

3.0T-MRI表观扩散系数预测肺腺癌脑转移全脑放疗联合化疗疗效

王秋晓, 任瑞美*

青岛大学附属医院肿瘤放疗科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年12月9日; 录用日期: 2025年1月3日; 发布日期: 2025年1月14日

摘要

目的: 探讨表观扩散系数(ADC)对肺腺癌多发脑转移全脑放疗联合全身化疗疗效的预测作用。方法: 选取青岛大学附属医院2019年7月~2023年7月收治的60例肺腺癌合并多发脑转移行WBRT联合化疗的患者, 于治疗前、治疗开始后12周内行磁共振弥散加权成像检查测定ADC值。依据实体瘤的疗效评价标准(RECIST)评价疗效, 讨论治疗前MRI扩散加权成像表观扩散系数(pre-ADCmean)、 δ ADC值与放化疗疗效之间的关系。结果: 60例患者中同步放化疗治疗有效者32例, 无效者28例。治疗有效组pre-ADCmean高于治疗无效组($P < 0.05$)。ROC分析结果显示, pre-ADCmean值预测肺腺癌多发脑转移患者同步放化疗疗效的曲线下面积(AUC) > 0.70 , 有一定预测价值。结论: 3.0T-MRI扩散加权成像表观扩散系数可预测肺腺癌多发脑转移行全脑放疗联合化疗疗效。

关键词

表观扩散系数, 肺腺癌, 多发脑转移, WBRT

3.0T-MRI Mean Apparent Diffusion Coefficient May Predict Tumor Response to Whole-Brain Radiation Therapy Combined with Chemotherapy in Lung Adenocarcinoma Patients with Brain Metastases

Qiuxiao Wang, Ruimei Ren*

*通讯作者。

文章引用: 王秋晓, 任瑞美. 3.0T-MRI 表观扩散系数预测肺腺癌脑转移全脑放疗联合化疗疗效[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 264-273. DOI: 10.12677/acm.2025.151038

Department of Radiation Oncology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Dec. 9th, 2024; accepted: Jan. 3rd, 2025; published: Jan. 14th, 2025

Abstract

Objective: The objective was to evaluate the performance of ADC as a predictor of treatment outcomes associated with WBRT and chemotherapeutic agents in patients affected by lung adenocarcinoma (LUAD) originating in brain metastases (BMs). **Methods:** A retrospective analysis was conducted of 60 patients with LUAD with BMs who underwent WBRT and chemotherapy at the Affiliated Hospital of Qingdao University from July 2019 to July 2023, and measured the ADC value by DWI imaging before and within 12 weeks after treatment. According to the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST), the efficacy was evaluated, and the relationships between pre-ADCmean and δ ADC values on MRI diffusion-weighted imaging and the efficacy of radiotherapy and chemotherapy were discussed. **Results:** Among the 60 patients, there were 32 responded to chemoradiotherapy, while 28 did not. The pre-ADCmean values of the effective group was higher than that of the ineffective group ($P < 0.05$). The ROC analysis showed that the pre-ADCmean value had a predictive value for the efficacy of concurrent chemoradiotherapy in patients with multiple brain metastases from lung adenocarcinoma, with an area under the curve (AUC) of >0.70 . **Conclusion:** The apparent diffusion coefficient of 3.0T-MRI diffusion-weighted imaging can predict the efficacy of whole brain radiotherapy combined with chemotherapy for multiple brain metastases from lung adenocarcinoma.

Keywords

Apparent Diffusion Coefficient, Lung Adenocarcinoma, Multiple Brain Metastases, WBRT

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

随着癌症患者生存时间的延长,肿瘤脑转移发生率逐渐升高,其发病率是原发脑肿瘤的10倍,诊断通常由放射科医生做出,MRI是诊断脑转移瘤重要的手段[1]-[4]。有研究表明脑转移瘤占有恶性肿瘤的2%,在所有转移瘤中占12.1%,黑色素瘤、肺癌、乳腺癌都是发生脑转移的主要肿瘤[1],其中以黑色素瘤最高(28.2%),肺腺癌次之(26.8%),而脑转移患者中位生存时间最长的则是前列腺癌、细支气管肺泡癌和乳腺癌[5][6]。总之,非小细胞肺癌(NSCLC)易发生脑转移,其中肺腺癌(LUAD)已经成为肺癌中最易发生脑转移的类型。

随着治疗手段的进步,肺癌患者五年生存率不断提高,脑转移发病率也逐渐上升。脑转移与肺癌患者死亡率显著相关,但是在过去10年里,恶性肿瘤脑转移的治疗方法并没有显著有效的进展[4][7]。由于血脑屏障、血肿瘤屏障的存在,以及脑部特殊的微环境对肿瘤细胞施加的选择压力,塑造了脑转移瘤独特的转移过程和治疗反应,并且阻碍了抗肿瘤药物发挥作用[8][9]。目前放疗及手术仍是脑转移瘤的主要治疗方法,免疫治疗还有靶向治疗也是重要治疗手段,而化疗因为血脑屏障以及大脑的外排泵的存在,很难在脑转移瘤部位达到治疗浓度[10],因此对于晚期NSCLC伴有脑转移患者,在放疗的同时进行全身

化疗及靶向治疗是目前最主要的治疗手段[11]。据我们所知, WBRT 的治疗反应缺乏有效的早期预测指标。因此, 开发早期影像或生物学指标衡量肺腺癌脑转移放化疗疗效, 提前筛选出反应差的患者以指导调整治疗方案, 减少不必要的毒性和医疗费用已成为当务之急。

近年来, 较新的磁共振影像技术已经代替传统磁共振影像技术用于肿瘤患者的诊断和预后。磁共振扩散加权成像(DW-MRI)可以检测水的流动性, 检测到由于细胞损伤引起的水扩散改变而导致的细胞毒性水肿, 我们可以从中测量表观扩散系数(ADC)以量化水分子的扩散[12]。这使得 MR 影像脱离了单纯依赖解剖结构和形态变化的方法, 深入到微观分子层面。DW-MRI 一开始是广泛应用于神经肿瘤学领域的肿瘤病理学评估, 现在其已经广泛应用于各种恶性肿瘤的诊断、良恶性和不同组织类型的鉴别和治疗评估[13] [14]。肿瘤的表观扩散系数(ADC)读数也被认为对脑转移癌有一定的预后价值和诊断价值[12], 先前的研究表明, ADC 值可用于区分某些类型的脑肿瘤[14] [15]。然而, ADC 值作为脑转移治疗疗效指标的有效性仍存在争议。

本次回顾性研究发现, 3.0T-MRI 测得的肺腺癌脑转移病灶的表观弥散系数与 WBRT 联合化疗的疗效密切相关。在这项研究中, 我们评估了 ADC 值作为肺腺癌多发脑转移患者放化疗前治疗反应的预测指标。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料及病例纳入

回顾性分析 2019 年 7 月至 2023 年 7 月青岛大学附属医院行 WBRT 联合化疗的肺腺癌脑转移患者 60 例。取得所有患者知情同意。病例入选标准: (1) 病理穿刺诊断肺腺癌脑转移; (2) 多发脑转移采用全脑放疗联合化疗治疗; (3) 治疗前未接受过放疗或化疗; (4) 在治疗前和治疗后 4 周内可有可用的脑 MRI 增强扫描图像。病例排除标准: (1) 非同步放化疗患者; (2) 同时患有其他肿瘤; (3) 病历资料不全; (4) 不能测量影像 ADC 值。

2.2. 治疗方案

2.2.1. 同步放化疗

我们收集的患者均行 WBRT 联合化疗。WBRT 使用标准技术, 剂量均为 10 f/30 Gy。根据 NCCN 指南, 60 例肺腺癌脑转移患者化疗方案均采用培美曲塞、顺铂联合贝伐珠单抗(培美曲塞 500 mg/m²、顺铂 75 mg/m²、贝伐珠单抗 15 mg/kg), 在治疗过程中根据病情调整剂量和次数, 每 3 周化疗 1 次。其中 26 例基因突变患者除了化疗还进行了相应突变的靶向治疗。

2.2.2. 疗效评价

依据实体瘤的 RECIST1.1 疗效评价标准评价同步放化疗治疗结束后疗效。治疗有效组包括: 颅内完全缓解(iCR, 所有靶病变消失)和颅内部分缓解(iPR, 靶病变直径总和减少至少 30%)。治疗无效组包括: 颅内稳定疾病(iSD, 既没有足够的缩小以符合 iPR, 也没有足够的增加以符合 iPD)和颅内进展疾病(iPD, 至少 20%的目标病变直径总和增加)。

2.3. 磁共振影像及 ADC 值测量

2.3.1. 磁共振成像设备和参数

使用 GE Discovery MR750 3.0T (Discovery MR750 3.0T|GE HealthCare (United States)) MRI 扫描仪, 8 通道头部相控阵线圈, 患者采取仰卧位。MRI 常规扫描: 三平面定位扫描后, 分别行横断面 TSE 序列 T1WI 和 T2WI 脂肪抑制扫描。T1WI 扫描参数: TR2200 ms, TE33 ms, ST5.5 mm, 层间距 1 mm, 矩阵 256 × 256; T2WI 扫描参数: TR4000 ms, TE99 ms, ST5.5 mm, 层间 1 mm, 矩阵 320 × 256; FLAIR 扫描

参数: TR9000 ms, TE85 ms, ST5.5 mm, 层间 1 mm, 矩阵 256 × 192。动态增强扫描: 采用 Thrive 序列, 造影剂经前臂静脉注射葡甲胺(Gd-DTPA), 按 0.2 mmol/kg 体重, 用高压注射器以 2 ml/s 的速度注射, 然后以 2 ml/s 的速度向 20 ml 导管内注入 0.9%氯化钠溶液, 造影剂注射前注射 1 次, 40 s 左右注射造影剂, 共扫描 8 次。以正常信号为标准, 在平扫时判断聚焦信号, 并在工作站上进行图像后处理和血流动力学分析。扩散加权成像: 采用自旋回波 - 回波平面成像技术(SE-EPI), TR4700 ms, TE98 ms, 矩阵 192 × 192, ST5.5 mm, 层间距 1 mm, b 值为 0 和 1000 s/mm²。由磁共振成像设备的操作控制台自动计算 ADC 值。

2.3.2. 感兴趣区域(Region of Interest, ROI)的选择和数据测量

由本院经验丰富的放射科医师阅片, 参照常规 T2WI、T2WI 和 FLAIR 序列, 在 DWI 处理后的表观扩散系数图上, 以 1000 s/mm² 作为扩散敏感系数(b 值)。选择 ADC 图显示肿块的最大横截面或/及上下两层, 将感兴趣区置于病变中央, 信号置于最大层或/或其上、下层, 尽量避免肉眼可见的出血、液化、坏死及囊性变性。我们选择三个最大转移灶, 从中计算平均 ADC 值(ADCmean)。对于治疗前后变化, 我们用 δADC 表示, $\delta\text{ADC} = (\text{治疗后 ADC 值} - \text{治疗前 ADC 值})/\text{治疗前 ADC 值}$ 。

2.4. 统计学处理

SPSS 25.0 统计软件用来进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析。计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。预测价值采用 ROC 分析, AUC (area under curve, 曲线下面积) > 0.9 表示预测价值高, AUC > 0.70~0.90 表示有一定预测价值, AUC > 0.5~0.7 表示预测性能差。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者的疗效评价

我们共对 60 名肺腺癌合并多发脑转移行 WBRT 联合化疗(及可能的靶向治疗)的患者进行了回顾性分析。患者一般信息及疗效评价见表 1。

Table 1. Patient's information

表 1. 患者一般信息

	值	范围或百分比
患者总数	60	/
年龄, 岁(中位数)	61	32~79
<70	50	83.3%
≥70	10	16.7%
性别		
男	37	61.7%
女	23	38.3%
基因突变状态		
野生型	33	55.0%
突变型	27	45.0%

续表

颅内治疗反应		
iCR	0	0.0%
iPR	32	53.3%
iSD	22	36.7%
iPD	6	10.0%

3.2. 不同疗效肺腺癌多发脑转移患者的 DW-MRI 表观扩散系数比较

60 例患者中, 治疗有效患者放化疗前的 ROI 平均 ADC 值(pre-ADCmean)高于治疗无效组, 统计学差异显著($P < 0.05$), 而 δADC 值在不同疗效间未见明显统计学差异(见表 2)。

Table 2. Comparison of ADC, nADC and δADC values in patients with different therapeutic effects

表 2. 不同疗效患者 ADC、nADC 及 δADC 值的比较

定量参数	有效组($\bar{x} \pm s$)	无效组($\bar{x} \pm s$)	t	P
pre-ADCmean ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1114.83 $\pm$ 154.63	997.45 $\pm$ 140.44	-3.061	0.003
post-ADCmean ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1574.04 $\pm$ 335.58	1312.44 $\pm$ 244.11	-3.409	0.001
δADC	0.417 $\pm$ 0.255	0.322 $\pm$ 0.214	-1.545	0.218

3.3. pre-ADCmean 预测肺腺癌多发脑转移患者同步放化疗疗效的 ROC 分析

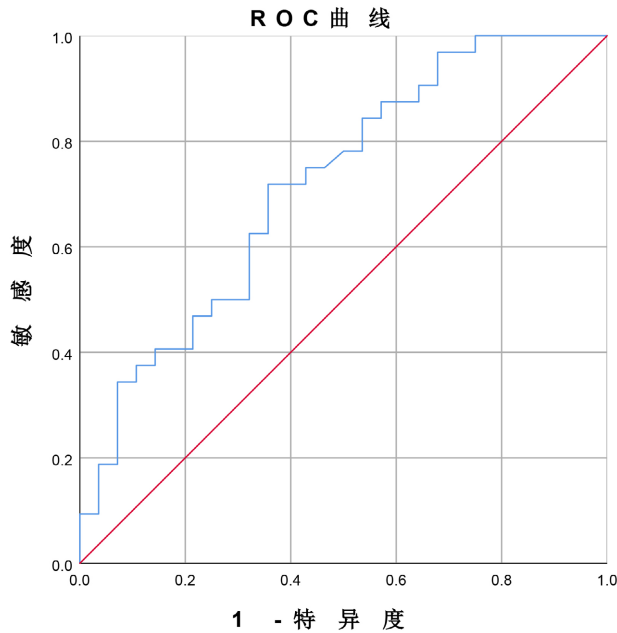


Figure 1. ROC curve of pre-ADCmean changes predicting the efficacy of WBRT combined with chemotherapy in LUAD with BMs
图 1. pre-ADCmean 变化预测肺腺癌脑转移全脑放疗联合化疗疗效的 ROC 曲线图

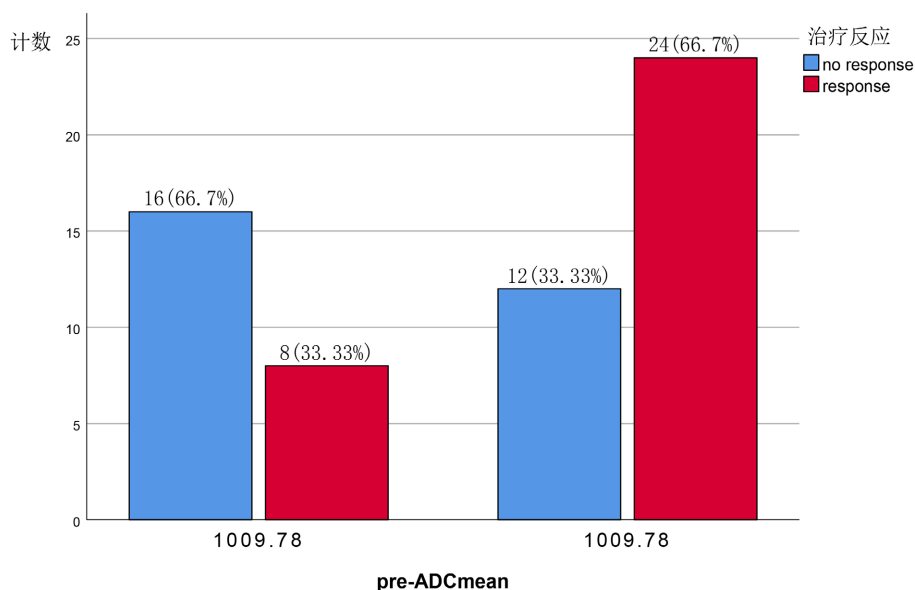


Figure 2. Intracranial tumor response rate with mean ADC value of ROI above or below a cutoff value ($1009.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

图 2. 颅内肿瘤治疗反应, ROI 平均 ADC 值高于或低于临界值($1009.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

通过 ROC 曲线分析, 治疗前 MRI 扩散加权成像表观扩散系数预测肺腺癌多发脑转移患者同步放化疗疗效的 AUC 为 0.717 (95%CI: 0.588~0.847), 具有中等预测价值(见图 1), 最佳截断值为 $1009.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 此时灵敏度为 0.750, 特异度为 0.571, 约登指数为 0.321。ROI 平均 ADC 值高于 $1009.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 的患者颅内肿瘤反应率更高(66.7% vs 33.3%, $P = 0.011$, 见图 2)。

3.4. pre-ADCmean 在不同基因突变状态下对放化疗疗效的预测能力

接下来我们根据基因突变状态分为野生型和突变型两组, 并且突变型患者均进行了相应的靶向治疗。应用相应靶向药物的突变组患者治疗有效率显著高于单纯应用放化疗的非突变组患者($P = 0.017$) (见表 3)。突变型患者的 pre-ADCmean 值在治疗有效和无效组之间未出现统计学差异($P = 0.103$), 但是野生型患者中治疗有效组的 pre-ADCmean 值显著高于无效组($P = 0.015$); 无论是治疗有效组还是治疗无效组, 不同基因型患者间的 pre-ADCmean 无显著差异(见表 4)。然后我们单独对野生型组进行 ROC 分析发现, 在野生型患者组内 pre-ADCmean 预测肺腺癌多发脑转移患者同步放化疗疗效的 AUC 为 0.760 (95%CI: 0.590~0.930), 具有中等预测价值(见图 3), 最佳截断值为 $1049.28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 此时灵敏度为 0.769, 特异度为 0.700, 约登指数为 1.469。

Table 3. Comparison of treatment effective rate in patients with different genotypes

表 3. 不同基因型患者治疗有效率的比较

基因型	有效组	无效组	χ^2 值	P
野生型	13	20	5.725	0.017
突变型	19	8		
总计	32	28		

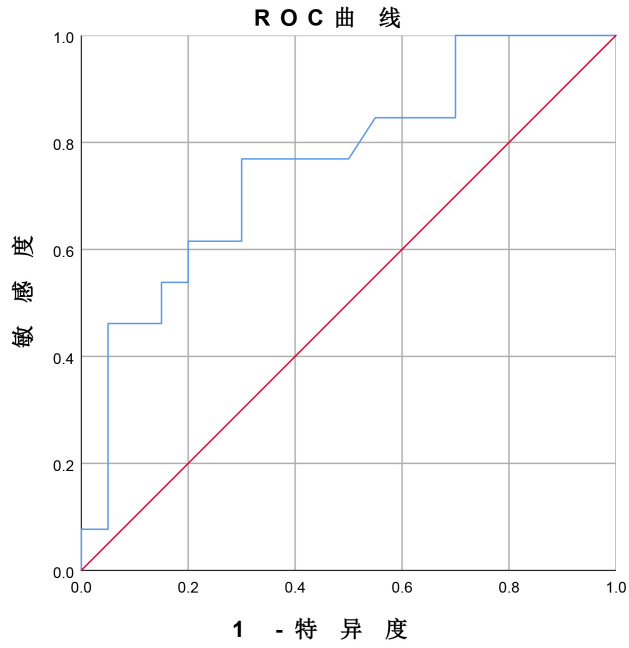


Figure 3. ROC curve of pre-ADCmean changes predicting the efficacy of WBRT combined with chemotherapy in wild-type patients with LUAD with BMs
图 3. pre-ADCmean 变化预测肺腺癌脑转移野生型患者全脑放疗联合化疗疗效的 ROC 曲线图

Table 4. System resulting data of standard experiment
表 4. 标准试验系统结果数据

	突变型 pre-ADCmean ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	野生型 pre-ADCmean ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	t	P
有效组($\bar{x} \pm s$)	1106.40 $\pm$ 157.75	1127.17 $\pm$ 155.45	0.368	0.715
无效组($\bar{x} \pm s$)	989.14 $\pm$ 181.08	1000.77 $\pm$ 126.12	0.194	0.847
t	-1.690	-2.567		
P	0.103	0.015		

4. 讨论

肺癌脑转移是成人常见的颅内肿瘤[14]，全脑放射治疗仍然是肺癌脑转移的标准治疗方法[16]，尤其适用于多发性脑转移的治疗。有效评估脑转移治疗效果对患者的进一步治疗至关重要。尽管近年来成像技术和图像分析方法取得显著进展，临床 MRI 仍主要用于宏观结构特征的定性评估，且往往依赖主观解释，未能充分进行多种病理生理特征的定量分析。最近，定量成像和成像生物标记物的开发领域正在走向成熟。在本研究中，我们深入探讨了 DW-MRI 的定量分析方法，通过测定表观扩散系数(ADC)值来量化组织内水分子扩散的情况。

DW-MRI 可测量由布朗运动引起的水分子位移，而 ADC 是其扩散幅度的度量。水分子在扩散过程中，在与大分子和细胞膜接触时的扩散率会显著降低，从而使得我们可以通过 ADC 评估细胞膜完整性、细胞密度以及水分子与大分子之间相互作用程度。有研究表明 ADC 可以作为细胞密度的代替物[17]，并

且 ADC 已经在多种恶性肿瘤的诊断、鉴别和治疗评估中发挥了作用。Alicia 等人[18]对食管癌进行研究发现随治疗变化的 δADC 值可以预测新辅助同步放化疗的疗效。在 Zhao 等人[19]的研究中, NSCLC 脑转移行全脑放疗前 ADC 值高意味着预后较好, ADC 升高预测肿瘤治疗反应的敏感度为 68.4%, 特异度为 66.7%, 这与我们的研究结果相同, 治疗有效组的 pre-ADCmean 显著高于无效组。但是 Zhao 等人的研究仅针对接受全脑放疗的非小细胞肺癌患者, 而晚期肺腺癌合并脑转移的治疗方案则通常考虑患者具体情况, 包括靶向治疗及化疗[10]。此外, 非小细胞肺癌种类较多, ADC 值在不同亚型的非小细胞肺癌脑转移间存在着显著差异的研究已有报道[20]。我们专注于 ADC 值预测肺腺癌多发脑转移在同步放化疗的能力, 研究结果表明肺腺癌多发脑转移患者在行全脑放疗联合同步化疗前的平均 ADC 值越高, 意味着疗效越好, 治疗前平均 ADC 升高预测颅内转移瘤治疗反应的敏感度为 0.750, 特异度为 0.571, 我们的研究填补了该领域的研究空白, 并取得了积极的结果。

在我们进一步研究中, 肺腺癌脑转移经放化疗 12 周内 ADC 值都有不同程度的升高。虽然治疗有效组的 $\delta\text{ADCmean}$ 有着高于治疗无效组的趋势, 但并未出现统计学差异。我们分析可能与时间节点有关, 虽然我们选择了治疗开始 12 周内行 DWI-MRI 的患者, 但由于本研究为回顾性分析, 患者行检查的时间并不一致, 且样本量较小, 导致未现统计学差异。Jakubovic 等人[21]的研究表示, 脑转移瘤单纯放疗治疗应答良好的患者在治疗后 1 周和 1 月 ADC 值较低, 并推测是由于治疗后放射引起的细胞毒性水肿、组织坏死物增加还有肿瘤血流量减少引起的水分子扩散降低导致。这与我们的研究结果相悖, 本研究虽然未出现阳性结果, 但仍然支持在肺腺癌多发脑转移的治疗中, 肿瘤细胞死亡、细胞膜破裂会导致水分子扩散增加 ADC 值升高。随后我们的研究根据基因型分组, 探讨了在不同的基因型中 pre-ADCmean 预测肺腺癌多发脑转移患者放化疗预后的效果。研究结果发现在野生型患者中 pre-ADCmean 能更好的预测疗效, 这提示在临床实践中对于无突变的野生型患者, 我们可以在治疗前进行 DW-MRI 检查测量其 ADC 值, 以预测治疗反应, 指导其治疗方案的实施。

我们的研究仍存在着缺陷, 一方面样本量较小, 存在选择性偏倚; 另一方面我们进行的是回顾性研究不能测定某一确定时间节点的 ADC 值。ADC 值与肺癌脑转移患者总生存期的相关性有待进一步研究。我们期望通过扩大样本量以及长期随访来获取更多的信息。

同时, 除了 DW-MRI 之外, 还有几种影像方法被广泛应用于癌症的诊断和治疗结果的评估。灌注 CT (PCT) 可以测量肿瘤的血管生理学和血流动力学, 可以区分不同类型肺癌的脑转移[22]。PCT 参数可作为头颈癌局部放射治疗失败的独立预测因子[23]。弥散张量成像(DTI)在脑胶质瘤术前规划和术后预后风险评估、预测脑转移患者放疗反应具有重要价值[24][25]。此外, 结合动脉自旋标记(ASL)灌注增加了 MRI 在脑肿瘤的诊断监测和治疗后改变方面的准确性[26][27]。这些影像技术在肺腺癌脑转移中的应用仍有待我们进一步研究。

5. 结论

综上所述, ADC 值作为一种有效的潜在生物标志物, 在肺腺癌多发脑转移患者接受全脑放疗联合化疗前测量脑转移瘤 ADC 值能够预测肿瘤的治疗反应, 治疗前高 ADC 值意味着较好的预后。

致 谢

感谢为本研究提供指导的放射科医师, 以及所有提供帮助的研究者。

参考文献

- [1] Lah, T.T., Novak, M. and Breznik, B. (2020) Brain Malignancies: Glioblastoma and Brain Metastases. *Seminars in*

- Cancer Biology*, **60**, 262-273. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.10.010>
- [2] Li, Y., Liu, Y., Liang, Y., Wei, R., Zhang, W., Yao, W., *et al.* (2022) Radiomics Can Differentiate High-Grade Glioma from Brain Metastasis: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Radiology*, **32**, 8039-8051. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08828-x>
- [3] Takei, H., Rouah, E. and Ishida, Y. (2015) Brain Metastasis: Clinical Characteristics, Pathological Findings and Molecular Subtyping for Therapeutic Implications. *Brain Tumor Pathology*, **33**, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s10014-015-0235-3>
- [4] Lapointe, S., Perry, A. and Butowski, N.A. (2018) Primary Brain Tumours in Adults. *The Lancet*, **392**, 432-446. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30990-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30990-5)
- [5] Cagney, D.N., Martin, A.M., Catalano, P.J., Redig, A.J., Lin, N.U., Lee, E.Q., *et al.* (2017) Incidence and Prognosis of Patients with Brain Metastases at Diagnosis of Systemic Malignancy: A Population-Based Study. *Neuro-Oncology*, **19**, 1511-1521. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox077>
- [6] Kuksis, M., Gao, Y., Tran, W., Hoey, C., Kiss, A., Komorowski, A.S., *et al.* (2020) The Incidence of Brain Metastases among Patients with Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuro-Oncology*, **23**, 894-904. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa285>
- [7] Passiglia, F., Caglevic, C., Giovannetti, E., Pinto, J., Manca, P., Taverna, S., *et al.* (2018) Primary and Metastatic Brain Cancer Genomics and Emerging Biomarkers for Immunomodulatory Cancer Treatment. *Seminars in Cancer Biology*, **52**, 259-268. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.01.015>
- [8] Boire, A., Brastianos, P.K., Garzia, L. and Valiente, M. (2019) Brain Metastasis. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 4-11. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0220-y>
- [9] Arvanitis, C.D., Ferraro, G.B. and Jain, R.K. (2019) The Blood-Brain Barrier and Blood-Tumour Barrier in Brain Tumours and Metastases. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 26-41. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0205-x>
- [10] Suh, J.H., Kotecha, R., Chao, S.T., Ahluwalia, M.S., Sahgal, A. and Chang, E.L. (2020) Current Approaches to the Management of Brain Metastases. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **17**, 279-299. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0320-3>
- [11] Page, S., Milner-Watts, C., Perna, M., Janzic, U., Vidal, N., Kaudeer, N., *et al.* (2020) Systemic Treatment of Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer. *European Journal of Cancer*, **132**, 187-198. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.006>
- [12] Messina, C., Bignone, R., Bruno, A., Bruno, A., Bruno, F., Calandri, M., *et al.* (2020) Diffusion-Weighted Imaging in Oncology: An Update. *Cancers*, **12**, Article 1493. <https://doi.org/10.3390/cancers12061493>
- [13] Sobeh, T., Inbar, Y., Apter, S., Soffer, S., Anteby, R., Kraus, M., *et al.* (2023) Diffusion-Weighted MRI for Predicting and Assessing Treatment Response of Liver Metastases from CRC—A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Radiology*, **163**, Article ID: 110810. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2023.110810>
- [14] Bozdağ, M., Er, A. and Çinkoğlu, A. (2020) Histogram Analysis of ADC Maps for Differentiating Brain Metastases from Different Histological Types of Lung Cancers. *Canadian Association of Radiologists Journal*, **72**, 271-278. <https://doi.org/10.1177/0846537120933837>
- [15] Müller, S.J., Khadhraoui, E., Neef, N.E., Riedel, C.H. and Ernst, M. (2021) Differentiation of Brain Metastases from Small and Non-Small Lung Cancers Using Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Maps. *BMC Medical Imaging*, **21**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1186/s12880-021-00602-7>
- [16] Nieder, C., Andratschke, N.H. and Grosu, A.L. (2023) Brain Metastases: Is There Still a Role for Whole-Brain Radiation Therapy? *Seminars in Radiation Oncology*, **33**, 129-138. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2023.01.005>
- [17] Smits, M. (2021) MRI Biomarkers in Neuro-Oncology. *Nature Reviews Neurology*, **17**, 486-500. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00510-y>
- [18] Borggreve, A.S., Heethuis, S.E., Boekhoff, M.R., Goense, L., van Rossum, P.S.N., Brosens, L.A.A., *et al.* (2019) Optimal Timing for Prediction of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy with Diffusion-Weighted MRI in Patients with Esophageal Cancer. *European Radiology*, **30**, 1896-1907. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06513-0>
- [19] Zhao, L., Zhao, M., Liu, J., Yang, H., Zhou, X., Wen, C., *et al.* (2021) Mean Apparent Diffusion Coefficient in a Single Slice May Predict Tumor Response to Whole-Brain Radiation Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases. *European Radiology*, **31**, 5565-5575. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07584-0>
- [20] Jung, W.S., Park, C.H., Hong, C., Suh, S.H. and Ahn, S.J. (2018) Diffusion-Weighted Imaging of Brain Metastasis from Lung Cancer: Correlation of MRI Parameters with the Histologic Type and Gene Mutation Status. *American Journal of Neuroradiology*, **39**, 273-279. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a5516>
- [21] Jakubovic, R., Zhou, S., Heyn, C., Soliman, H., Zhang, L., Aviv, R., *et al.* (2016) The Predictive Capacity of Apparent

- Diffusion Coefficient (ADC) in Response Assessment of Brain Metastases Following Radiation. *Clinical & Experimental Metastasis*, **33**, 277-284. <https://doi.org/10.1007/s10585-016-9778-x>
- [22] Jiang, C., Liu, X., Qu, Q., Jiang, Z. and Wang, Y. (2023) Prediction of Adenocarcinoma and Squamous Carcinoma Based on CT Perfusion Parameters of Brain Metastases from Lung Cancer: A Pilot Study. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1225170. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1225170>
- [23] Razek, A.A.K.A., Tawfik, A.M., Elsorogy, L.G.A. and Soliman, N.Y. (2014) Perfusion CT of Head and Neck Cancer. *European Journal of Radiology*, **83**, 537-544. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.12.008>
- [24] Brynolfsson, P., Lerner, M., Sundgren, P.C., Jamtheim Gustafsson, C., Nilsson, M., Szczepankiewicz, F., et al. (2022) Tensor-Valued Diffusion Magnetic Resonance Imaging in a Radiotherapy Setting. *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, **24**, 144-151. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2022.11.005>
- [25] Henderson, F., Abdullah, K.G., Verma, R. and Brem, S. (2020) Tractography and the Connectome in Neurosurgical Treatment of Gliomas: The Premise, the Progress, and the Potential. *Neurosurgical Focus*, **48**, E6. <https://doi.org/10.3171/2019.11.focus19785>
- [26] Lindner, T., Bolar, D.S., Achten, E., Barkhof, F., Bastos-Leite, A.J., Detre, J.A., et al. (2023) Current State and Guidance on Arterial Spin Labeling Perfusion MRI in Clinical Neuroimaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, **89**, 2024-2047. <https://doi.org/10.1002/mrm.29572>
- [27] Manning, P., Daghighi, S., Rajaratnam, M.K., Parthiban, S., Bahrami, N., Dale, A.M., et al. (2020) Differentiation of Progressive Disease from Pseudoprogression Using 3D PCASL and DSC Perfusion MRI in Patients with Glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, **147**, 681-690. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03475-y>