

分子影像学在耳鼻喉科相关头颈部恶性肿瘤中的应用现状

孙慧颖, 冯国栋

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院北京协和医院耳鼻咽喉头颈外科

作者简介: 孙慧颖(1989-), 女, 在读博士研究生, 研究方向: 颞骨显微外科学。E-mail: 942188387@qq.com

通讯作者: 冯国栋(1977-), 男, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 颞骨及侧颅底显微外科学。E-mail: fengguodong2013@163.com



冯国栋, 医学博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 北京协和医院耳鼻咽喉头颈外科科主任助理。中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会青年委员会秘书长, 北京医学会耳鼻咽喉头颈外科分会青年委员会副主任委员, 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志通讯编委。颞骨及侧颅底手术技术得到国内外同行认可, 应邀担任苏黎世颞骨和颅底外科技术培训班资深导师, 为该基金会最年轻的国际教员。以第一发明人获授权专利 13 项, 第二发明人获授权专利 2 项, 其中发明专利 9 项, 已实现专利转化 100 余万元。以第一作者发表论文 20 余篇。作为负责人主持国家自然科学基金、北京市自然科学基金、中国医学科学院青年基金等课题 6 项, 作为主要

成员参加“十二五”国家科技支撑计划等课题 10 余项。2012 年主持设计组建了耳鼻咽喉微创外科技术实验室, 并实现整体方案产品化。2016 年被聘为北京协和医学基金会“青兰-医学青年发展专项基金”特聘导师。获中华医学科技奖、国家名医·青年新锐奖、中国耳鼻咽喉头颈外科优秀青年医师奖等奖励 18 项。2017 年, 获得“首都十大杰出青年医生”称号。

[摘要] 头颈部恶性肿瘤是临床上较常见的一种疾病。目前临床常用的影像学检查方法主要有超声、CT、MRI 等, 这些传统的检查方法仅能观察到肿物形态学改变, 对于了解其代谢特点、生物学特性存在着一定的局限性。随着分子影像学成像技术的不断发展以及对头颈部恶性肿瘤生物学特性的不断深入研究, 正电子发射断层扫描(PET)技术、分子 MRI 技术和分子超声技术等逐渐得到应用和重视, 它们可以从细胞和分子水平观察头颈部恶性肿瘤的代谢变化, 从而利于疾病的诊断、分期、治疗和预后评估、随访。该文就分子影像学在头颈部恶性肿瘤的最新应用进展进行综述。

[关键词] 分子影像学; 头颈部恶性肿瘤; 诊断; 治疗

[中图分类号] R 445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)09-0940-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.09.03

Current application status of molecular imaging in otolaryngology-related head and neck cancers SUN Hui-ying, FENG Guo-dong. Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

[Abstract] Head and neck cancers are common diseases. The commonly used imaging examinations include ultrasound, computed tomography(CT) and magnetic resonance imaging(MRI) which are called traditional imaging techniques. These methods can only observe the morphological changes of the tumors, with limitations in understanding the metabolic and biological characteristics of the tumors. With the development of molecular imaging technology and the comprehension of head and neck cancers' biological characteristics, positron emission tomography(PET), molecular magnetic resonance imaging and molecular ultrasound have been gradually emphasized and applied as practical technologies to diagnose head and neck cancers, for they can show the metabolic changes of head and neck ma-

lignancies at the cellular and molecular levels, and help in diagnosis, staging, treatment and prognosis evaluation and follow-up. This article reviews the recent application advancement of molecular imaging in head and neck malignancies.

[Key words] Molecular imaging; Head and neck cancers; Diagnosis; Treatment

头颈部恶性肿瘤(head and neck cancer, HNC)是全球范围内第六大常见的恶性肿瘤,据统计,2018年美国有64 000例新发头颈部恶性肿瘤,约11 000例死亡^[1]。据最新的统计数据显示,我国HNC(包括口腔、咽喉、甲状腺)的发病率约为15.05/10万,死亡率约为3.14/10万^[2]。HNC以鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)最为多见,其起病隐匿,患者常因颈部无痛性包块就诊,部分患者发现疾病时即是晚期,而晚期头颈部鳞癌的5年生存率仅有40%~50%,影响预后的关键因素是局部复发及远处转移。如何改进现有检查方法以能早期发现复发或转移的病灶,将是提高治疗效果的重要环节^[3]。原发灶不明的头颈部转移性癌(carcinoma of unknown primary in the head and neck, CUP)是目前临床诊断及治疗的一大难题,其占头颈部SCC的3%~9%,其治疗的困难在于准确地判断原发灶的位置,但传统的影像学检查对于微小的病灶筛查的效能较低,这就需要更加敏感、精确的检查手段^[4]。如何能早期发现HNC,掌握其淋巴结及远处转移规律并进行诊断、分期和治疗,将是提高HNC转归及预后的重要环节。影像学检查是评估HNC的重要手段。分子影像学(molecular imaging)是新兴的影像医学与分子生物学的交叉学科,其通过构建特殊的分子探针,在活体的细胞和分子水平通过非侵入性的影像学技术研究生物体的生物学过程,从而实现疾病的早期诊断、靶向性治疗及动态监测。分子影像学是在解剖结构变化的基础上,以随时间变化的二维或三维信号图谱反映疾病在细胞和分子水平的代谢特点及生物学规律,是影像医学的突破性进展。分子影像学的发展依赖两个方面:一是成像敏感度高、分辨率高的成像设备,目前主要有CT、MRI、核医学、超声及光学成像;二是高灵敏度、特异度及具有靶向性的、化学或生物放大机制的分子探针^[5]。目前,分子影像学在评估HNC原发灶及转移灶中已有所应用,本文将对分子影像学在耳鼻喉科涉及的HNC的应用作一综述。

1 PET/CT在HNC中的应用

PET/CT是将正电子发射断层扫描(PET)和CT结合起来的检查手段,其能够提示可能存在的肿瘤细胞的代谢活跃区,描述肿瘤的生物特性,如乏氧的微环境及增殖,同时又具备传统CT的定位能力,

目前已广泛应用于临床,在肿瘤治疗前的定位、分期,治疗中和治疗后的效果评价,及治疗后的随访中有重要作用^[6]。目前最常使用的放射性示踪剂是18氟-脱氧葡萄糖(18F-FDG),它是用放射性同位素标记的葡萄糖类似物,在体内可被多种肿瘤组织摄取,如SCC,但不会被进一步代谢而存在于肿瘤细胞内。通过PET/CT显像技术,可准确地定位18F-FDG被吸收的部分,从而确定肿瘤及转移灶的位置^[7]。其他的显像剂还有18F-胸腺嘧啶、18F-雌二醇、11C-蛋氨酸等,其可从核苷酸及氨基酸水平评价组织的代谢情况。乏氧是肿瘤组织,尤其是较大或者生长较快肿瘤组织的常见现象,目前针对组织乏氧状况的显像剂最常用的是18F-氟米索硝唑(18F-fluoromisonidazole, 18F-FMISO),其吸收水平的高低可能与肿瘤复发的风险相关^[8]。以上各种显像剂均存在各自的优点和缺点,临床实践中根据具体的需要可选择不同的显像剂,更加敏感、特异的示踪剂仍需要进一步研发以适应当代医学个体化诊疗的需求。

1.1 PET/CT在HNC诊断中的应用 PET/CT在头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC),尤其是晚期HNSCC的评估中有重要的应用价值。Rohde等^[9]在一项Meta分析中比较了PET/CT与传统影像学检查方法(CT及MRI)在诊断HNSCC的作用效能,发现PET/CT检测出HNSCC的灵敏度是89.3%,特异度是89.5%,而传统影像学检查方法的灵敏度是71.6%,特异度是78.0%,说明PET/CT较CT及MRI能更准确地发现及诊断HNSCC。孙静涛等^[10]对130例HNC(包括甲状腺癌、喉癌、鼻咽癌、上颌窦癌、腮腺癌等)进行了PET/CT、CT及MRI扫描,发现PET/CT的灵敏度、特异度及准确度均高于后两者,肯定了PET/CT在HNC中的应用价值^[10]。Rangaswamy等^[11]的一项回顾性研究提示PET/CT对于复发的HNC的检测能力优于增强CT及内镜。在Abgral等^[12]的一项前瞻性研究中,PET/CT诊断复发性HNC的灵敏度是100%,特异度是85%,阳性预测值是77%,阴性预测值是100%,总的准确性是90%。由此可见,PET/CT对于HNC原发灶的检测能力优于传统的检查方法,如CT、MRI。

1.2 PET/CT在原发灶不明的转移癌中的应用

颈部的解剖结构复杂,淋巴系统丰富,可为全身恶性肿瘤的淋巴结转移区,尤其是来源于头颈部及胸部的肿瘤,经病理证实为恶性肿瘤转移灶而常规手段无法确定原发灶的肿瘤,即被称为 CUP^[13]。原发灶较难被检测的原因主要有体积小,位置隐匿,生长缓慢,原发灶的退化等^[14]。Davis 等^[15]的一项回顾性队列研究发现,原发灶的确定能大大提高 CUP 患者的生存率,说明筛查原发灶对于 CUP 预后的重要性,这与 Haas 等^[16]的结论一致。目前我们根据转移淋巴结的位置及颈部淋巴结引流规律,可初步预估原发灶的位置,如 HNC 常累多颈部 II 区、III 区,双侧颈部淋巴结转移常提示原发灶位于中线位置或鼻咽部、下咽部,但这只是粗略的猜测。PET/CT 被认为是现今查找 CUP 原发灶的最有效的手段。金晶等^[17]回顾性研究了 PET/CT 对于 87 例 CUP 患者原发灶的诊断效能,结果表明 PET/CT 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及诊断符合率分别为 88.7%、31.3%、85.1%、38.5%、78.2%,原发灶主要集中在咽部、肺及食道,且绝大多数为 SCC。Lee 等^[18]发现 PET/CT 对于 CUP 原发灶诊断的灵敏度高于增强 CT 及增强 MRI,但是三者间特异度没有明显差别。Burglin 等^[19]认为对于 CUP 患者早期进行 PET/CT 检查可避免一些不必要的检查项目。

1.3 PET/CT 在人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)相关 HNC 中的应用 既往认为 HNC 与饮酒、吸烟史密切相关,且常发生于中老年人群。然而近 30 年来,HPV 相关口咽癌(主要为扁桃体及舌根)的发病率逐年增加,占新发病口咽癌的 70%~90%,发病者多为无吸烟及嗜酒史的 40~50 岁人群。HPV 亦可与头颈部其他恶性肿瘤相关,因此 HPV 相关性的 HNC 已成为目前的研究热点^[20,21]。HPV 相关性恶性肿瘤较非 HPV 相关性恶性肿瘤者更易出现淋巴结及远处转移,原发灶的体积更小,对放化疗更敏感,且预后更好^[22]。这源于其生物学特性的不同,有研究称表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在 HPV 相关性肿瘤较非 HPV 相关性肿瘤者表达更多,且后者发病与肿瘤抑制因子 p16 减少相关,而前者可正常或过量表达 p16^[23]。目前,p16 蛋白已作为口咽癌诊断和评估预后的重要标志物,但 p16 的检测需要取肿瘤组织,过程采样会造成患者创伤,且组织量少将影响其诊断能力,对于原发灶不明的颈部淋巴结转移癌的原发灶的判断能力有限^[14]。此时,PET/CT 即显示出优势。研究表明,PET/CT 对于评估 HPV 相关性恶性肿瘤原发

灶及转移灶的大小,尤其是发现小病灶的能力高于 CT 及 MRI^[24,25]。PET/CT 在提示肿瘤是否为 p16 高表达的特性上有一定的提示意义。Clark 等^[25]研究发现原发灶的最大标准摄取量(maximal standardized uptake value, SUVmax)在 p16 阳性与 p16 阴性两组中没有差别,但 p16 阳性组的转移淋巴结的 SUVmax 高于 p16 阴性组,这可能与原发灶和转移灶的生物学特性不同有关^[25]。

1.4 PET/CT 在 HNC 的疗效评估、复发检测中的应用 PET/CT 可以用于评估肿瘤的治疗效果,且优于传统影像学方法^[26]。Gupta 等^[27]的一项 Meta 分析中评估了 PET/CT 对于治疗后肿瘤残留、复发的检测能力,其灵敏度、特异度及阴性预测值均较高,分别为 94%、82% 和 95%,但阳性预测值较低,仅 75%,其可能的原因是经治疗后局部组织出现炎症、水肿,而其亦摄取示踪剂而在成像过程中被显示出来,因此建议治疗结束 12 周后再进行首次 PET/CT 检查,可降低假阳性率^[28]。治疗后如果 PET/CT 检查结果为阳性,患者的死亡增加 3.55 倍,肿物进展及复发的机会增加 4.73 倍,这对评估预后有一定的意义^[28]。

1.5 PET/CT 目前的问题 PET/CT 虽然存在以上多种优势,但目前在临床的应用中仍有以下问题:(1)价格昂贵,不适合作为普查项目;(2)存在假阴性,主要由于原发灶对示踪剂的低摄取(如部分低分化的上皮肿瘤、肿瘤坏死等),肿物过小低于 PET/CT 的分辨率等原因;(3)存在假阳性,炎症及部分良性肿瘤亦有可能摄取示踪剂而显影^[17]。

2 MRI 分子影像学在 HNC 中的应用

2.1 动态增强 MRI 在 HNC 中的应用 动态增强 MRI 是获取增强前的基线图像后,静脉注射 Gd-DTPA 等细胞外间隙对比剂,记录连续多期的高时间分辨率的图像,计算随时间变化的 MRI 信号强度,反映肿瘤内部的微环境情况及局部灌注的情况^[29]。钆对比剂含有多个不成对的电子,与质子形成偶极子,当其通过组织时可引起局部磁场不均匀,导致组织 T1 信号增高,T2 信号减低^[30]。Gd-DTPA 从正常血管扩散到血管外间隙的过程非常慢,但因为肿瘤组织的血管具有高渗透性,Gd-DTPA 扩散到血管外的速度加快,其分布情况与血管外间隙基本一致,可反映肿瘤内部血管外间隙的容量,评估肿瘤内血管的情况^[31]。动态增强 MRI 技术根据其成像原理不同,可分为:(1)T1 加权的动态对比增强 MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI);(2)T2 加权的动

态磁敏感对比增强 MRI (dynamic susceptibility contrast MRI, DSC-MRI)。

2.1.1 DCE-MRI 在 HNC 中的应用 DCE-MRI 的原理是采用快速 T1 序列重复扫描,测量注射对比剂前后 T1 信号强度随时间的变化。不同研究中采用的 T1 扫描方法各有差别,常用的有快速三维容积内插屏气检查序列 (volumetric interpolated breath hold examination, VIBE)、肝脏快速容积采集序列 (liver acquisition with volume acceleration, LAVA) 及应用时间分辨随机轨道成像技术 (time resolved angiography with interleaved stochastic trajectories, TWIST), 时间分辨率越高,越能获得准确的血流动力学信息。DCE-MRI 能够测量组织微环境下的药代动力学并显示血管的灌注和渗透性,从而对肿瘤进行定性分析及定量分析。(1) 定量分析:通过测量 1 个或多个感兴趣区的信号强度,可绘制出该区的时间-强度曲线 (time-signal intensity curve, TIC), 该曲线的斜率代表了对比剂最大强化速率,斜率较大、峰值出现早,提示此处组织血管化程度高、血流灌注丰富。目前应用的动力学分析模型有 Tofts 双室模型、扩展 Tofts 模型、TH 模型等,常用的定量指标包括:血浆与血管外细胞外间隙间容量转移常数 K^{trans} (min^{-1}), 每单位体积组织中细胞外间隙的容积分数 (v_e), 细胞外间隙与血浆间速率常数 k_{ep} (min^{-1})^[30]。Jansen 等^[32] 对头颈部鳞状上皮细胞癌颈部结节性转移性病变患者的研究表明,在转移性头颈部鳞状上皮细胞癌中, k_{ep} 值标准差与血管形成呈正相关, K^{trans} 及 v_e 标准差与细胞增殖程度呈负相关。Rodjan 等^[33] 对视网膜母细胞瘤的研究显示, k_{ep} 值与微血管密度以及肿瘤坏死相关。Chikui 等^[34] 研究表明,高 K^{trans} 、 v_e 值提示肿瘤放化疗高敏感,其他一些研究者的相关研究也得出相似结果。定量 DCE-MRI 被广泛用于头颈部肿瘤的诊断、鉴别诊断、分级分期、预后评估及疗效预测。(2) 定性分析:TIC 在头颈部肿瘤的性质判断中有一定的作用,主要分为 3 型: I 型:持续型,对比剂及信号强化值在病灶中持续聚集增长; II 型:平台型,对比剂及强化值在早期达到高峰后,即维持在一定的水平,变化程度 $< 10\%$; III 型:流出型,对比剂及强化值在早期迅速达到高峰后,即快速下降^[35]。TIC 的分型对于肿瘤的性质有一定的提示意义。Yuan 等^[36] 研究了 59 例眼部肿物的 DCE-MRI 的 TIC 特点,发现 TIC 为 I 型的肿瘤均为良性,表现为 III 型的肿瘤大部分为恶性, II 型对肿瘤良恶性的提示意义不大。通过对 DCE-MRI 的定量及定性分

析,可以了解肿瘤的生物特性,尤其是血运情况,对肿物的良恶性有提示意义,且对评估治疗效果,尤其是化疗,有重要的作用。

2.1.2 DSC-MRI 的相关介绍 DSC-MRI 是一种快速有效的 MR 灌注技术,能提供组织微循环及血流动力学信息,目前主要应用于评价颅内肿瘤,尤其是脑胶质瘤,评价参数多为脑血容量 (cerebral blood volume, CBV)、相对 CBV、平均通过时间 (mean through time, MTT)、清除率及微血管密度等,其中局部脑血容量 (regional cerebral blood volume, rCBV) 应用最广泛。DSC-MRI 所使用的 rCBV、局部脑血流量 (regional cerebral blood flow, rCBF) 等半定量参数是基于理想的单室血流动力学模型,即在血脑屏障没有破坏的前提下得出的,且没有考虑到对比剂在感兴趣区的渗透问题,因而存在不能直接反映组织的生理学信息。有研究认为 DCE-MRI 较 DSC-MRI 更能准确地反映组织的灌注状态。

2.2 超微型超顺磁性氧化铁颗粒 (ultra small super paramagnetic iron oxide agent, USPIO) 增强 MRI 在 HNC 中的应用 现在广泛应用的 Gd 对比剂一般都是经静脉注射后进入组织间隙,不能进入细胞内。超顺磁性氧化铁颗粒 (super paramagnetic iron oxide agent, SPIO), 是一种新型的顺磁性对比剂,直径 $< 50 \mu\text{m}$ 的 SPIO 颗粒,称作 USPIO,其容易被网状内皮系统靶向识别并摄取,并缩短 T2WI 弛豫时间,在 T2WI 加权序列上显示为低信号。转移性的淋巴结正常结构被破坏,对 USPIO 的摄取减少,其弛豫率改变程度较正常或功能活跃的淋巴结为低,甚至不改变。因此转移性淋巴结的信号强度改变较正常淋巴结相对较弱甚至无变化。目前 USPIO 增强 MRI 可用于判断恶性肿瘤在头颈部淋巴结的转移情况, USPIO 增强后正常或炎性淋巴结在 T2WI 上信号下降最明显;恶性淋巴结在增强前后 T2WI 上信号没有下降;部分转移的淋巴结可有信号的部分下降^[37]。淋巴瘤是淋巴网状系统的恶性增生性疾病,对 USPIO 摄取量较大,在 T2WI 上呈现为明显低信号,可与转移性淋巴结区分^[38]。

3 超声分子影像学简介

超声分子影像学作为分子影像学的重要组成部分,是指在靶向超声造影剂的介导下,应用超声成像技术对活体生物进行细胞和分子水平上的定性和定量研究。首先构建连接有超声造影剂的特异性抗体作为探针,当探针进入体内后,即与感兴趣部分的靶点选择性结合并积聚,靶区与正常组织间的超声信

号对比度升高,其次通过超声检查实现对靶区的选择性成像^[39]。超声分子影像学有望成为快速、便捷、敏感及副作用小的临床应用技术,尤其对于颈部淋巴结转移、甲状腺癌等的诊断将有重要价值。但目前超声分子影像学主要处于在小动物模型上的研究中,其进入临床仍需要一定的时间。

4 分子影像学的限制与前景展望

现有的分子成像技术在分辨率、探测限度、可利用度、能量延展度等方面尚有缺陷,各种影像学技术均有各自的优点及缺点,如能将不同的成像技术相结合将起到取长补短的作用。多模态成像是利用2种或是2种以上影像学模式对同一物体进行成像以获得综合信息,通过将声磁、核素等技术的综合集成应用,将为分子成像开辟更广的研究和应用方向。多模态融合技术分为软件融合和硬件融合。软件融合是先用不同的成像技术分别采集图像,然后通过图像后处理软件进行数据融合,对于运动的器官缺乏实时对比和参照;而硬件融合则可以在同一台机器上同时或在很短间隔获取不同的成像序列,克服了软件融合的优点,可以同时提供高解析度、高分辨率的整合解剖、功能、代谢情况的图像,如现已应用于临床的PET/CT和PET/MR均基于此原理。构建安全、有效,兼具检测和治疗功能的新型多模态分子探针是未来多模态成像的主要发展方向,有利于实现分子成像技术在临床的应用及推广^[40]。

参考文献

- Yan K, Agrawal N, Gooi Z. Head and Neck Masses[J]. *Med Clin North Am*, 2018,102(6): 1013 - 1025.
- Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018,30(1): 1 - 12.
- Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011,11(1): 9 - 22.
- 李文静,辛丁,张庆丰. 27例原发灶不明的颈部转移癌的临床分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015,29(13): 1187 - 1190.
- 王培军,沈爱军. 分子影像学探针的研究现状与展望[J]. *中国医学影像技术*, 2017,33(10): 1445 - 1446.
- Ghosh-Laskar S, Mummudi N, Rangarajan V, et al. Prognostic value of response assessment fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography scan in radically treated squamous cell carcinoma of head and neck: Long-term results of a prospective study[J]. *J Cancer Res Ther*, 2019,15(3): 596 - 603.
- Wright CL, Washington IR, Bhatt AD, et al. Emerging Opportunities for Digital PET/CT to Advance Locoregional Therapy in Head and Neck Cancer[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2019,29(2): 93 - 101.
- Quon H, Brizel DM. Predictive and prognostic role of functional imaging of head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2012,22(3): 220 - 232.
- Rohde M, Dyrvig AK, Johansen J, et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(13): 2271 - 2279.
- 孙静涛,张再兴,张文军,等. 头颈癌及颈淋巴结转移的分子影像学诊断[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2013,16(7): 1049 - 1052.
- Rangaswamy B, Fardanesh MR, Genden EM, et al. Improvement in the detection of locoregional recurrence in head and neck malignancies: F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography compared to high-resolution contrast-enhanced computed tomography and endoscopic examination[J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(11): 2664 - 2669.
- Abgral R, Querellou S, Potard G, et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? [J]. *J Nucl Med*, 2009,50(1): 24 - 29.
- 侯庆仪,唐安戌,张祥松,等. 18F-FDG PET显像对原发灶不明颈部淋巴结转移癌的诊断价值[J]. *中华核医学杂志*, 2004,24(3): 167,169.
- Golusinski P, Di Maio P, Pehlivan B, et al. Evidence for the approach to the diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma occult primary tumors of the head and neck[J]. *Oral Oncol*, 2019, 88: 145 - 152.
- Davis KS, Byrd JK, Mehta V, et al. Occult Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Utility of Discovering Primary Lesions[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014,151(2): 272 - 278.
- Haas I, Hoffmann TK, Engers R, et al. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP)[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2002, 259(6): 325 - 333.
- 金晶,王振光,杨光杰,等. ¹⁸F-FDG PET/CT在原发灶不明的颈部淋巴结转移癌中的应用研究[J]. *医学影像学杂志*, 2018,28(10): 1638 - 1642.
- Lee JR, Kim JS, Roh JL, et al. Detection of occult primary tumors in patients with cervical metastases of unknown primary tumors: comparison of (18) F FDG PET/CT with contrast-enhanced CT or CT/MR imaging-prospective study[J]. *Radiology*, 2015, 274(3): 764 - 771.
- Burglin SA, Hess S, Høilund-Carlsen PF, et al. 18F-FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017,96(16): e6713.
- Fotopoulos G, Pavlidis N. The role of human papilloma virus and p16 in occult primary of the head and neck: a comprehensive review of the literature[J]. *Oral Oncol*, 2015,51(2): 119 - 123.
- Young D, Xiao CC, Murphy B, et al. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV)[J]. *Oral Oncol*, 2015,51(8): 727 - 730.
- Mena E, Thippsandra S, Yanamadala A, et al. Molecular Imaging

- and Precision Medicine in Head and Neck Cancer[J]. *PET Clin*, 2017,12(1): 7-25.
- 23 Seiwert T. Accurate HPV testing; a requirement for precision medicine for head and neck cancer[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(11): 2711-2713.
- 24 Park SH, Seo M, Choi HJ, et al. More accurate than MRI measurement of tumor size in breast cancer by using the peri-tumoral halo uptake layer method of the ¹⁸F-FDG PET/CT scan[J]. *Hell J Nucl Med*, 2018, 21(2): 108-114.
- 25 Clark J, Jeffery CC, Zhang H, et al. Correlation of PET-CT nodal SUVmax with p16 positivity in oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015,44: 37.
- 26 Evangelista L, Cervino AR, Chondrogiannis S, et al. Comparison between anatomical cross-sectional imaging and 18F-FDG PET/CT in the staging, restaging, treatment response, and long-term surveillance of squamous cell head and neck cancer: a systematic literature overview[J]. *Nucl Med Commun*, 2014,35(2): 123-134.
- 27 Gupta T, Master Z, Kannan S, et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(11): 2083-2095.
- 28 Sheikhabaei S, Ahn SJ, Moriarty E, et al. Intratherapy or Posttherapy FDG PET or FDG PET/CT for Patients With Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Prognostic Studies[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 205(5): 1102-1113.
- 29 Roberts C, Issa B, Stone A, et al. Comparative study into the robustness of compartmental modeling and model-free analysis in DCE-MRI studies[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2006, 23(4): 554-563.
- 30 闫铄,夏爽. 定量动态增强 MRI 在头颈部肿瘤中的研究进展[J]. *国际医学放射学杂志*,2014,38(3): 238-241.
- 31 艾松涛,朱文静,余强. 正常和异常舌组织的 DCE-MRI 评价[J]. *放射学实践*,2011,26(2): 159-163.
- 32 Jansen JF, Carlson DL, Lu Y, et al. Correlation of a priori DCE-MRI and (1)H-MRS data with molecular markers in neck nodal metastases: Initial analysis[J]. *Oral Oncol*, 2012,48(8): 717-722.
- 33 Rodjan F, de Graaf P, van der Valk P, et al. Retinoblastoma; value of dynamic contrast-enhanced MR imaging and correlation with tumor angiogenesis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012,33(11): 2129-2135.
- 34 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]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 36(3): 589-597.
- 35 张肖. DCE-MRI 影像学特点与乳腺癌预后指标的相关性研究[D]. 四川:西南医科大学, 2016.
- 36 Yuan Y, Kuai XP, Chen XS, et al. Assessment of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the differentiation of malignant from benign orbital masses[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(9): 1506-1511.
- 37 李光存,张忻宇. USPIO 增强 MRI 在诊断颈部转移淋巴结中的应用[J]. *实用放射学杂志*,2007,23(5): 697-698.
- 38 檀俊. USPIO MR 间接淋巴造影显影兔梨状窝癌淋巴结转移的实验性研究[D]. 上海:复旦大学,2012.
- 39 郭燕丽,范校周. 超声分子影像学:现状与将来[J]. *第三军医大学学报*, 2014,36(1): 6-10.
- 40 柳梅,冷德文,范学朋. 多模态分子影像的研究进展[J]. *中国医学影像学杂志*,2018,26(6): 471-475.
- [收稿日期 2019-08-20][本文编辑 吕文娟 余军]