

Количественный анализ диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображений при химиолучевой терапии рака шейки матки: прогностическая роль измеряемого коэффициента диффузии до начала лечения

С.А. Хоружик, к. м. н., доцент, рентгенолог

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», агрогородок Лесной, Минский р-н, 223040, Беларусь

Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images during chemoradiation therapy for cancer of the cervix uteri: Prognostic role of pretreatment diffusion coefficient values

S.A. Kharuzhyk, MD, PhD, Associate Professor, Radiologist

N.N. Alexandrov Republican Scientific-and-Practical Center of Oncology and Medical Radiology, agrogorodok Lesnoy, Minskiy rayon, 223040, Belarus

Цель исследования – провести количественный анализ диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображений (ДВИ) при раке шейки матки (РШМ) и оценить возможность использования измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) опухоли до начала лечения для прогнозирования эффективности химиолучевой терапии (ХЛТ).

Материал и методы. В проспективное исследование включены 46 женщин с морфологически верифицированным РШМ IB–IVB ст. Всем женщинам до начала и после окончания лечения проводили МРТ органов таза с ДВИ. Полуавтоматическим методом определяли интенсивность сигнала от опухоли на изображениях с фактором диффузии b 1000 с/мм² (ИС b1000) и ИКД опухоли. У 16 случайно выбранных женщин оценили воспроизводимость измерения ИКД. Сравнивали количественные показатели ДВИ до начала лечения в группах с полной и неполной регрессией (ПР и НПР), наличием и отсутствием прогрессирования опухоли в период наблюдения. Определяли связь ИКД с выживаемостью без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемостью (ОВ) пациентов.

Результаты. Методика полуавтоматического нанесения контура опухоли позволила с минимальными временными затратами и высокой воспроизводимостью определить количественные показатели ДВИ до начала лечения. Средний ИКД опухоли составил $0,82 \pm 0,14 \times 10^{-3}$ мм²/с. У 28 женщин установлена ПР, у 18 – НПР. Значение ИКД $\leq 0,83 \times 10^{-3}$ мм²/с позволяло прогнозировать ПР с чувствительностью 64,3% и специфичностью 77,8% ($p=0,007$). Медиана наблюдения составила 47 мес (интервал 3–82 мес). При ИКД $\leq 0,86 \times 10^{-3}$ мм²/с 5-летняя ВБП составила 74,1% по сравнению с 42,1% при более высоком значении ИКД ($p=0,023$), 5-летняя ОВ – 70,4 и 40,6% соответственно ($p=0,021$). Различия выживаемости в зависимости от степени регрессии опухоли были недостоверными. ИС b1000 до начала лечения не имела прогностического значения.

Заключение. Измеряемый коэффициент диффузии опухоли до начала лечения может служить биомаркером прогноза эффективности ХЛТ при раке шейки матки.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место среди злокачественных опухолей женских половых органов после рака тела матки по заболеваемости и второе место после рака яичников

по соотношению смертности и заболеваемости [1]. Стандартным методом лечения РШМ является химиолучевая терапия (ХЛТ). Несмотря на агрессивное лечение, прогноз при местно-распространенном РШМ нередко

Objective: to carry out a quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images (DWI) in cancer of the cervix uteri (CCU) and to estimate the possibility of using pretreatment measured diffusion coefficient (MDC) to predict chemoradiation therapy (CRT).

Material and methods. The investigation prospectively enrolled 46 women with morphologically verified Stages IB-IVB CCU. All the women underwent diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pelvic organs before and after treatment. A semiautomatic method was used to determine tumor signal intensity (SI) on DWI at b 1000 s/mm² (SI b1000) and tumor MDC. The reproducibility of MDC measurements was assessed in 16 randomly selected women. The investigators compared the pretreatment quantitative DWI measures in complete and incomplete regression (CR and IR) groups and the presence and absence of tumor progression during a follow-up. An association of MDC with progression-free and overall survivals (PFS and OS) was determined in the patients.

Results. A semi-automatic tumor segmentation framework could determine the pretreatment quantitative DWI measures with minimal time spent and high reproducibility. The mean tumor MDC was $0.82 \pm 0.14 \times 10^{-3}$ mm²/s. CR and IR were established in 28 and 18 women, respectively. The MDC $\leq 0.83 \times 10^{-3}$ mm²/s predicted CR with a sensitivity of 64.3% and a specificity of 77.8% ($p=0.007$). The median follow-up was 47 months (range, 3–82 months). With the MDC $\leq 0.86 \times 10^{-3}$ mm²/s, 5-year PFS was 74.1% versus 42.1% with a higher MDC ($p=0.023$) and 5-year OS was 70.4 and 40.6%, respectively ($p=0.021$). The survival difference was insignificant in relation to the degree of tumor regression. The pretreatment IS at b1000 was of no prognostic value.

Conclusion. The pretreatment tumor MDC may serve as a biomarker for predicting the efficiency of CRT for CCU.

Ключевые слова: рак шейки матки, диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография, измеряемый коэффициент диффузии, прогнозирование, регрессия опухоли, выживаемость

Index terms: cancer of the cervix uteri, diffusion-weighted magnetic resonance imaging, measured diffusion coefficient, prediction, tumor regression, survival

остаётся неблагоприятным. Поэтому продолжается разработка новых схем лечения, и методы прогнозирования его эффективности имеют особое значение. Раннее прогнозирование не только поможет избежать побочных эффектов недостаточно эффективного лечения, прогрессирующего опухолевого процесса, ненужных экономических затрат, но и раньше начать другое потенциально более эффективное лечение. При РШМ традиционными факторами прогноза являются стадия заболевания, размер опухоли, общее состояние пациента, степень морфологической дифференцировки, наличие метастазов в лимфатических узлах таза. Указанные факторы не лишены недостатков, например точный размер опухоли при гистологическом осмотре оценить сложно, к тому же размер может в большей степени отражать давность возникновения опухоли, чем ее агрессивность. Наличие чувствительных инструментов прогноза, непосредственно связанных с биологическими характеристиками опухоли, такими как степень васкуляризации и гипоксии, метаболическая активность, гиперцеллюлярность, поможет индивидуализировать лечение конкретного пациента и достичь лучших результатов.

В последние годы в онкологии все большее распространение получает концепция прогностических биомаркеров, то есть молекулярных, генетических, патоморфологических, радиологических и других характеристик опухоли, которые могут быть выражены количественно и коррелируют с показателями эффективности лечения, такими как регрессия опухоли, частота рецидивов, выживаемость. Особое место в этом ряду занимают методы диагностической визуализации, поскольку являются неинвазивными и относительно доступными. В частности, изучается роль функциональных методов лучевой диагностики – позитронной эмиссионной томогра-

фии и диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ) [2].

ДВ-МРТ позволяет обнаружить и количественно оценить микроскопическую подвижность молекул воды в жидкостях и тканях. Для сканирования используют специальную эхопланарную импульсную последовательность и получают серии диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) с несколькими факторами диффузии b . При ДВ-МРТ органов таза чаще используют b -факторы 0 и 1000 с/мм². ДВИ с фактором b 0 с/мм² являются аналогом T2-ВИ и не содержат информации о степени диффузии. На ДВИ с высоким фактором b большинство нормальных тканей теряют сигнал и перестают визуализироваться, а ткани со сниженной диффузией имеют повышенный сигнал на темном фоне. В первую очередь это относится злокачественным опухолям, поскольку в них диффузия воды ограничена естественными барьерами в виде клеточных мембран. При сканировании с несколькими b -факторами можно количественно оценить диффузию, для чего строят карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). На картах ИКД злокачественные опухоли обычно имеют сниженный сигнал. Таким образом, при диффузионно-взвешенной МРТ проводят качественную (визуальную) и количественную (расчет ИКД) оценку изображений, что выгодно отличает ее от обычных МРТ-изображений, оцениваемых только визуально [3].

Роль ДВ-МРТ при РШМ является предметом активного изучения в последние годы. В частности, ДВ-МРТ использовали для дифференциации злокачественных и доброкачественных образований шейки матки [4], оценки эффективности ХЛТ [5], диагностики рецидива опухоли [6]. При РШМ показана обратная корреляция ИКД с плотностью расположения клеток в гистологическом препарате удаленной опухоли [7]. С помощью анализа карт ИКД можно рас-

считать площадь некроза в опухоли, которая хорошо коррелирует с площадью некроза в гистологическом препарате [8]. Следовательно, являясь маркером клеточности/степени некроза, ИКД может быть фактором прогноза химиорадиочувствительности злокачественной опухоли. В данной работе мы поставили цель провести количественный анализ ДВИ и оценить возможность использования ИКД для прогнозирования эффективности ХЛТ РШМ еще до начала лечения.

Материал и методы

В проспективное исследование включены 46 женщин, получивших лечение по поводу РШМ в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александра в 2008–2011 гг. Возраст пациенток варьировал от 24 до 75 лет и в среднем составил $51,5 \pm 12,7$ года. У 43 женщин имел место плоскоклеточный рак, у 3 – аденокарцинома. Установлены следующие клинические стадии заболевания: IB – у 2, IIA – у 2, IIB – у 9, IIIB – у 27, IVA – у 1, IVB (метастазы в парааортальных лимфоузлах) – у 5 женщин. Сорока женщинам проведена сочетанная ЛТ по расщепленному курсу, шести – по непрерывному. В 27 случаях ЛТ дополнена внутривенной химиотерапией в конкурентном режиме. Всем женщинам выполняли МРТ органов таза до и через 1–3 мес после окончания лечения на сканере MAGNETOM Avanto 1,5 Тл (Siemens, Эрланген, Германия). Получали T2-ВИ в трех плоскостях, T2-ВИ с подавлением сигнала от жира в коронарной плоскости, T1-ВИ и ДВИ в трансверсальной плоскости. При ДВИ значения фактора диффузии b составляли 0, 500 и 1000 с/мм². Более подробно методика МРТ-сканирования описана в наших предыдущих публикациях [5, 9, 10].

В данной работе проведен анализ и определена прогностическая роль двух количественных показателей ДВИ – интенсивности сигнала от опухоли на изображениях с b 1000 с/мм²

(ИС b1000) и ИКД опухоли. Для их получения использовали программное обеспечение Adept (Institute of Cancer Research, Лондон, Великобритания), в котором контур опухоли формируется полуавтоматически с помощью функции разрастания областей [11]. Оператору необходимо задать стандартное отклонение значений интенсивности сигнала, после чего кликнуть в зоне опухоли. Участки некроза в опухоли, а также визуально определяемые артефакты не включали. Контур наносили таким способом на изображении с b1000 с наибольшей площадью опухоли, после чего он автоматически переносится на карту ИКД. Для оценки воспроизводимости измерения ИКД описанную процедуру нанесения контура повторили у 16 (35%) случайно выбранных пациенток дважды, с интервалом в несколько месяцев. Воспроизводимость оценивали с помощью метода Bland–Altman и внутриклассового коэффициента корреляции.

Для оценки эффективности лечения измеряли размеры опухоли на T2-ВИ до и после лечения и вычисляли степень ее регрессии. Для этого использовали критерии Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), основанные на измерении максимального размера опухоли. Максимальный размер после лечения измеряли в той же плоскости, что и до лечения. Также использовали критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основанные на определении произведения двух максимальных размеров опухоли, и волнометрические критерии. Объем опухоли определяли по формуле эллипсоида. Полную регрессию (ПР) констатировали при полном исчезновении опухоли в шейке матки; частичную регрессию (ЧР) – при уменьшении максимального размера опухоли более чем на 30%, произведения размеров – более чем на 50%, объема – более чем на 65%; стабилизацию (СЗ) – при уменьшении макси-

мального размера менее чем на 30%, произведения размеров – менее чем на 50%, объема – менее чем на 65% или увеличении максимального размера до 20%, произведения размеров – до 25%, объема – до 73%; прогрессирование (ПС) – при увеличении максимального размера более чем на 20%, произведения размеров – более чем на 25%, объема – более чем на 73% [12]. Для установления ПР опухоли использовали известный критерий восстановления гипointенсивного сигнала стромы шейки на T2-ВИ [9] и предложенный нами дополнительный критерий – исчезновение очага повышения сигнала на изображениях с b1000 [5]. Критерием неполной регрессии (НПР), к которой относили случаи ЧР, СЗ и ПС, являлось сохранение в шейке матки образования промежуточной интенсивности сигнала на T2-ВИ и повышенного сигнала на изображениях с b1000.

После окончания лечения женщины находились под динамическим наблюдением с целью исключения прогрессирования опухолевого процесса, для чего проводили гинекологический осмотр, по показаниям – МРТ органов таза, УЗИ, КТ и другие методы обследования. Днем окончания наблюдения в данном исследовании было 31.03.2015 г. Рассчитывали показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) с помощью метода Каплана–Мейера. ВБП вычисляли от даты начала лечения до даты прогрессирования, смерти от основного заболевания или даты последнего визита. Под прогрессированием понимали увеличение опухоли, рецидив в полости таза или появление отдаленных метастазов. ОВ вычисляли от даты начала лечения до даты смерти от любой причины или даты последнего визита.

Для сравнения количественных параметров в независимых группах использовали критерий Манна–Уитни, количественных показателей до и после лечения –

критерий Уилкоксона, для выявления корреляции количественных показателей – коэффициент корреляции Спирмена. Для определения прогностической роли ИКД и ИС b1000 пациенты были разделены на группы ПР и НПР, отсутствия и наличия прогрессирования в период наблюдения. Пороговые значения ИКД для разделения указанных групп устанавливали с помощью метода характеристических кривых (ROC-анализ). Достоверность отличий выживаемости устанавливали с помощью log-rank теста. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили в программах SPSS 17.0, Microsoft Excel 2007 и MedCalc 12.5.

Результаты

Количественный анализ ДВИ и регрессия опухоли. Полуавтоматическое контурирование опухоли в программе Adept до начала лечения было возможно у 44 (96%) женщин. У двух пациенток с опухолью небольшого размера контур разрастался на окружающие ткани, в связи с чем был нанесен вручную. Площадь контура варьировала от 138,8 до 4155,4 мм² и в среднем составила $1119,9 \pm 1021,9$ мм². Пример измерения ИС b1000 и ИКД опухоли в программе Adept представлен на рисунке 1. Средняя ИС b1000 опухоли у 46 женщин до начала лечения составила $63,8 \pm 12,9$. ИКД опухоли варьировал от 0,50 до $1,11 \times 10^{-3}$ мм²/с и в среднем составил $0,82 \pm 0,14 \times 10^{-3}$ мм²/с. При анализе воспроизводимости по методу Bland–Altman средняя разница значений ИКД, полученных при повторном измерении у 16 пациенток, составила $0,007 \pm \pm 0,03$, 95% границы согласия – $-0,06-0,07$ (рис. 2). Средняя разница измерений близка к нулю, а границы согласия достаточно узкие, что указывает на высокую воспроизводимость измерения ИКД предложенным способом. Внутриклассовый коэффициент

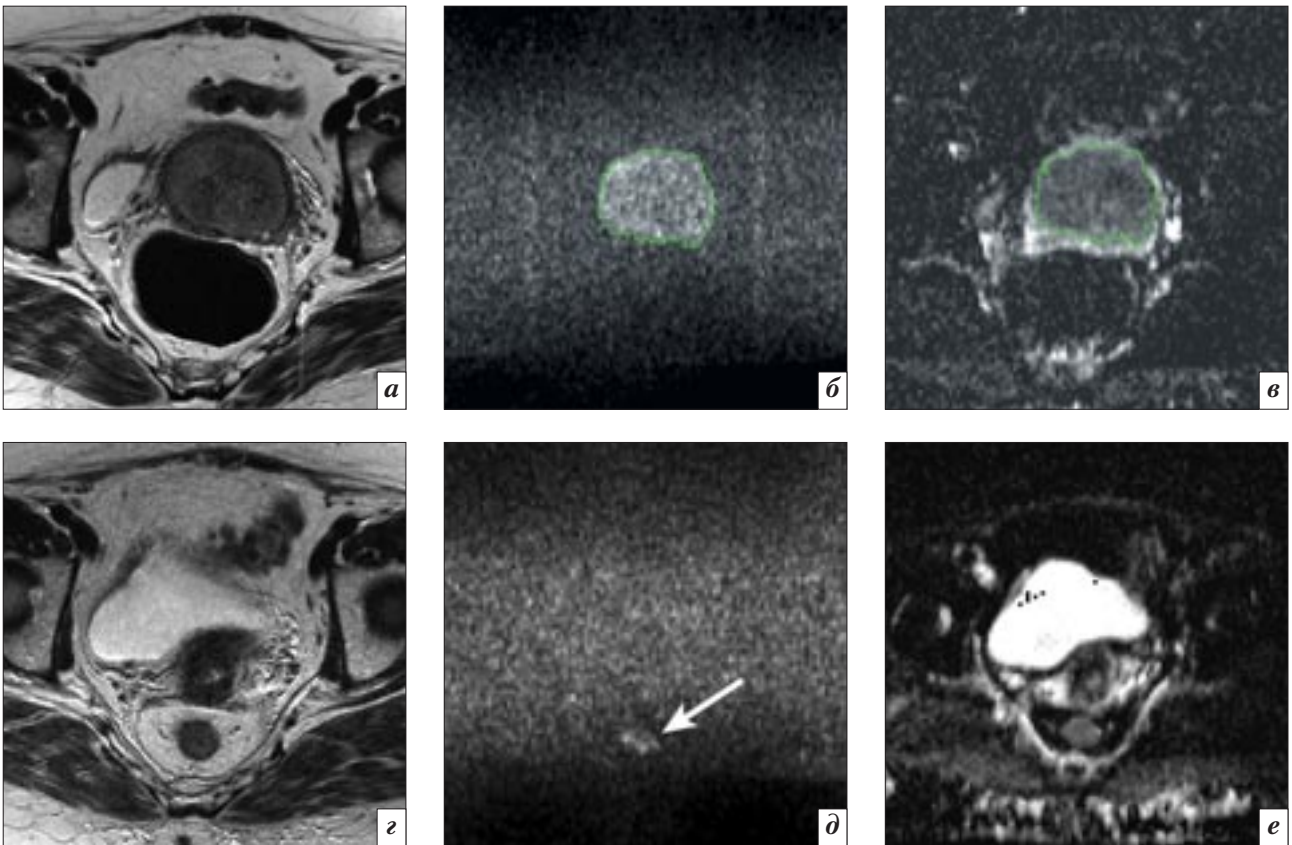


Рис. 1. Пациентка Г., 63 лет, РШМ IIВ стадии. МРТ органов таза до (а–в) и после (г–е) ХЛТ, полная регрессия опухоли: а – на Т2-ВИ в шейке матки определяется опухоль, максимальный размер 5,6 см; б – на изображении с b1000 на том же уровне показана опухоль с полуавтоматически нанесенным в программе Adept контуром, ИС b1000 опухоли составила 56,7; в – карта ИКД с автоматически перенесенным контуром, ИКД опухоли составил $0,50 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, полоска повышения сигнала вокруг опухоли – ткани параметриев; г – на Т2-ВИ после лечения опухоль не визуализируется, гипоинтенсивная строма шейки матки восстановилась; д – изображение с b1000 на том же уровне, очаг повышения сигнала в проекции шейки отсутствует, имеется повышение сигнала от стенок прямой кишки, вероятно постлучевого характера (стрелка); е – на карте ИКД определяется восстановление нормальной структуры шейки матки: эндоцервикс и параметрии имеют повышенный сигнал, кольцо стромы шейки – сниженный [10].

корреляции составил 0,98, что подтверждает отличное согласие повторных измерений.

После окончания лечения согласно критериям RECIST у 28 женщин установлена ПР опухоли, у 15 – ЧР, у 2 – СЗ и у 1 – ПС. При использовании критериев ВОЗ и волюметрических отмечено одно расхождение с данными RECIST: по критериям RECIST имела место СЗ (уменьшение максимального размера на 27%), тогда как по критериям ВОЗ и волюметрическим – ЧР (уменьшение произведения двух размеров на 58%, объема – на 69%).

Поскольку при ПР опухоль в шейке матки при контрольной МРТ не визуализировалась, количественные показатели ДВИ после окончания лечения у этих женщин не определяли. При НПР

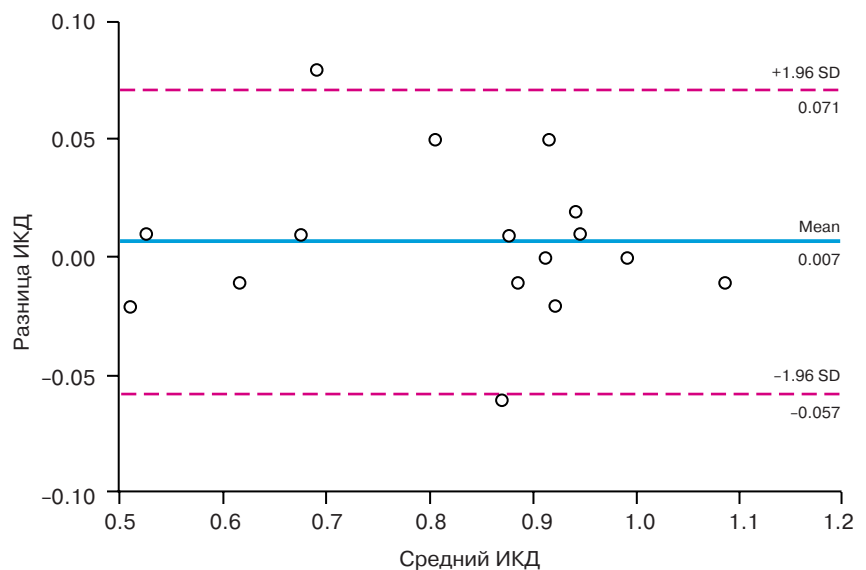


Рис. 2. График воспроизводимости повторных измерений ИКД ($\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) опухоли до начала лечения у 16 случайно выбранных пациенток по методу Bland–Altman. Сплошная горизонтальная линия – средняя разница значений ИКД при повторных измерениях, пунктирные линии – 95% границы согласия.

Средние значения ИС b1000 и ИКД опухоли до и после лечения в зависимости от степени регрессии

Степень регрессии	ИС b1000		ИКД, $\times 10^{-3}$ мм ² /с	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ПР ($n=28$)	62,67 \pm 14,05	–	0,77 \pm 0,15	–
ЧР ($n=15$)	64,50 \pm 11,86*	47,31 \pm 16,19*	0,88 \pm 0,11**	1,08 \pm 0,20**
СЗ ($n=2$)	72,43 \pm 5,12	53,70 \pm 7,12	0,94 \pm 0,04	1,09 \pm 0,16
ПС ($n=1$)	67,53	50,27	0,90	0,92

* $p < 0,0002$; ** $p < 0,003$.

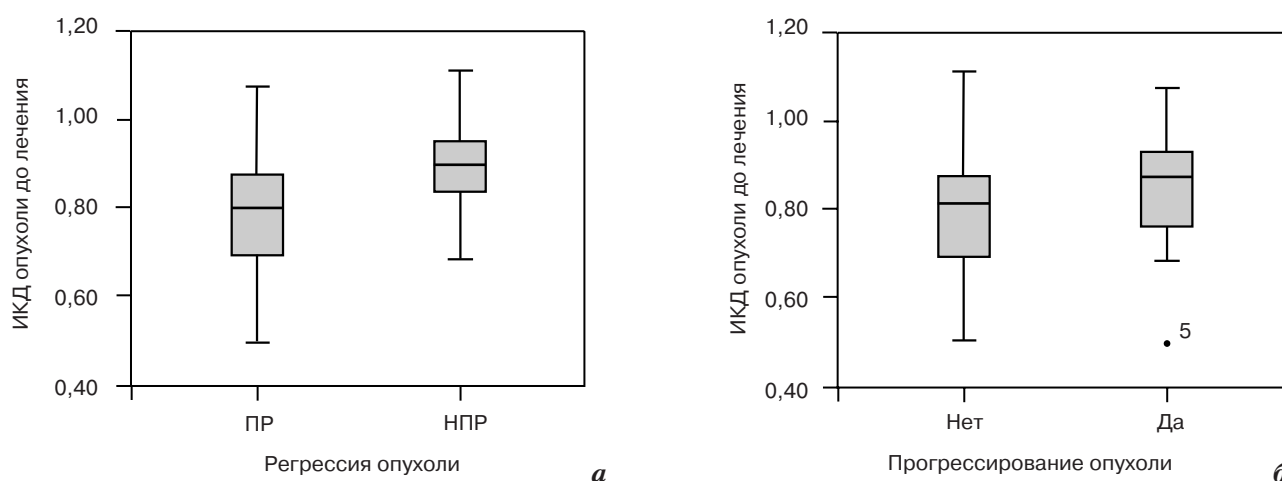


Рис. 3. Ящичные диаграммы значений ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) опухоли до начала лечения у пациентов с ПР ($n=28$) или НПР ($n=18$) (а), при отсутствии ($n=26$) или наличии ($n=20$) прогрессирования в период наблюдения (б). ИКД достоверно ниже при ПР, чем при НПР, – 0,77 \pm 0,15 и 0,88 \pm 0,10 соответственно ($p=0,007$), а также ниже при отсутствии прогрессирования, чем при наличии, – 0,79 \pm 0,15 и 0,85 \pm 0,13 соответственно ($p=0,103$). Горизонтальная линия внутри ящичков – медиана.

происходило снижение ИС b1000 опухоли, что наряду с уменьшением ее размеров сделало возможным автоматическое нанесение контура лишь у 6 (33%) из 18 женщин, в остальных случаях контур наносили вручную. Динамика изменения количественных показателей ДВИ до и после лечения в зависимости от степени регрессии опухоли представлена в таблице 1. Снижение ИС b1000 при ЧР было достоверным ($p=0,0001$), как и повышение ИКД ($p=0,0026$). Повышение ИКД при СЗ было меньшим, чем при ЧР, а при ПС ИКД не менялся. Однако небольшое количество случаев СЗ и ПС не позволяет сделать однозначные выводы.

Измеряемый коэффициент диффузии опухоли до начала лечения был достоверно ниже при

ПР, чем при НПР, – 0,77 \pm 0,15 и 0,88 \pm 0,10 $\times 10^{-3}$ мм²/с соответственно ($p=0,007$) (рис. 3) и имел умеренную обратную корреляцию с уменьшением максимального размера ($r=-0,386$, $p=0,008$), произведения двух максимальных размеров ($r=-0,404$, $p=0,005$) и объема ($r=-0,410$, $p=0,005$) опухоли (рис. 4). При ROC-анализе значение ИКД $\leq 0,83 \times 10^{-3}$ мм²/с прогнозировало ПР опухоли с чувствительностью 64,3% и специфичностью 77,8%, площадь под кривой составила 0,736 ($p=0,007$) (рис. 5). При ИКД $\leq 0,83 \times 10^{-3}$ мм²/с ПР имела место у 17 (81,0%) из 21 женщины, в то время как при ИКД выше данного порогового значения – у 11 (44,0%) из 25.

Интенсивность сигнала b1000 до начала лечения в группах ПР и НПР достоверно не отличалась

($p=0,166$), с уменьшением размеров и объема опухоли не коррелировала.

Количественный анализ ДВИ и прогрессирование опухоли.

Медиана наблюдения составила 47 мес (интервал 3–82 мес). У 20 (43%) из 46 женщин в период наблюдения установлено прогрессирование опухолевого процесса: в полости таза – у 9, отдаленные метастазы – у 8, в полости таза и отдаленные метастазы – у 3. На первом году наблюдения прогрессирование развилось у 13 (65%) из 20 женщин, на втором – у 3, на третьем – у 2, на пятом – у 2. У остальных 26 (57%) женщин прогрессирования опухоли не наблюдалось.

Измеряемый коэффициент диффузии опухоли до начала лечения у женщин без прогресси-

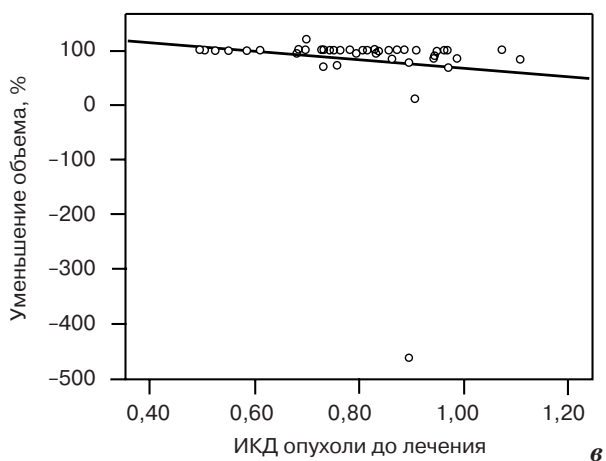
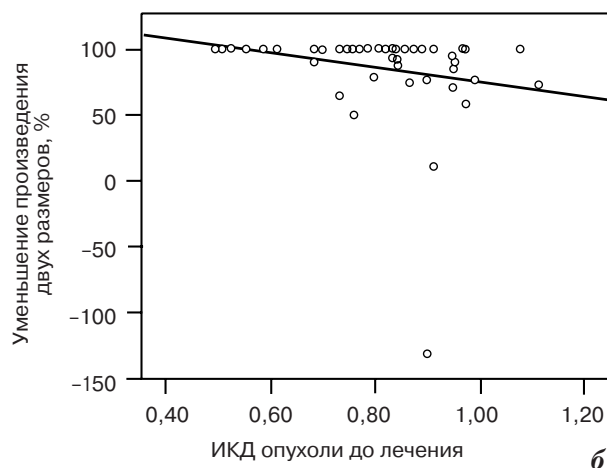
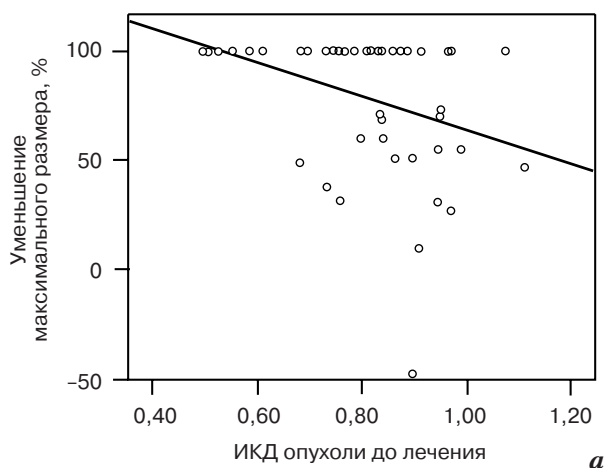


Рис. 4. Диаграммы рассеяния, демонстрирующие достоверную обратную корреляцию значений ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) опухоли до начала лечения с уменьшением ее максимального размера ($r = -0,386$, $p = 0,008$) (а), произведения двух максимальных размеров ($r = -0,404$, $p = 0,005$) (б) и объема ($r = -0,410$, $p = 0,005$) (в) после ХЛТ у 46 пациенток.

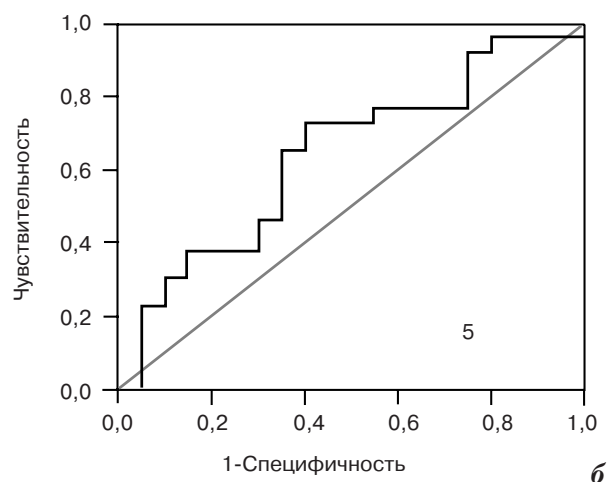
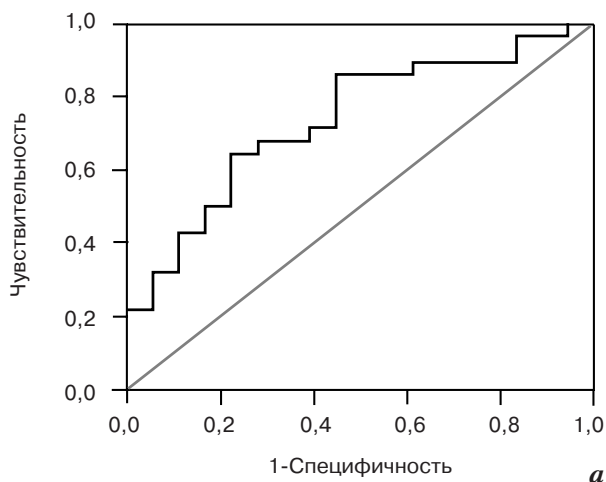


Рис. 5. ROC-кривые ИКД опухоли до начала лечения при прогнозировании ПР ($n = 28$) или НПР ($n = 18$) (а), а также отсутствия ($n = 26$) или наличия ($n = 20$) прогрессирования опухоли в период наблюдения (б). Значение ИКД $\leq 0,83 \times 10^{-3}$ мм²/с прогнозирует ПР с чувствительностью 64,3%, специфичностью 77,8%, площадь под кривой 0,736 ($p = 0,007$). Значение ИКД $\leq 0,86 \times 10^{-3}$ мм²/с прогнозирует отсутствие прогрессирования с чувствительностью 73,1%, специфичностью 60,0%, площадь под кривой 0,642 ($p = 0,101$).

рования был ниже, чем при наличии прогрессирования, $- 0,79 \pm 0,15$ и $0,85 \pm 0,13 \times 10^{-3}$ мм²/с соответственно ($p = 0,103$) (см. рис. 3). При ROC-анализе значе-

ние ИКД $\leq 0,86 \times 10^{-3}$ мм²/с прогнозировало отсутствие прогрессирования опухоли с чувствительностью 73,1% и специфичностью 60,0%, площадь под кривой соста-

вила 0,642 ($p = 0,101$) (см. рис. 5). При ИКД $\leq 0,86 \times 10^{-3}$ мм²/с прогрессирование развилось у 8 (29,6%) из 27 женщин, в то время как при ИКД выше данного

порогового значения – у 11 (57,9%) из 19.

Интенсивность сигнала опухоли b1000 до начала лечения при отсутствии и наличии прогрессирования достоверно не отличалась ($p=0,95$).

Измеряемый коэффициент диффузии опухоли до начала лечения и выживаемость. В период наблюдения 19 (41%) женщин умерли от прогрессирования опухолевого процесса, 1 женщина – от других причин. Анализ кривых выживаемости Каплана–Мейера с использованием пороговых значений ИКД опухоли до начала лечения в интервале $0,83-0,86 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ показал наиболее достоверное различие ВБП и ОВ при пороговом значении $0,86 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. При ИКД $\leq 0,86 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ВБП на конец периода наблюдения составила 67,3%, при ИКД $> 0,86 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ – 35,1% ($p=0,023$), ОВ составила 70,4 и 30,5% соответственно ($p=0,021$). Медиана ВБП при ИКД ниже порогового значения к концу периода наблюдения не достигнута, при ИКД выше порогового значения соста-

вила 27 мес, для ОВ – не достигнута и 38 мес соответственно. Показатели выживаемости представлены в таблице 2, кривые Каплана–Мейера – на рисунке 6.

Выживаемость без прогрессирования при ПР опухоли была выше, чем при НПР, – 58,4 и 44,4% ($p=0,131$), ОВ – 58,2 и 43,7% соответственно ($p=0,81$). Различия выживаемости в зависимости от степени регрессии опухоли были недостоверны.

Поскольку ИС b1000 до начала лечения в группах ПР и НПР, отсутствия и наличия прогрессирования достоверно не отличалась, анализ выживаемости в зависимости от значений ИС b1000 не проводили.

Обсуждение

Наша предыдущая публикация была посвящена роли визуального анализа ДВИ при определении степени регрессии опухоли после ХЛТ РШМ [5]. Было показано, что исчезновение образования повышенного сигнала в шейке матки на изображениях с b1000 является надежным признаком ПР опухоли, более эф-

фективным, чем стандартные критерии анализа T2-ВИ. В данной работе изучена роль двух основных количественных показателей ДВИ – ИС b1000 и ИКД до начала лечения – при прогнозировании степени регрессии опухоли и выживаемости пациентов с РШМ после ХЛТ. Получены следующие основные результаты:

- средний ИКД опухоли до начала лечения составил $0,82 \pm 0,14 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, интервал значений – $0,50-1,11 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$;
- методика полуавтоматического нанесения контура опухоли позволяет быстро и воспроизводимо измерить ИС b1000 и ИКД до начала лечения в большинстве (96%) случаев, после ХЛТ – только в 33% случаев из-за снижения ИС b1000 и уменьшения размеров опухоли; у остальных пациентов контур следует наносить вручную;
- критерии оценки регрессии опухоли RECIST являются наиболее простыми в использовании; степень регрессии при использовании критериев RECIST, ВОЗ и волюметрических совпала в 98% случаев;

Таблица 2

Показатели выживаемости в зависимости от ИКД опухоли до начала лечения и степени регрессии

Показатель	ИКД опухоли, $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$		Степень регрессии опухоли	
	$\leq 0,86$ ($n=27$)	$> 0,86$ ($n=19$)	ПР ($n=28$)	НПР ($n=18$)
Выживаемость без прогрессирования				
среднее время дожития, мес	56,1 [45,0; 67,3]	38,8 [23,2; 54,3]	53,8 [43,0; 64,7]	41,3 [24,3; 58,3]
медиана времени дожития, мес	Не достигнута	27,0 [2,8; 51,2]	Не достигнута	13,0 [0,0; 56,7]
1-летняя, %	77,8	63,2	82,1	55,6
2-летняя, %	74,1	52,6	75,0	50,0
3-летняя, %	74,1	42,1	71,4	44,4
4-летняя, %	74,1	42,1	71,4	44,4
5-летняя, %	74,1	42,1	71,4	44,4
Общая выживаемость				
среднее время дожития, мес	59,2 [49,3; 69,2]	40,0 [28,9; 57,2]	58,1 [48,9; 67,3]	44,4 [28,4; 60,3]
медиана времени дожития, мес	Не достигнута	38,0 [9,4; 66,6]	Не достигнута	23,0 [0,0; 68,0]
1-летняя, %	92,6	73,7	96,4	66,7
2-летняя, %	85,2	57,9	89,3	50,0
3-летняя, %	74,1	52,6	75,0	50,0
4-летняя, %	70,4	40,6	67,9	43,4
5-летняя, %	70,4	40,6	67,9	43,4

Примечание. В квадратных скобках указан 95% доверительный интервал.

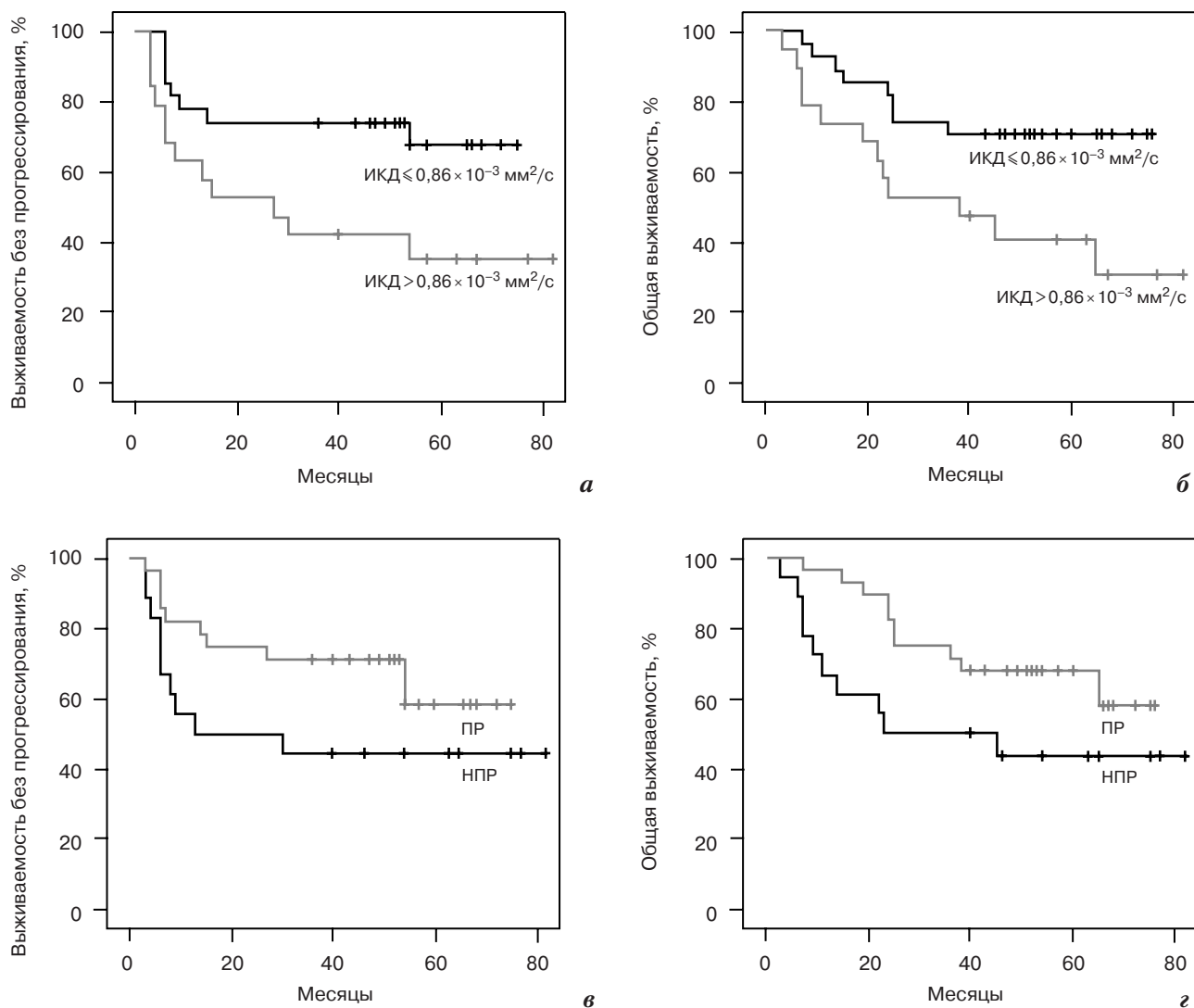


Рис. 6. Кривые выживаемости Каплана–Мейера в зависимости от ИКД опухоли до начала лечения и степени регрессии после ХЛТ у 46 пациенток. При ИКД $\leq 0,86 \times 10^{-3}$ мм²/с ВВП достоверно выше, чем при ИКД $> 0,86 \times 10^{-3}$ мм²/с, – 67,3 и 35,1% соответственно ($p=0,023$) (а), ОВ составила 70,4 и 30,5% соответственно ($p=0,021$) (б). ВВП выше при ПР, чем при НПР, – 58,4 и 44,4% соответственно ($p=0,131$) (в), ОВ составила 58,2 и 43,7% соответственно ($p=0,81$) (г).

– при ЧР происходит достоверное повышение ИКД опухоли после ХЛТ;

– ИКД опухоли до начала лечения достоверно ниже при ПР, чем при НПР; недостоверно ниже при отсутствии прогрессирования опухоли в период наблюдения; имеет умеренную достоверную обратную корреляцию с уменьшением после ХЛТ максимального размера, произведения двух максимальных размеров и объема опухоли; значение ИКД $\leq 0,83 \times 10^{-3}$ мм²/с прогнозирует ПР с чувствительностью 64,3% и специфичностью 77,8% ($p=0,007$);

– более низкое значение ИКД опухоли до начала лечения прогнозирует более высокую выживаемость и является более сильным прогностическим фактором, чем степень регрессии опухоли после ХЛТ; при ИКД $\leq 0,86 \times 10^{-3}$ мм²/с 5-летняя ВВП составила 74,1% по сравнению с 42,1% при более высоком значении ИКД ($p=0,023$), 5-летняя ОВ – 70,4 и 40,6% соответственно ($p=0,021$); различия выживаемости в зависимости от степени регрессии опухоли были недостоверными;

– ИС b1000 до начала лечения не отличается в группах ПР

и НПР, с отсутствием и наличием прогрессирования, не коррелирует с уменьшением размеров опухоли, то есть не имеет прогностического значения.

Во всех изученных нами публикациях отмечено повышение ИКД при РШМ в процессе ХЛТ. Степень повышения ИКД через 1–4 нед после начала лечения достоверно коррелировала с уменьшением максимального размера [13, 14], произведения двух максимальных размеров [15] и объема опухоли [16] после окончания лечения. ИКД повышался больше при ПР, чем при ЧР и СЗ [17]. ИКД в середине курса ХЛТ и его

Исследования, по данным которых более низкий ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) опухоли до начала лечения прогнозирует большую регрессию опухоли или выживаемость при ХЛТ РШМ

Автор, год	Число пациентов	Прогнозирование степени регрессии опухоли	Прогнозирование рецидива/выживаемости	Длительность наблюдения
S.H. Neo et al., 2013 [21]	42	–	ИКД ниже при отсутствии рецидива, чем при его наличии, – 0,81 и 0,89 соответственно ($p=0,043$). Безрецидивная выживаемость при 75-м перцентиле ИКД $<0,94$ составила 91,7%, при большем значении – 51,9% ($p=0,03$)	Средняя 36,4 мес, интервал 9,0–52,8 мес
S. Chopra et al., 2012 [19]	20	ИКД ниже при ПР, чем при ЧР, – 0,85 и 1,1 соответственно ($p=0,03$). ИКД $<0,95$ прогнозирует ПР с чувствительностью 85,7% и специфичностью 100%, площадь под кривой 0,96 ($p=0,05$)	–	–
Y. Liu et al., 2009 [13]	17	ИКД ниже при ПР, чем при ЧР, – 0,80 и 0,93 соответственно ($p=0,005$). ИКД обратно коррелирует с уменьшением максимального размера опухоли ($r=-0,574$, $p=0,016$)	–	–
P.Z. McVeigh et al., 2008 [20]	47	90-й перцентиль ИКД достоверно ниже при ПР ($p=0,079$), у пациентов с плоскоклеточным раком – достоверно ниже ($p=0,039$)	–	Медиана 1,3 г

увеличение по сравнению со значением до лечения были достоверно выше у выживших на конец периода наблюдения, чем у умерших [18]. Нами также получены данные о достоверном повышении ИКД опухоли при ЧР. Мы не могли оценить динамику ИКД при ПР, поскольку контрольную МРТ выполняли через 1–3 мес после окончания ХЛТ, когда в шейке матки нарастает фиброз и ИКД снижается. Таким образом, достигнут консенсус в отношении того, что повышение ИКД в процессе ХЛТ при РШМ является хорошим прогностическим признаком. Объяснить данное наблюдение можно следующим образом. При эффективном лечении происходит уменьшение количества опухолевых клеток, расширение межклеточных пространств, что увеличивает диффузию. Соответственно, более выраженный противоопухолевый эффект сопровождается большим повышением ИКД.

Прогностическая роль ИКД до начала лечения при РШМ

изучалась и другими авторами, полученные ими результаты противоречивы. Согласно одним публикациям, более низкое значение ИКД до начала лечения прогнозирует лучшую регрессию опухоли [13, 19, 20] и более высокую выживаемость пациентов [21] (табл. 3), что соответствует нашим данным. Другие авторы получили противоположные результаты [15, 16, 22, 23] (табл. 4). Наконец, в некоторых работах не было получено достоверных отличий степени регрессии опухоли [14, 17] и выживаемости [18] в зависимости от ИКД до начала лечения.

Более высокую эффективность ХЛТ при меньшем ИКД опухоли до начала лечения можно объяснить тем, что высокий ИКД может указывать на большую выраженность некроза в опухоли [8, 20, 21]. Некротические опухоли часто гипоксичны, плохо кровоснабжаются, что повышает устойчивость к лучевому воздействию и снижает доставку химиопрепаратов [13]. В некото-

рых исследованиях [20, 21] были использованы параметры гистограмм – 75-й и 90-й перцентили ИКД, которые в большей степени, чем средний ИКД, характеризуют степень некроза в опухоли. У пациентов с большим значением 75-го и 90-го перцентилей ИКД прогноз был хуже.

В исследованиях, не согласующихся с нашими данными, не дается объяснения полученных авторами результатов [15, 16, 22, 23]. В двух из них число пациентов было сравнительно небольшим (14 и 20 человек), два других проведены одним авторским коллективом. Разночтения в результатах могут быть отчасти объяснены методикой измерения ИКД. Так, K. Nakamura et al. нанесли пять круглых зон интереса по 5 мм² на солидную часть опухоли и полученные значения усредняли [22, 23]. В нашем исследовании площадь контура была значительно большей (139–4155 мм²) и включала всю опухоль на срезе (кроме зон некроза), а не ее отдельные участки. Это согласуется

Исследования, по данным которых более низкий ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) опухоли до начала лечения прогнозирует меньшую регрессию опухоли или выживаемость при ХЛТ РШМ

Автор, год	Число пациентов	Прогнозирование степени регрессии опухоли	Прогнозирование рецидива/выживаемости	Длительность наблюдения
K. Nakamura et al., 2013 [22]	69	–	ИКД<0,79 прогнозирует рецидив опухоли с чувствительностью 73,2% и специфичностью 55,0%, площадь под кривой 0,74 ($p=0,002$). ИКД<0,78 прогнозирует более низкую ОВ с чувствительностью 74,2% и специфичностью 60,0%, площадь под кривой 0,75 ($p=0,004$)	Медиана 23,5 мес, интервал 1–72 мес
K. Nakamura et al., 2012 [23]	66	–	При минимальном ИКД $\leq 0,61$ ОВ ниже ($p=0,0376$)	Максимальная около 50 мес
Y. Zhang et al., 2011 [16]	14	ИКД не коррелирует с уменьшением объема опухоли ($r=0,167$, $p=0,567$)	–	–
V.N. Harry et al., 2008 [15]	20	ИКД не коррелирует с уменьшением произведения двух максимальных размеров опухоли ($p=0,98$)	–	–

с публикацией-консенсусом о роли ДВИ как биомаркера при злокачественных опухолях, в которой отмечено, что «контур должен наноситься по периметру опухоли на изображении с наилучшим контрастом между образованием и нормальными тканями. Субъективное нанесение зон интереса меньшего размера не рекомендуется, особенно в исследованиях по оценке регрессии опухолей» [3]. V.N. Harry et al. и Y. Zhang et al. наносили контур на одном изображении вручную, включая максимально возможную площадь опухоли [15, 16]. Площадь контуров авторы не указывают, но можно предположить, что опухоль включалась не полностью, поскольку использованная нами функция определения разрастания областей позволяет полуавтоматически наносить контур точно по границе опухоли, чего невозможно добиться при ручном контурировании. В исследования, данные которых согласуются с нашими результатами, контур для измерения ИКД наносили на трех срезах с последующим усреднением [13, 19] либо на всех срезах (в объеме) [21], что лучше отражает гетерогенность диффузии

в опухоли и делает измерение ИКД более достоверным. Достоверность наших измерений подтверждается их высокой воспроизводимостью.

Еще одним объяснением расхождения данных о роли ИКД при прогнозировании выживаемости пациентов может быть разная длительность периода наблюдения. В нашем исследовании медиана и максимальный период наблюдения были в 2 и 1,6 раза длиннее, чем в оппонирующих публикациях (23,5 и 50 мес соответственно) [22, 23]. Между тем в нашем исследовании прогрессирование опухоли на третьем и пятом годах наблюдения имело место у 4 (20%) из 20 женщин.

Могут присутствовать и другие, не всегда очевидные причины расхождения данных о прогностической роли ИКД опухоли до начала лечения. ИКД зависит не только от плотности расположения клеток, но также от структурной организации конкретной ткани. В этом отношении показательны два исследования у пациенток с аденомиозом [24] и лейомиомой [25] матки, которым проводилась эмболизация маточных артерий. В первом случае более

низкое значение ИКД до начала лечения прогнозировало лучшую эффективность эмболизации, во втором, напротив, – низкую эффективность того же вида лечения. Объяснить это можно тем, что более низкий ИКД лейомиом обусловлен большим количеством фиброзного компонента. Такие опухоли хуже отвечают на эмболизацию, чем клеточные лейомиомы.

Новизна нашего исследования заключается в впервые примененной при РШМ методике полуавтоматического измерения количественных показателей ДВИ на основе техники разрастания областей. Данная методика позволяет включить большую площадь опухоли на срезе, что полнее характеризует ее структуру. Полученные значения ИКД меньше зависят от субъективного фактора (оператора). Прогностическая роль показателя ИС b1000 при РШМ ранее также не изучалась. Наконец, нами не найдено других публикаций, в которых исследовалась бы роль ИКД опухоли до начала лечения при прогнозировании сразу нескольких показателей эффективности ХЛТ РШМ – степени регрессии опухоли, наличия или отсутствия

прогрессирования в период наблюдения и выживаемости пациентов. Это стало возможным благодаря самому длительному из всех опубликованных работ периоду наблюдения – медиана 47 мес, максимальный период 82 мес.

Заключение

Проведено проспективное исследование прогностической роли количественных показателей диффузионно-взвешенной МРТ при ХЛТ РШМ. Показано, что более низкий ИКД до начала лечения прогнозирует лучшую регрессию опухоли и более высокую выживаемость пациентов. ИКД до начала лечения является более сильным прогностическим фактором, чем степень регрессии опухоли после окончания ХЛТ, что создает предпосылки для его использования с целью раннего прогнозирования эффективности и индивидуализации схем лечения РШМ. ИС опухоли на изображениях с b1000 не имеет прогностического значения. Впервые примененная при РШМ методика полуавтоматического нанесения контура позволяет с минимальными временными затратами и высокой воспроизводимостью оценить ИКД опухоли до начала лечения. ДВИ может быть выполнено на большинстве современных МРТ-сканеров, не требует введения контрастных веществ и радиоактивных изотопов, в связи с отсутствием лучевой нагрузки может быть повторено неограниченное количество раз без риска для здоровья пациента и персонала, что особенно важно при мониторинге лечения. ИКД характеризует опухоль на клеточном уровне и может служить прогностическим биомаркером при ХЛТ РШМ.

Литература

1. Сукошко О.Г. (ред.) Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003–2012). Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова; 2013.
2. Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Карман А.В. Ранняя оценка и прогнозирование эффективности лече-

3. 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): 102–25.
4. Kuang F., Yan Z., Li H., Feng H. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted MRI for differentiation of cervical cancer and benign cervical lesions at 3.0T: Comparison with routine MRI and dynamic contrast-enhanced MRI. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2015 Mar 30. DOI: 10.1002/jmri.24894. [Epub ahead of print].
5. Хоружик С.А. Роль визуального анализа диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображений при оценке регрессии опухоли после лучевой терапии рака шейки матки. *Медицинская панорама*. 2013; 4: 39–43.
6. Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Синицын В.Е. Роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в диагностике рецидивных опухолей матки. *Радиология-практика*. 2012; 4: 41–54.
7. Liu Y., Bai R., Sun H. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of uterine cervical cancer. *J. Comput. Assist. Tomogr*. 2009; 33 (6): 858–62.
8. 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): 104–6.
9. Хоружик С.А., Косенко И.А., Матыевич О.П. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в стадировании рака шейки матки и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии. *Онкологический журнал*. 2010; 1: 54–60.
10. Хоружик С.А., Дулинец И.С. Сравнительная нормальная анатомия шейки матки на T1-, T2- и диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображениях. *Медицинская визуализация*. 2012; 2: 71–80.
11. Kyriazi S., Collins D.J., Messiou C. et al. Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: assessing chemotherapy response with diffusion-weighted MR imaging – value of histogram analysis of apparent

- diffusion coefficients. *Radiology*. 2011; 261 (1): 182–92.
12. Kharuzhyk S., Fabel M., von Tengg-Kobligk H., Kauczor H.U. Image-based evaluation of tumor response to treatment: where is radiology today? *Exp. Oncol*. 2008; 30 (3): 181–9.
13. Liu Y., Bai R., Sun H. et al. Diffusion-weighted imaging in predicting and monitoring the response of uterine cervical cancer to combined chemoradiation. *Clin. Radiol*. 2009; 64 (11): 1067–74.
14. Kim H.S., Kim C.K., Park B.K. et al. Evaluation of therapeutic response to concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical cancer using diffusion-weighted MR imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2013; 37 (1): 187–93.
15. Harry V.N., Semple S.I., Gilbert F.J. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early detection of response to chemoradiation in cervical cancer. *Gynecol. Oncol*. 2008; 111: 213–20.
16. Zhang Y., Chen J.Y., Xie C.M. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction of response of advanced cervical cancer to chemoradiation. *J. Comput. Assist. Tomogr*. 2011; 35 (1): 102–7.
17. Kuang F., Yan Z., Wang J., Rao Z. The value of diffusion-weighted MRI to evaluate the response to radiochemotherapy for cervical cancer. *Magn. Reson. Imaging*. 2014; 32 (4): 342–9.
18. Somoye G., Harry V., Semple S. et al. Early diffusion weighted magnetic resonance imaging can predict survival in women with locally advanced cancer of the cervix treated with combined chemo-radiation. *Eur. Radiol*. 2012; 22 (11): 2319–27.
19. Chopra S., Verma A., Kundu S. et al. Evaluation of diffusion-weighted imaging as a predictive marker for tumor response in patients undergoing chemoradiation for postoperative recurrences of cervical cancer. *J. Cancer. Res. Ther*. 2012; 8 (1): 68–73.
20. McVeigh P.Z., Syed A.M., Milosevic M. et al. Diffusion-weighted MRI in cervical cancer. *Eur. Radiol*. 2008; 18 (5): 1058–64.
21. 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): 616–25.
22. Nakamura K., Kajitani S., Joja I. et al. The posttreatment mean

apparent diffusion coefficient of primary tumor is superior to pre-treatment ADCmean of primary tumor as a predictor of prognosis with cervical cancer. *Cancer Med.* 2013; 2 (4): 519–25.

23. Nakamura K., Joja I., Kodama J. et al. Measurement of SUVmax plus ADCmin of the primary tumour is a predictor of prognosis in patients with cervical cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012; 39 (2): 283–90.
24. Park Y., Kim M.D., Jung D.C. et al. Can measurement of apparent diffusion coefficient before treatment predict the response to uterine artery embolization for adenomyosis? *Eur. Radiol.* 2015; 25 (5): 1303–9.
25. Lee M.S., Kim M.D., Jung D.C. et al. Apparent diffusion coefficient of uterine leiomyoma as a predictor of the potential response to uterine artery embolization. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2013; 24 (9): 1361–5.

References

1. Sukonko O.G. (ed.) Cancer statistics in the Republic of Belarus (2003–2012). Minsk; 2013 (in Russian).
2. Kharuzhyk S.A., Zhavrid E.A., Carman A.V. Early assessment and prediction of the effectiveness of treatment of malignant lymphoma with positron emission tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Onkologicheskii zhurnal.* 2012; 3: 63–77 (in Russian).
3. 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): 102–25.
4. Kuang F., Yan Z., Li H., Feng H. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted MRI for differentiation of cervical cancer and benign cervical lesions at 3.0T: Comparison with routine MRI and dynamic contrast-enhanced MRI. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2015 Mar 30. DOI: 10.1002/jmri.24894. [Epub ahead of print].
5. Kharuzhyk S.A. Role of visual analysis of the diffusion-weighted magnetic resonance images in the evaluation of tumor response after radiotherapy for cervical cancer. *Meditinskaya panorama.* 2013; 4: 39–43 (in Russian).
6. Rubtsova N.A., Novikova E.G., Sinityn V.E. Role of diffusion-

weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine cancer relapsed. *Radiologiya-praktika.* 2012; 4: 41–54 (in Russian).

7. Liu Y., Bai R., Sun H. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of uterine cervical cancer. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2009; 33 (6): 858–62.
8. 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): 104–6.
9. Kharuzhyk S.A., Kosenko I.A., Matylevich O.P. et al. The usefulness of magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical cancer and evaluation of neoadjuvant chemotherapy effectiveness. *Onkologicheskii zhurnal.* 2010; 1: 54–60 (in Russian).
10. Kharuzhyk S.A., Dulinets I.S. Comparative normal anatomy of uterine cervix on T1-, T2- and diffusion-weighted magnetic resonance images. *Meditinskaya vizualizatsiya.* 2012; 2: 71–80 (in Russian).
11. Kyriazi S., Collins D.J., Messiou C. et al. Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: assessing chemotherapy response with diffusion-weighted MR imaging – value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Radiology.* 2011; 261 (1): 182–92.
12. Kharuzhyk S., Fabel M., von Tengg-Kobligk H., Kauczor H.U. Image-based evaluation of tumor response to treatment: where is radiology today? *Exp. Oncol.* 2008; 30 (3): 181–9.
13. Liu Y., Bai R., Sun H. et al. Diffusion-weighted imaging in predicting and monitoring the response of uterine cervical cancer to combined chemoradiation. *Clin. Radiol.* 2009; 64 (11): 1067–74.
14. Kim H.S., Kim C.K., Park B.K. et al. Evaluation of therapeutic response to concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical cancer using diffusion-weighted MR imaging. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2013; 37 (1): 187–93.
15. Harry V.N., Semple S.I., Gilbert F.J. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early detection of response to chemoradiation in cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008; 111: 213–20.
16. Zhang Y., Chen J.Y., Xie C.M. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction

of response of advanced cervical cancer to chemoradiation. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2011; 35 (1): 102–7.

17. Kuang F., Yan Z., Wang J., Rao Z. The value of diffusion-weighted MRI to evaluate the response to radiochemotherapy for cervical cancer. *Magn. Reson. Imaging.* 2014; 32 (4): 342–9.
18. Somoye G., Harry V., Semple S. et al. Early diffusion weighted magnetic resonance imaging can predict survival in women with locally advanced cancer of the cervix treated with combined chemo-radiation. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (11): 2319–27.
19. Chopra S., Verma A., Kundu S. et al. Evaluation of diffusion-weighted imaging as a predictive marker for tumor response in patients undergoing chemoradiation for postoperative recurrences of cervical cancer. *J. Cancer. Res. Ther.* 2012; 8 (1): 68–73.
20. McVeigh P.Z., Syed A.M., Milosevic M. et al. Diffusion-weighted MRI in cervical cancer. *Eur. Radiol.* 2008; 18 (5): 1058–64.
21. 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): 616–25.
22. Nakamura K., Kajitani S., Joja I. et al. The posttreatment mean apparent diffusion coefficient of primary tumor is superior to pre-treatment ADCmean of primary tumor as a predictor of prognosis with cervical cancer. *Cancer Med.* 2013; 2 (4): 519–25.
23. Nakamura K., Joja I., Kodama J. et al. Measurement of SUVmax plus ADCmin of the primary tumour is a predictor of prognosis in patients with cervical cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012; 39 (2): 283–90.
24. Park Y., Kim M.D., Jung D.C. et al. Can measurement of apparent diffusion coefficient before treatment predict the response to uterine artery embolization for adenomyosis? *Eur. Radiol.* 2015; 25 (5): 1303–9.
25. Lee M.S., Kim M.D., Jung D.C. et al. Apparent diffusion coefficient of uterine leiomyoma as a predictor of the potential response to uterine artery embolization. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2013; 24 (9): 1361–5.

Поступила 24.04.2015