·综述·

神经内分泌肿瘤影像学疗效评价方法及研究进展

周玉陶，蒋力明

【摘要】 神经内分泌肿瘤(NENs)具有高度异质性，其发病部位广泛且生物学行为复杂等特点，使临床治疗决策具有挑战性，对于不同治疗方式肿瘤的反应也存在差异，仅基于形态学特征评估 NENs 治疗疗效存在一定的局限性，本文旨在分析当前实体瘤疗效评价标准应用于 NENs 的优势及限度，并对具有前景的新方法进行综述。

【关键词】 神经内分泌肿瘤；疗效评估；实体瘤疗效评价标准；肿瘤生长速率；功能成像

【中图分类号】R445.2；R445.5；736.44 【文献标志码】A

【文章编号】1000-0313(2021)04-0564-05

DOI：10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.04.028 开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors，NENs)起源于体内神经内分泌细胞和肽能神经元，可产生生物活性胺和/或多肽激素，是涵盖惰性到侵袭性的一组高度异质性肿瘤。NENs 发病部位广泛，胃肠胰来源最多见，占 65%～75%，其次为肺来源。近 40 年来，NENs 发病率从 1.09/10 万上升至 6.98/10 万，增加了约 6.4 倍[1]，较癌症的发病率增加更为迅速，可能与胃肠镜及影像学等诊断技术的进步和广泛运用有关，这也促使医学界对 NENs 的关注日益增加。

NENs 的起源、功能状态及生物学行为复杂的特点使其临床治疗决策具有挑战性，治疗方式多样，近年来尤其在全身系统性治疗领域取得了巨大进展，鉴于不同疗法的作用机制存在差异，患者治疗反应亦表现出异质性，如何准确判断疗效成为临床面临的难点之一，这不仅关系到后续治疗方案的选择，也影响对患者生存预后的判断。

本文旨在全面回顾实体瘤影像学疗效评价标准的发展进程，总结其应用于 NENs 的优势及限度，并综述当前在 NENs 疗效评估中具有前景的影像学方法及替代指标。

实体瘤疗效评价标准在 NENs 领域的优势及限度

目前常用的以上实体瘤疗效评价标准的主要内容详见表 1。

1. WHO 标准

1979 年 WHO 首次发布了抗肿瘤治疗疗效的客观评价标准，提出采用肿瘤双径乘积的变化情况来评价实体瘤的疗效，并将疗效反应描述为 4 种类型：完全缓解(complete response，CR)、部分缓解(partial response，PR)、病灶无变化(no change，NC)和疾病进展(progressive disease，PD)。

WHO 标准在过去一段时间内一直被广泛接纳，但在临床实践中发现其存在较多不明确的规定，如未统一病灶选择标准、未明确影像学方法等，目前这一标准在临床上已极少使用。

2. RECIST 标准

2000 年美国和加拿大国立癌症研究所及欧洲癌症研究和治疗组织提出新的实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid，RECIST)，采用肿瘤最大长径的变化情况来评价疗效。该标准规范了靶病灶的选择、测量标准、影像学方法和扫描参数等；为了尽可能对应先前的评价结果，仍沿用 WHO 标准中的 4 种分类，只是将 NC 更名为病灶稳定(stable disease，SD)。针对临床实践中逐渐显露的不足，2009 年进行完善后发布的修订版 RECIST 1.1 简化了临床操作，并首次讨论将 ^{18}F-FDG PET 作为确定新发病灶的检查方法，简单涉及了肿瘤功能学改变的评估。

目前关于 NENs 疗效评价，国际上普遍采用 RECIST 1.1 标准。该标准适用于评估肿瘤对细胞毒性化疗药物的反应，越来越多的学者提出 RECIST 1.1 标准用于评估其它疗法的疗效时存在一定局限性，例如抗血管生成靶向药物治疗后，在肿瘤形态发生变化之前，其内部功能已经发生了变化，有时肿瘤内部出现出血或坏死时反而表现为体积增加，导致被误判为进行性疾病而非积极的治疗反应。

在临床实践中，RECIST 1.1 标准在 NENs 领域中的应用也屡遭瓶颈，由于大多数低级别且分化良好的 NENs(G1、G2 和 G3 级)生长缓慢，即使抗肿瘤药物治疗后，多数肿瘤形态学大小改变不显著，虽然患者

作者单位：100021 北京，国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科

作者简介：周玉陶(1995－)，女，云南普洱人，硕士，住院医师，主要从事腹部肿瘤影像诊断工作。

通信作者：蒋力明，E-mail：dr_jiangliming@126.com

表现出明显的临床获益，但按照 RECIST 1.1 标准仍将患者评估为 SD，此标准界定的评估阈值可能不适用于这类生长缓慢的肿瘤，存在低估治疗疗效的倾向[2]。有研究者报道，NENs 患者治疗后低缓解率（<10%）与较长的无进展生存期（progression-free survival，PFS）之间存在不一致，RECIST 1.1 标准存在高估肿瘤负荷的倾向[3]。针对这一问题，Luo 等[4]学者提出以肿瘤长径缩小 10%作为阈值，该阈值有望成为评估晚期胃肠胰 NENs 对奥曲肽治疗有效的替代指标。

3. Choi 标准

Choi 最早在伊马替尼治疗胃间质瘤的疗效评价中引入 CT 值作为测量指标，并结合 RECIST 标准中肿瘤最大长径来共同评估疗效。Choi 标准基于肿瘤内部的密度改变，一定程度上反映了肿瘤代谢功能的变化，在其它富血供肿瘤中，Choi 标准已用于评估肿瘤对抗血管生成的酪氨酸激酶抑制剂治疗后的反应，针对特有疾病的复杂性也优化开发了改良标准，如抗血管生成药物治疗肾癌的 MASS 标准（morphology attenuation size and structure criteria，MASS）。

Choi 标准放宽了对于 PR 的定义，将肿瘤最大长径缩小≥10%或 CT 值下降≥15%作为 PR 的标准。Faivre 等[3]最早提出 Choi 标准有望替代 RECIST 标准成为舒尼替尼治疗 NENs 后早期疗效评价的替代标准。Soli-hernandez 等[5]开展的多中心前瞻性研究中比较了 Choi 标准和 RECIST 标准对舒尼替尼治疗胰腺 NENs 疗效的评估价值，结果显示相比于 RECIST 标准，Choi 标准评估的 PR 自 12.8%提高到 47.4%，平均 PFS 从 11.42 个月（95% CI：9.7～15.9 个月）提高到 15.8 个月（95% CI：13.9～25.7 个月），且 PFS Choi（Kendall's τ=0.72）相比于 PFS RECIST（Kendall's τ=0.43）展现出与总体生存期（overall survival，OS）更高的相关性。Luo 等[6]研究亦表明 Choi 标准较 RECIST 标准能够识别出更多具有临床反应的患者，且肿瘤进展时间（time to tumor progression，TTP）具有统计学意义。

4. mRECIST 标准

针对 RECIST 标准难以客观反映晚期原发性肝细胞肝癌的治疗疗效，2009 年美国肝脏协会发布了改良的实体瘤疗效评价标准（modified RECIST，mRECIST），该标准提出采用增强 CT 或 MRI 扫描，以动脉期残存强化肿瘤的最大长径作为评估标准。mRECIST 以存活肿瘤作为评估对象，避开液化坏死区域的干扰，能够更为准确地反映肝癌的实际治疗疗效。

目前尚缺少前瞻性随机对照临床研究探讨 RECIST 标准和 mRECIST 标准在评价 NENs 药物治疗疗效方面的差异，但部分回顾性研究及临床经验显示 mRECIST 标准较 RECIST 标准在 NENs 靶向药物及局部治疗疗效的评估方面更合理。Braat 等[7]学者研究 ^{90}Y-微球栓塞治疗 NENs 肝转移患者的疗效时，发现基于 mRECIST 标准的客观缓解率（CR＋PR）为 43%，而 RECIST 标准仅为 16%。

5. PERCIST 标准

1999 年欧洲癌症研究和治疗组织首次提出将肿瘤功能代谢信息引入疗效评价[8]，采用 ^{18}F-FDG PET 的标准化摄取值（standardized uptake value，SUV）来评价肿瘤治疗疗效。2009 年 Wahl 等[9]进一步优化后，发布了实体瘤 PET 疗效评估标准 1.0（PET response criteria in solid tumors，PERCIST）。该标准中基于肿瘤对 ^{18}F-FDG 的摄取率，并参考肝脏 ^{18}F-FDG 摄取率，以瘦体质量标准化摄取值峰值（standardized uptake normalized to lean body mass peak，SULpeak）和病灶糖酵解总量（total lesion glycolysis，TLG）作为主要观察指标来评估肿瘤治疗后反应，采用完全代谢缓解（complete metabolic response，CMR）、部分代谢缓解（partial metabolic response，PMR）、代谢无变化（stable metabolic disease，SMD）和代谢进展（progressive metabolic disease，PMD）作为反映肿瘤治疗后疗效的指标。

PERCIST 1.0 尚未被推荐应用于 NENs 疗效的评估，可能是由于多数 NENs 分化良好且增殖活性

表 1 实体瘤疗效评价标准对比

疗效	RECIST 1.1	Choi 标准	MASS 标准	mRECIST	PERCIST
完全缓解（CR/CMR）	所有靶病灶消失	所有靶病灶消失	FR：靶病灶长径总和缩小≥20%；一个或多个实质性靶病灶发生中心坏死或 CT 值减小≥40HU	所有靶病灶动脉期强化均消失	所有靶病灶 ^{18}F-FDG 摄取消失
部分缓解（PR/PMR）	靶病灶长径总和缩小≥30%	靶病灶长径总和缩小≥10%或 CT 值减小≥15%		靶病灶动脉期强化区域长径总和缩小≥30%	靶病灶 SULpeak 降低≥30%
疾病稳定（SD/SMD）	变化介于 PR 及 PD 之间	变化介于 PR 及 PD 之间	变化介于 PR 及 PD 之间	变化介于 PR 及 PD 之间	变化介于 PR 及 PD 之间
疾病进展（PD/PMD）	靶病灶长径总和增加≥20%或出现新病灶	靶病灶长径总和增加≥10%或出现新瘤内结节或原有结节增大或出现新病灶	UFR：靶病灶长径总和增加≥20%且不伴有中心坏死或原靶病灶低密度区出现实性强化或出现新病灶	靶病灶动脉期强化区域长径总和增加≥20%或出现新病灶	靶病灶 SUL 峰值增加≥30%或出现新病灶

注：FR（favorable response）为良好缓解；UFR（unfavorable response）为缓解不良；淋巴结大小以其短径表示。

低，导致其^{18}F-FDG PET-CT 总体检出率不高，该标准仅对于低分化、高增殖活性（G3 级）的 NENs 具有较高价值，可观察到较高的葡萄糖代谢，而且通常与不良预后有关[10]。

常规影像学评价指标

近年来不少学者在 RECIST 标准上拓展延伸，提出“肿瘤生长速率”这一评价指标，对于具有生长缓慢特点的肿瘤疗效评价具有潜在价值。

肿瘤生长速率（tumor growth rate，TGR）指每个月肿瘤体积变化的百分比，通过两次影像扫描得到靶病灶最大长径总和及间隔时间，基于影像计算得出[11]。相较于 RECIST 标准，TGR 结合了两次影像学检查的间隔时间，能够提供有关肿瘤大小随时间变化的信息，实现对肿瘤治疗反应动态和定量评估，能够更好地反映肿瘤的生物学行为。

目前，TGR 在肾癌的疗效评价的相关研究中应用较为广泛。Ferté 等[12]在研究索拉非尼/依维莫司治疗患有转移性肾细胞癌患者的疗效研究中，发现 TGR 较 RECIST 标准能够识别出更多对治疗有反应的患者，能更加敏感地识别肿瘤的细微变化，并发现 TGR 与肾癌患者的 PFS 和 OS 显著相关，这一研究提供了 TGR 与治疗反应之间具有相关性的证据。

在 NENs 领域，国内研究仍处于空白，国外相关研究较少且多为小样本研究。既往研究经常探讨治疗前后 TGR 变化与生存的关系，通常在治疗药物引入前、基线治疗时及治疗后首次疗效评价时进行影像学检查，分别得到治疗前 TGR_{before} 和治疗后 TGR_{after}，通过比较两个阶段的差值 ΔTGR 来评估抗肿瘤药物疗效。Caplin 等[13]在研究兰瑞肽对胰腺或小肠来源 NENs 的抗增殖反应的对照研究中发现，经过 12 周治疗，基于 RECIST 标准几乎所有患者被评估为 SD，但事后分析发现兰瑞肽治疗组的 TGR_{after} 较 TGR_{before} 降低，安慰剂组则没有。Ito 等学者的研究也证实了兰瑞肽治疗 G1～G2 级胃肠胰 NENs 后其 TGR_{after} 出现降低，并且其与 PFS 之间具有相关性[14]。

然而在实际临床实践中，一般在进行基线影像学检查及肿瘤明确诊断后，患者就会尽快进行治疗，以致于很难获得 TGR_{before}，从而难以获得其治疗后的变化趋势（ΔTGR）。Lamarca 等[15-16]对研究方法进行了创新，基于临床工作中容易获得的影像学数据，首次多中心回顾性分析 127 例 G1～G2 级 NENs 患者的 TGR3m（基于基线治疗前及治疗 3 个月后两次影像学扫描测得的 TGR）在早期疗效评估中的应用价值，结果显示在达到 PR 患者中观察到较低的 TGR3m，并指出 TGR3m≥0.8%/m（vs. <0.8%/m）患者的 PFS 更短，且在治疗后 12 个月时有更高的进展风险（比值比=14.99，95%CI：5.09～44.19，P<0.001）；多变量 Cox 回归分析显示 TGR3m ≥0.8%/m 是影响患者预后的独立因素（风险比=2.21，95%CI：1.32～3.70，P=0.003）。

功能影像学评价指标

鉴于以 RECIST 标准为基础的实体瘤疗效评价标准在 NENs 中存在一定局限性，需要重新构建适用于特殊肿瘤 NENs 的新方法，不少学者尝试改变思路，探索功能影像学的应用价值。

1. 磁共振成像

磁共振成像具有无辐射和软组织分辨率高等特点，且功能成像能够先于形态学变化反映细胞代谢及功能变化，使得 MRI 逐渐成为肿瘤疗效评估领域的研究热点[17]。

DWI 是一种基于组织内水分子随机布朗运动的影像学检查，表观扩散系数（apparent diffusion coefficient，ADC）能定量反映水分子在组织内的扩散能力。Liapi 等[18]研究了 26 例 NENs 肝转移患者在 TACE 治疗前后 ADC 值的变化情况，发现 ADC 从治疗前的（1.51±0.55）×10^{-3} mm^2/s 增加到治疗后的（1.79±0.54）×10^{-3} mm^2/s（P<0.0001），可能是细胞坏死、凋亡、核膜及细胞膜崩解等阻碍水分子扩散的膜屏障被破坏，导致细胞内、外水分子的比例发生变化，使 ADC 值升高。Kukuk 等[19]分析了 ADC 值在评估选择性内部放疗法（selective internal radiotherapy，SIRT）治疗 NENs 肝转移瘤疗效中的价值，分别在治疗前及治疗后 3 个月行 DWI，b 值分别取 0、50 和 800s/mm^2，获得 ADC（0/50）、ADC（0/800）和 ADC（50/800），结果显示治疗后 3 组 ADC 值均升高，且反应组与无反应组之间 ADC（0/50）值的差异有统计学意义（P<0.023），提示 ADC 值对评估 SIRT 疗效具有潜在临床应用价值。

体素内不相干运动（intravoxel incoherent motion，IVIM）-DWI 可以区分水分子的真性扩散及微循环灌注形成的假性扩散，弥补了单指数模型 DWI 的不足，通过采集多个 b 值 DWI 图像并采用双指数模型拟合计算可得到真性扩散系数（D）、假性扩散系数（D^*）和灌注分数（f）等参数。国内外关于 IVIM-DWI 应用于 NENs 疗效评价的相关临床研究很少。Montelius 等[20]利用人小肠 NET/GOT1 细胞株在 BABL/C 裸鼠颈部皮下建立肿瘤模型，采用放射性核素^{177}Lu 标记的奥曲肽（^{177}Lu-Octreotate）对肿瘤进行靶向治疗，观察 IVIM-DWI 参数在监测早期治疗反应中的价值，结果发现 D 值与早期治疗反应之间存在相关性。

动态增强(dynamic contrast-enhanced, DCE)-MRI 不仅能评估组织血流动力学信息,还能提供多个微循环灌注参数来反映组织器官的病理生理学特征,如容积转移常数(Ktrans)、速率常数(Kep)和细胞外血管外间隙容积分数(Ve)等。有研究结果显示 NENs 肝转移患者在 TACE 治疗后肝脏病变的强化程度减低,可用于识别早期对 TACE 治疗具有良好反应的患者[21-23]。Sahu 等[23]指出 50%可能是最佳阈值;但也有研究者认为 DCE-MRI 用于疗效评估时可重复性差,其结果受采集方式及患者个体差异等因素的影响较大[24]。Weikert 等[25]研究多模态 MRI(DWI、IVIM-DWI 和 DCE-MRI)评估 ^{90}Y-DOTA-TOC 放射性治疗 20 例 NENs 肝转移瘤患者的早期反应时,发现 ADC 值能够在治疗后早期(48h)区分出有治疗反应和无治疗反应的患者($P=0.027$),但 Ktrans 和 Ve 等参数未观察到有显著意义。对于富血供肿瘤 NENs 而言,DCE-MRI 相关研究仍处于早期阶段,仍具有较大研究价值。

2. 分子影像学研究

随着分子影像学技术的日益成熟以及新型示踪剂的研发,其在 NENs 疗效评估中的优势日益明显,其中生长抑素受体相关功能成像是公认的最具有潜力的检查方法。由于多数分化良好的 NENs 广泛表达生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR),利用放射性核素标记的生长抑素类似物(somatostatin analogue, SSA)与肿瘤细胞表面的 SSTR 特异性结合,通过单光子发射计算机断层扫描(SPECT/CT)或正电子发射计算机断层扫描(PET-CT)可以使肿瘤显像。近年来欧洲神经内分泌肿瘤学会及美国癌症联合会均将生长抑素受体成像列入 NENs 诊疗指南,相较于常规影像学检查方法,此技术能更准确地判断 NENs 的临床分期和生物学行为,辅助临床决策及监测疗效。

生长抑素受体相关成像设备和放射性核素不断被优化,^{123}I、^{111}In 和 ^{99m}Tc 等标记的奥曲肽生长抑素受体显像(somatostatin receptor scintigraphy, SRS)虽然特异性高但图像的空间分辨率较低,现已逐步被 68 镓标记的生长抑素受体 PET 显像(^{68}Ga-SSA-PET)所取代,目前临床广泛应用的 ^{68}Ga-SSA 主要包括 ^{68}Ga-DOTA-TOC、^{68}Ga-DOTA-NOC 及 ^{68}Ga-DOTA-TATE,三者的区别在于对 SSTR 不同亚型的亲和力不同。

^{68}Ga-SSA PET-CT 用于预测和评估经肽受体介导放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)NENs 患者的早期治疗反应具有重要价值。Ezzidin 等[26]报道,治疗前 ^{68}Ga-DOTA-TOC PET 检查获得的病灶的 SUVmax 和 SUVmean 与 ^{177}Lu-DOTA-TATE 第一周期治疗后肿瘤吸收剂量呈正相关,提示 ^{68}Ga-DOTA-TOC PET-CT 有助于在治疗前筛选适合 PRRT 治疗的 NENs 患者,并指出最佳阈值可能是 SUVmax > 25 和 SUVmean > 15。Wulfert 等[27]对 14 例 NENs 患者的 38 个肝转移灶行 ^{90}Y-/^{177}Lu-DOTA-TOC 放射性核素治疗,将靶病灶分为反应组和非反应组,比较治疗前及治疗后早期(1～2 个周期)SUVmax 的变化与治疗反应的关系,结果显示反应组的 SUVmax 下降了 24.1%($P=0.014$),而在非反应组中几乎保持不变,该研究结果表明治疗后 SUVmax 降低是 PRRT 早期疗效评估的良好指标,但目前尚不清楚是否适用于全程疗效的监测。Ezziddin 等[28]提出 ^{177}Lu-DOTATATE 治疗后肿瘤吸收剂量的顺序变化也有可能作为评估治疗反应的早期指标。

近年来,双示踪成像(^{68}Ga-SSA 联合 ^{18}F-FDG PET 成像)在 NENs 领域中的应用日益广泛,相较于单示踪成像,其在基线预测、疗效评估和疾病发展的监测等方面的价值更高[29],最新文献报道双示踪成像可用于转移性胃肠胰 NENs 患者的预后分层[30]。

展望

随着 NENs 分子水平研究的进展以及新型抗癌药物的研发,用于评估药物抗肿瘤活性的标准和技术需要不断更新,以确保能客观准确地反映抗肿瘤药物的治疗疗效。目前以 RECIST 标准为首的实体瘤疗效评价标准存在一定的局限性;肿瘤生长速率在临床实践中容易获取,能够间接反映肿瘤的生物学行为,是一项有潜在价值的指标;分子功能成像在 NENs 疗效评价中具有公认的优势,但基于价格昂贵等原因尚未在临床普及应用,未来值得深入研究。

参考文献:

[1] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(10): 1335-1342.

[2] Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. NEJM, 2010, 364(6): 501-513.

[3] Faivre S, Ronot M, Dreyer C, et al. Imaging response in neuroendocrine tumors treated with targeted therapies: the experience of sunitinib[J]. Target Oncol, 2012, 7(2): 127-133.

[4] Luo Y, Chen J, Shen B, et al. CT evaluation of response in advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors treated with long-acting-repeatable octreotide: what is the optimal size variation threshold[J]. Eur Radiol, 2018, 28(12): 5250-5257.

[5] Soli-hernandez MP, Fernandez-Del-Valle A, Carmona-Bayonas A, et al. Evaluating radiological response in pancreatic neuroendocrine

tumours treated with sunitinib: comparison of Choi versus RECIST criteria (CRIPNET_GETNE1504 study)[J]. Br J Cancer, 2019, 121(7): 537-544.

[6] Luo Y, Chen J, Huang K, et al. Early evaluation of sunitinib for the treatment of advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms via CT imaging: RECIST 1.1 or Choi Criteria[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 154-163.

[7] Braat A, Kappadath SC, Ahmadzadehfar H, et al. Radioembolization with ^{90}Y resin microspheres of neuroendocrine liver metastases: international multicenter study on efficacy and toxicity[J]. Cardiovasc Interv Radiol, 2019, 42(3): 413-425.

[8] Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumor response using ^{18}F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC)PET Study Group[J]. Eur J Cancer, 1999, 35(13): 1773-1782.

[9] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. J Nucl Med, 2009, 50(Suppl 1): S122-S150. DOI: 10.2967/jnumed.108.057307.

[10] Treglia G, Goichot B, Giovanella L, et al. Prognostic and predictive value of nuclear imaging in endocrine oncology[J]. Endocrine, 2020, 67(1): 9-19.

[11] Dromain C, Pavel ME, Ruszniewski P, et al. Tumor growth rate as a metric of progression, response, and prognosis in pancreatic and intestinal neuroendocrine tumors[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 66-74.

[12] Ferte C, Koscielny S, Albiges L, et al. Tumor growth rate provides useful information to evaluate sorafenib and everolimus treatment in metastatic renal cell carcinoma patients: an integrated analysis of the TARGET and RECORD phase 3 trial data[J]. Eur Urol, 2014, 65(4): 713-720.

[13] Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. NEJM, 2014, 371(3): 224-233.

[14] Ito T, Honma Y, Hijioka S, et al. Phase II study of lanreotide autogel in Japanese patients with unresectable or metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors[J]. Invest New Drug, 2017, 35(4): 499-508.

[15] Lamarca A, Crona J, Ronot M, et al. Value of tumor growth rate (TGR) as an early biomarker predictor of patients' outcome in neuroendocrine tumors (NET)-the GREPONET study[J]. Oncologist, 2019, 24(11): 1082-1090.

[16] Lamarca A, Ronot M, Moalla S, et al. Tumor growth rate as a validated early radiological biomarker able to reflect treatment-induced changes in neuroendocrine tumors: the GREPONET-2 study[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(22): 6692-6699.

[17] 朱正, 赵心明, 周纯武, 等. 治疗前 IVIM-DWI 预测肝癌介入治疗疗效的价值[J]. 放射学实践, 2018, 33(5): 502-506.

[18] Liapi E, Geschwind JF, Vossen JA, et al. Functional MRI evaluation of tumor response in patients with neuroendocrine hepatic metastasis treated with transcatheter arterial chemoembolization[J]. AJR, 2008, 190(1): 67-73.

[19] Kukuk G, Mürtz, Petra, Träber, et al. Diffusion-weighted imaging with acquisition of three b-values for response evaluation of neuroendocrine liver metastases undergoing selective internal radiotherapy[J]. Eur Radiol, 2014, 24(2): 267-276.

[20] Montelius M, Spetz J, Jalnefjord O, et al. Identification of potential MR-derived biomarkers for tumor tissue response to ^{177}Lu-octreotate therapy in an animal model of small intestine neuroendocrine tumor[J]. Transl Oncol, 2018, 11(2): 193-204.

[21] Ceelen F, Theisen D, de Albéniz, et al. Towards new response criteria in neuroendocrine tumors: which changes in MRI parameters are associated with longer progression-free survival after radioembolization of liver metastases[J]. JMRI, 2015, 41(2): 361-368.

[22] Luo Y, Pandey A, Ghasabeh MA, et al. Prognostic value of baseline volumetric multiparametric MR imaging in neuroendocrine liver metastases treated with transarterial chemoembolization[J]. Eur Radiol, 2019, 29(10): 5160-5171.

[23] Sahu S, Schernthaner R, Ardon R, et al. Imaging biomarkers of tumor response in neuroendocrine liver metastases treated with transarterial chemoembolization: can enhancing tumor burden of the whole liver help predict patient survival[J]. Radiology, 2017, 283(3): 883-894.

[24] Chaan SNg, David L Raunig, Edward F, et al. Reproducibility of perfusion parameters in dynamic contrast-enhanced MRI of lung and liver tumors: effect on estimates of patient sample size in clinical trials and on individual patient responses[J]. AJR, 2010, 194(2): 134-140.

[25] Weikert T, Maas OC, Haas T, et al. Early prediction of treatment response of neuroendocrine hepatic metastases after peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y-DOTATOC using diffusion weighted and dynamic contrast-enhanced MRI[J/OL]. Contrast Media Mol I, 2019, 11. Published online 2019 Nov 11. DOI: 10.1155/2019/1517208.

[26] Ezziddin S, Lohmar J, Yong-Hing C, et al. Does the pretherapeutic tumor SUV in ^{68}Ga-DOTATOC PET predict the absorbed dose of ^{177}Lu-octreotate? [J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(6): 141-147.

[27] Wulfert S, Kratochwil C, Choyke PL, et al. Multimodal imaging for early functional response assessment of ^{90}Y-/^{177}Lu- DOTATOC peptide receptor targeted radiotherapy with DW-MRI and ^{68}Ga-DOTATOC-PET/CT[J]. Mol Imaging Biol, 2014, 16(4): 586-594.

[28] Ezziddin S, Reichmann K, Yong-Hing C, et al. Early prediction of tumour response to PRRT: the sequential change of tumour-absorbed doses during treatment with ^{177}Lu-octreotate [J]. Nuklearmed-Nucl Med, 2013, 52(5): 170-177.

[29] Zanotti-Fregonara P, Morgat C, Champion C, et al. Predicting the outcome of peptide receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumors: the importance of dual-tracer imaging[J]. Eur J Nucl Med Mol I, 2017, 44(6): 1095-1096.

[30] Karfis I, Marin G, Levillain H, et al. Prognostic value of a three-scale grading system based on combining molecular imaging with ^{68}Ga-DOTATATE and ^{18}F-FDG PET/CT in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasias[J]. Oncotarget, 2020, 11(6): 589-599.

(收稿日期: 2020-02-19 修回日期: 2020-05-26)