速的成像序列和新序列(如 DCE、DW、BOLD 等)的应用^[8-9],进一步提供了生物学信息^[8,10]。这些成像序列在放疗计划中都有其各自的额外价值^[11]。虽然 MRI 存在周边图像几何失真的不足,但对于轴位断层面积有限的头颈部,在等中心 9 cm 半径范围内的几何失真误差小于 1 mm^[12]。MRI 最重要的局限性是不能提供计算照射剂量所需要的电子密度参数,故不能直接应用 MRI 制定放疗计划。因此,实现放疗中直接综合 MRI 图像信息勾画靶区依赖于 MRI 和 CT 图像的精确配准。CT/MRI 配准以可提供电子密度参数及基本不发生几何失真的 CT 信息作为剂量计算和定位的依据,在 MRI 图像上勾画靶区,从而互为补充。

1.2 配准方法和配准误差

配准的过程包括手动和(或)自动方法。手动方法依靠匹配解剖学标志;常见的自动方法则利用体素的密度分布。要配准的区域应至少包含感兴趣区。目前商用软件使用的配准方法有三种^[13]:标记点法(link and mark)、相关法(interactive)和归一化互信息法(normalized mutual information)。临床上可根据具体情况单独或联合使用以上三种方法^[14]。

CT/MRI 配准不可能完全一致,总是存在一定的误差。控制配准误差才能确保配准精度,降低对靶区勾画准确性的影响。

配准误差中,体位误差是影响图像配准可行性和难度的关键。体位一致性程度会影响图像融合精度,体位差异越大融合误差也越大^[15],在体位一致的前提下融合精度高,勾画的 GTV 更可靠。文献报道^[13-14]认为体位一致时 CT/MRI 配准能够达到满意的融合效果,Wang 等^[13]对鼻咽癌 3 种 CT/MRI 图像融合方法效果比较的研究中评估了不同

收稿日期:2012-12-03;修回日期:2013-01-21
作者单位:100039 北京,安徽医科大学临床教学医院武警总医院肿瘤二科
通信作者:黎功, E-mail: dr_gongli@163.com;穆晓峰, E-mail: mu_xiaofeng@sohu.com
作者简介:曹文娟(1987-),女,硕士在读,主要从事头颈部肿瘤放疗的研究

融合方法的融合误差, x 轴方向的平均融合精度在 1 mm 以内, y 轴方向的平均融合精度 <1.2 mm。鉴于放疗在许多方面允许的误差范围都为 ± 2 mm, 我们认为体位一致的前提下可实现精确配准, 满足临床需要。

2 MRI 在放疗计划设计中的应用

放疗计划系统工作站中可导入多种配准图像, 因此能同时利用 CT 模拟定位和多个序列的 MRI 信息, 以促进靶区勾画。在放疗中直接综合 MRI 信息勾画靶区的前提是 MRI 与 CT 的精确配准, 可靠的融合方法及配准精度为利用一系列不同序列和不同模式的影像信息从而优化靶区勾画做好了铺垫。但在临床应用前, 各个科室仍然需要验证他们研发的融合标准。

当应用 IMRT 时, 为避免漏照导致复发, 精确勾画 GTV 边界显得十分重要。淋巴结在 CT 及 MRI 上一般轮廓显示清楚, 因此靶区勾画研究主要关注肿瘤原发灶, 尤其是对于在 CT 上难以区分肿瘤和正常组织边界的肿瘤原发灶。

2.1 CT 和 MRI 两种图像上靶区的不同

很多研究试图弄清楚综合 MRI 信息勾画靶区的意义。头颈部组织结构复杂, CT 与 MRI 对其分辨率存在差异, MRI 较 CT 更能清楚显示肿瘤范围^[16-18], 从而减少靶区勾画的不确定性; 但是在不同图像上勾画出的肿瘤靶体积大小并没有规律, 一些报道在 MRI 上勾画的肿瘤靶体积较 CT 上小^[4, 19-20], 而另一些报道在 MRI 上勾画的肿瘤靶体积和 CT 上类似^[21-23]或者较 CT 上大^[18, 24-25]。这些研究结果在一定程度上与肿瘤所在位置有关。一项对口腔和口咽肿瘤的研究^[23]评估了 GTV 的大小, MRI、PET 和病理得到的结果基本一致, 平均 GTV 分别是 17.6 cm^3 、 18.8 cm^3 和 16.6 cm^3 。近期一项对 8 例舌根癌的研究^[25]报道: 肿瘤在核磁的 T1 增强上比在 CT 上更容易被辨认, 且在 MRI 图像上勾画的 GTV 比 CT 上勾画的显著增大(肿瘤原发灶的平均 GTV 分别为 22 cm^3 和 9.5 cm^3)。对于邻近颅底的肿瘤, 综合 MRI 信息勾画 GTV 尤其有意义^[16, 18]。在对 54 例鼻咽癌患者的研究中, MRI 对肿瘤原发灶范围的辨认显示出比 PET 更高的优越性^[26]。且 MRI 对肿瘤侵犯斜坡的显示更为清楚^[27]。

除肿瘤病灶外, MRI 对辨认 CT 上显示不清的邻近危及器官(比如视神经、视交叉、脑干、脊髓、臂丛和腮腺)特别有优势^[18, 28], 使用 MRI 可以减少神经结构

轮廓的受照射体积^[25]。当进行 IMRT 时, 精确辨认危及器官十分关键, 这在最高耐受剂量很重要的连续性器官(如脊髓、脑干、视交叉)中尤为关键。在头颈部 3DCRT 放疗中, 放疗医师必须精确勾画视交叉的位置及形态, 准确计算视交叉在放疗中的受量, 必须把视通路完全排除在危险剂量范围之外^[29]。

2.2 CT/MRI 配准可降低观察者误差

以上提及的基于 MRI 图像放疗计划的优点, 即更好的显示肿瘤病灶和危及器官范围轮廓, 导致其能够降低观察者间靶区勾画的误差、提高靶区勾画的一致性, 从而达到增加靶区勾画精确性的目的, 最终提高放疗质量。

仅利用 CT 信息勾画靶区, 不同观察者间的变异相当大。一项对声门上癌靶区勾画的研究显示, 不同高年资医生间勾画的 GTV, 重叠部分比例(或一致性)仅为 53% ^[30]。Brouwer 等^[31]对 6 例头颈部肿瘤患者放疗前和放疗中危及器官勾画的研究证明了观察者间误差除了存在于肿瘤靶区勾画中, 在危及器官的勾画中也不可忽视, 其中脊髓、腮腺、下颌下腺、甲状软骨的靶区变异系数在 $12\%\sim 16\%$ 之间, 声门区喉的变异系数则高达 56% , 通过组内相关系数的比较发现不同观察者间危及器官勾画的一致性在甲状软骨较高($\text{ICC} = 0.83$), 在脊髓及声门区喉则最差(ICC 分别为 0.32 和 0.27)。

应用 MRI/CT 融合技术勾画的靶区则可以减少观察者间误差^[4, 19]。Rasch 等^[4]的研究中, 通过 10 个观察者分别对 10 例鼻咽癌患者进行靶区勾画, 第一次在 CT 图像上勾画 CTV 及选择性 CTV (CTV elective, CTV 外扩 1 cm 加上整个鼻咽结构), 一年后在 CT/MRI 配准图像上进行第二次勾画, 比较各靶区表面与综合各靶区表面所得出的中位表面的距离变化, 发现 MRI/CT 配准明显降低了 3D 标准差(CTV 上从 4.4 mm 降到 3.3 mm , 选择性 CTV 上从 5.9 mm 降到 4.9 mm); 并且不同观察者勾画同一结构的一致性增加(CTV 上从 36% 升到 64% , 选择性 CTV 上从 17% 升到 59%)。Geets 等^[32]通过对 20 例口咽癌、下咽癌和喉癌患者 CT 和 MRI 上不同观察者间靶区勾画的比较, 认为虽然在 GTV 勾画方面 MRI 没有显示出相对于 CT 的优越性, 但对于危及器官(脊髓颈段、腮腺)的勾画, MRI 则具有一定优势。

图像配准/融合实现了 MRI 在放疗计划中的直接应用, 减少了靶区勾画的观察者间变异, 提高了肿瘤靶体积和(或)危及器官靶区勾画的精确性, 从而

为在更小的靶体积上增加照射剂量,以改善肿瘤局部控制率提供了可能;但在常规照射剂量下,比起改善肿瘤预后,图像融合的优点可能更主要体现在减少放射损伤和不良反应上。

3 进展

3.1 变形配准

配准主要分为刚性配准和变形配准。刚性配准要求对不同图像获得过程中体位保持一致性,在临床的应用更为广泛。

如果图像数据集获得过程中体位不完全一致,那么由于逻辑对应关系引起的体位误差会影响下颌骨和颈椎的位置,则放疗计划中应用刚性配准不大可能保证足够的精确度。近期关于自动变形配准的进展,使在不完全一致的患者体位下获得的扫描集间可以相互对应配准,见图 1。但是,配准质量的校验仍十分具有挑战性^[33-34]。仅利用基本固定的解剖学标志来配准可能不够精确,因为这些结构在变形配准的过程中有可能发生变形。当患者体位类似从而允许对不同扫描集间进行配准的微调时,变形配准可能最有效。变形配准能够直接在放疗计划过程中综合诊断性图像和化疗前/术前图像信息,这对靶区勾画的未来发展有启示意义。

3.2 功能性 MRI

高质量放疗计划的基础仍然是针对肿瘤可能的生物学行为认知和临床检查。综合常规 MRI 信息的放疗计划可改进对肿瘤靶区的定义、选择及勾画,综合功能性 MRI 信息则为放疗中根据肿瘤的功能活动性、适应性修改照射剂量提供了可能。

无论是治疗前或者治疗中获得的功能学影像,其提供的生物学信息可以用来针对肿瘤生物学特征

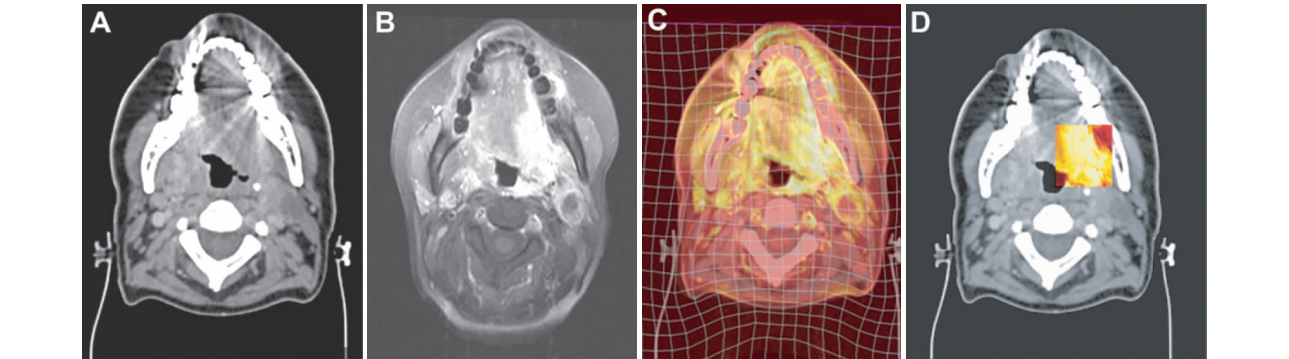
实行相应的个体化治疗^[35]。比如,生物学特性可被用来指导放疗计划中的“剂量描绘”(dose painting),也就是说,IMRT 可以根据肿瘤靶区内不同区域的不同生物学表现给予不同的照射剂量^[35-36]。动态增强 MRI(DCE-MRI)就是一项有前景的序列,它能够提供肿瘤血流量和导磁性方面的信息。在头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)中,已经发现 DCE-MRI 可以预知肿瘤内的缺氧情况^[37],通过治疗前的 DCE-MRI 可成功预知疗效^[38]。放疗计划过程中可以采用这种非侵袭性评价缺氧的手段,使用功能性 MRI 与 CT 配准,从而针对缺氧导致的放射抵抗性采取相应的治疗策略。

3.3 PET/MRI 一体机

新出现 PET/MRI 一体机是一种具备 PET 内核的全身 MR 成像系统,其图像应用的潜力远超过简单地关联功能性影像和解剖学影像^[39-40]。

PET/MRI 实现了同步采集全身 MR 和 PET 数据,具备扫描时间缩短、定位准确、消除运动伪影、生理同步等成像优势,并且预期辐射剂量较 PET/CT 显著减少。它能够提供解剖、功能和代谢的全方位信息,对改进肿瘤的早期诊断、定位、定性和分期,指导恶性肿瘤的治疗及评估疗效具有重要价值。Platzek 等^[41]对 20 例头颈部鳞癌患者的研究证明了 PET/MRI 的可行性,其在检出原发肿瘤上不弱于 PET 或 MRI,而在识别可疑转移淋巴结上较 PET 有明显优势。

目前图像融合多通过融合软件对不同模态图像进行配准,而未来的发展趋势应该是能够同时采集多种功能性影像(PET 示踪剂摄取、MR 波谱或 fMRI)和高分辨率的解剖学影像,正如 PET/MRI 一体机这样。



A: planning computed tomography (CT) scan; B: diagnostic T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) scan with gadolinium; C: deformable co-registration of MRI onto planning CT scan, grid shows deformation map of MRI image; D: co-registered MRI shown as insert on planning CT scan

图 1 左侧扁桃体鳞状细胞癌伴左侧Ⅱ区淋巴结转移的图像变形配准

Figure 1 Deformable image co-registration of a left tonsil squamous cell carcinoma with left level II lymph node metastasis

4 结论

影像学和配准/融合技术的发展大幅改进了头颈部肿瘤放疗的靶区定义、选择和勾画。很多文献报道了临床中基于 MRI 图像的放疗, 尽管由于存在难度导致仅少部分研究采用了病理验证, 目前广泛认为应用 MRI/CT 配准技术可以提高靶区勾画的精确性。

可变形配准使在不完全一致体位下扫描获得的影像以及化疗前/术前影像可被直接应用于放疗过程, 不过其精度验证十分困难, 目前临床应用受限。放疗中综合功能学 MRI 提供的生物学信息可以实现剂量描绘和在肿瘤内相应亚区增加照射剂量。PET/MRI 一体机的出现使“融合”的含义更加广泛, 但其临床应用尚处于起步阶段。

这些进展也带来一系列问题。病理研究表明没有一种影像学模式上显示的病灶能够完全包括肿瘤, 综合所有影像学信息确实可以减少靶区漏照, 但是增大靶体积也会增加正常组织放射损伤发生的风险并影响靶区剂量的追加。那么对于不同的肿瘤来说, 在融合图像上勾画复合靶区时, 如何取舍不同影像模式提供的信息才能达到最优, 尚有待于进一步的研究和实践。

参考文献:

- [1] Chen AM, Farwell DG, Luu Q, *et al.* Marginal misses after postoperative intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(5): 1423-9.
- [2] Schoenfeld GO, Amdur RJ, Morris CG, *et al.* Patterns of failure and toxicity after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(2): 377-85.
- [3] Njeh CF. Tumor delineation: the weakest link in the search for accuracy in radiotherapy[J]. *J Med Phys*, 2008, 33(4): 136-40.
- [4] Rasch CR, Steenbakkers RJ, Fitton I, *et al.* Decreased 3D observer variation with matched CT-MRI, for target delineation in nasopharynx cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2010, 5: 21.
- [5] Rasch C, Steenbakkers R, van Herk M. Target definition in prostate, head, and neck[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2005, 15(3): 136-45.
- [6] Peters LJ, OSullivan B, Giralt J, *et al.* Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results from TROG 02. 02[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(18): 2996-3001.
- [7] Hill DL, Batchelor PG, Holden M, *et al.* Medical image registration[J]. *Phys Med Biol*, 2001, 46(3): R1-45.
- [8] Gallagher FA. An introduction to functional and molecular imaging with MRI[J]. *Clin Radiol*, 2010, 65(7): 557-66.

- [9] Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(2): 225-39.
- [10] Vandecasteele V, De Keyser F, Dirix P, *et al.* Applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Neuroradiology*, 2010, 52(9): 773-84.
- [11] Prestwich RJ, Scarsbrook AF, Carey B, *et al.* Functional imaging for head and neck cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(10): 921-2.
- [12] Webster GJ, Kilgallon JE, Ho KF, *et al.* A novel imaging technique for fusion of high-quality immobilised MR images of the head and neck with CT scans for radiotherapy target delineation [J]. *Br J Radiol*, 2009, 82(978): 497-503.
- [13] Wang X, Li L, Hu C, *et al.* A comparative study of three CT and MRI registration algorithms in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2009, 10(2): 2906.
- [14] Lu J, Yin Y, Shao Q, *et al.* The registration accuracy analysis of different CT-MRI imaging fusion method in brain tumor [J]. *Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2010, 19(6): 492-5. [卢洁, 尹勇, 邵倩, 等. 脑部肿瘤 CT-MRI 融合图像不同融合方法的精度分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2010, 19(6): 492-5.]
- [15] Wang ZY, Huang HX, Huang DN, *et al.* The effect of scan position consistency on automatic registration of computer tomography-magnetic resonance images in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2009, 18(6): 435-7. [王占宇, 黄海欣, 黄东宁, 等. 体位一致性对鼻咽癌 CT-MR 图像自动配准精度的影响[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2009, 18(6): 435-7.]
- [16] Chung NN, Ting LL, Hsu WC, *et al.* Impact of magnetic resonance imaging versus CT on nasopharyngeal carcinoma: primary tumor target delineation for radiotherapy[J]. *Head Neck*, 2004, 26(3): 241-6.
- [17] Manavis J, Sivridis L, Koukourakis MI. Nasopharyngeal carcinoma: the impact of CT-scan and of MRI on staging, radiotherapy treatment planning, and outcome of the disease[J]. *Clin Imaging*, 2005, 29(2): 128-33.
- [18] Emami B, Sethi A, Petruzzelli GJ. Influence of MRI on target volume delineation and IMRT planning in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(2): 481-8.
- [19] Rasch C, Keus R, Pameijer FA, *et al.* The potential impact of CT-MRI matching on tumor volume delineation in advanced head and neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 39(4): 841-8.
- [20] Geets X, Daisne JF, Tomsej M, *et al.* Impact of the type of imaging modality on target volumes delineation and dose distribution in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: comparison between pre- and per-treatment studies[J]. *Radiation Oncol*, 2006, 78(3): 291-7.
- [21] Daisne JF, Duprez T, Weynand B, *et al.* Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR

- imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen [J]. *Radiology*, 2004, 233(1): 93-100.
- [22] Geets X, Tomsej M, Lee JA, *et al.* Adaptive biological image-guided IMRT with anatomic and functional imaging in pharyngo-laryngeal tumors; impact on target volume delineation and dose distribution using helical tomotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2007, 85(1): 105-15.
- [23] Seitz O, Chambron-Pinho N, Middendorp M, *et al.* 18F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT to evaluate tumor, nodal disease, and gross tumor volume of oropharyngeal and oral cavity cancer; comparison with MR imaging and validation with surgical specimen [J]. *Neuroradiology*, 2009, 51(10): 677-86.
- [24] Caldas-Magalhaes J, Kasperts N, Kooij N, *et al.* Validation of imaging with pathology in laryngeal cancer; accuracy of the registration methodology [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(2): e289-98.
- [25] Ahmed M, Schmidt M, Sohaib A, *et al.* The value of magnetic resonance imaging in target volume delineation of base of tongue tumours—a study using flexible surface coils [J]. *Radiother Oncol*, 2010, 94(2): 161-7.
- [26] King AD, Ma BB, Yau YY, *et al.* The impact of 18F-FDG PET/CT on assessment of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis [J]. *Br J Radiol*, 2008, 81(964): 291-8.
- [27] Wang XM, Chen L, Huang JQ, *et al.* CT-MR image fusion in the delineation of gross target volume for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2010, 19(1): 4-7. [王晓敏, 陈龙, 黄江琼, 等. CT-MR 图像融合技术对勾画鼻咽癌靶体积影响 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2010, 19(1): 4-7.]
- [28] Hall WH, Guiou M, Lee NY, *et al.* Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus; preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(5): 1362-7.
- [29] Wang JX, Qiu DS, Jiang CL, *et al.* Protection of optic chiasm in 3 dimensional conformal radiation therapy of head and neck tumor; value of CT and MR registry [J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2012, 39(1): 78-80. [王稼祥, 邱大胜, 蒋春林, 等. 头颈部肿瘤适形放疗中视交叉的保护, CT 及 MR 图像配准的价值 [J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(1): 78-80.]
- [30] Cooper JS, Mukherji SK, Toledano AY, *et al.* An evaluation of the variability of tumor-shape definition derived by experienced observers from CT images of supraglottic carcinomas (ACRIN protocol 6658) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(4): 972-5.
- [31] Brouwer CL, Steenbakkers RJ, van den Heuvel E, *et al.* 3D Variation in delineation of head and neck organs at risk [J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 32.
- [32] Geets X, Daisne JF, Arcangeli S, *et al.* Inter-observer variability in the delineation of pharyngo-laryngeal tumor, parotid glands and cervical spinal cord; comparison between CT-scan and MRI [J]. *Radiother Oncol*, 2005, 77(1): 25-31.
- [33] Castadot P, Lee JA, Parraga A, *et al.* Comparison of 12 deformable registration strategies in adaptive radiation therapy for the treatment of head and neck tumors [J]. *Radiother Oncol*, 2008, 89(1): 1-12.
- [34] Brock KK, Deformable Registration Accuracy Consortium, Results of a multi-institution deformable registration accuracy study (MIDRAS) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(2): 583-96.
- [35] Bussink J, van Herpen CM, Kaanders JH, *et al.* PET-CT for response assessment and treatment adaptation in head and neck cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(7): 661-9.
- [36] Jansen JF, Sch der H, Lee NY, *et al.* Noninvasive assessment of tumor microenvironment using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography imaging in neck nodal metastases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(5): 1403-10.
- [37] Newbold K, Castellano I, Charles-Edwards E, *et al.* An exploratory study into the role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging or perfusion computed tomography for detection of intratumoral hypoxia in head-and-neck cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(1): 29-37.
- [38] 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 [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31(2): 262-8.
- [39] Estorch M, Carrio I. Future challenges of multimodality imaging [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2013, 187: 403-15.
- [40] Judenhofer MS, Cherry SR. Applications for Preclinical PET/MRI [J]. *Semin Nucl Med*, 2013, 43(1): 19-29.
- [41] Platzek I, Beuthien-Baumann B, Schneider M, *et al.* PET/MRI in head and neck cancer; initial experience [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(1): 6-11.

[编辑校对: 黄园玲]