

磁共振成像在喉癌和下咽癌放化疗评价中的应用

杨玲¹ 刘杰²

1.襄阳市中心医院(湖北文理学院附属医院)耳鼻喉科; 2.襄阳市中心医院(湖北文理学院附属医院)放射科, 湖北襄阳 441021

[摘要] 目的:探讨磁共振成像(MRI)在喉癌和下咽癌放化疗评价中的应用价值,为喉癌和下咽癌放化疗效果评价提供新的思路。方法:收集经病理证实的喉癌及下咽癌109例初治患者纳入此次前瞻性研究。患者均于我院接受放化疗综合治疗,分别于治疗前、治疗后行磁共振检查,记录其扩散加权成像(DWI)半定量参数,以及MR动态多期增强扫描(DCE-MRI)定量参数,比较完全缓解(CR)者与非CR者上述参数差异,运用受试者工作特征曲线(ROC),计算各项参数预测喉癌和下咽癌放化疗效果的价值。结果:109例患者均顺利完成治疗,治疗结束后,CR 48例,PR 61例,CR率为44.04%。CR组治疗前ADCmean、ADCmax低于非CR组,两组患者治疗后ADCmean均较治疗前上升,CR组治疗后ADCmean高于非CR组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CR组治疗前Kep高于非CR组,两组患者治疗后Kep均下降,Ve均上升,CR组治疗后Ktrans下降,非CR组治疗后Ktrans上升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。以治疗前ADCmean ≤ 1.06 预测CR的ROC曲线下面积为0.642(灵敏度为91.57%、特异性为54.88%),以治疗前Kep ≥ 1.105 min预测CR的曲线下面积为0.581(灵敏度为93.65%、特异性为51.62%)。结论:治疗前DWI半定量参数及DCE-MRI定量参数均可作为喉癌和下咽癌患者放化疗效果的预测提供一定参考,值得进一步关注。

[关键词] 磁共振成像; 喉癌; 下咽癌; 放化疗; 评价

中图分类号: R739.63 文献标识码: A 文章编号: 2095-5200(2019)02-001-05

DOI: 10.11876/mimt201902001

Application of magnetic resonance imaging in radio-chemotherapy evaluation of laryngeal cancer and hypopharyngeal cancer YANG Ling¹, LIU Jie². 1. Department of ENT, Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, China; 2. Department of Radiology, Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, China

[Abstract] **Objective:** This study aimed to investigate the value of magnetic resonance imaging (MRI) in radio-chemotherapy evaluation of laryngeal and hypopharyngeal cancer, and to provide a new idea for radio-chemotherapy evaluation of laryngeal and hypopharyngeal cancer. **Methods:** 109 cases of laryngeal cancer and hypopharyngeal cancer confirmed by pathology were included in this prospective study. Comprehensive treatment of radiation and chemotherapy were applied on all the patients with laryngeal and hypopharyngeal cancer in our hospital, and were inspected by MRI before and after therapy respectively, and its semi-quantitative parameters of diffusion weighted imaging (DWI) were recorded, as well as quantitative parameters of multiphase dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI), the differences were compared between the complete remission (CR) and the CR about the above parameters, using the receiver-operating characteristic curve (ROC), forecasting various kinds of parameters to predict the value of radiation and chemotherapy on the larynx and hypopharynx cancer. **Results:** All the 109 patients successfully completed the treatment, 48 cases of CR and 61 cases of PR after the treatment, the

第一作者: 杨玲, 硕士, 主治医师, 研究方向: 喉部疾病外科治疗, Email: cs83231521@163.com。

通讯作者: 刘杰, 硕士, 主治医师, 研究方向: 头颈部肿瘤的影像诊断及放射治疗。

CR rate was 44.04%. Before treatment, ADC mean and ADC max in the CR group were lower than those in the non-CR group; after treatment, ADC mean in both groups was higher than that before treatment; after treatment, ADC mean in the CR group was higher than that in the non-cr group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Before treatment, Kep in the CR group was higher than that in the non-cr group; after treatment, Kep in both groups decreased, Ve in both groups increased; after treatment, Ktrans in the CR group decreased, while Ktrans in the non-cr group increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of CR was predicted to be 0.642 (sensitivity: 91.57%, specificity: 54.88%) by ADC mean 1.06 before treatment, and 0.581 (sensitivity: 93.65%, specificity: 51.62%) by Kep 1.105 min before treatment. **Conclusions:** Both semi-quantitative parameters of DWI and quantitative parameters of DCE-MRI before treatment can provide certain references for the prediction of radio-chemotherapy effect in patients with laryngeal cancer and hypopharyngeal cancer, which deserves further attention.

[Key words] magnetic resonance imaging; laryngeal cancer; hypopharynx cancer; radiation and chemotherapy; evaluation

喉癌和下咽癌为头颈部常见恶性肿瘤，以鳞状细胞癌为主，具有恶性程度高、侵袭能力强的特点，且早期临床症状不明显，多数患者确诊时已进展至中晚期，加之喉全切术对患者生活质量的严重影响，以放化疗为主的综合方案已成为喉癌和下咽癌临床治疗首选对策^[1-2]。而如何早期预测、评估喉癌和下咽癌对放化疗的反应，则是指导个体化治疗方案制定与调整的关键环节。大量研究显示，磁共振成像（MRI）能够为多种肿瘤的鉴别诊断与疗效判断提供可靠参考^[3]。在既往文献报道基础上，此次研究选择扩散加权成像（DWI）半定量参数与MR动态多期增强扫描（DCE-MRI）定量参数预测喉癌和下咽癌放化疗效果，观察其应用的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2015年8月至2017年10月选取拟于我院接受放化疗综合治疗的喉癌和下咽癌患者开展前瞻性研究。患者均经鼻咽镜或喉镜下活检明确诊断，病理分型均为鳞状细胞癌；既往无喉癌和下咽癌治疗史。最终共109例患者进行了治疗前MRI检查。109例患者中，男91例，女18例，年龄41~79岁，平均 (57.62 ± 8.95) 岁；病灶部位：喉癌39例，下咽癌70例；临床分期： T_2 期13例， T_3 期41例， T_4 期55例。本研究已征得我院医学伦理委员会批准，患者及家属均知情同意并签署书面协议。

1.2 治疗方案

患者均接受放化疗综合治疗。先行诱导化疗，选用TP（多西他赛+顺铂）方案，多西他赛 70 mg/m^2 静脉滴注，d1；顺铂 40 mg/m^2 静脉滴注，d1~d2，每21d为1周期，持续2周期后行根治性

放疗。放射源为6-MVX射线，总剂量为PGTVp、GTVnd 69.96 Gy，分33次照射，每周5次，每次放疗剂量2.12 Gy，共持续7周^[4]。于放疗开始约1周后行顺铂同步化疗，累积同步化疗剂量240~300 mg，化疗周期2~3周；于放疗开始约2周后行希美纳增敏治疗。

1.3 检查方法

1.3.1 扫描参数 于治疗前、治疗结束后1周内，分别行常规平扫、DWI扫描、DCE-MRI扫描及延迟增强扫描^[5]。扫描参数：1) 常规平扫：T1WI：TR 660 ms，TE 9.3 ms，信号平均次数2，带宽31.25，层厚5 mm，层间距0.5 mm，ETL 6，横轴面视野24 cm，矩阵 288×224 ；横断位T2WI及T2WI预饱和脂肪抑制图像：TR 5760 ms，TE 88.3 ms，信号平均次数2次，带宽31.25，层厚5 mm，层间距0.5 mm，回波链长21，横轴面视野24 cm，矩阵 288×224 。2) DWI：扫描层面与常规平扫相同，选取单次激发SE-EPI序列，TR 4800 ms，TE 68.4 ms，层厚5 mm，层间距0.5 mm，横轴面视野24 cm，信号平均次数6次，矩阵 96×128 ，b值选择 500 s/mm^2 ，采集方向：层面选择、频率编码、相位编码。3) DCE-MRI：经肘静脉高压注入钆喷酸葡胺，剂量 0.2 mL/kg ，注射速率 2.0 mL/s ，以 $20 \text{ mL } 0.9\%$ 氯化钠溶液注入，采用三维容积扰相梯度回波序列行横断位扫描，每期14 s，共20期，TR 3.3 ms，TE 1.5 ms，翻转角 15° ，信号平均次数0.69次，带宽62.5，层厚3 mm，层间距0，横轴面视野26 cm，扫描矩阵 160×160 。4) 延迟增强扫描：行横断位、冠状位、矢状位T1WI序列延迟增强扫描，TR 275 ms，TE 4.2 ms，信号平均

次数 2, 带宽 31.25, 层厚 5 mm, 层间距 0.5 mm, 回波链长 2, 横轴面视野 24 cm, 矩阵 288 × 224。

1.3.2 图像分析 DWI半定量参数: 于横断面勾画肿瘤最大横截面积作为感兴趣区 (ROI) -1, ROI-1 面积需 $\geq 30 \text{ mm}^2$, 并避开出血、坏死区域。ROI-2 为最小表观扩散系数 (ADCmin) 对应的 ROI, 即肿瘤最大横截面 ADC 伪彩图上 ROI-1 内扩散受限最明显的区域, ROI-2 面积需 $\geq 10 \text{ mm}^2$, 并避开出血、坏死区域^[6]。使用 Funtool 软件获取肿瘤平均 ADC 值 (ADCmean)、最大 ADC 值 (ADCmax) 及最小 ADC 值 (ADCmin)。

DCE-MRI 定量参数: 使用 GenIQ 软件及 3D Synchro View 软件获取 DCE-MRI 定量参数, 包括容量转移常数 (Ktrans)、速率常数 (Kep) 及细胞外血管外间隙容积比 (Ve), 三项参数的计算关系为^[7]: $\text{Kep} = \text{Ktrans} / \text{Ve}$ 。

1.4 分析方法

1.4.1 分组方法 参照实体瘤疗效评价标准 (RECIST)^[8], 对患者治疗结束后临床疗效进行评价, 完全缓解 (CR): 所有目标病灶消失; 部分缓解 (PR): 基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$; 稳定 (SD): 基线病灶长径总和缩小 $< 30\%$ 或增加 $< 20\%$; 进展 (PD): 基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 。此外, 结合喉镜检查结果, 将喉镜未见明显肿物、MRI 图像显示肿物完全消退且 RECIST 判定为 CR 者纳入 CR 组, 将其他患者纳入非 CR 组。对比两组患者 DWI 半定量参数及 DCE-MRI 定量参数, 并运用受试者工作特征曲线 (ROC), 计算各项参数预测喉癌和下咽癌放疗效果的价值。

1.4.2 统计学分析 对本临床研究的所有数据采用 SAS 9.4 进行分析, DWI 半定量参数、DCE-MRI 定量参数等计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 并采用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

109 例患者均顺利完成治疗, 治疗结束后, 48 例患者经喉镜、MRI 检查, 纳入 CR 组。CR 48 例, PR 61 例, CR 率为 44.04%。

2.2 DWI 半定量参数

CR 组治疗前 ADCmean、ADCmax 低于非 CR 组, 两组患者治疗后 ADCmean 均较治疗前上升, CR 组治疗后 ADCmean 高于非 CR 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 CR 组与非 CR 组 DWI 半定量参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

参数	CR 组 (n=48)		非 CR 组 (n=61)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ADCmean	0.99 ± 0.15	2.36 ± 0.18*	1.31 ± 0.15#	1.82 ± 0.31*#
ADCmax	1.22 ± 0.24	--	1.59 ± 0.26#	--
ADCmin	0.95 ± 0.13	--	1.02 ± 0.11	--

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与 CR 组同时期比较, # $P < 0.05$

2.3 DCE-MRI 定量参数

CR 组治疗前 Kep 高于非 CR 组, 两组患者治疗后 Kep 均下降, Ve 均上升, CR 组治疗后 Ktrans 下降, 非 CR 组治疗后 Ktrans 上升, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 CR 组与非 CR 组 DCE-MRI 定量参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

参数	CR 组 (n=48)	
	治疗前	治疗后
Ktrans (min)	0.235 ± 0.049	0.203 ± 0.061*
Kep (min)	1.213 ± 0.148	0.995 ± 0.126*
Ve	0.239 ± 0.071	0.263 ± 0.051*

参数	非 CR 组 (n=61)	
	治疗前	治疗后
Ktrans (min)	0.188 ± 0.037	0.199 ± 0.038*
Kep (min)	0.925 ± 0.104#	0.806 ± 0.070*
Ve	0.240 ± 0.068	0.270 ± 0.049*

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与 CR 组同时期比较, # $P < 0.05$

2.4 评价效能分析

ROC 曲线如图 1 所示, 以治疗前 ADCmean ≤ 1.06 预测 CR 的曲线下面积为 0.642 (灵敏度为 91.57%、特异性为 54.88%), 以治疗前 Kep $\geq 1.105 \text{ min}$ 预测 CR 的曲线下面积为 0.581 (灵敏度为 93.65%、特异性为 51.62%)。

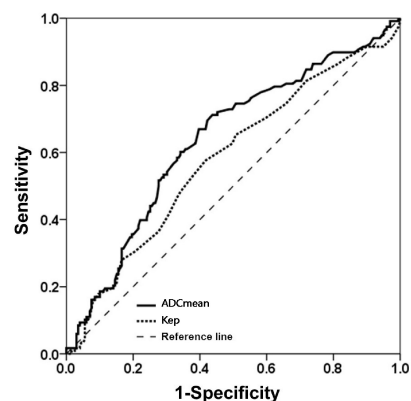


图 1 治疗前 ADCmean、Kep 预测喉癌和下咽癌放疗效果的 ROC 曲线

3 讨论

放化疗是目前临床治疗喉癌和下咽癌的主要手段,既往研究显示,非手术放化疗综合治疗能够在一定程度上提高患者喉部功能保全率,并达到降低肿瘤局部复发风险、确保肿瘤局部控制率及患者生存率的目的^[9]。喉部、下咽部主要由喉软骨、喉内肌、疏松结缔组织组成,不同组织结构 T1、T2 弛豫存在明显差别,为 MRI 显示软组织结构奠定了良好的基础。

DWI 是当前评价活体水分子微观扩散运动功能成像的唯一方法,ADC 值的差异能够为病变性质的判断提供可靠参考:恶性肿瘤细胞增殖旺盛,细胞密度较高、排列紧密且细胞核/质比高,加之间质成分偏少、细胞外间隙较小,以及细胞生物膜限制和大分子物质对水分子的吸附作用增强,均造成恶性肿瘤内水分子扩散运动抑制,并表现为 ADC 值下降^[10-11]。本研究 CR 组与非 CR 组治疗前 ADCmean 均较低,也证实了上述结论。同时,与 CR 组相比,非 CR 组治疗前 ADCmean 较高,但其治疗后 ADCmean 低于 CR 组,说明治疗后恶性肿瘤细胞结构破坏多,ADCmean 上升较多的可在放化疗中获益更多,本研究 ROC 曲线分析结果得出,以治疗前 ADCmean ≤ 1.06 预测 CR 的曲线下面积为 0.642,进一步显现出 ADCmean 为喉癌和下咽癌放化疗效果预测提供的可靠参考。

DCE-MRI 主要借助血管内外以及血浆与细胞外间隙对比度浓度的差异,通过肿瘤强化方式及程度的判断,了解肿瘤组织的血管类型和数量变化^[12]。DCE-MRI 的各项参数中, Ktrans 主要反映对比剂由血浆分布至血管外细胞外间隙(ESS)的速率, Kep 与扩散至 ESS 的对比剂返回血浆的速率有关, Ve 是反映单位容积组织内 ESS 容积的参数^[13-14]。本研究 CR 组治疗前 Ktrans、Kep 高于非 CR 组,其 Ve 偏低,说明肿瘤容量转移常数和速率常数越高,肿瘤血浆与 ESS 血流交换量越丰富,其含氧量较高,对放疗的反应也更为敏感^[15]。与治疗前相比,CR 组 Ktrans、Kep 均值下降, Ve 均值上升,说明放化疗对肿瘤微循环的破坏引发了血管通透性和血管外细胞容积的改变^[16]。CR 组与非 CR 组治疗前后 Ktrans、Ve 比较均未见明显差异,考虑与放疗 50 Gy 时多数患者已达 CR 或接近 CR 有关^[17-18],在今后的临床研究中,进一步提前 DCE-MRI 检查时间点,可能能够得到更有参考价值的研究结果^[19]。总体而言,本研究也已证实治

疗前 Kep 预测喉癌和下咽癌放化疗效果的参考价值,并为临床肿瘤放疗疗效的早期评估和个体化治疗方案的制定提供了一定参考。

综上所述,磁共振成像能够为喉癌和下咽癌患者放化疗效果的评价提供一定参考:DWI 检查中,治疗前后 ADCmean 差值大意味着更为理想的放化疗治疗效果;DCE-MRI 检查中,较高的 Kep 也往往伴随着更高的放化疗敏感性,患者更易在放化疗治疗中获益。

参 考 文 献

- [1] LIN P, HUANG X, ZHENG C, et al. The predictive value of MRI in detecting thyroid gland invasion in patients with advanced laryngeal or hypopharyngeal carcinoma[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 274(1): 361-366.
- [2] JAGER E A, LIGTENBERG H, CALDAS-MAGALHAES J, et al. Validated guidelines for tumor delineation on magnetic resonance imaging for laryngeal and hypopharyngeal cancer[J]. Acta Oncol, 2016, 55(11): 1305-1312.
- [3] GUO W, LUO D, CHEN X, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for pretreatment prediction of early chemo-radiotherapy response in larynx and hypopharynx carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(20): 33836.
- [4] ZHANG S C, ZHOU S H, SHANG D S, et al. The diagnostic role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in hypopharyngeal carcinoma[J]. Oncol Lett, 2018, 15(4): 5533-5544.
- [5] 李依霞, 马露, 崔园园, 等. 非手术喉癌、下咽癌患者放化疗前后 MRI 检查的应用价值[J]. 中国癌症防治杂志, 2015, 7(3): 157-161.
- [6] JAGER E A, KASPERTS N, CALDAS-MAGALHAES J, et al. GTV delineation in supraglottic laryngeal carcinoma: interobserver agreement of CT versus CT-MR delineation[J]. Radiat Oncol, 2015, 10(1): 26.
- [7] JULIANO A, MOONIS G. Computed Tomography Versus Magnetic Resonance in Head and Neck Cancer: When to Use What and Image Optimization Strategies[J]. Magn Reson Imaging Clin, 2018, 26(1): 63-84.
- [8] BONNER J, GIRALT J, HARARI P, et al. Cetuximab and radiotherapy in laryngeal preservation for cancers of the larynx and hypopharynx: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2016, 142(9): 842-849.
- [9] RAZEK A A K A, NADA N. Correlation of choline/creatine and apparent diffusion coefficient values with

(下转第9页)

- Incontinence and Urgency Urinary Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(1):148.
- [5] WEIN A J. Re: Removal or Revision of Vaginal Mesh Used for the Treatment of Stress Urinary Incontinence[J]. *J Urol*, 2016, 195(3):688-688.
- [6] WEIN A J. Re: Mid-Urethral Sling Operations for Stress Urinary Incontinence in Women[J]. *J Urol*, 2016, 196(3):847-848.
- [7] MORLING J R, MCALLISTER D A, AGUR W, et al. Adverse events after first, single, mesh and non-mesh surgical procedures for stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse in Scotland, 1997-2016: a population-based cohort study[J]. *Lancet*, 2016, 389(10069):629-640.
- [8] AL K A, BAWAZIR S S, HASSEN W A, et al. Implantable Systems for Stress Urinary Incontinence[J]. *Ann Biomed Eng*, 2017, 45(12):1-16.
- [9] DEMIRCI F, FINE P M. Ultrasonography in stress urinary incontinence[J]. *Int Urogynecol J*, 1996, 7(3):125-132.
- [10] WILLIAMS J K, DEAN A, BADLANI G, et al. Regenerative Medicine Therapies for Stress Urinary Incontinence[J]. *J Urol*, 2016, 196(6):1619-1626.
- [11] WALTREGNY D. Mode of Delivery: A Modifiable Risk Factor for Subsequent Stress Urinary Incontinence?[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(1):159-160.
- [12] FRITEL X, FAUCONNIER A G, COSSON M, et al. Diagnosis and management of adult female stress urinary incontinence: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 151(1):14-19.
- [13] BAI S W, LEE J W, SHIN J S, et al. The Predictive Values of Various Parameters in the Diagnosis of Stress Urinary Incontinence[J]. *Yonsei Med J*, 2004, 45(2):287-92.
- [14] 吴军, 姜凡, 张书杰, 等. Valsalva 动作下二维、三维超声与女性压力性尿失禁严重程度的相关性研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(2):305-307.
- [15] 古艳, 林梅清. 经会阴超声评估肌电刺激盆底治疗压力性尿失禁的疗效 [J]. 放射学实践, 2016, 31(10):1006-1009.
- [16] DOBBERFUHL A D, DE E J B. Female stress urinary incontinence and the mid-urethral sling: Is obstruction necessary to achieve dryness?[J]. *World J Urol*, 2015, 33(9):1-8.
- [17] 林思华, 陈惠英, 何剑芬, 等. 经会阴超声评估女性压力性尿失禁参数特点及盆底康复治疗效果 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 12(2):166-168.
- [18] 肖汀, 张新玲, 毛永江, 等. 盆底超声在压力性尿失禁诊断中的应用研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2017, 15(7):618-622.

(上接第4页)

- the prognostic parameters of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *NMR Biomed*, 2016, 29(4): 483-489.
- [10] 李依霞, 崔园园, 崔豹, 等. 扩散加权成像对非手术喉癌和下咽癌患者同步放疗前后的疗效评价 [J]. 磁共振成像, 2016, 7(3): 185-190.
- [11] SU X, HE C, TANG T, et al. Sequential four-drug chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for larynx preservation in resectable advanced larynx and hypopharynx cancer: A pilot study[J]. *Am J Otolaryngol*, 2017, 38(1): 52-56.
- [12] 梁玲艳. MRI 评估喉癌及下咽癌术前分期的价值 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2015.
- [13] RAVANELLI M, AGAZZI G M, FARINA D, et al. New Developments in Imaging of Laryngeal Cancer[J]. *Curr Otorhinolaryngol Rep*, 2017, 5(1): 49-55.
- [14] JAGER E A, WILLEMS S M, SCHAKEL T, et al. Interobserver variation among pathologists for delineation of tumor on H&E-sections of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. How good is the gold standard?[J]. *Acta Oncol*, 2016, 55(3): 391-395.
- [15] YUAN J, LO G, KING A D. Functional magnetic resonance imaging techniques and their development for radiation therapy planning and monitoring in the head and neck cancers[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2016, 6(4): 430.
- [16] 孟祥水, 柴相君, 任庆国, 等. MR 灌注成像对喉癌和下咽癌术后放疗后并发症及肿瘤复发的诊断价值 [J]. 中华放射学杂志, 2016, 50(10): 758-761.
- [17] WANG Y, LI D, LIU R, et al. Application of Ultrasound-guided Core Needle Biopsy in the Diagnosis of T3 or T4 Stage Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(8): 4563-4567.
- [18] WONG W, FISCHER S, CRUICKSHANK H E. Resection of the submandibular gland is generally undertaken as an integral component of level I neck dissection for oral cancer. However, it is unclear whether lymph nodes are present within the submandibular gland which may form the basis of lymphatic spread. Our purpose was to investigate the frequency of lymph nodes within the submandibular gland, and the incidence and mechanism of submandibular[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(1): 461-466.
- [19] 陈薪伊. MRI 功能成像对喉癌和下咽癌同步放疗的应用研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.