

乳腺癌骨转移瘤疗效评估的影像学进展

王明瑶, 华佳

【摘要】 骨骼是乳腺癌常见的转移部位。为了延长乳腺癌骨转移患者的生存期,提高其生存质量,对其进行及时的疗效评估至关重要。影像学检查具有非侵入性、可重复性和适用性广等优势,被广泛运用于临床诊断。近年来随着影像技术的不断发展,人们对骨转移的检测及疗效评估有了更进一步的认知及提高。本文主要对评估乳腺癌骨转移的影像学检查方法进展进行综述。

【关键词】 骨转移; 乳腺肿瘤; 影像学; 疗效评估; 磁共振成像

【中图分类号】 R814.42; R445.2; R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)11-1200-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.11.022

骨骼是乳腺癌常见的转移部位,超过 50% 的乳腺癌复发患者首发转移为骨转移,70% 死于乳腺癌的患者被证实患有骨转移^[1]。早在 1889 年 Paget 就提出了骨转移与乳腺癌之间可能存在联系,并创造性地提出了“种子与土壤”的假说,来解释骨骼中肿瘤细胞的选择性分布与增殖现象^[2]。近期研究发现,红骨髓内丰富的血供,种类众多的黏附分子,低氧、低 PH 值和细胞外高钙的环境,为肿瘤细胞的定植、休眠提供了良好的栖身之所^[3],为转移灶的形成提供了必要的环境条件。

骨转移一旦发生,不仅会使患者的生存质量会受到影响,还会导致疼痛、病理性骨折、贫血和脊髓神经压迫等一系列骨相关事件(skeletal-related events, SREs)的发生^[4-5]。Liede 等^[4]进行的一项流行病学研究表明,早期乳腺癌骨转移患者在确诊骨转移后的中位生存期仅为 1.6 年。有研究显示,在仅有骨转移的乳腺癌患者中,激素受体阳性组的中位生存期为 65 个月,而 HER2 阳性和三阴性组的中位生存期为 40 个月^[6]。这意味着若想要尽可能长期保持患者良好的生存质量,控制骨转移至关重要。对骨转移的治疗以系统治疗为主,包括内分泌治疗、化疗、双膦酸盐、单克隆抗体及其他支持性治疗,辅以局部放疗及手术治疗,以达到缓解症状、抑制肿瘤生长转移和延长无症状生存期的目的^[7]。

为了有效管理骨转移患者,运用一致的、可重复的、可靠的手段对疗效进行评估至关重要。这些手段包括临床评估、肿瘤标志物以及影像学评估。其中,影像学检查因其具有非侵入性、可重复性和适用性广等优势而被广泛应用于临床,尤其是近年来随着影像技术的不断发展,人们对骨转移的检测及疗效评

估有了更进一步的认知及提高。

影像学方法

1. 骨扫描

骨扫描依然是目前检测骨转移灶的主要方式,通过^{99m}Tc-MDP 与骨组织特异的化学吸附原理显像^[8]。平面骨扫描在骨转移灶检出方面因其极高的灵敏度而具有很高的实用性。

然而,骨扫描对于骨转移疗效的评估具有一定局限性。首先,^{99m}Tc-MDP 显示骨骼的成骨活性^[9],而非转移灶的活性,因此骨扫描无法对骨转移灶进行直接的疗效评估。此外,骨扫描还存在“闪烁现象”。有些既往被骨扫描检测到的病灶会在复查时表现出暂时性的浓聚范围增大,而这些患者在之后的随访中被证实为治疗有效。“闪烁”现象还包括出现与骨转移灶表现类似的新发病灶;诸如此类问题将会给临床治疗方案的选择带来一定的困惑。为了克服这一困难,有学者建议经过一个阶段后复查骨扫描,此时出现的新发病灶才能够成为疾病进展的指标,但这无疑影响了疗效评估的及时性^[10]。“闪烁”现象平均在治疗开始后 3.3 个月时出现。如 6 个月后“闪烁”消退,示踪剂摄取减少,则表示治疗有效^[11]。但实际上,骨扫描确认病情好转(相对于病情稳定、进展而言)的能力极为有限,因为成骨活性的恢复需要很长的过程,这限制了骨扫描的时效性。

骨扫描的局限性会导致患者过多地接受与其病情无益的治疗,延误患者改用其他可能有效治疗的时机。2014 年欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)提出的指南和 NCCN 于 2016 年更新的指南都不建议将骨扫描用于骨转移瘤的疗效评估^[12-13]。

2. CT

CT 具有良好的骨皮质和骨小梁分辨力,因此成为评价骨转移(尤其是肋骨转移)较好的影像检查手

作者单位:200127 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院放射科

作者简介:王明瑶(1991—),女,江苏苏州人,硕士研究生,主要从事乳腺癌骨转移疗效影像学评估研究。

段^[8]。CT 可通过调节窗宽窗位获得专门的骨窗,还可以通过三维重组从多平面观察骨骼,从而更清晰地显示出骨转移灶。

RECIST 标准建议,当骨转移灶存在明确的软组织成分时,CT 可被用于临床试验中的骨转移疗效评估,但其适用范围有明确的限制^[14]。前列腺癌工作组 2(the prostate cancer workgroup 2, PCWG-2)提出了 CT 在临床试验中评价骨转移疗效的适用范围和运用方式,并在最近的临床试验中得到验证^[15],但可运用于乳腺癌的类似标准尚未出现。MDA 标准认为^[16],骨转移灶内的骨化现象可以作为疗效评价的一种方式,溶骨性病灶的成骨性改变可能预示着病情的好转。依据 MDA 标准,新的成骨性病灶在没有其他病情进展的证据时,不应被归类为“进展”。然而,这些标准并未将进行骨保护药物治疗的患者囊括在内,这就将大部分患有骨转移的患者排除在外,因为一旦发现骨转移,双磷酸盐制剂是常规用药。运用双能球管的能谱 CT 在骨转移的检出方面具有潜能^[17],但尚未有将其运用于疗效评价的文献报道。

3. PET-CT

PET 技术基于高度恶性肿瘤病灶葡萄糖代谢增高的原理,通过局部葡萄糖代谢活性的改变直接探知肿瘤病灶^[8],因而与间接显示骨转移灶的骨扫描相比具有较高的敏感度、特异度和符合率。PET-CT 能够很好实现功能影像与解剖影像同机融合,利用同机 CT 数据对 PET 图像进行衰减校正,利用 CT 图像进行定位,可同时获得功能、代谢和精细的解剖信息,提高了对病灶进行解剖定位的能力,较 PET 在诊断骨转移瘤方面,具有更高的灵敏度和特异度^[8,18]。相对单纯形态学影像方式而言,PET-CT 的潜在优势在于显示代谢活动的改变,这可能早于单纯 CT 能观察到的形态学改变。

¹⁸F-FDG 可用于评估包括乳腺癌在内的任何促进糖代谢的恶性肿瘤,也可用于转移灶的疗效评估。可提供骨转移灶最大标准化摄取值是 ¹⁸F-FDG-PET 的一大优势,这为不同研究提供了衡量疗效的尺度。Tateishi 等^[19]和 Huyge 等^[20]研究发现标准化摄取值的减少预示着更长的缓解持续时间和更长的无进展生存期。

显然,运用 PET-CT 进行的骨转移灶评价只适用于示踪剂摄取阳性的患者,对 FDG 摄取正常的病灶无法评价,而有研究显示这类患者的比例高达 42%^[21]。此外,与骨扫描相似,¹⁸F-FDG-PET 也可能在内分泌治疗后出现“闪烁”现象,而这与侵犯骨髓的肿瘤细胞很难鉴别,可能导致假阳性结果。因此,英国国家健康和临床研究所(national institute of clinical and care

excellence, NICE)不建议使用 PET-CT 进行疗效评估^[22]。而最新的欧洲指南强调了骨转移的疗效评估并提到:有一些小规模实验报告了 PET-CT 在骨转移疗效检测中的作用并展示了其潜在的可能性,但其真正的临床应用价值仍待前瞻性研究进一步证实^[23]。

4. MRI

MRI 因其出色的软组织分辨力及日趋完善的多种功能成像而被临床广泛应用于对各种疾病的影像诊断及疗效评估,同时也是检测骨髓腔转移灶及其周围组织结构侵犯程度的最佳影像学手段。MRI 对骨转移灶的检出具有很高的敏感性,因为病灶处转移沉积物引起的 MRI 信号改变早于病理性骨质沉积在骨扫描上表现出的浓聚异常^[11,24-25]。

MRI 的关键性优势在于除常规序列外,还可以通过多样化的特殊序列从多个方面,如骨髓细胞密度(DWI)、血运情况(动态对比增强 MRI)等,对骨骼及骨髓病灶进行直接评估^[26]。如在单次检查中将各种序列综合运用,则能对骨转移疗效进行形态学及功能学(甚至定量)的综合评估。此外, MRI 还具有多区域甚至全身扫描及无电离辐射的优势。

多篇 Meta 分析表明, MRI 在骨转移灶检出方面的表现可以与 FDG-PET 相媲美,二者都比骨扫描和 CT 更为精确^[27-29]。全身范围的筛查很大程度上归功于新兴的全身 DWI(WB-DWI)技术^[30]。Li 等^[29]研究表明,与 PET/CT 相比, WB-DWI 在病灶检测方面具有相似的敏感度(89.7% vs 89.5%)和特异度(95.4% vs 97.5%)。

之前 MRI 对乳腺癌骨转移的疗效评估只局限于常规 MRI 信号变化及形态学改变,然而目前为止,对于 MRI 评价骨转移灶疗效的形态学标准尚未形成定论,因此将形态学 MRI 作为骨转移病灶评估常规手段的临床证据仍不够充分。

最新研究表明,定量的动态对比增强 MRI(DCE-MRI)和 DWI 能够比非定量技术更早观察到肿瘤在治疗过程中的变化。肿瘤灌注情况的变化会引起 DCE-MRI 中各项参数的改变,而肿瘤细胞死亡引起的肿瘤体积缩小,会以转移沉积物表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值增加的形式表现在 DWI 上,这些功能学变化比形态学变化发生更早,更具有特异性^[11,31]。

DCE-MRI:能够反映血管的基本生理特性,可用于评估抗肿瘤血管生成药物的疗效。常规静态图像所显示出的肿瘤形态学特性停留在半定量水平,而对注入对比剂的动态追踪则可获得与肿瘤组织内血供情况相关的定量信息^[31]。

临床前实验表明, DCE-MRI 可对骨转移的疗效

进行早期评估。基于乳腺癌骨转移、前列腺癌骨转移鼠类模型的研究证实了 DCE-MRI 可检测出抗血管生成药物的早期疗效^[32-33]。

在一项纳入了 15 例乳腺癌骨转移病例的前瞻性研究中^[34], 患者在接受治疗后 3 周注射后 60min 内钆剂浓度曲线下初始面积(initial area under the gadolinium concentration curve after the first 60 seconds, IAUGC60)上升($P < 0.001$), 与放疗后表皮生长因子(endothelial growth factors, EGF)介导的血管生成增多相吻合^[35], 而 4 个月时 IAUGC60 值下降($P < 0.001$), 表明治疗有效。另一项前瞻性研究纳入了 23 例有症状的骨转移患者, 利用 MRI 检查评估磁共振引导下聚焦超声波(magnetic resonance-guided focused ultrasound, MRgFUS)治疗的疗效^[36]。治疗后 3 个月时, 完全缓解者的 K_{trans} 值有显著变化($\Delta K_t = 52.65\%$, $P < 0.01$), 而部分缓解者该值无明显变化($\Delta K_t = 11.39\%$, $P > 0.01$)。Ferl 等^[31]曾提出, K_{trans} 、 V_p 和 V_e 是三个通过 DCE-MRI 得到的关键参数, 其中 K_{trans} 可量化反映治疗导致的灌注、血管密度以及血管渗透性的变化, 常用于肿瘤疗效的评估。然而在乳腺癌骨转移方面, 仍需要更多的临床试验对这一观点进行进一步的探索。

DWI: 可以在不借助对比剂的条件下, 以 SE 序列为基础, 施加扩散敏感因子(b 值)不同的扩散敏感梯度, 计算获得组织水分子的扩散性, 如 ADC 值。通过 DWI 可以得到定量的 ADCmap 图像和(不同 b 值)定性的 DWI 图像。对高 b 值的 DWI 图像进行最大密度投影(MIP)重组并采用图像翻转技术, 可获得与 PET 图像肉眼感官类似的“类 PET”图像, 能够较清晰地显示出全身病灶的分布情况^[26]。

DWI 可以观察组织内水分子在微观层面的运动状态。ADC 值反映了细胞水平水分子的自由活动度, 由组织结构性决定。肿瘤细胞增殖造成的细胞密度增高会降低 ADC 值^[37]。在进行治疗后, 细胞死亡和凋亡导致的细胞膜崩解会提高细胞外组织含水量进而提高水分子的扩散度^[38]。

随着技术进步, DWI 的实用性得到了提升^[39]。WB-DWI 在骨转移的发现和疗效监测方面表现出了不俗的潜力^[39-41]。在高 b 值的 WB-DWI 图像上, 浸润性或溶骨性的骨转移灶呈现弥漫或局限的高信号, 与正常骨髓组织的低信号背景形成对比。应当注意的是, 运用 WB-DWI 进行转移灶的检测时, 需要与形态学序列图像相结合, 以避免失误^[42]。一项近期的 Meta 分析表明, WB-DWI 的高敏感度是通过牺牲其特异度来达到的^[29]。

多项临床前试验和小规模临床试验都表明 WB-

DWI 可作为评估骨转移疗效的有效手段^[43-45]。一项纳入 35 例骨肉瘤患者的临床研究证实, 治疗有效的患者在化疗后 ADC 值更高($t = 8.995$, $P < 0.01$)^[46]。有研究将 WB-DWI 运用于骨髓瘤疗效评估, 发现 95% 的缓解者 ADC 值升高而 100% 的未缓解者该值下降($P = 0.002$)^[47], ADC 值的变化与实验室指标之间也存在负相关($r = -0.614$, $P = 0.001$)。两项针对前列腺癌骨转移疗效评价的小型研究得到了不同的结果^[48-49]。前者发现肿块的平均 ADC 值在激素治疗有效时显著上升, 这与 PSA 缓解结果相一致^[49]而后者发现缓解者和进展者都表现出了 ADC 值得显著升高^[48], 表明 ADC 值无法成为评价前列腺癌骨转移疗效的手段。然而在乳腺癌骨转移方面, 尚未有足够的病例报告证实 Padhani 和 Blackledge 所提出的 MRI 在这方面的效用^[42,50]。

有观点认为, 对于生物组织而言, 水分子的运动主要有两方面: 其一, 水分子的扩散运动, 即布朗运动, 它与组织的物理特征有关, 可用于描绘组织的特性; 其二, 毛细血管网中血流的微循环, 即灌注。毛细血管网的伪随机性器官分布, 导致 ADC 值综合了布朗运动和血流灌注成分, 所以在体 ADC 值测量结果往往较扩散系数 $D(DC)$ 偏高^[51]。

1986 年, Bihan 等首先提出基于体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion imaging, IVIM)的 DWI 成像方法, 分别量化其中的扩散运动成分和血流灌注成分, 将其运用于中枢神经系统。Gaeta 等^[34]的研究纳入了 15 例乳腺癌骨转移患者, 发现 D 值在放疗前和放疗后各时间点均有显著变化($P < 0.001$), 不同时间点 D^* 值也有显著变化($P < 0.001$), 表明 IVIM 能在放疗早期发现肿瘤的活性和血供变化, 有望对骨转移的疗效做出早期评估。然而, IVIM 对乳腺癌骨转移早期疗效评估的临床数据仍不够充足, 需要更大规模的前瞻性研究对其加以进一步证实。

综上所述, 若想通过单一影像学手段进行乳腺癌骨转移疗效评价, MRI 似乎是最佳选择。最近的一项欧洲癌症研究与治疗机构(EORTC)发布的报告中提到, 对于没有实质性肿块的的患者, MRI 提供了一种个体适用的疗效评价方案^[52]。

肿瘤治疗方案的不断完善延长了许多癌症患者的生存期, 增加了患者发生远处转移的可能性, 进而造成了骨转移现患病例数的增长^[53], 影像技术的进展提高了骨转移诊断及其疗效评估的可靠性, 为延长患者生存期、提高患者生存质量作出了重大贡献。虽然, 目前尚未有单一的影像学方法能胜任各种情况下对骨转移灶的疗效评估^[54], 如仅提供形态学信息的传统 CT 在及时性上不尽如人意, 而具有高敏感度和高特异度的

PET-CT 存在价格昂贵且辐射剂量较大等问题,但是 MRI 通过多种序列的综合运用,可以同时获得形态学和功能学信息,且其不产生电离辐射,具有良好的发展潜力,可望其联合其他影像检查在乳腺癌骨转移的疗效评估方面发挥更大作用。

参考文献:

- [1] Ibrahim T, Mercatali L, Amadori D. A new emergency in oncology: bone metastases in breast cancer patients (review)[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(2): 306-310.
- [2] 杨勇, 姜玉秋, 王永高, 等. 乳腺癌骨转移的研究进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(2): 253-257.
- [3] Wong M, Pavlakis N. Optimal management of bone metastases in breast cancer patients[J]. *Breast Cancer*, 2011, 3: 35-60.
- [4] Liede A, Jerzak KJ, Hernandez RK, et al. The incidence of bone metastasis after early-stage breast cancer in Canada[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 156(3): 587-595.
- [5] Fontanella C, Fanotto V, Rihawi K, et al. Skeletal metastases from breast cancer: pathogenesis of bone tropism and treatment strategy[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2015, 32(8): 819-833.
- [6] Lee SJ, Park S, Ahn HK, et al. Implications of bone-only metastases in breast cancer: favorable preference with excellent outcomes of hormone receptor positive breast cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2011, 43(2): 89-95.
- [7] Lee CI, Gold LS, Nelson HD, et al. Comparative effectiveness of imaging modalities to determine metastatic breast cancer treatment response[J]. *Breast*, 2015, 24(1): 3-11.
- [8] 丁正强, 殷锴, 张将. 骨转移瘤的影像学诊断进展[J]. *中国进修医生杂志*, 2014, 37(11): 71-74.
- [9] Brenner AI, Koshy J, Morey J, et al. The bone scan[J]. *Semin Nucl Med*, 2012, 42(1): 11-26.
- [10] Wong KK, Pierr M. Dynamic bone imaging with ^{99m}Tc -labeled diphosphonates and ^{18}F -NaF: mechanisms and applications[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(4): 590-599.
- [11] Bäuerle T, Semmler W. Imaging response to systemic therapy for bone metastases[J]. *Eur Radiol*, 2009, 19(10): 2495-2507.
- [12] Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl3): iii124- iii137.
- [13] Gradishar W, Salerno KE. NCCN guidelines update: breast cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(5 Suppl): 641-644.
- [14] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [15] Smith DC, Smith MR, Sweeney C, et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(4): 412-419.
- [16] Hamaoka T, Costelloe CM, Madewell JE, et al. Tumour response interpretation with new tumour response criteria vs the World Health Organisation criteria in patients with bone-only metastatic breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(4): 651-657.
- [17] Lee YH, Kim S, Lim D, et al. Spectral parametric segmentation of contrast-enhanced dual-energy CT to detect bone metastasis: feasibility sensitivity study using whole-body bone scintigraphy[J]. *Acta Radiol*, 2015, 56(4): 458-464.
- [18] 王恩成, 徐莲, 孙晓光, 等. SPECT/CT 同机融合显像对肿瘤患者骨转移灶的诊断价值[J]. *放射学实践*, 2011, 26(12): 1323-1325.
- [19] Tateishi U, Gamez C, Dawood S, et al. Bone metastases in patients with metastatic breast cancer: morphologic and metabolic monitoring of response to systemic therapy with integrated PET/CT[J]. *Radiology*, 2008, 247(1): 189-196.
- [20] Huyge V, Garcia C, Alexiou J, et al. Heterogeneity of metabolic response to systemic therapy in metastatic breast cancer patients[J]. *Clin Oncol*, 2010, 22(10): 818-827.
- [21] Jagaru A, Mittra E, Mosci C, et al. Combined ^{18}F -fluoride and ^{18}F -FDG PET/CT scanning for evaluation of malignancy: results of an international multicenter trial[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(2): 176-183.
- [22] National Collaborating Centre for Cancer (UK). *Cancer NCCf. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment* [S]. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK), 2009.
- [23] Lin NU, Thomssen C, Cardoso F, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force: Surveillance, staging, and evaluation of patients with early-stage and metastatic breast cancer[J]. *Breast*, 2013, 22(3): 203-210.
- [24] Choi J, Raghavan M. Diagnostic imaging and image-guided therapy of skeletal metastases[J]. *Cancer control*, 2012, 19(2): 102-112.
- [25] Rajarubendra N, Bolton D, Lawrentschuk N. Diagnosis of bone metastases in urological malignancies——an update[J]. *Urology*, 2010, 76(4): 782-790.
- [26] Woolf DK, Padhani AR, Makris A. Assessing response to treatment of bone metastases from breast cancer: what should be the standard of care[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(6): 1048-1057.
- [27] Yang HL, Liu T, Wang XM, et al. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ^{18}F -FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(12): 2604-2617.
- [28] Xu GZ, Li CY, Zhao L, et al. Comparison of FDG whole-body PET/CT and gadolinium-enhanced whole-body MRI for distant malignancies in patients with malignant tumors: a meta-analysis[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 96-101.
- [29] Li B, Li Q, Nie W, et al. Diagnostic value of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detection of primary and metastatic malignancies: a meta-analysis[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(2): 338-344.
- [30] 林建华, 谭理连, 何伟红, 等. 全身弥散加权成像与同位素骨扫描诊断乳腺癌骨转移对比研究[J]. *放射学实践*, 2011, 26(10): 1107-1109.
- [31] Ferl GZ, Port RE. Quantification of antiangiogenic and antivascular drug activity by kinetic analysis of DCE-MRI data[J]. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2012, 92(1): 118-124.
- [32] Bäuerle T, Bartling S, Berger M, et al. Imaging anti-angiogenic treatment response with DCE-VCT, DCE-MRI and DWI in an animal model of breast cancer bone metastasis[J]. *Eur J Radiol*, 2010, 73(2): 280-287.
- [33] Dafni H, Kim SJ, Bankson JA, et al. Macromolecular dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI detects reduced vascular perme-

- ability in a prostate cancer bone metastasis model following anti-platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) therapy, indicating a drop in vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) activation[J]. *Magn Reson Med*, 2008, 60(4): 822-833.
- [34] Gaeta M, Benedetto C, Minutoli F, et al. Use of diffusion-weighted, intravoxel incoherent motion, and dynamic contrast-enhanced MR imaging in the assessment of response to radiotherapy of lytic bone metastases from breast cancer[J]. *Acad Radiol*, 2014, 21(10): 1286-1293.
- [35] Li SP, Padhani AR. Tumor response assessments with diffusion and perfusion MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 35(4): 745-763.
- [36] Anzidei M, Napoli A, Sacconi B, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for the treatment of painful bone metastases: role of apparent diffusion coefficient (ADC) and dynamic contrast enhanced (DCE) MRI in the assessment of clinical outcome[J]. *Radiol Med*, 2016, 121(12): 905-915.
- [37] Yankeelov TE, Arlinghaus LR, Li X, et al. The role of magnetic resonance imaging biomarkers in clinical trials of treatment response in cancer[J]. *Semin Oncol*, 2011, 38(1): 16-25.
- [38] Hamstra DA, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(26): 4104-4109.
- [39] Padhani AR, Gogbashian A. Bony metastases: assessing response to therapy with whole-body diffusion MRI[J]. *Cancer imaging*, 2011, 11(1A): S129-S145.
- [40] Bains LJ, Zweifel M, Thoeny HC. Therapy response with diffusion MRI: an update[J]. *Cancer Imaging*, 2012, 12(2): 395-402.
- [41] Padhani AR, Makris A, Gall P, et al. Therapy monitoring of skeletal metastases with whole-body diffusion MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 39(5): 1049-1078.
- [42] Koh DM, Blackledge M, Padhani AR, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI: tips, tricks, and pitfalls[J]. *AJR*, 2012, 199(2): 252-262.
- [43] Hoff BA, Chughtai K, Jeon YH, et al. Multimodality imaging of tumor and bone response in a mouse model of bony metastasis[J]. *Transl Oncol*, 2012, 5(6): 415-421.
- [44] Liebsch L, Kailayangiri S, Beck L, et al. Ewing sarcoma dissemination and response to T-cell therapy in mice assessed by whole-body magnetic resonance imaging[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(3): 658-666.
- [45] Graham TJ, Box G, Tunariu N, et al. Preclinical evaluation of imaging biomarkers for prostate cancer bone metastasis and response to cabozantinib[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(4): dju033.
- [46] Wang CS, Du LJ, Si MJ, et al. Noninvasive assessment of response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcoma of long bones with diffusion-weighted imaging: an initial in vivo study[J]. *PloS one*, 2013, 8(8): e72679.
- [47] Giles SL, Messiou C, Collins DJ, et al. Whole-body diffusion-weighted MR imaging for assessment of treatment response in myeloma[J]. *Radiology*, 2014, 271(3): 785-794.
- [48] Messiou C, Collins DJ, Giles S, et al. Assessing response in bone metastases in prostate cancer with diffusion weighted MRI[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(10): 2169-2177.
- [49] Reischauer C, Froehlich JM, Koh DM, et al. Bone metastases from prostate cancer: assessing treatment response by using diffusion-weighted imaging and functional diffusion maps—initial observations[J]. *Radiology*, 2010, 257(2): 523-531.
- [50] Blackledge MD, Collins DJ, Tunariu N, et al. Assessment of treatment response by total tumor volume and global apparent diffusion coefficient using diffusion-weighted MRI in patients with metastatic bone disease: a feasibility study[J]. *PloS One*, 2014, 9(4): e91779.
- [51] 尹茵, 甘洁. 体素内不相干运动成像[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2013, 24(5): 353-356.
- [52] Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group[J]. *Eur J cancer*, 2014, 50(15): 2519-2531.
- [53] Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(Suppl 3): S1-S50.
- [54] Roberts CC, Daffner RH, Weissman BN, et al. ACR appropriateness criteria on metastatic bone disease[J]. *J Am Coll Radiol*, 2010, 7(6): 400-409.

(收稿日期: 2016-11-04)