

Оценка эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки на основе текстурного анализа T2-взвешенных МРТ-изображений

© Т.П. БЕРЕЗОВСКАЯ, Я.А. ДАЙНЕКО, А.А. НЕВОЛЬСКИХ, С.А. ИВАНОВ, А.Д. КАПРИН

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Неoadъювантная химиолучевая терапия (НХЛТ) при раке прямой кишки (РПК) позволяет достичь полного исчезновения опухоли у части пациентов. Лечебная тактика в таких случаях может быть индивидуализирована при клинической идентификации на дооперационном этапе. В настоящее время получены данные о возможности повысить точность оценки ответа опухоли с использованием текстурного анализа МРТ-изображений.

Цель исследования — изучить возможность применения текстурного анализа T2-взвешенных МРТ-изображений (T2-ВИ) для оценки эффективности НХЛТ при комбинированном лечении больных РПК.

Материал и методы. Текстурный анализ T2-ВИ высокого разрешения до и после пролонгированной НХЛТ ретроспективно проведен у 42 больных РПК, получавших комбинированное лечение. По результатам патоморфологического исследования операционных препаратов выделена группа (1-я) ответивших и не ответивших (2-я) на НХЛТ. Параметры текстуры опухоли (ТО) определяли с помощью компьютерной программы MaZda ver.4.6 методом матрицы GLCM. Статистическую обработку проводили по 11 параметрам ТО для выявления различий в 1-й и 2-й группах.

Результаты. В 1-ю группу вошли 20 больных, во 2-ю — 22. Под действием НХЛТ в 1-й группе выявлены достоверные изменения 8 из 11 параметров ТО: второй угловой момент (AngScMom), $p=0,0017$; контраст (Contrast), $p=0,0424$; корреляция (Correlat), $p=0,0045$; однородность (InvDfMom), $p=0,06240$; суммарная дисперсия (SumVarnс), $p=0,0011$; энтропия (Entropy), $p=0,0004$; дифференциальная дисперсия (DifVarnс), $0,0284$ и дифференциальная энтропия (DifEntrp), $p=0,0055$, тогда как во 2-й группе изменения коснулись только двух параметров: AngScMom ($p=0,0040$) и Entropy ($p=0,0007$). Исходная ТО в 1-й и 2-й группах достоверно различалась по параметрам AngScMom ($p=0,2124$), дисперсии (SumofSqs), $p=0,0028$; SumVarnс ($p=0,0150$); Entropy ($p=0,0377$) и суммарной энтропии (SumEntrp), $p=0,0031$, а посттерапевтическая — по AngScMom ($p=0,0000$); InvDfMom ($p=0,0310$); Entropy ($p=0,0000$); SumEntrp ($p=0,0011$) и DifEntrp ($p=0,0480$).

Выводы. Выявленные достоверные различия параметров ТО в 1-й и 2-й группах свидетельствуют о целесообразности продолжения исследований применения текстурного анализа у больных, получающих комбинированное лечение по поводу РПК, а также для определения критериев прогнозирования и оценки эффективности НХЛТ.

Ключевые слова: рак прямой кишки, МРТ, радиомика, текстурный анализ, оценка эффективности лечения, рестадирование.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Березовская Т.П. — <https://orcid.org/0000-0002-3549-4499>;

Дайнеко Я.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4524-0839>, e-mail: vorobeyana@gmail.com;

Невольских А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>;

Иванов С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>;

Каприн А.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Автор, ответственный за переписку: Дайнеко Я.А. — e-mail: vorobeyana@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Березовская Т.П., Дайнеко Я.А., Невольских А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки на основе текстурного анализа T2-взвешенных МРТ-изображений. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019;8(4):243-249. <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041243>

Evaluation of the efficiency of neoadjuvant chemoradiation therapy for colorectal cancer on the basis of texture analysis of T2-weighted MR images

T.P. BEREZOVSKAYA, YA.A. DAYNEKO, A.A. NEVOLSKIKH, S.A. IVANOV, A.D. KAPRIN

A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Obninsk, Russia

ABSTRACT

Neoadjuvant chemoradiation therapy (nCRT) for rectal cancer (RC) can achieve a complete disappearance of the tumor in some patients. Therapeutic tactics for these cases can be individualized during preoperative clinical identification. At present, data have been obtained on the possibility of improving the accuracy of assessing a tumor response using a texture analysis of T2-weighted MR images (T2WIs).

Objective — to study whether the texture analysis of T2WIs can be used to evaluate the efficiency of nCRT in the combined treatment of patients with RC.

Subject and methods. Before and after long-term nCRT, the texture analysis of high-resolution T2WIs was retrospectively carried out in 42 patients with RC who received combined treatment. Pathological examination of surgical specimens could identify groups of respondents (Group 1) and non-respondents (Group 2) to nCRT. Tumor texture (TT) parameters were determined with the MaZda (version 4.6) computer program using the Gray-Level Co-Occurrence Matrix (GLCM) technique. Data on 11 TT parameters were statistically processed to identify differences in Groups 1 and 2.

Results. Group 1 included 20 patients; Group 2 consisted of 22 patients. During nCRT, Group 1 showed significant changes in 8 of the 11 TT parameters: second angular momentum (AngScMom), $p=0.0017$; contrast, $p=0.0424$; correlation (Correlat), $p=0.0045$; homogeneity (InvDfMom), $p=0.60240$; total dispersion (SumVarnc), $p=0.0011$; entropy, $p=0.0004$; differential dispersion (DifVarnc), 0.0284 and differential entropy (DifEntrp), $p=0.0055$, whereas Group 2 displayed changes in only two parameters: AngScMom ($p=0.0040$) and entropy ($p=0.0007$). In Groups 1 and 2, there were significant differences in the baseline TT parameters in AngScMom ($p=0.2124$); dispersion (SumofSqs), $p=0.0028$; SumVarnc ($p=0.0150$); entropy ($p=0.0377$) and total entropy (SumEntrp), $p=0.0031$, and in the posttherapy parameters in AngScMom ($p=0.0000$); InvDfMom ($p=0.0310$); entropy ($p=0.0000$); SumEntrp ($p=0.0011$) and DifEntrp ($p=0.0480$).

Conclusions. The found significant differences in the TT parameters in Groups 1 and 2 suggest that it is feasible to continue investigations of the texture analysis used in patients receiving combined treatment for RC and to identify criteria for predicting and evaluating the efficiency of nCRT.

Keywords: rectal cancer; magnetic resonance imaging; radiomics; texture analysis; evaluation of treatment efficiency; restaging.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Berezovskaya T.P. — <https://orcid.org/0000-0002-3549-4499>;

Dayneko Ya.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4524-0839>, e-mail: vorobeyana@gmail.com;

Nevolskikh A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>;

Ivanov S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>;

Kaprin A.D. — <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Corresponding author: Dayneko Ya.A. — e-mail: vorobeyana@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Berezovskaya TP, Dayneko YaA, Nevolskikh AA, Ivanov SA, Kaprin AD. Evaluation of the efficiency of neoadjuvant chemoradiation therapy for colorectal cancer on the basis of texture analysis of T2-weighted MR images. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2019;8(4):243-249. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041243>

Колоректальный рак является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований как во всем мире, так и в России [1]. Стандартом лечения больных раком прямой кишки (РПК) категории высокого риска местного рецидивирования является комбинированное лечение с неoadъювантной химиолучевой терапией (НХЛТ), так как достоверно доказано, что оно способствует улучшению местного контроля над опухолью в сравнении с использованием только хирургического метода [2—4]. Много лет успешно внедряются в клиническую практику собственные экспериментальные методики МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в области лучевой терапии онкологических заболеваний, управления радиочувствительностью опухолевых и нормальных тканей на основе новых знаний о механизмах канцерогенеза [5].

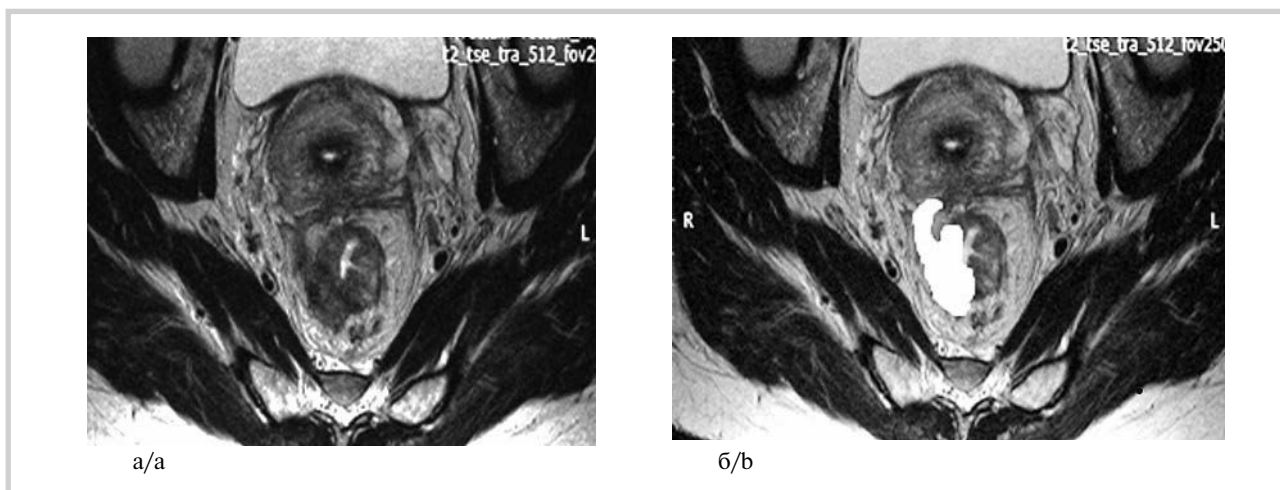
Лечебный эффект, достигнутый в результате НХЛТ, имеет прогностическое значение и позволяет индивидуально планировать вид и объем дальнейшего хирургического лечения [6] вплоть до полного отказа от него в пользу тактики активного динамического наблюдения [7]. Существуют различные способы МРТ-оценки ответа опухоли, включающие критерии RECIST, динамику объема опухоли в результате лечения, а также определение степени регрессии опухоли (mfTRG) и изменение диффузионных характеристик. Однако, как показали многочисленные исследования, ни один из перечисленных методов не обеспечивает достаточную надежность результатов, в связи с чем проблема совершенствования МРТ-оценки эффективности НХЛТ сохраняет свою актуальность.

В последнее 10-летие растет интерес к высокотехнологичному анализу медицинских изображений с получением количественной информации, обозначаемому в англоязычной литературе как «radiomics» (радиомика) [8, 9]. Радиомический анализ позволяет описать структурную гетерогенность опухолевой ткани с помощью количественных показателей, полученных в результате компьютерной обработки медицинских изображений.

Интерес к этому виду анализа обусловлен заинтересованностью клиницистов в неинвазивной оценке опухолевой гетерогенности, которая, как известно, является важным фактором прогноза. В настоящее время уже имеются результаты нескольких исследований, подтверждающие, что гетерогенность, выявленная при анализе текстуры медицинских изображений, хорошо коррелирует с результатами оценок на гистопатологическом, протеомном и генетическом уровне и связана с внутренними особенностями опухоли, такими как клеточность, ангиогенез и наличие некроза [9, 10].

В последних публикациях было показано увеличение неоднородности опухоли в процессе ее роста [11, 12], что сопровождается ухудшением клинического прогноза [13], обусловленным, вероятно, резистентностью отдельных субпопуляций клеток к ХЛТ [14, 15]. Поэтому сейчас возможность использования параметров текстуры опухоли в качестве биомаркеров активно изучается как на этапе планирования ХЛТ, так и для оценки ее эффективности [10, 15—19].

Цель исследования — изучить возможность применения текстурного анализа T2- взвешенных МРТ-изображений



МРТ малого таза, опухоль по правой полуокружности прямой кишки с экстрамуральным распространением, T2-ВИ, косоаксиальный срез.

a — исходное изображение; б — изображение после сегментации; белым цветом выделена область для автоматического расчета параметров текстуры.

Pelvic MRI, a tumor along the right rectal semicircle with extramural spread, T2WI, oblique axial section.

a — source image; б — postsegmentation image; white indicates the area for automatic calculation of texture parameters.

(T2-ВИ) высокого разрешения для оценки эффективности НХЛТ при комбинированном лечении больных РПК.

Материал и методы

Для ретроспективного исследования выбрали 42 пациента с местно-распространенным РПК, получивших комбинированное лечение в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в период с 2012 по 2017 г. Критерием включения было наличие доступных для анализа T2-ВИ высокого разрешения удовлетворительного качества, полученных до и после окончания НХЛТ, и результатов патоморфологического определения степени лечебного патоморфоза. НХЛТ включала лучевую терапию в режиме традиционного фракционирования в СОД 50 Гр и химиотерапию препаратами капецитабин/капецитабин + оксалиплатин по стандартным схемам. Интервал между НХЛТ и операцией составил 6—10 нед, между ХЛТ и МРТ — 4,5—9 нед, между МРТ и операцией — 3—17 дней. Патоморфологическое исследование операционного препарата включало определение степени лечебного патоморфоза опухоли по Е.Ф. Лушникову [20] с выделением четырех степеней патоморфоза, характеризующихся следующими признаками: I степень (слабый) — дистрофические изменения отдельных опухолевых клеток; II степень (умеренный) — очаги некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток; III степень (выраженный) — обширные поля некроза, резко выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, сохраняют жизнеспособность лишь немногочисленные опухолевые клетки; IV степень (резко выраженный, полный) — отсутствие опухолевых элементов.

Текстурный анализ T2-ВИ высокого разрешения опухоли до и после НХЛТ проведен ретроспективно с использованием компьютерной программы MaZda ver.4.6, разработанной в Техническом университете Лодзи (Польша) в 1996 г. [http://www.eletel.p.lodz.pl/programy/mazda/index.php?action=mazda_46]. Текстурный анализ проводили ме-

тодом матрицы совместной встречаемости уровней серого (GLCM). Для текстурного анализа были использованы T2-ВИ высокого разрешения в косоаксиальной плоскости на уровне центра опухоли (импульсная последовательность FSE: TR 4020 мс, TE 97 мс, толщина среза/шаг 3,0/0,3 мм, FoV×250 мм, матрица×512). Выбранные изображения загружали в компьютерную программу, после чего для каждого изображения вручную выполняли сегментирование (см. рисунок).

Для каждого изображения автоматически рассчитывали 11 параметров текстуры: второй угловой момент (AngScMom), однородность (InvDfMom), контраст (Contrast), корреляцию (Correlat), дисперсию (SumofSqs), суммарное среднее (SumAverg), энтропию (Entropy), суммарную дисперсию (SumVarnс), суммарную энтропию (SumEntrp), дифференциальную дисперсию (DifVarnс), дифференциальную энтропию (DifEntrp). Текстурные параметры были рассчитаны на расстоянии 2 пикселя, для того чтобы охарактеризовать мелкозернистую текстуру, в четырех разных направлениях (0°, 45°, 90°, 135°). В дальнейшем значения, полученные в четырех разных направлениях, были усреднены. Глубина серого цвета данных изображений составляла 6 бит/пиксель, а нормализация яркости изображения проводили в диапазоне $[\mu - 3\sigma, \mu + 3\sigma]$, где μ — среднее значение уровня серого, а σ — стандартное отклонение.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica.

Результаты и обсуждение

Параметры текстуры опухоли были рассчитаны у всех 42 пациентов как до, так и после лечения. Сравнительный анализ этих данных с использованием непараметрического метода Вилкоксона для двух зависимых (связанных) групп выявил, что под действием НХЛТ произошли статистически значимые изменения нескольких параметров текстуры опухоли (табл. 1). Нулевая гипотеза (об отсутствии различий средних) здесь и в дальней-

Таблица 1. Уровень значимости различий для изменения параметров текстуры опухоли под действием НХЛТ

Показатель текстурного анализа										
AngScMom	Contrast	Correlat	SumofSqs	InvDFMom	SumAverg	SumVarnс	SumEntrp	Entropy	DifVarnс	DifEntrp
0,000009*	0,054946	0,020638*	0,135128	0,105400	0,092620	0,002143*	0,081115	0,000001*	0,029118*	0,014012*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3, 5: * — уровни значимости, соответствующие достоверным различиям.

Таблица 2. Уровень значимости различий для изменения параметров текстуры опухоли под действием НХЛТ в 1-й и 2-й группах пациентов.

Группа	Показатель текстурного анализа										
	AngScMom	Contrast	Correlat	SumogSqs	InvDFMom	SumAverg	SumVarnс	SumEntrp	Entropy	DifVarnс	DifEntrp
1-я	0,001731*	0,042449*	0,004501*	0,177877	0,024049*	0,236020	0,001103*	0,115353	0,000428*	0,028421*	0,005507*
2-я	0,004064*	0,569934	0,389602	0,592178	0,708885	0,188558	0,371962	0,371962	0,000779*	0,389602	0,684875

Таблица 3. Уровень значимости различий для параметров исходной (до лечения) текстуры опухолей в 1-й и 2-й группах пациентов

Показатель текстурного анализа										
AngScMom	Contrast	Correlat	SumofSqs	InvDfMom	SumAverg	SumVarnс	SumEntrp	Entropy	DifVarnс	DifEntrp
0,021203*	0,810911	0,231598	0,002842*	0,605660	0,969866	0,015087*	0,003085*	0,037737*	0,553964	0,989953

шем отклонялась при уровне значимости $p < 0,05$ и принималась альтернативная ей гипотеза о существовании различий среднего.

Как видно из табл. 1, под действием НХЛТ в опухолях произошли статистически значимые изменения по шести показателям текстурного анализа. Поскольку были выявлены изменения текстуры для всей группы пациентов, следующим шагом стало изучение влияния выраженности патоморфологического ответа на изменение текстуры опухоли. Для этого в зависимости от степени патоморфоза опухоли было сформировано 2 группы пациентов: ответившие (1-я) и не ответившие (2-я) на НХЛТ. В 1-ю группу вошли 20 пациентов с III и IV стадией па-

томорфоза опухоли, во 2-ю группу – 22 пациента с I и II стадией патоморфоза.

Сравнительный анализ изменений в текстуре опухоли под действием НХЛТ в 1-й и 2-й группах пациентов был проведен с помощью непараметрического метода Вилкоксона для двух зависимых (связанных) групп (табл. 2).

Как видно из приведенной табл. 2, под действием НХЛТ в 1-й группе ответивших выявлены достоверные изменения 8 из 11 параметров текстуры опухоли: AngScMom, Contrast, Correlat, InvDfMom, SumVarnс, Entropy, DifVarnс и DifEntrp, тогда как во 2-й группе изменения коснулись только двух параметров: AngScMom и Entropy, т.е. было выявлено 6 параметров текстуры опухоли, изменение которых в результа-

Таблица 4. Значения коэффициента корреляции Спирмена для лучевого патоморфоза и исходных параметров текстуры опухоли

Показатель текстурного анализа				
AngScMom	SumofSqs	SumVarnc	SumEntrp	Entropy
0,47725	-0,499326	-0,449162	-0,544423	-0,463936

Таблица 5. Уровень значимости различий для показателей посттерапевтической текстуры опухолей в группах ответивших и не ответивших на НХЛТ

Показатель текстурного анализа										
AngScMom	Contrast	Correlat	SumofSqs	InvDfMom	SumAverg	SumVarnc	SumEntrp	Entropy	DifVarnc	DifEntrp
0,000002*	0,140676	0,194635	0,307746	0,031014*	0,319844	0,929761	0,001109*	0,000003*	0,231598	0,048046*

те лечения характеризовало только ответивших на лечение пациентов (1-я группа). Таким образом, динамика этих 6 параметров текстуры опухоли до и после лечения может быть использована для оценки его эффективности.

Для того чтобы определить возможность прогнозирования ответа опухоли на НХЛТ на этапе планирования лечения, мы попытались выявить различия исходной текстуры опухоли в 1-й и 2-й группах пациентов. Результаты сравнения с использованием непараметрического метода статистической оценки (*U*-критерий Манна—Уитни) приведены в **табл. 3**.

Как видно из **табл. 3**, исходная текстура в 1-й и 2-й группах пациентов достоверно различалась по параметрам AngScMom, SumofSqs, SumVarnc, Entropy, SumEntrp. Исследование корреляционной связи между перечисленными показателями исходной текстуры опухоли и степенью лучевого патоморфоза выполнено с помощью непараметрического метода корреляционного анализа Спирмена (**табл. 4**).

Полученные результаты подтвердили умеренную обратную корреляционную связь между степенью лучевого патоморфоза и показателями, характеризующими гетерогенность: SumofSqs, SumVarnc, SumEntrp, Entropy, и умеренную прямую корреляцию с показателем однородности AngScMom. Это указывает на возможность использования перечисленных параметров исходной текстуры опухоли для прогнозирования эффективности НХЛТ, т.е. для отбора тех пациентов, у которых НХЛТ даст наибольший лечебный эффект.

Возможность оценить эффективность НХЛТ на основе только посттерапевтического МРТ-изображения опухоли изучена при сравнении показателей текстуры опухоли после лечения в 1-й и 2-й группах пациентов с использованием *U*-критерия Манна—Уитни.

Как видно из **табл. 5**, посттерапевтическая текстура в 1-й и 2-й группах пациентов достоверно различалась по параметрам AngScMom, InvDfMom, Entropy, SumEntrp и DifEntrp. Исследовали также наличие корреляционной связи между этими показателями и степенью лучевого па-

томорфоза, используя для этого непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена (**табл. 6**).

Как видно из **табл. 6**, проведенный анализ подтвердил высокую прямую корреляционную связь между степенью лучевого патоморфоза опухоли и показателем AngScMom, характеризующим однородность структуры, и высокую обратную корреляцию с показателем Entropy, характеризующим гетерогенность. Показатели DifEntrp и SumEntrp, также характеризующие гетерогенность, имели умеренную обратную корреляционную связь, а показатель InvDfMom, определяющий однородность структуры, умеренную прямую корреляционную связь со степенью лучевого патоморфоза.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о целесообразности продолжения исследований применения текстурного анализа у больных, получающих комбинированное лечение по поводу РПК, для определения критериев прогнозирования и оценки эффективности НХЛТ.

Выводы

Текстурный анализ Т2-ВИ, выполненный с помощью компьютерной программы MaZda ver.4.6. на основе GLCM-матрицы, позволяет выявить изменения, происходящие в текстуре карциномы прямой кишки под действием НХЛТ. В 1-й группе пациентов, ответивших на лечение, статистически значимо изменялось в сравнении с исходным значительно большее число параметров — 8 из 11 (AngScMom, Contrast, Correlat, InvDfMom, SumVarnc, DifVarnc, Entropy и DifEntrp), тогда как во 2-й группе пациентов со слабым ответом на лечение изменения коснулись только двух параметров (AngScMom, Entropy). При первичной МРТ-оценке опухоли параметры текстурного анализа коррелировали с эффективностью последующей НХЛТ, причем в группе с хорошим ответом на НХЛТ были отмечены более высокие значения показателя, описывающего однородность, AngScMom и более низкие значе-

Таблица 6. Значения коэффициента корреляции Спирмена для лучевого патоморфоза и параметров посттерапевтической текстуры опухоли

Показатель текстурного анализа				
AngScMom	Iinvdfmom	DifEntrp	SumEntrp	Entropy
0,773771	0,380787	-0,335776	-0,464881	-0,766556

ния показателей, характеризующих гетерогенность, SumofSqs, SumVarns, SumEntrp, Entropy. При МРТ после окончания НХЛТ текстурные параметры опухоли коррелировали с эффективностью проведенной НХЛТ, причем в 1-й группе с хорошим ответом на НХЛТ отмечены более высокие значения показателей, описывающих однородность, AngScMom, InvDfMom и более низкие значения показателей, характеризующих гетерогенность, Entropy, SumEntrp, DifEntrp.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Т.П.Б., А.А.Н.
Сбор и обработка материала — Я.А.Д.
Статистическая обработка — Я.А.Д., Т.П.Б.
Написание текста — Я.А.Д., Т.П.Б.
Редактирование — С.А.И., А.Д.К.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018.
Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, eds. *The state of cancer care for the population of Russia in 2017 (Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017)*. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertse-na — filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii, 2018. (In Russ.).
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-1740. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040694>
- Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosovic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114-1123. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060829>
- Van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenburg EMK, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):575-582. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70097-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70097-3)
- Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований — основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. *Радиация и риск*. 2017;26(2):26-40.
Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, Ivanov VK, Ivanov SA, Romanko YuS. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiatsiya i risk*. 2017;26(2):26-40. (In Russ.).
- MacGregor TP, Maughan TS, Sharma RA. Pathological grading of regression following neoadjuvant chemoradiation therapy: the clinical need is now. *J Clin Pathol*. 2012;65(10):867-871.
- Chong IY, Brown G, Heald RJ, Thomas K, Chau I, Wotherspoon A, Tait DM. A multicenter phase II clinical study evaluating the deferral of rectal surgery following a continued response to preoperative chemoradiotherapy (CRT). *J Clin Oncol*. 2010;28(15, Suppl.):TPS191.
- Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2016;278(2):578-584. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169>
- Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):441-446. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>
- Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging*. 2012;3:573-589. <https://doi.org/10.1007/s13244-012-0196-6>
- Eskey CJ, Koretsky AP, Domach MM, Jain RK. 2H-nuclear magnetic resonance imaging of tumor blood flow: spatial and temporal heterogeneity in a tissue-isolated mammary adenocarcinoma. *Cancer Res*. 1992;52(21):6010-6019.
- Brurberg KG, Gaustad JV, Mollatt CS, Rofstad EK. Temporal heterogeneity in blood supply in human tumor xenografts. *Neoplasia*. 2008;10(7):727-735. <https://doi.org/10.1593/neo.08388>
- Shipitsin M, Campbell LL, Argani P, Weremowicz S, Bloushtain-Qimron N, Yao J, et al. Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer Cell*. 2007;11(3):259-273. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.01.013>
- Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature*. 2013;501(7467):346-354. <https://doi.org/10.1038/nature12626>
- Gatenby RA, Grove O, Gillies RJ. Quantitative imaging in cancer evolution and ecology. *Radiology*. 2013;269(1):8-15. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122697>
- Alobaidli S, McQuaid S, South C, Prakash V, Evans P, Nisbet A. The role of texture analysis in imaging as an outcome predictor and potential tool in radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol*. 2014;87:5-14. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140369>
- Lu W, Wang J, Zhang HH. Computerized PET/CT image analysis in the evaluation of tumour response to therapy. *Br J Radiol*. 2015;88:20140625. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140625>
- Chicklore S, Goh V, Siddique M, Roy A, Marsden PK, Cook GJ. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(1):133-140. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2247-0>

19. Hatt M, Tixier F, Pierce L, Kinahan PE, Le Rest CC, Visvikis D. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present, any future? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(1):151-165. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3427-0>
20. Лушников Е.Ф. Лечебный патоморфоз опухолей. В кн.: Краевский Н.А., Смоляников А.В., Саркисов Д.С., ред. *Патологоанатомическая диагностика опухолей человека*. М.: Медицина, 1993.
- Lushnikov EF. Therapeutic pathomorphosis of tumors (Lechebnyi patomorfoz opukholei). In: Kraevskii NA, Smolyannikov AV, Sarkisov DS, eds. *Pathoanatomical diagnosis of human tumors (Patologoanatomicheskaya diagnostika opukholei cheloveka)*. Moscow: Meditsina, 1993. (In Russ.).

Поступила 28.01.19

Received 28.01.19

Принята в печать 14.03.19

Accepted 14.03.19