

磁共振弥散加权成像早期预测恶性肿瘤治疗疗效的研究进展

张安度, 时高峰

(河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011)

摘要: 磁共振弥散加权成像技术在肿瘤领域的应用研究已很广泛, 其独特的技术优势及功能成像特点已被广大肿瘤学者所重视, 也成为目前的研究热点, 但在预测治疗反应及预后评估方面仍处于起步阶段。该文旨在探讨磁共振弥散加权成像在恶性肿瘤治疗疗效早期预测中的研究进展。

关键词: 肿瘤; 磁共振; 弥散加权成像; 预测; 疗效

中图分类号: R730 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2018)09-0685-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.09.A009

Magnetic Resonance Diffusion-weighted Imaging in Early Predicting Therapeutic Effect of Malignant Tumors

ZHANG An-du, SHI Gao-feng

(Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: Magnetic resonance diffusion-weighted imaging(MR-DWI) is widely used in clinical oncology. The unique function and technical advantages of MR-DWI has been recognized by oncologists gradually, and it becomes a hot spot in oncology research. However, it is still in the early stage for its application in predicting therapeutic effect and the overall survival of cancer patients. This article reviews the recent advances of MR-DWI in early predicting the therapeutic effect for patients with malignant tumors.

Key words: neoplasms; magnetic resonance(MR); diffusion-weighted imaging(DWI); prediction; therapeutic effect

磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI) 是一种依赖于组织内水分子的布朗运动的成像技术, 通过测量水分子扩散运动过程中局部受限的程度和方向, 进而反应感兴趣区组织内微观结构的变化及特征, 是目前唯一能够观察活体组织内水分子弥散的无创性检查技术。近年来, 随着磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术的发展, 利用表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值定量分析的单指数模型及基于体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion imaging, IVIM)的双指数模型 DWI 技术在恶性肿瘤方面的应用研究也逐渐开展起来, 现就当前 DWI 在预测恶性肿瘤治疗疗效的基础与临床研究中的进展予以综述。

1 单指数模型 DWI

DWI 是利用生物组织中水分子流动性的差异来形成 MRI 图像对比的一种成像技术, 并受到细胞膜、细胞密度、细胞外血管间隙以及水分子间的相互作用等因素的影响^[1]。组织中水分子都存在不同程度的随机扩散运动, DWI 通过测量施加扩散敏感梯度场前后组织发生的信号强度变化来检测组织中水分子扩散状态(自由度及方向), 后者可间接反映组织微观结构特点及其变化^[2]。通常恶性肿瘤因生长迅速细胞致密, 细胞内外水分子自由扩散运动受限, ADC 值低, 而有效的抗肿瘤治疗可以影响细胞膜的渗透性及完整性, 造成组织细胞水肿, 进一步诱导细胞凋亡、坏死及溶解, 改变组织细胞密度, 使组织水分子弥散能力发生变化, ADC 值升高; 而

收稿日期: 2018-04-19; 修回日期: 2018-07-02

通讯作者: 时高峰, E-mail: gaofengs62@163.com

未经治疗的肿瘤随着细胞密度逐渐增加,ADC 值下降^[3]。从理论上 DWI 可以先于形态学变化早期发现肿瘤组织微环境改变,为肿瘤治疗前后变化情况提供量化指标,能更早地预测肿瘤疗效,在早期评价肿瘤治疗敏感性 & 预测患者预后方面显示出巨大潜能^[4-6]。

2 DWI 预测肿瘤疗效及敏感性的动物实验研究进展

动物模型的应用使研究人员在治疗早期即可将 DWI 图像及 ADC 图与多种功能影像学手段、组织学检查相结合,用于揭示肿瘤微环境、细胞密度及血供等方面的特点,是 DWI 推广到临床应用不可或缺的研究基石^[7],为该成像技术提供了坚实的基础理论依据。

Larocque 等^[8-10]对分别接受单次剂量照射和分割剂量照射的荷胶质瘤裸鼠皮下移植瘤模型进行 DWI 检查,发现接受单次 8Gy 照射后的裸鼠前 2~3d ADC 值升高,且第 3d ADC 值的升高与治疗后的肿瘤增长率成负相关,到照射后第 14d ADC 值继续升高,且较治疗前 ADC 值增加了 20%。如果将照射剂量下调,则发现 ADC 值变化幅度较小。该研究认为 ADC 值可以用于早期疗效的预测。接受分割剂量照射后的裸鼠 ADC 值升高情况与进行单次剂量照射后所得结果相似。研究者还发现乏氧肿瘤照射后 ADC 值的变化较小,接受单次剂量 8Gy 的放射治疗后缺血肿瘤的 ADC 值增长了约 10%,非缺血肿瘤的 ADC 值增长了约 22% ($P<0.05$),且缺血肿瘤的抑瘤率低于非缺血肿瘤。因此该研究认为 ADC 的变化可以作为预测肿瘤放射治疗敏感性的指标。潘建基等^[11]在接受单次剂量 15Gy 的人鼻咽癌裸鼠移植瘤模型中发现,ADC 值的变化情况与肿瘤的生长延迟有一定相关性,且 ADC 值的变化与肿瘤组织 HIF-1 α 的表达水平相关。该研究结果提示鼻咽癌移植瘤照射后 ADC 值的早期变化有可能用于预测其放射敏感性,ADC 值早期变化较明显者,其放射敏感性高于 ADC 值变化不明显者,而其作用机理可能与乏氧有关。国外学者在—项研究^[12]中对人结直肠癌裸鼠移植瘤模型进行放疗(2Gy $\times$ 10 次)联合奥沙利铂加卡培他滨化疗,发现在治疗后第 11d ADC 值增长最大(较治疗前 ADC 值增长约 25%);单独放疗或联合卡

培他滨单药化疗同样引起 ADC 值增高(12%~15%);在治疗约 30d 后 ADC 值下降回至治疗前基础值,之后逐渐降低。肿瘤的生长延迟与第 11d 的 ADC 值的相对增长成强正相关($r=0.92$),与第 4d 的 ADC 值的相对增长成弱相关($r=0.77$)。在—项给予凋亡试剂干预的大鼠肝细胞癌模型的实验研究中发现,治疗前 ADC 值较高者对治疗较为敏感,且疗效敏感者治疗前 ADC 值较疗效不敏感者高出 50%左右^[13]。

这些动物研究表明肿瘤组织在接受细胞毒疗法后 ADC 值发生—系列变化,通过监测 ADC 值可以预测肿瘤对治疗的反应性及监测评价疗效。ADC 值作为肿瘤对治疗反应性的预测指标,对于治疗计划的正确实施和个体化治疗策略的调整有重要意义。

3 DWI 预测肿瘤疗效及敏感性的临床研究进展

临床研究发现有些肿瘤经有效治疗结束一段时间后才开始出现形态学改变,发生改变的时间较晚,因此形态影像学检查很难对治疗反应起到早期预测作用。若治疗有效,肿瘤组织往往在治疗过程中或者治疗后于形态学改变之前已发生功能代谢方面的变化。近年临床研究显示 DWI 对多种恶性肿瘤的治疗疗效有一定的预测能力,具有较大的临床应用空间。

汪晓红等^[14]对 88 例乳腺癌患者新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)前后进行 DWI 监测,结果显示有效组化疗前、化疗 1 周期、化疗结束时的肿瘤 ADC 值差异均有统计学意义,无效组化疗前、化疗 1 周期、化疗结束时的肿瘤 ADC 值差异均无统计学意义,认为 DWI 可在乳腺癌 NAC 早期通过 ADC 值变化来监测肿瘤对治疗的反应;与术后病理比较显示残存肿瘤体积与病理结果高度相关,认为可评价或预测新辅助化疗的疗效。Park 等^[15]对前列腺癌患者放疗前、放疗第 1 周、放疗第 3 周和放疗结束后 1 个月行 DWI 检查,同时检测前列腺特异性抗原(PSA),分析发现前 3 次 PSA 值均无明显变化,而在放疗第 1 周 ADC 值已较放疗前升高,说明 ADC 值的变化要早于 PSA,ADC 值有可能对治疗反应作出更早的预测。Hong 等^[16]对 134 例鼻咽癌患者进行了临床研究,所有患者均于放疗前、放疗两周及放疗结束后 3 个月行 MRI 检查,研究结果显示放疗

结束 3 个月时有 23 例患者鼻咽局部有残留,占 17.2%;有 111 例无残留,占 82.8%。两组放疗两周时鼻咽原发灶 Δ ADC 差别有意义($P=0.017$),ADC 值变化程度明显者残留率较低。提示 DWI 有预测鼻咽癌放疗疗效的能力,鼻咽癌放疗早期 ADC 值变化程度明显者放射敏感性高于 ADC 值变化程度不明显者。意大利的一项对 23 例食管胃结合部癌的研究及日本的一项对 80 例食管鳞癌的研究^[17,18]均显示,治疗前 ADC 值较低者预后较差,高 ADC 组预后要明显优于低 ADC 组。在我院近期开展的研究中^[19]发现,食管癌患者治疗前 ADC 值、治疗后 ADC 值与肿瘤治疗反应及预后均存在明显关联性,与治疗反应和预后更为相关的指标是患者治疗前的 ADC 值。在爱尔兰的一项食管癌研究^[20]中,患者接受 TC 方案化疗+41.4Gy 的放疗,经过 3~9 周后行手术治疗,结果显示达到病理完全缓解(pCR)的 Δ ADC 高于未达 pCR 者($P=0.016$),治疗反应佳者 Δ ADC 高于治疗反应差者($P=0.002$),肯定了 Δ ADC 值在评价肿瘤治疗反应方面的价值。此外,在直肠癌、非霍奇金淋巴瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、宫颈癌的研究中^[21-28]也证实放疗早期 ADC 值的变化可以对治疗疗效进行很好的预测。

传统单指数模型 DWI 成像结合常规 MRI 在肿瘤领域中的价值已得到广泛认可,能够提供肿瘤形态学及与其相关的细胞功能代谢方面的信息,且对肿瘤细胞在治疗过程中或者治疗后发生的功能变化敏感性高,能较好地预测到肿瘤对治疗的反应,有助于临床医师制定和调整出更优化的治疗方案,并可减少不必要的不良反应和医疗花费,对个体化治疗具有重要意义。以上诸项研究共同点是均肯定了 DWI 在预测恶性肿瘤治疗反应方面的价值,但是究竟是治疗前后的 ADC 值,还是治疗过程中的 ADC 值变化与治疗反应相关,ADC 值的大小及界值如何等诸多问题还尚无定论,需更多的研究进行探讨。但 ADC 值不仅受到组织内水分子扩散的影响,也受到微循环灌注的影响,不能全面反映人体组织的复杂结构及其水分子运动情况。

4 基于 IVIM 的双指数模型 DWI

IVIM 是一种在 DWI 中同时获得体素内水分子

扩散效应和毛细血管血流灌注效应的数学模型的新兴的 MRI 技术^[29]。与传统的单指数模型 DWI 相比,基于 IVIM 双指数模型的多 b 值 DWI 可同时获得更为精确的组织中水分子的扩散和微循环毛细血管灌注效应的参数^[30],量化体素内水分子的扩散运动成分和血流灌注成分,其信号强度衰减符合以下方程式^[29]: $S_b/S_0=(1-f)\exp(-bD)+f\exp[-b(D+D^*)]$,其中 S 为体素内信号的强度;b 值为扩散敏感因子;D 为单纯扩散系数,表示体素内单纯的水分子扩散效应,代表组织中水分子的真性扩散;D* 为假性扩散系数,代表体素内微循环毛细血管的灌注效应,与组织内毛细血管的密度有关;f 为灌注分数,表示体素内局部微循环所致的灌注效应占总体的扩散效应的容积比率,一定程度上反映了组织中毛细血管的丰富程度。因此,IVIM 模型能够将体素内水分子的扩散运动和毛细血管网中血液灌注效应区分开,能更准确地描述体素内复杂的水分子信号衰减方式^[31]。

IVIM-DWI 已逐渐应用于临床,成为研究热点之一,目前已在恶性肿瘤的良恶性鉴别、肿瘤分期、病理分级方面取得初步成果^[32-34],但在恶性肿瘤疗效评价及预测方面的国内外研究尚不多。Che 等^[35]应用 IVIM-DWI 对 36 例乳腺癌患者 NAC 效果进行了评估,根据术后病理将患者分为 pCR 组和非 pCR 组,结果发现 NAC 2 个周期后 pCR 组的 D 值显著升高,f 值显著低于非 pCR 组,而 D* 值仅略低于非 pCR 组。D 值在所有指标中对化疗反应的预测性能最高,AUC 达 0.924,当 D 值的最佳界值设定为 $-0.163\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时,其敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 100.0%、73.7%、64.3% 和 100.0%,提示 IVIM-DWI 的参数,特别是 D 值和 f 值,在局部晚期乳腺癌中对 NAC 的早期疗效评估和预测中具有潜在价值。Gaeta 等^[36]对 15 例乳腺癌骨转移患者在放疗前后的 IVIM-DWI 参数进行研究,发现 ADC 和 D 值在治疗前后均有明显的改变,而 D*、f 值改变不明显。

基于 IVIM 模型的多 b 值 DWI 成像可以同时得到 D、D*、f 值,能够更准确地描述体素内水分子的扩散运动,揭示组织的特异性,反映组织病理学的微观变化。IVIM-DWI 作为常规 MRI 及传统 DWI 的补充,具有广泛的应用前景,但其作为一种新兴的 MRI 成像技术,未来仍需要开展大量的临床及病例对照

研究来证实各参数的相关性及诊断效能。IVIM-DWI用于指导临床治疗方案的选择及疗效评估等实践中的可行性与实用性需要更多的研究进一步证实。

参考文献:

- [1] Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR imaging of the liver[J]. *Radiology*, 2010, 254(1):47-66.
- [2] Mao RL, Chen KT. Application of magnetic resonance diffusion imaging in spinal cord injury [J]. *Chinese Journal of CT and MRI*, 2014, 12(4):1-4. [毛锐利, 陈昆涛. 磁共振弥散成像在脊髓损伤中的应用 [J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2014, 12(4):1-4.]
- [3] Reichardt W, Juettner E, Uhl M, et al. Diffusion-weighted imaging as predictor of therapy response in an animal model of Ewing sarcoma [J]. *Invest Radiol*, 2009, 44(5):298-303.
- [4] Monguzzi L, Ippolito D, Bernasconi DP, et al. Locally advanced rectal cancer: value of ADC mapping in prediction of tumor response to radiochemotherapy [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(2):234-240.
- [5] Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, et al. Apparent diffusion coefficient values measured by diffusion-weighted imaging predict chemoradiotherapeutic effect for advanced esophageal cancer[J]. *Dig Surg*, 2011, 28(4):252-257.
- [6] Xie H, Sun T, Chen M, et al. Effectiveness of the apparent diffusion coefficient for predicting the response to chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(6):e517.
- [7] Bokacheva L, Ackerstaff E, LeKaye HC, et al. High-field small animal magnetic resonance oncology studies [J]. *Phys Med Biol*, 2014, 59(2):65-127.
- [8] Larocque MP, Syme A, Yahya A, et al. Temporal and dose dependence of T2 and ADC at 9.4 T in a mouse model following single fraction radiation therapy [J]. *Med Phys*, 2009, 36(7):2948-2954.
- [9] Larocque MP, Syme A, Fallone BG, et al. ADC response to radiation therapy correlates with induced changes in radiosensitivity[J]. *Med Phys*, 2010, 37(7):3855-3861.
- [10] Larocque MP, Syme A, Yahya A, et al. Monitoring T2 and ADC at 9.4 T following fractionated external beam radiation therapy in a mouse model [J]. *Phys Med Biol*, 2010, 55(5):1381-1393.
- [11] Pan JJ, Zang L, Hong JS, et al. Early changes in apparent diffusion coefficients predict radio sensitivity of human nasopharyngeal carcinoma xenografts[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(4):839-843.
- [12] Seierstad T, Folkvord S, Roe K, et al. Early changes in apparent diffusion coefficient predict the quantitative anti-tumoral activity of capecitabine, oxaliplatin, and irradiation in HT29 xenografts in athymic nude mice [J]. *Neoplasia*, 2007, 9(5):392-400.
- [13] Babsky AM, Ju S, George B, et al. Predicting response to benzamide riboside chemotherapy in hepatocellular carcinoma using apparent diffusion coefficient of water[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(6):2045-2051.
- [14] Wang XH, Peng WJ, Tan HN, et al. The clinical study on functional MRI in assessment of early response to neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2010, 32(5):377-381. [汪晓红, 彭卫军, 谭红娜, 等. 磁共振弥散加权成像监测乳腺癌新辅助化疗疗效的应用价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(5):377-381.]
- [15] Park SY, Kim CK, Park BK, et al. Early changes in apparent diffusion coefficient from diffusion-weighted MR imaging during radiotherapy for prostate cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(2):749-755.
- [16] Hong J, Yao Y, Zhang Y, et al. Value of magnetic resonance diffusion-weighted idiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 149(5):707-713.
- [17] Giganti F, Salerno A, Ambrosi A, et al. Prognostic utility of diffusion weighted MRI in oesophageal cancer: is apparent diffusion coefficient a potential marker of tumour aggressiveness? [J]. *Radiol Med*, 2016, 121(3):173-180.
- [18] Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, et al. Apparent diffusion coefficient values measured by diffusion-weighted imaging predict chemoradiotherapeutic effect for advanced esophageal cancer[J]. *Dig Surg*, 2011, 28(4):252-257.
- [19] Zhang AD, Han J, Shi GF, et al. The application of MRI in predicting therapeutic effect and prognosis of chemoradiotherapy for esophageal cancer [J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 2016, 36 (11):822-826. [张安度, 韩晶, 时高峰, 等. MRI 在预测食管癌放化疗治疗反应及疗效评估中的应用研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2016, 36(11):822-826.
- [20] van Rossum PS, van Lier AL, van Vulpen M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2015, 115 (2):163-170.
- [21] Tong YH, Ni XL, Wang M, et al. Diffusion-weighted mag-

- netic resonance imaging in predicting the radiosensitivity of cervical cancer [J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2015, 13(1):58–60. [童远和,倪晓雷,王敏,等. 磁共振弥散加权成像预测宫颈癌放射敏感性的应用价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(1):58–60.]
- [22] Harry VN, Semple SI, Gilbert FJ, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) in predicting the radiosensitivity of cervical response to chemoradiation in cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2008, 111(2):213–220.
- [23] Quan XH, Wang YN, Qiao HM, et al. The value of diffusion-weighted MR imaging in predicting the radiosensitivity of cervical carcinoma [J]. Journal of Baotou Medical College, 2015, 31(9):76–77. [权晓华,王亚妮,乔红梅. 探讨磁共振弥散加权成像在预测宫颈癌放射敏感性中的应用价值[J]. 包头医学院学报, 2015, 31(9):76–77.]
- [24] Makino H, Kato H, Furui T, et al. Predictive value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for uterine cervical cancer [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(4):1098–1104.
- [25] Cai G, Xu Y, Zhu J, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the response of rectal cancer to neoadjuvant concurrent chemoradiation [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(33):5520–5527.
- [26] De Paepe K, Bevernage C, De Keyser F, et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3 Tesla for early assessment of treatment response in non-Hodgkin lymphoma: a pilot study [J]. Cancer Imaging, 2013, 13(1):53–62.
- [27] Chen Y, Zhong J, Wu H, et al. The clinical application of whole-body diffusion-weighted imaging in the early assessment of chemotherapeutic effects in lymphoma: the initial experience [J]. Magn Reson Imaging, 2012, 30(2):165–170.
- [28] Wu X, Nerisho S, Dastidar P, et al. Comparison of different MRI sequences in lesion detection and early response evaluation of diffuse large B-cell lymphoma—a whole-body MRI and diffusion-weighted imaging study [J]. NMR Biomedicine, 2013, 26(9):1186–1194.
- [29] Lu GG, Gao XM, Cheng JL, et al. Evaluation of introvoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in differentiating benign from malignant hepatic neoplasm[J]. Journal of Clinical Radiology, 2014, 33(7):1013–1017. [鲁果果, 高雪梅, 程敬亮, 等. 体素内不相干运动扩散加权成像对肝脏良恶性肿瘤的诊断价值探讨 [J]. 临床放射学杂志, 2014, 33(7):1013–1017.]
- [30] Miao YY, Song H, Zhang HM, et al. Research status of new magnetic resonance technique IVIM and DKI in abdominal application [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2013, 17(11):2118–2119. [苗莹莹, 宋涵, 张惠茅, 等. 磁共振新技术 IVIM 和 DKI 在腹部应用研究现状[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(11):2118–2119.]
- [31] Koh DM, Collins DJ, Orton MR. Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: reality and challenges [J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196(6):1351–1361.
- [32] Xiang SF, Hou B, Dong XL, et al. Pilot study of introvoxel incoherent motion sequence for grading and evaluation radiotherapy effect of cervical cancer[J]. Diagnostic Imaging & Interventional Radiology, 2015, 24(1):54–58. [相世峰, 侯博, 董晓雷, 等. 体素内不相干运动成像在宫颈癌术前分级及放疗疗效评价中的初步研究[J]. 影像诊断与介入放射学, 2015, 24(1):54–58.]
- [33] Yu SN, Xing W, Ding JL, et al. The biexponential analysis of diffusion-weighted imaging with multi-b factors used for grading of clear cell renal cell carcinoma preoperatively [J]. Journal of China Clinic Medical Imaging, 2013, 24(9):644–646. [俞胜男, 邢伟, 丁玖乐, 等. 多 b 值 DWI 的双指数函数分析在肾透明细胞癌术前分级中的应用分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2013, 24(9):644–646.]
- [34] Li FP, Lu Q, Hu Y, et al. Relationship between parameters of biexponential diffusion-weighted imaging and clinical stage in nasopharyngeal carcinoma [J]. Journal of China Clinic Medical Imaging, 2015, 26(4):234–237. [李飞平, 卢强, 胡英, 等. 双指数扩散加权成像参数与鼻咽癌临床分期的关系[J]. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26(4):234–237.]
- [35] Che S, Zhao X, Ou Y, et al. Role of the intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging in the pre-treatment prediction and early response monitoring to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(4):e2420.
- [36] 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, 21:1286–1293.