

Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография с расчетом измеряемого коэффициента диффузии при мониторинге и раннем прогнозировании регрессии опухолевых очагов в процессе химиотерапии лимфом

Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging with Apparent Diffusion Coefficient Measurement for Monitoring and Early Tumor Response Prediction During Lymphoma Chemotherapy

Kharuzhyk S.A., Zhavrid E.A., Sachivko N.V.

N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

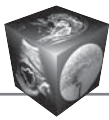
Цель исследования: определить возможность использования диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ-ДВИ) с расчетом измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) для мониторинга и раннего прогнозирования регрессии опухолевых очагов при химиотерапии (ХТ) лимфом.

Материал и методы. В исследование включено 25 пациентов с лимфомой Ходжкина и 26 с неходжкинской лимфомой (НХЛ). Проводили МРТ-ДВИ всего тела до начала и после завершения ХТ, МРТ-ДВИ на уровне целевого поражения – после 1-го курса ХТ, перед 2-м и после 2-го курса ХТ. В качестве целевого поражения выбирали не некротический лимфоузел наибольшего размера. Для сканирования всего тела использовали встроенную катушку, целевого поражения – поверхностную и встроенную катушки.

Результаты. В процессе ХТ лимфом происходит быстрое уменьшение размеров и увеличение ИКД опухолевых очагов, максимальное уже после 1-го курса ХТ. Самое раннее повышение ИКД зафиксировано на 3-й день после начала ХТ. На последующих этапах лечения увеличение ИКД замедляется. При прогрессировании опухолей ИКД снижается. При НХЛ увеличение ИКД целевого поражения перед 2-м курсом ХТ >37% прогно-

зирует его адекватную регрессию после 2 курсов с чувствительностью 93%, специфичностью 90% и точностью 92%. У пациентов с полной регрессией всех опухолевых очагов после завершения ХТ средние значения ИКД целевых поражений до начала лечения были достоверно ниже ($0,65 \pm 0,15 \cdot 10^{-3}$ мм²/с), чем у пациентов с неполной регрессией ($0,94 \pm 0,39 \cdot 10^{-3}$ мм²/с; $p < 0,05$). Значение ИКД до лечения $\leq 0,88 \cdot 10^{-3}$ мм²/с прогнозирует полную регрессию после завершения ХТ с чувствительностью 100%, специфичностью 50% и точностью 77%; увеличение ИКД после 1-го курса ХТ >25% – с чувствительностью 83%, специфичностью 67% и точностью 75%. При совместном использовании двух показателей точность прогнозирования возрастает до 83%. Значения ИКД, полученные при использовании встроенной катушки, показали более низкие прогностические свойства по сравнению со значениями, полученными при использовании поверхностной катушки.

Выводы. МРТ-ДВИ может быть использована в качестве нерадиационного метода мониторинга и раннего прогнозирования регрессии опухолевых очагов при ХТ лимфом. ИКД является чувствительным биомаркером регрессии и прогрессирования опухолевого процесса при лимфомах.



Ключевые слова: диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография, химиотерапия лимфом, регрессия опухолей, раннее прогнозирование, мониторинг лечения.

Objective. To determine usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI-DWI) with calculation of the apparent diffusion coefficient (ADC) for monitoring and early prediction of tumor response during chemotherapy (ChT) of lymphoma.

Materials and Methods. Study included 25 patients with Hodgkin lymphoma and 26 patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL). Whole body DWI-MRI was performed before and after ChT. MRI-DWI at the level of target lesion was performed after 1 cycle, before and after 2 cycles of ChT. The largest not necrotic lymph node was chosen as a target lesion. Built-in coil was used for whole body DWI-MRI, surface and built-in coils were used for DWI-MRI of the target lesion.

Results. During lymphoma ChT tumors decrease in size and ADC increases rapidly, to the maximum extent after 1 cycle of ChT. Earliest ADC increase was recorded on day 3 after the start of ChT. At subsequent stages of treatment ADC increase is slowing down. In case of tumor progression ADC decreases. In NHL target lesion ADC increase before 2nd cycle of ChT >37% predicts adequate response after 2 cycles with sensitivity of 93%, specificity of 90% and an accuracy of 92%. In patients with complete tumor response after ChT mean pre-treatment target lesion ADC was significantly lower ($0.65 \pm 0.15 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) than in patients with non-complete response ($0.94 \pm 0.39 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p < 0.05$). Pre-treatment $\text{ADC} \leq 0.88 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ predicts complete response after ChT with a sensitivity of 100%, specificity of 50% and accuracy of 77%; an increase of ADC after the 1st cycle >25% – with a sensitivity of 83%, specificity of 67% and an accuracy of 75%. When two parameters are used combined prediction accuracy increases to 83%. ADC values obtained using the built-in coil showed a lower prognostic properties compared with the values obtained using a surface coil.

Conclusions. MRI-DWI can be used as a non-irradiative method of monitoring and early tumor response prediction during lymphoma ChT. ADC is a sensitive biomarker of tumor regression and progression in lymphoma.

Key words: diffusion-weighted magnetic resonance imaging, lymphoma chemotherapy, tumor response, early prediction, treatment monitoring.

Введение

Лимфомы – неоднородная группа злокачественных опухолей, характеризующаяся системным поражением лимфатических узлов и экстралимфатических органов, включающая лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ). Наиболее частым морфологическим вариантом ЛХ является нодулярный склероз. НХЛ разделяют на индолентные и агрессивные. К последним относится наиболее частый морфологический вариант НХЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ). Основным методом лечения лимфом является химиотерапия (ХТ), которую проводят короткими курсами с интервалом 3–4 нед. Схему ХТ и количество курсов определяют в зависимости от морфологического варианта, стадии заболевания и факторов прогноза [1]. После 2–4 курсов ХТ проводят промежуточный контроль эффективности лечения. При недостаточном уменьшении (регрессии) опухолевых очагов может потребоваться переход на другую схему ХТ или лучевую терапию. Целью лечения ЛХ и агрессивных НХЛ является достижение полной регрессии всех опухолевых поражений.

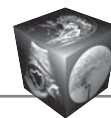
Для определения прогноза при ЛХ используют известные факторы риска, при НХЛ – чаще всего Международный прогностический индекс (International prognostic index, IPI) [2]. Все более широкое применение позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) при стадировании лимфом, а также иммунохимиопрепарата ритуксимаб при лечении НХЛ снизило прогностическую роль IPI и привело к разработке модифицированных индексов – R-IPI, NCCN-IPI [3]. Не прекращается поиск новых факторов прогноза, в том числе с использованием методов лучевой диагностики и ядерной медицины [4–7]. Наибольший интерес представляет раннее – уже после 1–2 курсов ХТ или даже до ее начала – прогнозирование регрессии опухолевых

Для корреспонденции: Хоружик Сергей Анатольевич – 223040, Беларусь, Минский район, агр. гор. Лесной. РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, рентгеновское отделение. Тел. + 375-17-265-32-91 (раб.), + 375-29-765-00-48 (моб.). E-mail: skharuzhyk@nld.by

Хоружик Сергей Анатольевич – канд. мед. наук, доцент, врач-рентгенолог кабинета МРТ рентгеновского отделения РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова; доцент кафедры лучевой диагностики Белорусской медицинской академии последипломного образования; **Жаврид Эдвард Антонович** – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии отдела лучевой и комплексной терапии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова; **Сачивко Нина Владимировна** – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии отдела лучевой и комплексной терапии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

Contact: Kharuzhyk Siarhei Anatolevich – 223040, Lesnoy, Minsk Region, Belarus, Department of Radiology, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, office phone: + 375 17 265 32 91, mob. phone: + 375 29 765 00 48. E-mail: skharuzhyk@nld.by

Kharuzhyk Siargey Anatolevich – cand. of med. sci., Assoc. Professor, radiologist of MRI unit of Department of Radiology of N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus; Assoc. Professor of Radiodiagnosics Department of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk; **Zhavrid Edward Antonovich** – doct. of med. sci., Professor, Chief Researcher of Laboratory of photodynamic therapy and hyperthermia with chemotherapy group of Department of radiotherapy and combined therapy of N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk; **Sachivko Nina Vladimirovna** – cand. of med. sci., Leading Researcher of Laboratory of photodynamic therapy and hyperthermia with chemotherapy group of Department of radiotherapy and combined therapy of N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk.



очагов после завершения лечения. Раннее прогнозирование позволит индивидуализировать лечение пациентов, повысить его эффективность и снизить частоту побочных явлений.

В последние годы все более широкое применение в онкологии находит магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ). При МРТ-ДВИ к стандартному набору импульсных последовательностей добавляют ДВИ, позволяющее оценить диффузию молекул воды в органах и тканях на клеточном уровне. Диффузия преобладает в межклеточных пространствах. Солидные злокачественные опухоли, в особенности лимфомы, характеризуются более плотным расположением клеток, что ведет к сужению межклеточных пространств и снижению диффузии. В результате опухолевые очаги имеют повышенный сигнал на изображениях с высоким фактором диффузии и хорошо визуализируются на темном фоне окружающих нормальных тканей. Показана высокая эффективность МРТ-ДВИ всего тела при стадировании лимфом [8]. МРТ-ДВИ безопасна для пациента, ввиду чего может быть повторена неограниченное количество раз для мониторинга лечения. Большим преимуществом ДВИ перед стандартными импульсными последовательностями является количественная оценка степени диффузии с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). До начала лечения ИКД в злокачественных опухолях снижен. При эффективной противоопухолевой терапии количество клеток в опухоли уменьшается, что сопровождается повышением ИКД [9, 10]. При продолженном росте опухоли ИКД вновь снижается [11]. Таким образом, ИКД отражает структуру опухолевой ткани на клеточном уровне и чувствительно реагирует на воздействия, приводящие к изменению количества клеток. Это позволяет предположить, что ИКД может быть использован не только для мониторинга, но и для раннего прогнозирования эффективности ХТ лимфом. При различных злокачественных опухолях исследовали прогностическую роль ИКД до начала и их изменения в процессе лечения [12–14]. При лимфомах такие публикации единичны [6].

Цель исследования

Определить возможность использования МРТ-ДВИ с расчетом ИКД для мониторинга и раннего прогнозирования регрессии опухолевых очагов при ХТ лимфом. Дополнительная задача исследования – сравнить эффективность прогнозирования регрессии опухолей на основе значений ИКД, полученных при сканировании с помощью встроенной и поверхностной катушек, поскольку эти

значения у пациентов с лимфомой, по нашим данным, отличаются [15].

Материал и методы

В исследование включено 60 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом лимфомы, которым до начала лечения (этап стадирования) и после завершения исходно назначенной схемы ХТ (этап рестадирования) проводили МРТ-ДВИ и КТ всего тела – шеи, грудной, брюшной полости и таза. 9 пациентов не закончили ХТ, ввиду чего исключены из анализа: 2 прервали лечение, у 1 на фоне раннего прогрессирования опухолевого процесса осуществлен переход на лучевую терапию, 6 пациентов умерли до завершения лечения. Таким образом, в анализ включен 51 пациент, в том числе с ЛХ – 25, с НХЛ – 26.

При МРТ-ДВИ до начала лечения определяли исходную распространенность опухолевого процесса (рис. 1) [8]. ХТ начинали не позднее 2 нед после МРТ-ДВИ. В процессе лечения – после 1-го курса ХТ, перед 2-м курсом и после 2-го курса – выполняли МРТ-ДВИ только на уровне целевого поражения для промежуточного мониторинга лечения. Промежуточные исследования проводили в течение 1–2 дней до начала/после окончания соответствующего курса ХТ. Через 3–4 нед после завершения всех запланированных курсов ХТ или – при недостаточной эффективности – перед изменением схемы лечения повторяли МРТ-ДВИ и КТ всего тела для оценки регрессии опухолевых поражений (см. рис. 1). Средний интервал времени от начала 1-го курса ХТ до МРТ-ДВИ после него составил $9,8 \pm 5,1$ дня, до МРТ-ДВИ перед 2-м курсом ХТ – $26,4 \pm 9,2$ дня, после 2-го курса – $36,5 \pm 10,6$ дня, после завершения ХТ – $179,8 \pm 59,9$ дня.

МРТ-сканирование осуществляли с помощью томографа с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. При сканировании всего тела использовали встроенную в обшивку сканера катушку (катушка BODY), время сканирования в зависимости от роста пациента составляло 34–40 мин. На каждом этапе обследования проводили дополнительное сканирование целевого поражения с использованием 8-канальной поверхностной катушки для тела (катушка 8 ch), что занимало около 5 мин. Используемые импульсные последовательности и их основные технические параметры представлены в табл. 1.

При МРТ-ДВИ до начала лечения у каждого пациента выбирали целевое поражение – опухоль наибольшего размера, но не менее 1,5 см по короткой оси, с визуально наименьшей интенсивностью сигнала на карте ИКД, не являющуюся кис-

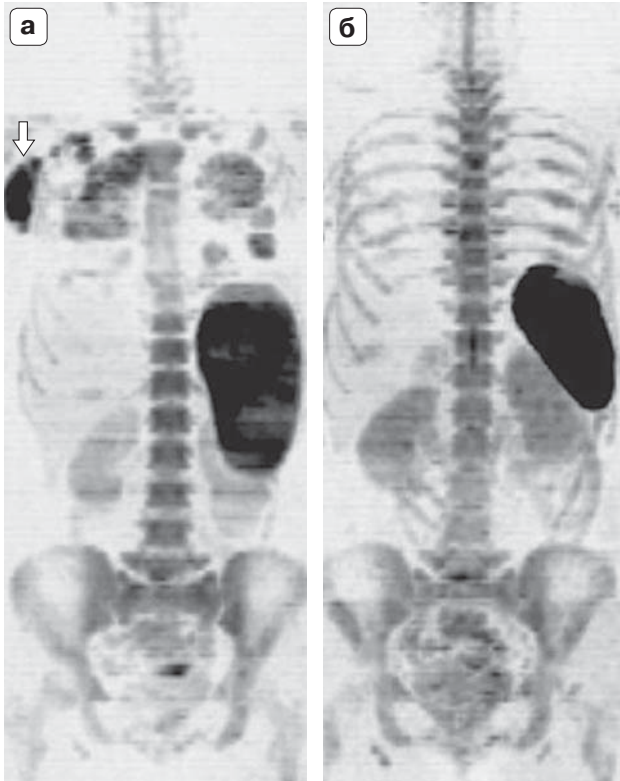


Рис. 1. Пациентка Ж., 45 лет. Диагноз: ДВКЛ, IV стадия. ДВИ всего тела (встроенная катушка) до начала лечения (а) и после 8 курсов ХТ по схеме СНОР (б). Изображения представлены в инвертированной шкале серого цвета. а – до начала лечения определяются увеличенные подключичные и подмышечные лимфоузлы справа, лимфоузлы корней легких, опухолевые очаги в легких, спленомегалия. В качестве целевого поражения выбран подмышечный лимфоузел справа (стрелка); б – после лечения опухолевые очаги регрессировали, размеры селезенки нормализовались.

тозной или некротической (рис. 1, 2). Для определения ИКД наносили контур целевого поражения на диффузионных изображениях b 800 $\text{с}/\text{мм}^2$, стараясь включить всю площадь поражения на срезе, не включая границы. При необходимости, чтобы устранить влияние двигательных артефактов, контур корректировали на изображениях b 0 $\text{с}/\text{мм}^2$, после чего он автоматически переносился на карту ИКД. Данную процедуру повторяли на трех срезах и вычисляли среднее значение ИКД целевого поражения до начала лечения – $\text{ИКД}_{\text{перед_1к}}$. Аналогичным образом измеряли ИКД целевого поражения при МРТ-ДВИ после 1-го, перед 2-м, после 2-го курса и после завершения исходно назначенной схемы ХТ, полученные значения обозначали как $\text{ИКД}_{\text{после_1к}}$, $\text{ИКД}_{\text{перед_2к}}$, $\text{ИКД}_{\text{после_2к}}$ и $\text{ИКД}_{\text{после_ХТ}}$ соответственно. Рассчитывали изменение ИКД после 1-го курса ХТ по отношению к значению до начала лечения по формуле:

$$\frac{\Delta \text{ИКД}_{\text{после_1к}}}{(\text{ИКД}_{\text{после_1к}} - \text{ИКД}_{\text{перед_1к}}) / \text{ИКД}_{\text{перед_1к}}} \cdot 100\%.$$

Аналогично рассчитывали изменение ИКД перед 2-м курсом, после 2-го курса и после завершения ХТ по отношению к значению до начала лечения – $\Delta \text{ИКД}_{\text{перед_2к}}$, $\Delta \text{ИКД}_{\text{после_2к}}$ и $\Delta \text{ИКД}_{\text{после_ХТ}}$ соответственно. Поскольку сканирование целевого поражения на каждом этапе обследования осуществляли два раза – с использованием встроенной катушки BODY и поверхностной катушки 8 ch – получали две серии значений ИКД, которые обозначали ИКД_{BODY} и $\text{ИКД}_{8\text{ch}}$ соответственно.

Для оценки регрессии целевых поражений на серии FRFSE (разновидность T2ВИ) в трансверсальной плоскости измеряли два максимальных взаимно перпендикулярных размера опухоли, вычисляли их произведение и рассчитывали изменение произведения после лечения по отношению к значению до начала лечения. Регрессию выражали в процентах.

Считается, что для определения чувствительности лимфомы к конкретному виду ХТ необходимо провести не менее двух курсов лечения [1]. Поэтому в данном исследовании оценивали возможность ДВИ прогнозировать регрессию опухолей после 2 курсов и после завершения ХТ. Регрессию опухолей считали адекватной при уменьшении произведения размеров после 2 курсов на $\geq 70\%$, после завершения ХТ – на $\geq 85\%$ [16, 17]. Данные пороговые значения учитывают тот факт, что после ХТ могут определяться остаточные образования посттерапевтического характера, уменьшение которых происходит замедленно. Кроме того, оценивали возможность ДВИ прогнозировать полную регрессию после завершения ХТ. При этом все исходно пораженные лимфатические узлы должны уменьшиться до $\leq 1,5$ см по длинной оси, не должно быть экстралимфатических и новых поражений [18].

Статистическую обработку данных проводили в программах SPSS 17.0, Microsoft Excel 2007 и MedCalc 12.5. Количественные показатели выражали в формате среднее \pm стандартное отклонение. Для сравнения значений ИКД в группах адекватной/неадекватной, полной/неполной регрессии использовали критерий Манна–Уитни. При получении достоверных отличий для нахождения пороговых значений ИКД, разделяющих указанные группы, применяли метод характеристических кривых (ROC-анализ). Значение площади под кривой (AUC) использовали в качестве интегрального показателя эффективности прогнозирования. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

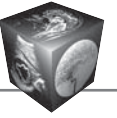


Таблица 1. Основные технические параметры МРТ-ДВИ всего тела и целевых поражений

Параметр	Импульсные последовательности при МРТ-ДВИ всего тела				Импульсные последовательности при МРТ-ДВИ целевых поражений	
	T1ВИ	STIR	ДВИ	FIESTA	FRFSE	ДВИ
Катушка	BODY					
Дыхание	Свободное					
Плоскость	Коронарная			Трансверсальная		
TR/TE/TI, мс	534/8,5/-	3400/33/145	4000/67/180 0 и 800	4,4/2/200	2400/105/-	4000/71/180 0 и 800
Фактор диффузии b, с/мм ²	-	-	250	-	-	250
Полоса пропускания, кГц	41,7	62,5	Да	62,5	42	Да
Подавление жира	Нет	Да	Да	Да	Нет	Да
Толщина/ расстояние между срезами, мм	7/2	7/2	5/1	5/1	5/1	5/1
Количество срезов в уровне сканирования	26	26	28-42	28-42	20	26
Количество уровней сканирования	2	2	5-6	5-6	1	1
Поле обзора, мм ²	500 × 500	500 × 500	480 × 432	480 × 432	480 × 432	480 × 432
Матрица	384 × 192	320 × 224	80 × 128	224 × 320	320 × 192	128 × 128
Размер вокселя, мм ³	1,3 × 2,6 × 7	1,6 × 2,2 × 7	6 × 3,4 × 5	2,1 × 1,4 × 5	1,5 × 2,3 × 5	3,1 × 3,4 × 5
Число повторений	3	2	6	1	1	8
Длительность сканирования уровня, мин:с	2:38	3:24	3:20-5:00	0:41-0:61	0:24	4:24
Общая длительность сканирования, мин : с	5:16	6:48	18:20-23:20	3:45-4:46	0:24	4:24

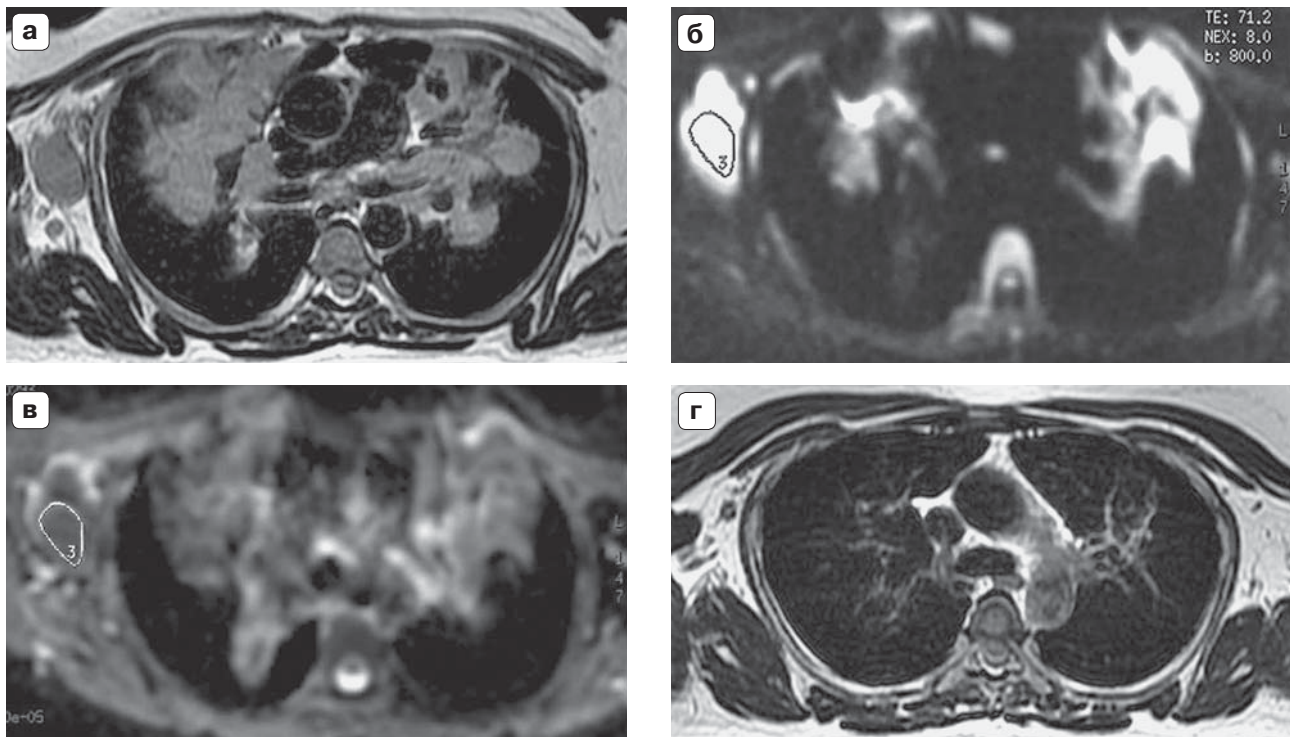
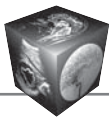


Рис. 2. Пациентка Ж., 45 лет. Диагноз: ДВКЛ, IV стадия. МРТ-ДВИ на уровне целевого поражения (поверхностная катушка) до начала лечения (а–в) и после 8 курсов ХТ (г). а – на T2ВИ определяются увеличенные подмышечный лимфоузел справа (целевой), лимфоузлы корней легких; б – ДВИ, нанесен контур целевого поражения; в – карта ИКД с автоматически перенесенным контуром. Значение ИКД_{8ch} составило $0,76 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. После 1-го курса ХТ ИКД_{8ch} повысился до $1,08 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ – на 42% (не показано). Значение ИКД_{8ch} до начала лечения менее $0,88 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ и его увеличение после 1-го курса ХТ более чем на 25% прогнозируют полную регрессию всех опухолевых очагов после завершения ХТ; г – на T2ВИ после 8 курсов ХТ опухолевые очаги не определяются (см. также рис. 1, б).

Результаты

Клиническая характеристика пациентов.

Клиническая характеристика пациентов, информация о целевых поражениях и лечении представлены в табл. 2. У большинства пациентов с ЛХ имел место морфологический вариант нодулярно-склероза (84%), у пациентов с НХЛ преобладала ДВКЛ (65%). При НХЛ чаще устанавливали IV стадию заболевания (50%) по сравнению с ЛХ (20%) и назначали больше курсов ХТ. Ритуксимаб входил в схему лечения 58% пациентов с НХЛ. Целевыми поражениями во всех случаях были лимфоузлы, при ЛХ – чаще всего лимфоузлы средостения (60%).

Изменение размеров целевых поражений в процессе ХТ и оценка регрессии опухолей. Средний размер целевых поражений по короткой оси до начала лечения у пациентов с ЛХ составил $30,0 \pm 9,0 \text{ мм}$ (интервал 16–52 мм), у пациентов с НХЛ – $43,7 \pm 25,3 \text{ мм}$ (интервал 16–115 мм). Данные об изменении среднего произведения размеров целевых поражений на различных этапах ХТ представлены на рис. 3, степени регрессии – в табл. 3. Несмотря на то что произведение размеров целевых поражений у пациентов с НХЛ

до начала лечения было больше, чем у пациентов с ЛХ ($p < 0,01$), уменьшение опухолей при НХЛ происходило более быстрыми темпами (см. рис. 3). В результате адекватный ответ после 2 курсов ХТ зафиксирован при НХЛ в 62% случаев по сравнению с 40% при ЛХ, после завершения ХТ – в 69 и 40% соответственно. Уменьшение целевых лимфоузлов после завершения ХТ до нормальных размеров имело место у 54% пациентов с НХЛ и лишь у 40% при ЛХ (см. табл. 3).

Оценка регрессии всех опухолевых очагов после завершения ХТ показала следующее. При ЛХ полная регрессия имела место лишь у 2 (8%) пациента. У остальных 23 человек оставался хотя бы один лимфоузел размером $>1,5 \text{ см}$ по длинной оси. Таким образом, при ЛХ уменьшение целевого лимфоузла до нормального размера после завершения ХТ имело место у 40% пациентов, в то время как полная регрессия всех опухолей – только у 8%. Очевидно, что степень регрессии целевого поражения при ЛХ не является репрезентативной для суждения о регрессии всех опухолей – степень регрессии совпала только у 68% пациентов.



Таблица 2. Клиническая характеристика, целевые поражения и лечение пациентов

Параметр	ЛХ (n = 25)	НХЛ (n = 26)
Пол муж./жен., n	10/15	13/13
Средний возраст (интервал), годы	29,9 ± 12,4 (19–71)	55,2 ± 14,8 (26–76)
Морфологический вариант, n	Нодулярный склероз – 21 Нодулярный тип лимфоидного преобладания – 2 Смешанно-клеточная – 1 Не установлен – 1	ДВКЛ – 17 Мантийно-клеточная – 4 Мелкоклеточная лимфоцитарная – 2 Фолликулярная – 2 Т-клеточная анапластическая ALK-позитивная – 1
Стадия Ann Arbor, n	I – 1, II – 12, III – 7, IV – 5	II – 11, III – 2, IV – 13
Локализация целевого поражения (лимфоузлы), n	Подмышечные – 7 Средостения – 15 Брюшной полости – 1 Таза – 2	Шеи – 6 Подмышечные – 3 Средостения – 4 Брюшной полости – 6 Таза – 6 Подколенный – 1
Схема ХТ, n	ABVD – 19 BEACOPP-esc – 6	R-CHOP – 13 CHOP – 7 FC – 2 СНОЕР, ЕРОСН, R-FC, R+бендамустин – по 1
Количество курсов ХТ	2–4 курса – 8 5–6 курсов – 8 8–9 курсов – 9	2–4 курса – 2 6–7 курсов – 11 8–9 курсов – 13

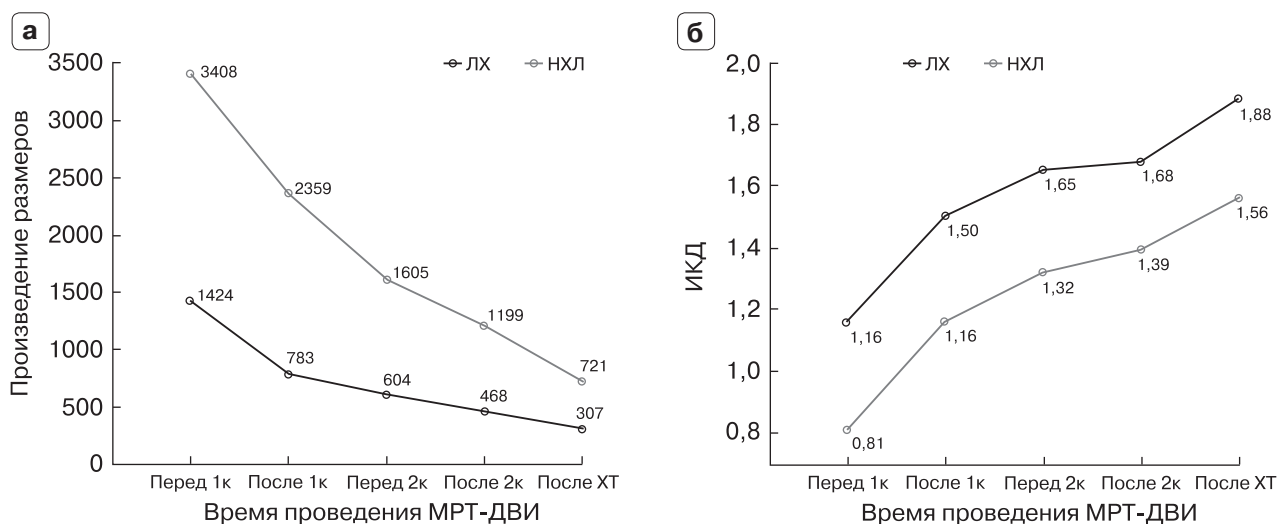
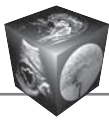


Рис. 3. Динамика среднего произведения размеров (мм²) (а) и ИКД_{цел} ($\cdot 10^{-3}$ мм²/с) (б) целевых поражений у пациентов с ЛХ (n = 25) и НХЛ (n = 26) в процессе ХТ.

Таблица 3. Регрессия целевых поражений после 2 курсов ХТ и после завершения ХТ

Показатель	ЛХ (n = 25)		НХЛ (n = 26)	
	≥70%	<70%	≥70%	<70%
Регрессия после 2 курсов ХТ, n (%)	10 (40)	15 (60)	16 (62)	10 (38)
Регрессия после завершения ХТ, n (%)	≥85%	<85%	≥85%	<85%
	10 (40)	15 (60)	18 (69)	8 (31)
Размер по длинной оси после завершения ХТ, n (%)	≤1,5 см	>1,5 см	≤1,5 см	>1,5 см
	10 (40)	15 (60)	14 (54)	12 (46)



У пациентов с НХЛ картина была другой: полная регрессия всех поражений после ХТ установлена у 12 (46%) пациентов, что сопоставимо с частотой уменьшения целевого лимфоузла до нормального размера (54%). Лишь у 2 пациентов при уменьшении целевого лимфоузла до нормального размера имела место неполная регрессии опухолей других локализаций. Следовательно, при НХЛ целевое поражение является достаточно репрезентативным для суждения о регрессии всех опухолей – степень регрессии совпала у 92% пациентов.

Таким образом, согласно используемым критериям линейных измерений при ЛХ чаще, чем при НХЛ, имела место неадекватная регрессия целевых поражений как после 2-го курса, так и после завершения ХТ. Степень регрессии всех опухолевых поражений (полная или неполная) после завершения ХТ при НХЛ совпадает со степенью регрессии целевого поражения у 92% пациентов, в то время как при ЛХ – только у 68%. Учитывая крайне низкую частоту полной регрессии при ЛХ (8%), определение линейных размеров лимфоузлов до и после ХТ не является достаточно чувствительным для суждения об истинной регрессии опухолей при ЛХ.

Изменение ИКД целевых поражений в процессе ХТ. Средний ИКД ($\cdot 10^{-3}$ мм²/с) целевых поражений до начала лечения при использовании поверхностной катушки у пациентов с ЛХ составил $1,16 \pm 0,37$ (интервал 0,60–1,86), у пациентов с НХЛ – $0,81 \pm 0,34$ (интервал 0,42–1,71), при использовании встроенной катушки – $1,26 \pm 0,49$ (интервал 0,69–2,65) и $0,92 \pm 0,38$ (интервал 0,44–1,97) соответственно. Данные об изменении средних значений ИКД_{8ch} целевых поражений на различных этапах ХТ представлены на рис. 3. Среднее увеличение ИКД_{8ch} по отношению к значению до начала лечения у пациентов с ЛХ после 1-го курса ХТ составило 35%, перед 2-м курсом – 50%, после 2-го курса – 56%, после завершения ХТ – 75%; у пациентов с НХЛ – 50, 75, 92 и 103% соответственно. Очевидно, что самое быстрое увеличение ИКД при ЛХ и НХЛ произошло уже после 1-го курса ХТ и замедлилось в дальнейшем. Аналогично наибольшее уменьшение произведения размеров целевых поражений произошло после 1-го курса ХТ – на 47% при ЛХ и на 36% при НХЛ. Наиболее раннее увеличение ИКД зафиксировано на 3-й день после начала 1-го курса ХТ у пациентки с фолликулярной НХЛ и составило 46% по отношению к значению до начала лечения. Пациентка получала ХТ по схеме FC (флударабин и циклофосфамид в 1–3-й дни).

Прогнозирование адекватной регрессии целевых поражений после двух курсов ХТ. С целью

оценки возможности использования ДВИ с расчетом ИКД для прогнозирования регрессии целевых поражений после 2 курсов ХТ проведено сравнение показателей ИКД на предшествующих этапах обследования у пациентов с адекватной и неадекватной регрессией после 2 курсов. Сравнены 10 показателей: значения ИКД, полученные при использовании катушек BODY и 8 ch, до начала ХТ, после 1-го курса, перед 2-м курсом и изменение ИКД после 1-го и перед 2-м курсами ХТ.

У пациентов с ЛХ ни один из показателей ИКД не имел достоверных отличий между группами адекватной и неадекватной регрессии. Отдельный анализ в группе 21 пациента с вариантом нодулярного склероза также не показал достоверных отличий.

У пациентов с НХЛ значения ИКД ($\cdot 10^{-3}$ мм²/с) целевых поражений до начала лечения были достоверно ниже при адекватной регрессии, чем при неадекватной: ИКД_{8ch} $0,72 \pm 0,19$ и $0,94 \pm 0,47$ соответственно ($p = 0,39$), ИКД_{BODY} $0,85 \pm 0,23$ и $1,02 \pm 0,54$ соответственно ($p = 0,9$). В процессе ХТ значения ИКД увеличились при адекватной регрессии больше, чем при неадекватной. Уже после 1-го курса ХТ (в тот же или на следующий день после его завершения) значения ИКД_{8ch} в группе адекватной регрессии превысили значения в группе неадекватной регрессии ($1,21 \pm 0,40$ и $1,09 \pm 0,51$ соответственно), т.е. произошел перекрест графиков изменения ИКД (рис. 4). Перед 2-м курсом ХТ расхождение еще больше увеличилось ($1,47 \pm 0,35$ и $1,12 \pm 0,53$ соответственно) и сохранилось до завершения ХТ.

Достоверно отличающиеся в группах адекватной и неадекватной регрессии показатели ИКД, а также пороговые значения для разделения групп по данным ROC-анализа представлены в табл. 4. При НХЛ наиболее эффективным (согласно значению AUC) прогностическим показателем оказалось изменение ИКД_{8ch} перед 2-м курсом ХТ по отношению к значению до начала лечения (AUC 0,94). Показатель изменения ИКД_{8ch} в еще более раннем периоде – сразу после окончания 1-го курса ХТ – несколько уступал (AUC 0,86).

Результаты отдельного анализа у 17 пациентов с ДВКЛ представлены в табл. 5. При ДВКЛ, как и в общей группе НХЛ, прогнозировать адекватную регрессию после 2 курсов ХТ можно по изменению ИКД после 1-го и перед 2-м курсом ХТ. Важными особенностями ДВКЛ являются возможность прогнозировать регрессию по показателю ИКД_{8ch} до начала лечения и более высокая эффективность прогноза по остальным показателям.

Таким образом, более низкое значение ИКД целевого поражения до начала лечения при ДВКЛ

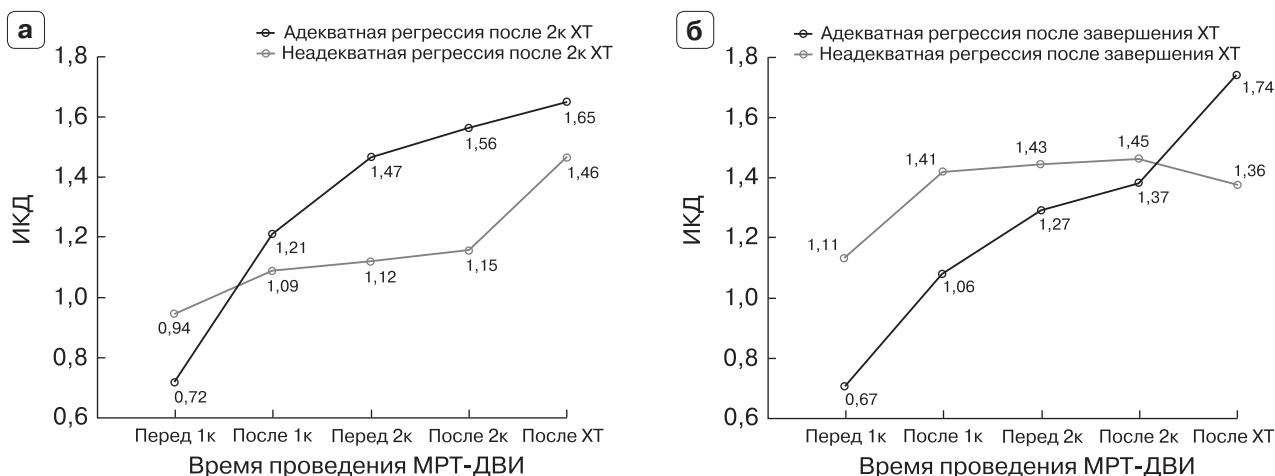


Рис. 4. Динамика среднего ИКД_{8ch} ($\cdot 10^{-3}$ мм²/с) целевых поражений в процессе ХТ у пациентов с НХЛ (n = 26) при адекватной/неадекватной регрессии после 2 курсов (а) и после завершения ХТ (б).

Таблица 4. Показатели ИКД целевых поражений у пациентов с НХЛ, достоверно отличающиеся в группах адекватной и неадекватной после 2 курсов ХТ регрессии целевых поражений, и результаты ROC-анализа

Показатель	НХЛ (n = 26)							
	регрессия целевого поражения после 2 курсов ХТ			ROC-анализ				
	≥70% (n = 16)	<70% (n = 10)	p	пороговое значение	чувствительность, %	специфичность, %	AUC	p
ΔИКД _{8ch_после_1к} , %	74 ± 51	18 ± 16	0,002	>25	85,7	80,0	0,86	<0,0001
ΔИКД _{8ch_перед_2к} , %	114 ± 54	22 ± 26	<0,0001	>37	92,9	90,0	0,94	<0,0001
ΔИКД _{BODY_перед_2к} , %	99 ± 50	26 ± 31	<0,0001	>31	93,8	90,0	0,93	<0,0001

Таблица 5. Показатели ИКД целевых поражений у пациентов с ДВКЛ, достоверно отличающиеся в группах адекватной и неадекватной после 2 курсов ХТ регрессии целевых поражений, и результаты ROC-анализа

Показатель	ДВКЛ (n = 17)							
	регрессия целевого поражения после 2 курсов ХТ			ROC-анализ				
	≥70% (n = 12)	<70% (n = 5)	p	пороговое значение	чувствительность, %	специфичность, %	AUC	p
ИКД _{8ch_перед_1к} · 10 ⁻³ мм ² /с	0,72 ± 0,18	1,26 ± 0,46	<0,03	≤0,99	100	80,0	0,85	<0,025
ΔИКД _{8ch_после_1к} , %	84 ± 48	10 ± 9	0,001	>23	90,0	100	0,98	<0,0001
ΔИКД _{8ch_перед_2к} , %	126 ± 51	13 ± 16	<0,0005	>37	100	100	1,0	<0,0001
ΔИКД _{BODY_перед_2к} , %	102 ± 53	21 ± 12	<0,0025	>31	91,7	100	0,96	<0,0001

и большее увеличение ИКД после 1-го и перед 2-м курсами ХТ при НХЛ, в том числе ДВКЛ, прогнозируют адекватную регрессию после 2 курсов ХТ. Из показателей ИКД, полученных при использовании для сканирования встроенной катушки, прогностические свойства показало только увеличение ИКД перед 2-м курсом ХТ.

Прогнозирование адекватной регрессии целевых поражений после завершения ХТ. Сравнены 14 показателей ИКД у пациентов с адекватной и неадекватной регрессией целевых поражений после завершения ХТ: значения ИКД, полученные при использовании катушек BODY и 8 ch, до начала ХТ, после 1-го, перед 2-м, после 2-го курсов ХТ

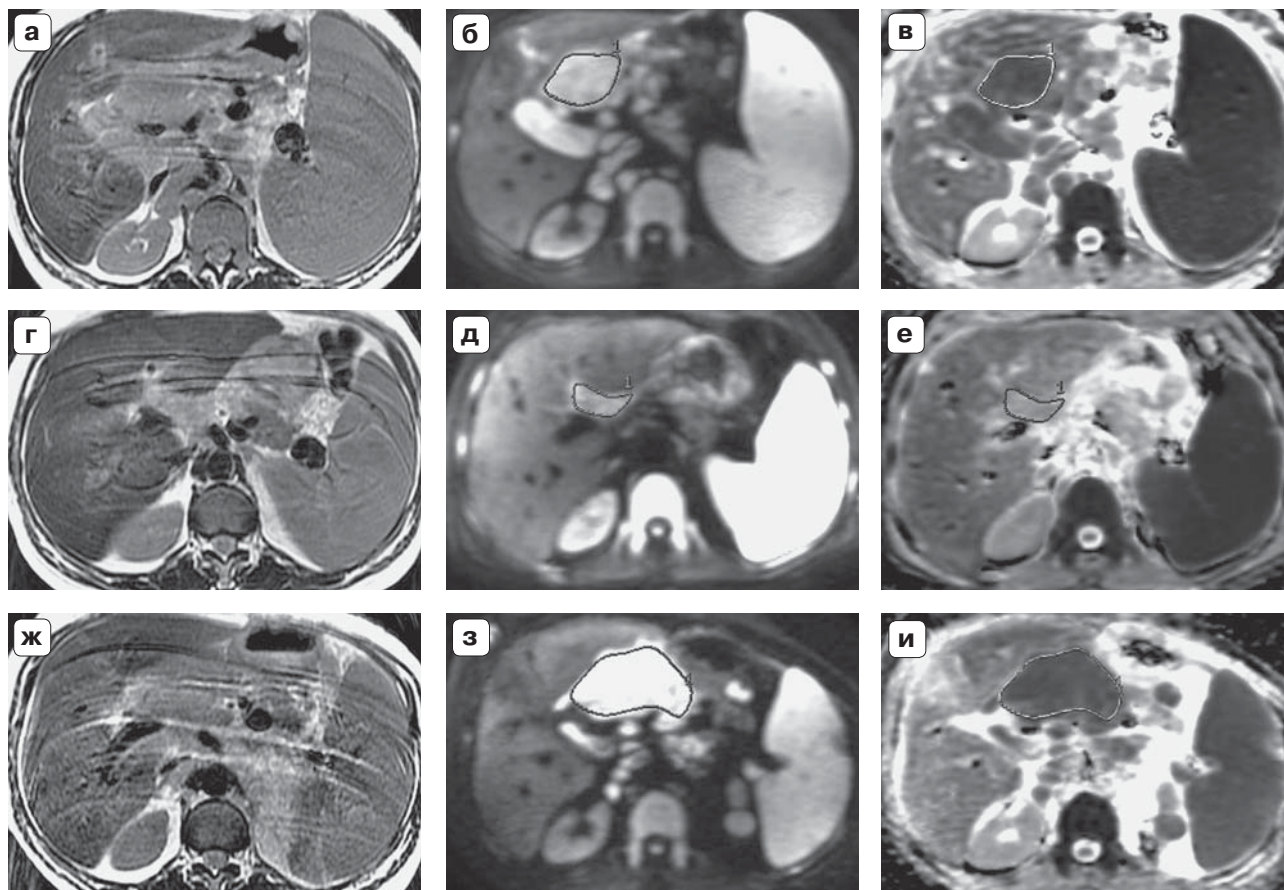
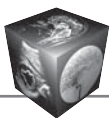


Рис. 5. Пациентка П., 54 года. Диагноз: ДВКЛ, IV стадия. Проведено 4 курса ХТ по схеме R-СНОР, после чего схема ХТ из-за недостаточной эффективности изменена. МРТ-ДВИ (поверхностная катушка) на уровне целевого поражения (лимфоузел ворот печени) до начала лечения (а–в), после 1-го (г–е) и 4-го курсов ХТ (ж–и). а, г, ж – T2ВИ; б, д, з – ДВИ, нанесен контур целевого поражения; в, е, и – карты ИКД с автоматически перенесенным контуром. До начала лечения произведение размеров целевого поражения 2331 мм², ИКД_{всч} – $0,92 \cdot 10^{-3}$ мм²/с (а–в). После 1-го курса ХТ произведение размеров уменьшилось до 1450 мм², ИКД_{всч} увеличился до $1,91 \cdot 10^{-3}$ мм²/с – на 108% (г–е). Поскольку $\Delta\text{ИКД}_{\text{всч, после}_1\text{к}} > 25\%$, прогнозируется адекватная регрессия целевого поражения после 2 курсов ХТ. После 2 курсов ХТ произведение размеров уменьшилось до 476 мм² (на 80%), что подтверждает адекватную регрессию (не показано). Поскольку ИКД_{всч, перед_1к} $> 0,88 \cdot 10^{-3}$ мм²/с, прогнозируется неполная регрессия после окончания ХТ. После 4 курсов ХТ произошло прогрессирование опухолевого процесса – произведение размеров целевого поражения увеличилось до 3818 мм², что подтверждает прогноз. ИКД_{всч} при этом снизился до $0,94 \cdot 10^{-3}$ мм²/с (ж–и).

и изменение ИКД после 1-го, перед 2-м и после 2-го курсов ХТ.

У пациентов с ЛХ ни один из показателей не имел достоверных отличий между группами адекватной и неадекватной регрессии. Отдельный анализ в группе 21 пациента с вариантом нодулярного склероза также не показал достоверных отличий.

При НХЛ значения ИКД ($\cdot 10^{-3}$ мм²/с) целевых поражений до начала лечения были достоверно ниже при адекватной регрессии, чем при неадекватной: ИКД_{всч} $0,67 \pm 0,18$ и $1,11 \pm 0,41$ соответственно ($p < 0,01$), ИКД_{всч, доу} $0,79 \pm 0,23$ и $1,20 \pm 0,51$ соответственно ($p < 0,04$). При адекватной регрессии значения ИКД в процессе ХТ быстро повыша-

лись. В то же время при неадекватной регрессии повышение после 1-го курса резко замедлилось, а к концу лечения средний ИКД даже снизился (см. рис. 4). Это обусловлено прогрессированием опухолевого процесса у нескольких пациентов, сопровождавшимся снижением ИКД целевых поражений (характерный клинический пример представлен на рис. 5). В результате перекрест графиков изменения ИКД в группах адекватной и неадекватной регрессии произошел лишь позднее 2-го курса ХТ (см. рис. 4).

Достоверно отличающиеся показатели ИКД в группах адекватной и неадекватной после завершения ХТ регрессии целевых поражений и их пороговые значения у пациентов с НХЛ представ-

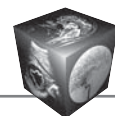


Таблица 6. Показатели ИКД целевых поражений у пациентов с НХЛ, достоверно отличающиеся в группах адекватной и неадекватной после завершения ХТ регрессии целевых поражений, и результаты ROC-анализа

Показатель	НХЛ (n = 26)							
	регрессия целевого поражения после завершения ХТ			ROC-анализ				
	≥85% (n = 18)	<85% (n = 8)	p	пороговое значение	чувствительность, %	специфичность, %	AUC	p
ИКД _{8ch_перед_1к} · 10 ⁻³ мм ² /с	0,67 ± 0,18	1,11 ± 0,41	<0,01	≤0,79	77,8	87,5	0,83	0,001
ИКД _{BODY_перед_1к} · 10 ⁻³ мм ² /с	0,79 ± 0,23	1,20 ± 0,51	<0,04	≤0,96	83,3	75,0	0,76	0,025
ΔИКД _{8ch_после_1к} %	61 ± 49	24 ± 38	<0,03	>23	82,3	85,7	0,79	<0,02
ΔИКД _{8ch_перед_2к} %	94 ± 63	30 ± 43	<0,025	>37	76,5	85,7	0,79	<0,015
ΔИКД _{BODY_перед_2к} %	86 ± 56	37 ± 41	<0,025	>31	77,8	75,0	0,79	<0,01
ΔИКД _{8ch_после_2к} %	117 ± 63	39 ± 46	<0,01	>27	91,3	71,4	0,85	0,0002

Таблица 7. Показатели ИКД целевых поражений у пациентов с ДВКЛ, достоверно отличающиеся в группах адекватной и неадекватной после завершения ХТ регрессии целевых поражений, и результаты ROC-анализа

Показатель	ДВКЛ (n = 17)							
	регрессия целевого поражения после завершения ХТ			ROC-анализ				
	≥85% (n = 11)	<85% (n = 6)	p	пороговое значение	чувствительность, %	специфичность, %	AUC	p
ИКД _{8ch_перед_1к} · 10 ⁻³ мм ² /с	0,68 ± 1,19	1,25 ± 0,36	0,002	≤0,79	81,8	100	0,94	<0,0001
ИКД _{BODY_перед_1к} · 10 ⁻³ мм ² /с	0,85 ± 0,25	1,37 ± 0,46	0,02	≤0,90	72,7	100	0,85	0,0003
ИКД _{8ch_после_1к} · 10 ⁻³ мм ² /с	1,13 ± 0,32	1,67 ± 0,33	0,004	≤1,32	90,0	100	0,94	<0,0001
ИКД _{BODY_после_1к} · 10 ⁻³ мм ² /с	1,26 ± 0,38	1,81 ± 0,40	0,045	≤1,74	100	60,0	0,83	<0,01
ΔИКД _{8ch_перед_2к} %	115 ± 63	36 ± 51	<0,04	>37	90,9	80,0	0,83	<0,02
ΔИКД _{8ch_после_2к} %	141 ± 61	48 ± 54	<0,03	>20	100	60,0	0,87	<0,001

лены в табл. 6, у пациентов с ДВКЛ – в табл. 7. При НХЛ, в том числе ДВКЛ, более низкое значение ИКД_{8ch} целевого поражения до начала лечения, его большее увеличение после 1-го, перед 2-м и после 2-го курса ХТ прогнозируют адекватную регрессию после завершения ХТ. Показатели ИКД, полученные при сканировании с помощью встроенной катушки, показали меньшую эффективность до начала лечения и не имели преимуществ в другие периоды обследования.

Прогнозирование полной регрессии всех опухолевых очагов после завершения ХТ. Анализ подвергнуты 14 показателей (те же, что в предыдущем разделе). Поскольку при ЛХ согласно используемым критериям полная регрессия после завершения ХТ имела место лишь у 2 из 25 пациентов, выявить статистические отличия показателей ИКД между группами полной и неполной регрессии не представляется возможным.

При НХЛ значения ИКД (·10⁻³ мм²/с) целевых поражений до начала лечения были достоверно ниже при полной регрессии всех опухолевых очагов после завершения ХТ, чем при неполной регрессии: ИКД_{8ch} 0,65 ± 0,15 и 0,94 ± 0,39 соот-

ветственно (p < 0,05), ИКД_{BODY} 0,74 ± 0,19 и 1,07 ± 0,44 соответственно (p < 0,03). Результаты анализа прогностических свойств показателей ИКД у пациентов с НХЛ представлены в табл. 8, у пациентов с ДВКЛ – в табл. 9. При НХЛ отличие значений ΔИКД_{8ch_после_1к} имело пограничную достоверность, однако показатель включен в таблицу, поскольку показал достоверное отличие при ROC-анализе. Как видно из представленных данных, при НХЛ более низкое значение ИКД целевого поражения до начала лечения прогнозирует полную регрессию всех опухолевых очагов после завершения ХТ, причем при ДВКЛ этот показатель оказался наиболее эффективным (AUC 0,90). У пациентов с НХЛ изменение ИКД_{8ch} после 1-го курса ХТ также показало прогностическое значение.

Наиболее эффективные прогностические показатели ИКД при НХЛ. Проведен анализ выявленных у пациентов с НХЛ прогностических показателей ИКД (см. табл. 4, 6, 8) с целью определения наиболее эффективных. Отбор показателей осуществлен в несколько шагов с последовательным исключением менее эффективных или полученных при сканировании в более позднем периоде:



Таблица 8. Показатели ИКД целевых поражений у пациентов с НХЛ, достоверно отличающиеся в группах полной и неполной после завершения ХТ регрессии всех опухолевых очагов, и результаты ROC-анализа

Показатель	НХЛ (n = 26)							
	регрессия всех опухолевых очагов после завершения ХТ			ROC-анализ				
	полная (n = 12)	неполная (n = 14)	p	пороговое значение	чувствительность, %	специфичность, %	AUC	p
ИКД _{8ch_перед_1к} · 10 ⁻³ мм ² /с	0,65 ± 0,15	0,94 ± 0,39	<0,045	≤0,88	100	50,0	0,73	<0,03
ИКД _{BODY_перед_1к} · 10 ⁻³ мм ² /с	0,74 ± 0,19	1,07 ± 0,44	<0,03	≤0,76	66,7	85,7	0,76	<0,01
ΔИКД _{8ch_после_1к} %	69 ± 55	32 ± 34	0,059	>25	83,3	66,7	0,73	<0,05

Таблица 9. Показатели ИКД целевых поражений у пациентов с ДВКЛ, достоверно отличающиеся в группах полной и неполной после завершения ХТ регрессии всех опухолевых очагов, и результаты ROC-анализа

Показатель	ДВКЛ (n = 17)							
	регрессия всех опухолевых очагов после завершения ХТ			ROC-анализ				
	полная (n = 7)	неполная (n = 10)	p	пороговое значение	чувствительность, %	специфичность, %	AUC	p
ИКД _{8ch_перед_1к} · 10 ⁻³ мм ² /с	0,61 ± 0,12	1,07 ± 0,38	0,005	≤0,79	100	80,0	0,90	<0,0001
ИКД _{BODY_перед_1к} · 10 ⁻³ мм ² /с	0,75 ± 0,19	1,23 ± 0,41	0,005	≤0,76	71,4	100	0,90	<0,0001
ИКД _{BODY_после_1к} · 10 ⁻³ мм ² /с	1,18 ± 0,39	1,73 ± 0,36	<0,03	≤1,14	57,1	100	0,85	<0,002
ИКД _{8ch_перед_2к} · 10 ⁻³ мм ² /с	1,26 ± 0,37	1,69 ± 0,27	<0,04	≤1,42	85,7	77,8	0,83	<0,005
ИКД _{BODY_перед_2к} · 10 ⁻³ мм ² /с	1,42 ± 0,38	1,88 ± 0,25	0,01	≤1,67	85,7	90,0	0,87	0,0001

шаг 1 – исключили менее эффективный (согласно значению AUC) из двух аналогичных показателей, полученных при использовании катушек 8 ch и BODY. В результате все показатели ИКД, полученные при сканировании с помощью встроенной катушки, при прогнозировании адекватного ответа после 2 курсов и после завершения ХТ оказались исключенными. При прогнозировании полной регрессии AUC для показателя ИКД_{8ch_перед_1к} была чуть меньше, чем для показателя ИКД_{BODY_перед_1к}, однако ИКД_{8ch_перед_1к} не был исключен, поскольку его изменение после 1-го курса ХТ имело прогностическое значение;

шаг 2 – исключили менее эффективный из двух показателей, полученных при использовании той же катушки, до и после соответствующего курса ХТ;

шаг 3 – рассчитали точность прогноза для оставшихся показателей. Из двух аналогичных показателей с одинаковой точностью прогноза исключили тот, который получают при сканировании в более позднем периоде проведения ХТ;

шаг 4 – при прогнозировании полной регрессии исключили показатель ИКД_{BODY_перед_1к}, имеющий одинаковую точность прогноза с показателем ИКД_{8ch_перед_1к}, поскольку изменение ИКД_{BODY} после 1-го курса ХТ не показало прогностических свойств.

Оставшиеся в результате отбора прогностические показатели и характеристика их эффективности представлены в табл. 10. На каждом этапе прогнозирования осталось по два показателя ИКД. Наибольшая точность прогнозирования адекватной регрессии после 2 курсов ХТ составила 92%, адекватной регрессии после завершения ХТ – 83%, полной регрессии после завершения ХТ – 77%. При одновременном соблюдении условий двух показателей точность прогнозирования адекватной регрессии после 2 курсов ХТ составила 86%, адекватной регрессии после завершения ХТ – 79%, полной регрессии после завершения ХТ – 83%. Характерные клинические примеры, иллюстрирующие использование выявленных прогностических показателей, представлены на рис. 2 и 5.

Обсуждение

Проведено изучение эффективности использования МРТ-ДВИ для мониторинга и прогнозирования регрессии опухолевых очагов при химиотерапии лимфом. МРТ-ДВИ выполняли на сканере 1,5 Тл в динамике на пяти этапах лечения – до начала ХТ, сразу после 1-го курса, непосредственно перед 2-м курсом, сразу после 2-го курса и после завершения ХТ – с использованием для сканирования встроенной и поверхностной катушек. Исследований в таком объеме ранее не проводи-



Таблица 10. Наиболее эффективные показатели ИКД у пациентов с НХЛ при прогнозировании адекватной регрессии целевых поражений после 2 курсов, после завершения ХТ и полной регрессии всех опухолевых очагов после завершения ХТ

Показатель	НХЛ (n = 26)				
	пороговое значение	чувствительность, %	специфичность, %	точность, %	p
Прогнозирование адекватной регрессии целевого поражения после 2 курсов ХТ					
$\Delta\text{ИКД}_{8\text{sch_после_1к}}$ %	>25	85,7	80,0	83,3	<0,0001
$\Delta\text{ИКД}_{8\text{sch_перед_2к}}$ %	>37	92,9	90,0	91,7	<0,0001
Прогнозирование адекватной регрессии целевого поражения после завершения ХТ					
$\text{ИКД}_{8\text{sch_перед_1к}} \cdot 10^{-3}$ мм ² /с	≤0,79	77,8	87,5	80,8	0,001
$\Delta\text{ИКД}_{8\text{sch_после_1к}}$ %	>23	82,3	85,7	83,3	<0,02
Прогнозирование полной регрессии всех опухолевых очагов после завершения ХТ					
$\text{ИКД}_{8\text{sch_перед_1к}} \cdot 10^{-3}$ мм ² /с	≤0,88	100	50,0	76,9	<0,03
$\Delta\text{ИКД}_{8\text{sch_после_1к}}$ %	>25	83,3	66,7	75,0	<0,05

ли. Согласно полученным данным, ИКД опухолей в процессе ХТ быстро увеличивается, в наибольшей степени уже после 1-го курса ХТ, что сопровождается уменьшением размеров, также максимальным после 1-го курса. Самое раннее повышение ИКД зафиксировано на 3-й день после начала 1-го курса ХТ. Аналогично полученным в нашем исследовании результатам, А.И. Михайлов и соавт. установили достоверное повышение ИКД опухолевых очагов при ЛХ после 2 курсов ХТ и на этапе оценки ремиссии [19].

Для промежуточного контроля эффективности ХТ лимфом чаще всего используют рентгеновскую КТ. При лимфомах КТ выполняют до начала лечения, в процессе ХТ (промежуточный контроль), после ее завершения, для планирования лучевой терапии и после окончания лечения. Согласно полученным нами ранее данным, наибольшее количество КТ-исследований проводят именно на этапе промежуточного контроля: при ЛХ в среднем 4,7 исследования на пациента, при НХЛ – 5 (одним исследованием считали сканирование одного уровня, например грудной клетки). КТ обычно выполняли после четного количества курсов ХТ, чаще после четырех. В результате средняя эффективная доза облучения пациента за весь период диагностики, лечения и наблюдения составила 86,7 мЗв, максимальная – 209,2 мЗв [20].

Проведенное исследование показало, что МРТ-ДВИ может быть нерадиационной альтернативой КТ при мониторинге лечения лимфом. Для определения размеров опухолей достаточно выполнить быструю импульсную последовательность, например FRFSE – длительность сканирования всего 24 с. При исследовании грудной и брюшной полостей требуется задержка дыхания, ввиду чего на изображениях могут присутствовать дыхатель-

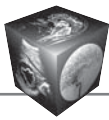
ные артефакты, которые, однако, не оказывают существенного влияния на измерение опухолей (см. рис. 5). При ДВИ осуществляется более быстрое сканирование без задержки дыхания, дыхательные артефакты практически отсутствуют и данные изображения также могут быть использованы для линейных измерений. Тем не менее для визуальной корреляции с ДВИ считаем целесообразным получение “анатомической” импульсной последовательности. При сканировании всего тела такой последовательностью в нашем протоколе является FIESTA, при сканировании отдельных зон – FRFSE.

Важнейший результат проведенного исследования – установление эффективности ДВИ с расчетом ИКД для раннего прогнозирования регрессии опухолевых очагов у пациентов с НХЛ. Изучены 14 показателей ИКД, выбраны наиболее эффективные из них, определены пороговые значения при прогнозировании:

- адекватной регрессии после 2 курсов ХТ – при значении показателя $\Delta\text{ИКД}_{8\text{sch_перед_2к}}$ (изменение $\text{ИКД}_{8\text{sch}}$ целевого поражения перед 2-м курсом ХТ по отношению к значению до начала лечения) >37% точность прогноза составила 92%;

- адекватной регрессии после завершения ХТ – при $\Delta\text{ИКД}_{8\text{sch_после_1к}}$ (изменение $\text{ИКД}_{8\text{sch}}$ целевого поражения после 1-го курса ХТ по отношению к значению до начала лечения) >23% точность прогноза составила 83%;

- полной регрессии всех опухолевых очагов после завершения ХТ – при $\text{ИКД}_{8\text{sch_перед_1к}}$ ($\text{ИКД}_{8\text{sch}}$ целевого поражения до начала лечения) ≤0,88 · 10⁻³ мм²/с точность прогноза составила 77%. При совместном использовании значений $\text{ИКД}_{8\text{sch_перед_1к}}$ ≤ 0,88 · 10⁻³ мм²/с и $\Delta\text{ИКД}_{8\text{sch_после_1к}}$ > 25% точность прогноза увеличивается до 83%.



Таким образом, более низкое значение ИКД целевого поражения до начала лечения и его большее увеличение в раннем периоде проведения ХТ прогнозируют более выраженную регрессию опухолевых очагов на последующих этапах лечения.

В качестве целевого поражения выбирали лимфоузел наибольшего размера с визуально наименьшей интенсивностью сигнала на карте ИКД, не являющийся кистозным или некротическим. Причины такого выбора были следующие. Во-первых, при большем размере опухоли определение ИКД точнее (можно измерить ИКД на нескольких срезах с последующим усреднением значений, меньше влияние на значение ИКД окружающих опухоль тканей). Во-вторых, регрессия самого большого лимфоузла после лечения позволяет полагать, что и остальные опухоли меньшего размера должны уменьшиться. В-третьих, низкая интенсивность сигнала на карте ИКД, соответствующая более низкому значению ИКД, свидетельствует о меньшей выраженности некроза в опухоли и соответственно потенциально большей химиочувствительности. Исходя из этих соображений мы предположили, что целевой лимфоузел с такими характеристиками может быть достаточно репрезентативным для прогнозирования регрессии всех опухолевых очагов у данного пациента. Наше предположение подтвердилось: у пациентов с НХЛ степень регрессии целевого поражения и всех опухолевых очагов после окончания ХТ совпала в 92% случаев, точность прогноза полной регрессии составила 83%.

Нами найдено только три публикации, в которых у пациентов с лимфомами сравнили значения ИКД до начала лечения [17] и их раннее изменение в процессе ХТ [21, 22] в зависимости от степени регрессии опухолевых очагов на последующих этапах лечения. S. Punwani и соавт. обследовали 39 пациентов с ЛХ и установили связь значений ИКД до начала лечения со степенью регрессии опухолей после 2 курсов ХТ [17]. Как и в нашем исследовании использовали сканер 1,5 Тл, поверхностную катушку и выбирали опухоль наибольшего размера. Под адекватной регрессией понимали уменьшение объема опухоли после 2 курсов ХТ $\geq 75\%$ и отрицательный результат ПЭТ. Адекватная регрессия установлена у 22 (56%) пациентов. Медиана значений ИКД до начала лечения у пациентов с адекватной регрессией составила $1,0 \cdot 10^{-3}$ мм²/с, с неадекватной – $1,26 \cdot 10^{-3}$ мм²/с ($p < 0,01$), медиана изменения ИКД после 2 курсов ХТ – 77 и 44% соответственно ($p = 0,01$). Авторы не приводят пороговых значений ИКД, разделяющих группы адекватной и неадекватной регрессии. Исследование ограни-

чивается изучением одной зоны поражения у каждого пациента, регрессия остальных опухолевых очагов не рассматривается.

Мы не смогли оценить прогностические свойства показателей ИКД у пациентов с ЛХ. Согласно используемым критериям, основанным на определении размеров целевых поражений, адекватная регрессия после 2 курсов ХТ при ЛХ имела место лишь в 40% случаев, полная регрессия после окончания ХТ – в 8%. Данные цифры существенно ниже, чем можно ожидать. Дело в том, что доля опухолевых клеток при ЛХ составляет около 1%, преобладает реактивный инфильтрат из лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофилов и клеток плазмы [23]. Поэтому даже после эффективной ХТ у пациентов с ЛХ нередко остаются образования больших размеров неопухолевого характера. Критерии оценки регрессии, основанные на линейных измерениях, в такой ситуации являются неточными. При НХЛ доля опухолевых клеток варьирует от 50 до более 90%, ввиду чего при эффективной ХТ ожидается уменьшение пораженных лимфоузлов до нормальных размеров. Поэтому примененные нами критерии оценки регрессии позволили установить прогностические свойства показателей ИКД у пациентов с НХЛ, но не с ЛХ. Для определения прогностических свойств показателей ИКД при ЛХ требуются критерии регрессии, учитывающие функциональную активность опухолей, например на основе использования ПЭТ.

K. De Raere и соавт. обследовали 14 пациентов с агрессивными НХЛ (ДВКЛ – 12 человек, Т-клеточная лимфома – 2) и установили возможность прогнозирования полной регрессии с помощью показателей изменения ИКД через 2 и 4 нед после начала ХТ – $\Delta\text{ИКД}_{2\text{ нед}}$ и $\Delta\text{ИКД}_{4\text{ нед}}$ [21]. Сканирование проводили на томографе 3 Тл, использовали встроенную катушку. Под полной регрессией понимали отсутствие клинических признаков заболевания и отрицательный результат ПЭТ в конце периода наблюдения (15–23 мес). Полная регрессия установлена у 8 (57%) пациентов. Использовали достаточно сложную методику определения пороговых значений ИКД: у 14 пациентов выбрали 138 целевых поражений из 61 зоны; ИКД определяли на всех изображениях каждого поражения, т.е. в объеме; в каждой зоне выбрали поражение с наименьшим изменением ИКД через 2 и 4 нед после начала ХТ, после чего рассчитали пороговые значения. Значение $\Delta\text{ИКД}_{2\text{ нед}} > 25\%$ прогнозировало полную регрессию с чувствительностью 100%, специфичностью 90% и точностью 94%, значение $\Delta\text{ИКД}_{4\text{ нед}} > 40\%$ – 83, 91 и 88% соответственно. В нашем исследовании для показа-



теля $\Delta\text{ИКД}_{\text{8ch_после_1к}}$ (по времени приближен к 2 нед после начала ХТ) при прогнозировании полной регрессии получено такое же пороговое значение – $>25\%$. Показатель $\Delta\text{ИКД}_{\text{8ch_перед_2к}}$ (по времени приближен к 4 нед после начала ХТ) не показал прогностических свойств. При этом надо учитывать, что в нашу группу входили пациенты не только с агрессивными, но и с индолентными НХЛ. При отдельном анализе в группе пациентов с ДВКЛ эффективность прогнозирования была выше.

Важной особенностью исследования К. De Raere и соавт. является использование встроенной катушки [21]. Полученную при этом высокую эффективность прогнозирования, вероятно, можно объяснить лучшим отношением сигнал/шум на сканерах 3 Тл по сравнению с 1,5 Тл. Более низким отношением сигнал/шум, на наш взгляд, можно объяснить меньшую прогностическую эффективность показателей ИКД_{BODY} по сравнению с показателями ИКД_{8ch} в нашем исследовании. При меньшем отношении сигнал/шум влияние фонового шума на значения ИКД возрастает, что делает их менее достоверными.

Недостатком предложенного К. De Raere и соавт. метода прогнозирования является его трудоемкость – необходимость повторно проводить ДВИ всего тела через 2 или 4 нед после начала ХТ и большое количество измерений и расчетов. Также непрактичен фиксированный срок сканирования – через 2 или 4 нед, так как в случае 3-недельного интервала между курсами ХТ пациент должен специально прибыть для обследования. Наконец, используется более дорогой и менее распространенный сканер 3 Тл.

М. Norger и соавт. обследовали смешанную группу пациентов с лимфомами (ЛХ – 7, НХЛ – 13) и установили, что раннее – медиана 7 дней после начала ХТ – увеличение ИКД связано с более выраженной регрессией опухолей после 3–4 курсов ХТ и через 6 мес после лечения [22]. Использовали сканер 1,5 Тл и набор поверхностных катушек, покрывающих все тело. Особенностью исследования является проведение только ДВИ, другие импульсные последовательности не выполняли. Это сократило время обследования пациента до 20–25 мин. Размеры опухолей определяли на диффузионных изображениях $b\ 0\ \text{с/мм}^2$. Критерием ответа на лечение являлось уменьшение суммы произведения размеров до 6 целевых поражений более чем на 50%. У ответивших на лечение после 3–4 курсов ХТ 18 пациентов имело место раннее повышение ИКД на 65%, в то время как при отсутствии ответа (2 пациента) – снижение на 5%. Небольшое количество не ответивших на лечение пациентов не позволило исследовать

статистические отличия между группами. При наличии ответа на лечение через 6 мес раннее повышение ИКД составило 70% по сравнению с 22% при отсутствии ответа или рецидиве опухоли.

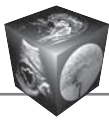
В заключение обсудим связь полученных результатов с концепцией прогностических биомаркеров в онкологии. Биомаркеры – это молекулярные, генетические, патоморфологические, радиологические и других характеристики опухоли, которые могут быть оценены количественно и коррелируют с показателями эффективности лечения, такими как регрессия опухоли, частота рецидивов, выживаемость [24]. В нашем исследовании у пациентов с адекватной регрессией опухоли после 2 курсов ХТ значения ИКД до начала лечения были ниже, чем при неадекватной регрессии. Более низкое значение ИКД характеризует меньшую выраженность некроза в опухоли [10]. Менее некротические опухоли обычно менее гипоксичны и более химиорадиочувствительны. В результате сразу после 1-го курса ХТ произошел перекрест значений ИКД – при адекватной регрессии они превысили значения ИКД у пациентов с неадекватной регрессией (см. рис. 4, а). Таким образом, для быстро уменьшающихся (адекватный ответ после 2 курсов ХТ) опухолей характерно более выраженное повышение ИКД. Уменьшение размеров и повышение ИКД отражают один и тот же биологический процесс – гибель опухолевых клеток под воздействием цитотоксической терапии. Следовательно, быстрое увеличение ИКД может служить биомаркером химиочувствительности лимфомы.

При анализе групп пациентов с адекватной и неадекватной регрессией целевых поражений после окончания ХТ динамика изменения ИКД была другой: перекрест графиков изменения ИКД у них произошел позднее 2-го курса ХТ (точный момент не известен, поскольку для этого пришлось бы делать промежуточные ДВИ после 3, 4 курсов ХТ и т. д.) (см. рис. 4, б). Причина перекреста здесь была другая – снижение ИКД у пациентов с прогрессированием опухолевого процесса в конце лечения.

Таким образом, у пациентов с лимфомами ИКД является чувствительным биомаркером регрессии и прогрессирования опухолевого процесса.

Выводы

1. В процессе ХТ лимфом происходит быстрое уменьшение размеров и увеличение ИКД опухолевых очагов, максимальное уже после 1-го курса ХТ. Самое раннее повышение ИКД зафиксировано на 3-й день после начала ХТ. На последующих этапах лечения увеличение ИКД замедляется, при прогрессировании опухолей ИКД снижается.



2. У пациентов с НХЛ более низкое значение ИКД до начала лечения и его большее увеличение в раннем периоде ХТ – после 1-го, перед 2-м и после 2-го курса – прогнозируют более выраженную регрессию опухолевых очагов на последующих этапах лечения. У пациентов с ДВКЛ эффективность прогнозирования может быть более высокой, что требует подтверждения на большей группе пациентов.

3. У пациентов с ЛХ критерии, основанные на определении линейных размеров опухолевых очагов, являются недостаточно эффективными для суждения о степени регрессии. Для оценки прогностических свойств показателей ИКД при ЛХ требуются критерии регрессии, учитывающие функциональную активность опухолей.

4. Значения ИКД, полученные при использовании встроенной катушки, показали более низкие прогностические свойства по сравнению со значениями, полученными при использовании поверхностной катушки.

5. МРТ-ДВИ может быть использована в качестве нерадиационного метода мониторинга и раннего прогнозирования регрессии опухолевых очагов при ХТ лимфом. ИКД является чувствительным биомаркером регрессии и прогрессирования опухолевого процесса при лимфомах.

Список литературы

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований; Под. ред. О.Г. Сукоко, С.А. Красного. Минск: Профессиональные издания, 2012. 508 с.
2. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329 (14): 987–994.
3. El-Galaly T.C., Villa D., Alzahrani M. et al. Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, and R-IPI in the PET/CT and rituximab era: A Danish-Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma. *Am. J. Hematol.* 2015 Aug 11. doi: 10.1002/ajh.24169. [Epub ahead of print].
4. Сидоренко Ю.С., Максимова Н.А., Айрапетов К.Г., Верховцева А.И. Способ ультразвукового прогнозирования лечения неходжкинских лимфом. RU 2211665. 2003.
5. Новиков С.Н., Канаев С.В., Гиршович М.М. Способ прогнозирования чувствительности к противоопухолевой терапии лимфомы Ходжкина. RU 2393890. 2010.
6. Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Карман А.В. Возможности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии и позитронной эмиссионной томографии при раннем прогнозировании эффективности химиотерапии лимфом. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* 2014; 2: 107–120.
7. Meignan M., Itti E., Gallamini A., Younes A. FDG PET/CT imaging as a biomarker in lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 42 (4): 623–633.
8. Хоружик С.А., Жаврид Э. А., Сачивко Н.В. и др. Сравнение возможностей диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела и рентгеновской компьютерной томографии при стадировании лимфом. *Онкологический журнал.* 2015; 9 (1): 43–48.
9. Huang M.Q., Pickup S., Nelson D.S. et al. Monitoring response to chemotherapy of non-Hodgkin's lymphoma xenografts by T(2)-weighted and diffusion-weighted MRI. *NMR Biomed.* 2008; 21 (10): 1021–1029.
10. Kharuzhyk S.A., Petrovskaya N.A., Vosmitel M.A. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in non-invasive monitoring of antiangiogenic therapy in experimental tumor model. *Exp. Oncol.* 2010; 32 (2): 104–106.
11. Thoeny H.C., De Keyzer F., Chen F. et al. Diffusion-weighted MR imaging in monitoring the effect of a vascular targeting agent on rhabdomyosarcoma in rats. *Radiology.* 2005; 234 (3): 756–764.
12. Kim S., Loevner L., Quon H. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting early response to chemoradiation therapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin. Cancer. Res.* 2009; 15 (3): 986–994.
13. Park S.H., Moon W.K., Cho N. et al. Diffusion-weighted MR Imaging: pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Radiology.* 2010; 257 (1): 56–63.
14. Heo S.H., Shin S.S., Kim J.W. et al. Pre-treatment diffusion-weighted MR imaging for predicting tumor recurrence in uterine cervical cancer treated with concurrent chemoradiation: value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Korean J. Radiol.* 2013; 14 (4): 616–625.
15. Хоружик С.А., Сачивко Н.В., Жаврид Э.А. Влияние ряда клинических и технических факторов на значение измеряемого коэффициента диффузии при лимфоме до начала лечения. Республиканская научно-практическая конференция “Актуальные проблемы диагностики и лечения злокачественных новообразований”. Материалы конф., Минск, 21 ноября 2014 г.; Под ред. А.В. Прохорова. Минск: БГМУ, 2014: 104–106.
16. Даценко П.В., Гомболевский В.А., Щербихина Е.В. и др. Роль компьютерной томографии в диагностической оценке лечения лимфомы Ходжкина. *Вестник РНЦРР МЗ РФ.* 2012; 2 (13): 4.
17. Punwani S., Taylor S.A., Saad Z.Z. et al. Diffusion-weighted MRI of lymphoma: prognostic utility and implications for PET/MRI? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013; 40 (3): 373–385.
18. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (27): 3059–3068.
19. Михайлов А.И., Панов В.О., Тюрин И.Е. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела с оценкой измеряемого коэффициента диффузии при лимфоме Ходжкина. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2015; 2: 28–34.
20. Хоружик С.А., Леусик Е.А. Повторные компьютерно-томографические исследования: дозы облучения и радиационный риск при злокачественных лимфомах. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2014; 54 (5): 466–473.
21. De Paepe K., Bevernage C., De Keyzer 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. *Cancer Imaging*. 2013; 13: 53–62.
22. Horger M., Claussen C., Kramer U. et al. Very early indicators of response to systemic therapy in lymphoma patients based on alterations in water diffusivity – a preliminary experience in 20 patients undergoing whole-body diffusion-weighted imaging. *Eur. J. Radiol.* 2014; 83 (9): 1655–1664.
23. Scott D.W., Gascoyne R.D. The tumour microenvironment in B cell lymphomas. *Nat. Rev. Cancer*. 2014; 14 (8): 517–534.
24. Padhani A.R., Liu G., Koh D.M. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009; 11 (2): 102–125.

References

1. Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms. Eds. O.G. Sukonko, S.A. Kasnyj. Minsk: Professionalnye izdaniya, 2012. 508 p. (In Russian)
2. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329 (14): 987–994.
3. El-Galaly T.C., Villa D., Alzahrani M. et al. Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, and R-IPI in the PET/CT and rituximab era: A Danish-Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma. *Am. J. Hematol.* 2015 Aug 11. doi: 10.1002/ajh.24169. [Epub ahead of print].
4. Sidorenko Yu.S., Maksimov N.A., Airapetov K.G., Verkhovtseva A.I. A method of ultrasonic prediction of treatment of non-Hodgkin lymphoma. RU 2211665. 2003. (In Russian)
5. Novikov S.N., Kanaev S.V., Girshovich M.M. A method of predicting sensitivity to anticancer therapy of Hodgkin lymphoma. RU 2393890. 2010. (In Russian)
6. Kharuzhyk S.A., Zhavrid E.A., Karman A.V. Possibilities of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and positron emission tomography for early prediction of chemotherapy effectiveness of lymphomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Series of Medical Sciences*. 2014; 2: 107–120. (In Russian)
7. Meignan M., Itti E., Gallamini A., Younes A. FDG PET/CT imaging as a biomarker in lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015; 42 (4): 623–633.
8. Kharuzhyk S.A., Zhavrid E.A., Sachivko N.V. et al. Possibilities of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared to X-ray computed tomography in staging lymphoma. *Oncologicheskii zhurnal*. 2015; 9 (1): 43–48. (In Russian)
9. Huang M.Q., Pickup S., Nelson D.S. et al. Monitoring response to chemotherapy of non-Hodgkin's lymphoma xenografts by T(2)-weighted and diffusion-weighted MRI. *NMR Biomed*. 2008; 21 (10): 1021–1029.
10. Kharuzhyk S.A., Petrovskaya N.A., Vosmitel M.A. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in non-invasive monitoring of antiangiogenic therapy in experimental tumor model. *Exp. Oncol*. 2010; 32 (2): 104–106.
11. Thoeny H.C., De Keyzer F., Chen F. et al. Diffusion-weighted MR imaging in monitoring the effect of a vascular targeting agent on rhabdomyosarcoma in rats. *Radiology*. 2005; 234 (3): 756–764.
12. Kim S., Loevner L., Quon H. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting early response to chemoradiation therapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin. Cancer Res*. 2009; 15 (3): 986–994.
13. Park S.H., Moon W.K., Cho N. et al. Diffusion-weighted MR Imaging: pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Radiology*. 2010; 257 (1): 56–63.
14. Heo S.H., Shin S.S., Kim J.W. et al. Pre-treatment diffusion-weighted MR imaging for predicting tumor recurrence in uterine cervical cancer treated with concurrent chemoradiation: value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Korean J. Radiol.* 2013; 14 (4): 616–625.
15. Kharuzhyk S.A., Sachivko N.V., Zhavrid E.A. Influence of clinical and technical factors on the apparent diffusion coefficient in lymphoma before treatment. Republican scientific-practical conference "Actual problems of diagnosis and treatment of malignant neoplasms": Conf. Proceed., Minsk, November 21, 2014. Ed. A.V. Prokhorov. Minsk: Belarusian State Medical University, 2014: 104–106. (In Russian)
16. Datsenko P.V., Gombolevsky V.A., Scherbahina E.V. et al. The role of computed tomography in the diagnostic assessment of the treatment of Hodgkin lymphoma. *Vestnik RNCRR Minzdrava Rossii*. 2012; 2 (13): 4. (In Russian)
17. Punwani S., Taylor S.A., Saad Z.Z. et al. Diffusion-weighted MRI of lymphoma: prognostic utility and implications for PET/MRI? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013; 40 (3): 373–385.
18. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol*. 2014; 32 (27): 3059–3068.
19. Mikhaylov A.I., Panov V.O., Tyurin I.E. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging by estimating the measurable diffusion coefficient in Hodgkin lymphoma. *Vestnik Rengenol. Radiol.* 2015; 2: 28–34. (In Russian)
20. Kharuzhyk S.A., Leusik E.A. Repeated computed tomography examinations: radiation dose and radiation risk in malignant lymphomas. *Radiation Biology. Radioecologiya*. 2014; 54 (5): 466–473. (In Russian)
21. De Paepe K., Bevernage C., De Keyzer 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. *Cancer Imaging*. 2013; 13: 53–62.
22. Horger M., Claussen C., Kramer U. et al. Very early indicators of response to systemic therapy in lymphoma patients based on alterations in water diffusivity – a preliminary experience in 20 patients undergoing whole-body diffusion-weighted imaging. *Eur. J. Radiol.* 2014; 83 (9): 1655–1664.
23. Scott D.W., Gascoyne R.D. The tumour microenvironment in B cell lymphomas. *Nat. Rev. Cancer*. 2014; 14 (8): 517–534.
24. Padhani A.R., Liu G., Koh D.M. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009; 11 (2): 102–125.