

ДИФфуЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫЕ МР-ИЗОБРАЖЕНИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Лаптева М.Г.¹, Сергеева О.Н.¹, Шориков М.А.¹, Францев Д.Ю.¹, Любимова Н.В.¹, Тарачкова Е.В.², Виршке Э.Р.¹, Долгушин Б.И.¹

Цель исследования. Определить значение диффузионно-взвешенных МР-изображений (ДВИ) с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в оценке эффективности трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей (НЭО).

Материалы и методы. В исследование включен 31 пациент, страдающий метастазами НЭО в печени, которым был выполнен 61 сеанс ТАХЭ. Проанализированы данные 108 попарных МР-исследований, выполненных до и после лечения, включающих ДВИ с построением ИКД-карт и T1-ВИ до и после введения МР-контрастного средства (МРКС). Эффективность ТАХЭ оценивалась по изменениям размеров метастазов в целом (RECIST 1.1), размеров зоны центрального фиброза/некроза и толщины солидного периферического компонента опухоли, количественных показателей значения ИКД и его неоднородности (стандартное отклонение, СО) в солидной части узла.

Результаты. Изменения размеров метастазов были классифицированы по RECIST 1.1 как прогрессирование заболевания в 4, стабилизация в 54 и частичный ответ в 3 наблюдениях. Статистически достоверных различий времени до прогрессирования между группами стабилизации и частичного ответа не выявлено. Размеры зон некротических/фиброзных изменений после ТАХЭ существенно не изменялись, однако отмечалось уменьшение толщины солидного компонента. Выявлено повышение ИКД и его СО в солидной части целевых очагов после ТАХЭ, что оказалось положительным прогностическим фактором, статистически достоверно связанным с временем до прогрессирования.

Обсуждение. ДВИ с построением ИКД-карт предоставляют информацию по структурным изменениям опухоли после ТАХЭ, которая в дополнении к методикам, основанным на измерении линейных размеров, может быть использована в оценке эффективности лечения.

Заключение. Использование данных ДВИ с построением ИКД-карт позволяет повысить прогностическую ценность МРТ в оценке эффективности ТАХЭ печени у пациентов, страдающих метастазами НЭО.

Ключевые слова: МРТ, трансартериальная химиоэмболизация, метастазы в печени, оценка эффективности лечения, нейроэндокринные опухоли.

Контактный автор: Лаптева М.Г., e-mail: mglapteva@inbox.ru,

Для цитирования: Лаптева М.Г., Сергеева О.Н., Шориков М.А., Францев Д.Ю., Любимова Н.В., Тарачкова Е.В., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И. Диффузионно-взвешенные мр-изображения в оценке эффективности трансартериальной химиоэмболизации печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей. REJR 2018; 8(4):103-110. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-4-103-110.

Статья получена: 20.10.18

Статья принята: 24.11.18

1 – ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
2 – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.
г. Москва, Россия.

DIFFUSION-WEIGHTED IMAGING WITH ADC-MAPS IN ASSESSEMENT OF LIVER TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION RESPONSE IN PATIENTS WITH METASTATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

Lapteva M.G.¹, Sergeeva O.N.¹, Shorikov M.A.¹, Frantsev D.Yu.¹, Lyubimova N.V.¹, Tarachkova E.V.², Virshke E.R.¹, Dolgushin B.I.¹

Purpose. To determine the value of diffusion-weighted MR-images (DWI) with apparent diffusion coefficient (ADC) maps for liver transarterial chemoembolization (TACE) efficiency assessment in patients with metastatic neuroendocrine tumors (mNETs).

Material and methods. 31 liver mNET patients that undergone 61 TACE procedures were enrolled in the study. 108 MRI studies performed before and after treatment, including DWI with ADC-maps and T1-WI, before and after contrast enhancement, were analyzed. TACE effect was estimated according to RECIST 1.1. Before and after TACE, we measured: maximum necrotic/fibrotic zone diameter and solid component thickness at the lesion, ADC and its standard deviation (SD) in the tumor solid component.

Results. TACE effect was evaluated according to RECIST 1.1 as progressive disease in 4, stabilization in 54 and partial response in 3 patients. No statistically significant difference in time to progression between the stabilization and partial response groups was found. The diameter of the fibrotic/necrotic areas after TACE demonstrated no changes, thickness of the solid component on its periphery decreased. ADC values and its SD increased after TACE, and it is positive prognostic factors with a connection to time to progression.

Structural changes in the tumor tissue may be characterized by an increasing of ADC, which allows using DWI with ADC-maps for the early detection of tumor changes.

Conclusion. The usage of DWI with ADC-maps leads to an increase in the nonprogression prognostic value of MRI in TACE efficiency assessment in patients with mNETs.

Keywords: MRI; transarterial chemoembolization; liver metastases; evaluation of treatment effect; neuroendocrine tumors.

Corresponding author: Lapteva M.G., e-mail: mglapteva@inbox.ru

For citation: Lapteva M.G., Sergeeva O.N., Shorikov M.A., Frantsev D.Yu., Lyubimova N.V., Tarachkova E.V., Virshke E.R., Dolgushin B.I. Diffusion-weighted imaging with adc-maps in assessement of liver transarterial chemoembolization response in patients with metastatic neuroendocrine tumors. REJR 2018; 8(4):103-110. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-4-103-110.

Received: 20.10.18

Accepted: 24.11.18

Цель исследования. Определить значение диффузионно-взвешенных МР-изображений (ДВИ) с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в оценке эффективности трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей (НЭО).

Материалы и методы.

В исследование был включен 31 пациент (8 мужчин и 23 женщины), страдающий нерезектабельными метастатическими НЭО печени в возрасте от 40 до 74 лет на момент первой ТАХЭ. Морфологическая верификация диагноза проводилась всем больным при анализе материала, полученного из первичной опухоли и/или метастазов печени при хирургических

вмешательствах, щипцовой или сог-биопсии. Степень дифференцировки опухолевой ткани была оценена в соответствии с классификацией ВОЗ 2010 г. на основании индекса Ki-67 и митотического индекса, так как на момент установления диагноза пациентам, участвующим в исследовании, пересмотр классификации ВОЗ от 2017 г. ещё не применялся [1]. Опухоли были определены как G1 в 12 наблюдениях, как G2 в 13 наблюдениях и как G3 в 4 наблюдениях. В двух случаях степень дифференцировки не была установлена. Уточнить локализацию первичного очага удалось у 26 больных (84%): поджелудочная железа (n=12), тонкая кишка (n=9), лёгкое (n=2), толстая кишка (n=1), желудок (n=1), шейка матки (n=1).

В рамках работы была проведена оценка

1 - N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
2 - Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, Russia.

61 сеансов ТАХЭ (от 1 до 5 процедур у больно-го), выполненных в период с 2010 г. по май 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 27 интервенционных вмешательств выполнялись пациенту впервые, а 34 являлись повторными. Методика ТАХЭ включала в себя выполнение селективной или суперселективной катетеризации печеночных артерий с последующим введением химиоэмболизирующих агентов, в качестве которых использовались смеси липиодола с цитостатиками (55 вмешательств), насыщаемые сферы Herashere (5 вмешательств) или DC Bead (1 вмешательство) с адсорбированными на них цитостатическими препаратами.

Проанализированы данные 108 МРТ, выполненных на аппарате Magnetom Espree 1.5 T (Siemens, Германия) за 3-86 дней (медиана 26 дней) до ТАХЭ и через 17-108 дней (медиана 54 дня) после нее. Время между МРТ составило от 24 дней до 182 дней (медиана 84 дня). Данные 63 исследований были оценены ретроспективно. 45 МРТ были выполнены проспективно.

При анализе данных МР-исследований использовались ДВИ на основе эхопланарной импульсной последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани и построением ИКД-карт, а также T1-ВИ на основе градиентного эхо с помощью трехмерной (3D) импульсной последовательности Volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции до и после внутривенного введения МРКС в артериальную (через 5 с после появления МРКС в брюшном отделе аорты) и портоинозную (через 40 с) фазы.

Эффект ТАХЭ был оценен с применением общепринятой шкалы критериев оценки ответа в солидных опухолях (response evaluation criteria in solid tumors RECIST) 1.1 от 2008 г. [2]. С этой целью определялись 2 наиболее крупных целевых очага в печени, затем в аксиальной плоскости проводилось измерение их максимального диаметра. Критерием полного ответа на лечение было исчезновение метастазов. Уменьшение суммы наибольших размеров узлов на 30% по сравнению с исходной классифицировалось как частичный ответ, увеличение на 20% и более и при этом больше, чем на 5 мм или появление новых очагов – как прогрессирование. При отсутствии признаков частичного ответа или прогрессирования отмечалась стабилизация заболевания.

В наиболее крупном таргетном узле мы измеряли максимальный диаметр участка некротических/фиброзных изменений (при их наличии) в аксиальной проекции, за который принималась зона, не накапливающая МРКС в артериальную и портоинозную фазы контрастирования, и наибольшую толщину солидной

части метастаза по его периметру. При корреляционном анализе для оценки динамики размера солидного компонента узла в случае отсутствия зон некротических/фиброзных изменений использовался максимальный диаметр узла в аксиальной проекции, а при наличии – наибольшая толщина солидного компонента по их периметру.

В области интереса (region of interest, ROI), которая соответствовала округлому участку в солидной части целевых очагов в аксиальной проекции на ИКД-картах площадью примерно 0,3 см² (около 5 пикселей), мы измеряли количественные показатели значения ИКД и его неоднородности (CO).

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программы StatSoft STATISTICA 10.

Результаты.

При анализе данных МРТ изменение размеров метастазов после ТАХЭ по RECIST 1.1 было классифицировано как прогрессирование заболевания в 4 наблюдениях (6,8%), как стабилизация в 54 наблюдениях (88,4%) и как частичный ответ в 3 наблюдениях (4,9%). Случаев полного ответа не отмечалось. Статистически достоверных различий времени до прогрессирования между группами стабилизации и частичного ответа не выявлено.

При сравнении сумм максимальных диаметров в аксиальной плоскости двух наиболее крупных целевых очагов (в соответствии с RECIST 1.1) выявлялось их статистически достоверное уменьшение после ТАХЭ (медиана изменений - 6%).

Статистически достоверных изменений размеров зон некротических/фиброзных изменений после ТАХЭ не было выявлено, однако отмечалось уменьшение толщины солидной части метастазов по их периферии (рис. 1).

Выявлено достоверное повышение ИКД в солидной части целевых очагов после ТАХЭ (медиана изменений 17%). Динамика ИКД имеет прямую корреляцию с временем до прогрессирования (в группе больных, у которых зафиксировано прогрессирование) и обратную корреляцию с изменением размеров солидной части метастазов.

Клинический пример.

Пациентке Е., 53 лет, страдающей метастазами НЭО головки поджелудочной железы, продуцирующими адренокортикотропный гормон (АКТГ), проведена ТАХЭ печени с выраженным положительным клиническим и лабораторным ответом (снижение уровня АКТГ и кортизола в крови) (рис. 2 h) [3]. По данным МРТ через 1 месяц после интервенционного вмешательства при этом отмечалось некоторое увеличение диаметра таргетного очага (рис. 2 a vs. рис. 2 d). В то же время имело место выра-

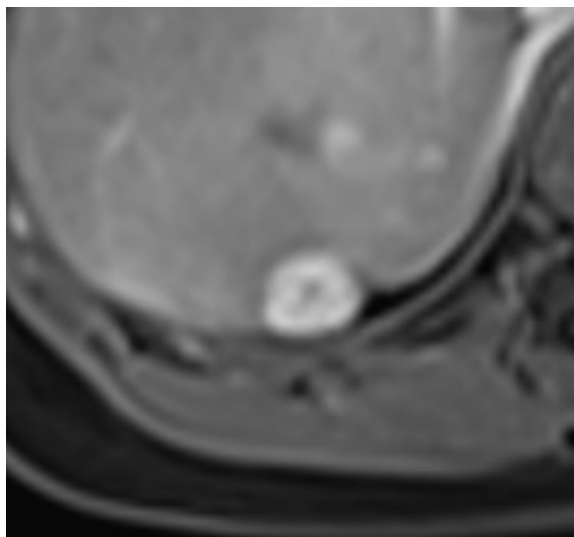


Рис. 1 а (Fig. 1 а)

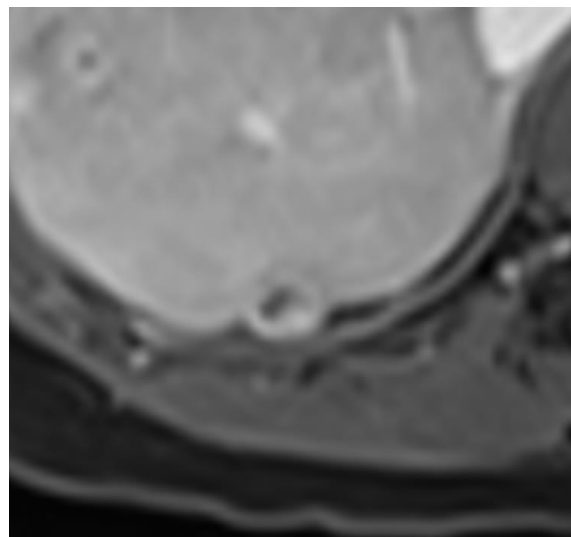


Рис. 1 б (Fig. 1 в)

Рис. 1. МРТ органов брюшной полости.

T1 VIBE FS в порто-венозную фазу контрастного усиления, аксиальная проекция. Изменение толщины солидной части метастазов по периферии зоны некроза: а - до ТАХЭ; б - после ТАХЭ.

Fig. 1. Abdominal MRI.

T1-VIBE FS on portal phase, axial plane. Changes in the solid component thickness on the periphery of the necrotic zone of the metastases: a - before TACE; b - after TACE.

женное уменьшение интенсивности сигнала (ИС) опухолевой ткани на ДВИ при $b=800$ (рис. 2 b vs. рис. 2 e) и повышение ИКД (рис. 2 c vs. рис. 2 f). Через 4 месяца после процедуры клинико-биохимический ответ сохранялся, а на МР-изображениях целевые очаги практически перестали определяться (рис. 2 g). Таким образом, в данном примере изменение ИКД оказалось более ранним показателем эффективности ТАХЭ, чем размеры метастаза.

Стандартное отклонение (СО) ИКД в солидной части очагов также статистически достоверно возрастало после ТАХЭ (медиана изменений 27%). Выявлена обратная корреляция между динамикой этого показателя с изменением размеров солидной части метастазов. Увеличение СО ИКД после ТАХЭ в солидной части таргетных очагов более 50% является положительным прогностическим фактором и связано с более длительным временем до прогрессирования заболевания. Отношение СО ИКД после ТАХЭ к СО ИКД до ТАХЭ в группе пациентов, имеющих прогрессирование в течение года ниже, чем в группе случаев без прогрессирования.

Обсуждение.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – это гетерогенная группа новообразований, развивающихся из клеток диффузной эндокринной системы. Заболеваемость НЭО составляет до 5,25 пациентов на 100 тыс. населения в год и имеет тенденцию к росту. Большая часть больных к моменту установления диагноза имеет

метастазы в печени. Ввиду преобладания многоочагового характера метастатического поражения, резекция печени может быть предложена менее чем 10% больных, большинство пациентов получают лекарственное лечение (биотерапия, химиотерапия, таргетная терапия) или подвергаются методам локорегионарного воздействия, к которым относятся внутрисосудистые вмешательства (эмболизация, химиоэмболизация, радиоэмболизация печёночных артерий, питающих опухоль) и методы локальной деструкции. ТАХЭ – это эффективный рентгенохирургический метод лечения неоперабельных больных с печёночными метастазами НЭО, основанный на снижении притока артериальной крови из бассейна печёночной артерии к метастазу за счёт внутрисосудистого введения эмболизирующих материалов, а также местном воздействии цитостатиков [4]. Своевременная и грамотная оценка ответа на ТАХЭ может изменить тактику лечения пациента и потенциально улучшить прогноз течения заболевания.

Метастазы НЭО по своей визуализационной семиотике и клиническому течению существенно отличаются от других более часто встречающихся первичных и вторичных опухолей печени. Однако, по причине их редкости до сих пор не разработано чётких критериев оценки эффективности ТАХЭ и периодичности наблюдения пациентов после вмешательства. В большинстве случаев используется неадаптивный перенос рекомендаций ведения больных,

разработанных для других нозологий, чаще всего гепатоцеллюлярного рака.

Рутинные методы оценки эффективности ТАХЭ методами лучевой диагностики такие, как RECIST 1.1, базируются на анатомической информации о размерах метастатических узлов до и после лечения. В нашем исследовании, в 88,4% эффект ТАХЭ в соответствии с RECIST 1.1 был расценен как стабилизация, что аналогично данным литературы [5]. Однако дальнейшее динамическое наблюдение показало, что прогноз продолжительности жизни без прогрессирования у пациентов этой группы существенно варьирует в широких пределах. Кроме того, между группами стабилизации и частичного ответа не отмечалось статистически достоверных различий времени до прогрессирования.

Для учёта изменений размеров жизнеспособной опухолевой ткани после лечения в ряде случаев могут быть использованы модифицированные RECIST (mRECIST), исходно предложенные для гепатоцеллюлярной карциномы. Данные критерии основаны на оценке наибольшего диаметра в аксиальной плоскости солидной части опухолевого узла, накапливающей МР-контрастное средство в артериальную фазу, что позволяет дифференцировать жизнеспособную опухолевую ткань от нежизнеспособной [6]. Однако большинство метастазов НЭО изначально имеют зону некротических/фиброзных изменений в центре очага, поэтому определение наибольшего диаметра солидного компонента не так информативно, как измерение его толщины вокруг аваскулярной зоны (рис. 3). Кроме того, по нашим наблюдениям, наилучшая дифференцировка жизнеспособной от нежизнеспособной ткани для метастазов НЭО визуализируется в порто-венозную фазу контрастирования.

Некоторые авторы отмечают, что оценка эффекта ТАХЭ у пациентов с печёночными метастазами НЭО в соответствии с RECIST 1.1 и mRECIST не коррелирует с выживаемостью [5]. В данной работе была предпринята попытка обнаружить альтернативные критерии раннего ответа, связанные с временем до прогрессирования.

Описанные выше методы не принимают во внимание диффузные изменения, происходящие в солидной части метастазов, которые отражают динамику суммарной опухолевой нагрузки на организм, существенно влияющей на состояние пациента. Кроме того, уменьшение диаметра метастазов является поздним критерием оценки эффективности лечения из-за относительного медленного удаления макромолекулярных остатков опухолевой клетки из межклеточного пространства после её гибели

[7].

Значение ИКД зависит от многих факторов, включая вязкость жидкости, объём внеклеточного пространства, целостность и проницаемость клеточных мембран. Более низкие значения ИКД ассоциированы с высокой клеточностью ткани и небольшим объёмом межклеточного пространства, что было продемонстрировано в исследованиях гепатоцеллюлярной карциномы [8]. Развитие некроза опухолевой ткани приводит к повреждению и разрушению клеточных мембран и характеризуется повышением ИКД. Возможность дифференцировать жизнеспособную и некротизированную ткань демонстрирует потенциал использования ДВИ для раннего выявления и оценки изменений опухоли, возникающих в ответ на лечение, что было показано в исследованиях, посвящённых оценке эффективности химиолучевой терапии у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями [9]. По данным литературы, с помощью ДВИ возможна оценка ответа на лечение за несколько месяцев до видимых изменений объёма опухолевой ткани [9]. Потенциал использования ИКД для оценки ответа на ТАХЭ был продемонстрирован в отношении гепатоцеллюлярной карциномы [10]. Данные о повышении ИКД в метастазах НЭО после ТАХЭ уже были опубликованы [11]. Результаты нашего исследования показали возрастание как значения ИКД, так и его неоднородности (количественно выразившимся в повышении СО) в солидной части узлов после ТАХЭ и положительную связь данных параметров с временем до прогрессирования заболевания.

В настоящий момент для наблюдения за пациентами после ТАХЭ чаще всего применяются произвольно принятые в конкретной клинике промежутки времени, которые могут являться слишком длительными в случае быстро растущих очагов, и наоборот, недостаточно длительными для больных с медленно увеличивающимися опухолями. Таким образом, используя в дальнейшем данные не только изменений размеров узла, но и его структуры, мы сможем более точно спрогнозировать время до прогрессирования заболевания и персонализировано подойти к определению интервалов наблюдения за пациентами.

Ограничения исследования.

Ограничением нашего исследования является оценка отдалённых результатов с помощью суррогатного параметра – безрецидивной выживаемости, поскольку сравнительно большая продолжительность жизни больных метастатическими НЭО G1 и G2 в печени не позволили нам использовать «золотой стандарт» – общую выживаемость. Продолжительность жизни до прогрессирования значимо коррелирует с общей выживаемостью при других онкологиче-

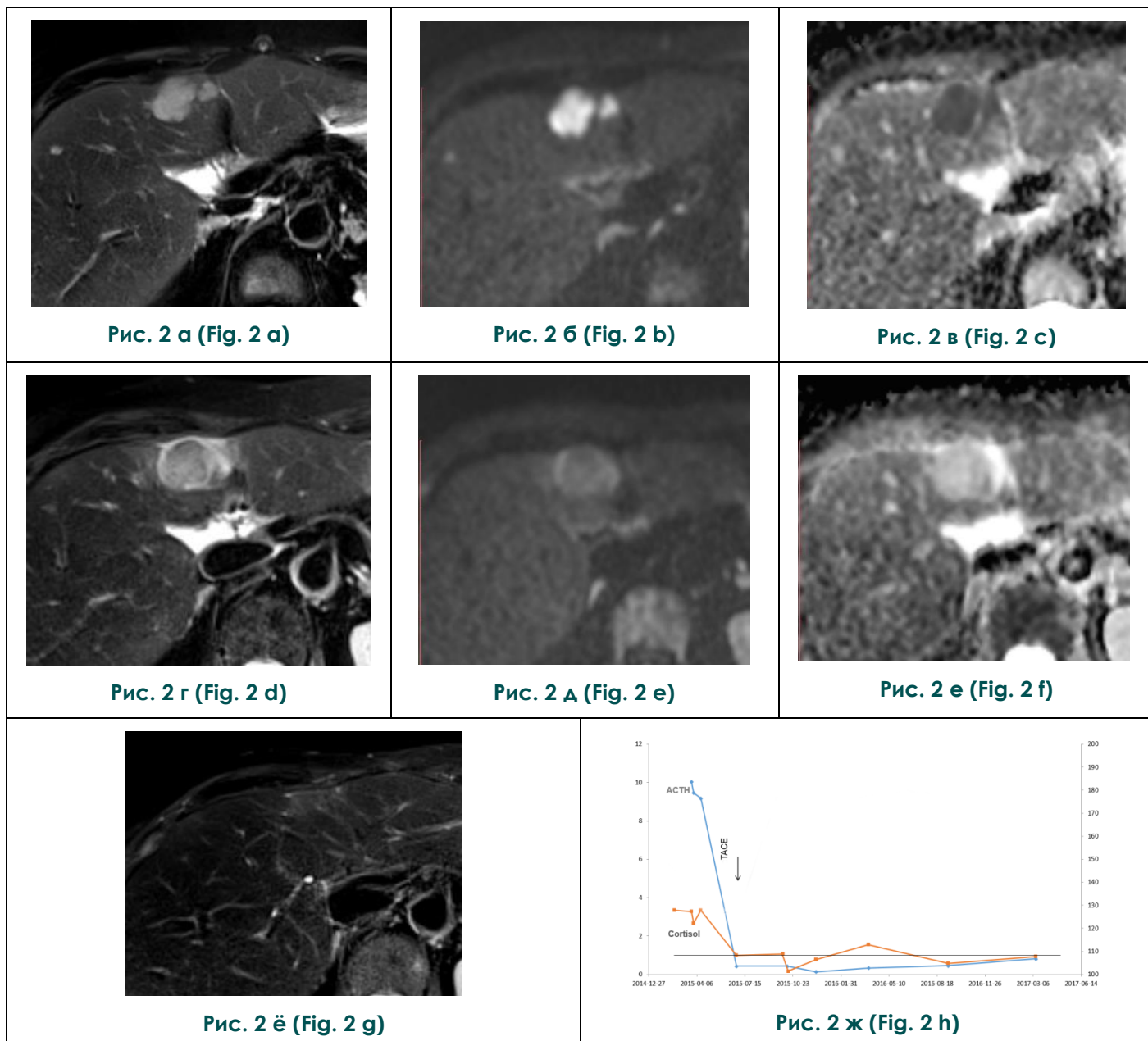


Рис. 2. МРТ и лабораторная оценка эффекта ТАХЭ у пациентки с метастазами НЭО головки поджелудочной железы в печени, продуцирующими АКТГ.

МРТ органов брюшной полости в аксиальной проекции до ТАХЭ:

а – T2 BLADE FS, б – ДВИ (b=800), в – ИКД-карта;

МРТ органов брюшной полости в аксиальной проекции через 1 месяц после ТАХЭ: г - T2 BLADE FS, д – ДВИ (b=800), е – ИКД-карта;

ё – МРТ органов брюшной полости, T2 BLADE FS в аксиальной проекции через 4 месяца после ТАХЭ;

ж – График изменения уровня АКТГ и кортизола в крови [3].

Fig. 2. MRI and laboratory assessment of the TACE response in patient with adrenocorticotrophic hormone-producing liver metastases of the pancreatic head NET.

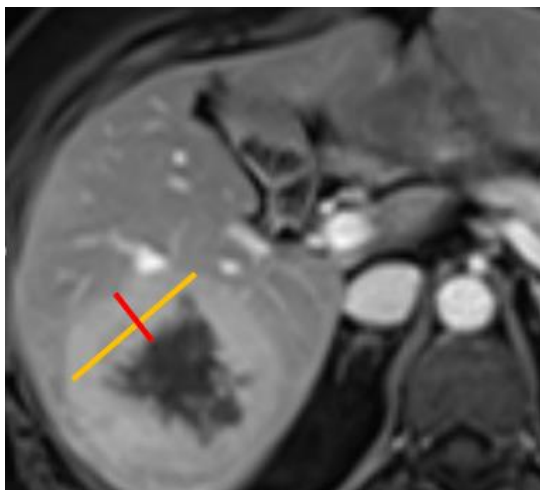
Abdominal MRI, axial plane, before TACE:

a - T2 BLADE FS, b - DWI (b = 800), c – ADC-map; abdominal MRI, axial plane, 1 month after TACE:

d - T2 BLADE FS, e - DWI (b = 800), f – ADC-map;

g - abdominal MRI, axial plane, T2 BLADE FS, 4 months after TACE;

h – graph of the changes of the level of the adrenocorticotrophic hormone and cortisol in the blood[3].



Рим. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. МРТ органов брюшной полости, T1 VIBE FS в порто-венозную фазу контрастного усиления, аксиальная проекция.

Измерение наибольшего диаметра жизнеспособной опухолевой ткани в соответствии с mRECIST (жёлтая линия) и её толщины по периферии зоны некроза (красная линия) у больного печёночными метастазами НЭО.

Fig. 3. Abdominal MRI, axial plane, T1-VIBE FS on portal phase.

Measurement of the largest diameter of the viable tumor component according to mRECIST (yellow line) and its thickness on the periphery of the necrotic area (red line) in a patient with the liver mNET.

ских нозологиях, по крайней мере, при первых линиях терапии [12]. Хотя в доступной литературе нам не удалось найти работ, устанавливающих корреляционную связь между общей и безрецидивной выживаемостью у пациентов, страдающих НЭО, время жизни до прогрессирования широко применяется в посвященных этой патологии исследованиях, поэтому мы также сочли возможным использовать этот параметр.

Заключение.

Дополнительное использование ДВИ с построением ИКД-карт позволяют повысить про-

гностическую ценность МРТ в оценке эффективности ТАХЭ печени у пациентов, страдающих метастазами НЭО, и персонализировано подойти к определению интервалов динамического МР-контроля после интервенционного вмешательства.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Ueda Y., Toyama H., Fukumoto T., Ku Y. Prognosis of Patients with Neuroendocrine Neoplasms of the Pancreas According to the World Health Organization 2017 Classification. *J pancreas*. 2017; 216-220.
2. Therasse P., Eisenhauer E.A., Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer*. 2006; 42 (8): 1031-1039. DOI:10.1016/j.ejca.2006.01.026
3. Shorikov M.A., Sergeeva O.N., Virshke E.R., Panov V.O. Dolgushin B.I. Spleen volume evolution in course of ACTH-ectopic syndrome due to pancreatic neuroendocrine tumor liver metastases. A case report and literature review. *REJR*. 2016; 6 (3): 108-116. DOI:10.21569/2222-7415-2016-6-3-108-116
4. Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли: общие принципы диагностики и лечения. Москва, Кодекс, 2015. 455 с.
5. Halappa V.G., Corona-Villalobos C.P., Bonekamp S., Li Z., Reyes D.K., Cosgrove D. et al. Neuroendocrine Liver Metastasis Treated by Using Intraarterial Therapy: Volumetric Functional Imaging Biomarkers of Early Tumor Response and Survival. *Radiology*. 2013; 266 (2). DOI:10.1148/radiol.12120495/-/DC1
6. Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(01):052-060. DOI:10.1055/s-0030-1247132
7. Cuneo K.C., Chenevert T.L., Ben-Josef E., Feng M.U., Greenson J.K., Hussain H.K. et al. A pilot study of diffusion-weighted MRI in patients undergoing neoadjuvant chemoradiation for pancreatic cancer. *Transl Oncol*. 2014; 7 (5): 644-649.

DOI:10.1016/j.tranon.2014.07.005

8. Yu J.I., Park H.C., Lim D.H., Choi Y., Jung S.H., Paik S.W. et al. The role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the treatment response evaluation of Hepatocellular carcinoma patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 89 (4): 814-821. DOI:10.1016/j.ijrobp.2014.03.020
9. Hamstra D.A., Chenevert T.L., Moffat B.A., Johnson T.D., Meyer C.R., Quint D.J. et al. Evaluation Of The Functional Diffusion Map As An Early Biomarker Of Time-To-Progression And Overall Survival In High-Grade Glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005.
10. Kamel I.R., Bluemke D.A., Eng J., Abusedera M., Torbenson M., Eng J. et al. The role of functional MR imaging in the assessment of tumor response after chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2006; 17 (3): 505-512. DOI:10.1097/01.RVI.0000200052.02183.92
11. Liapi E., Georgiades C.S., Bluemke D.A., Liapi E., Jf G., Ja V. Functional MRI Evaluation of Tumor Response in Patients with Neuroendocrine Hepatic Metastasis Treated with Transcatheter Arterial. *AJR*. 2008: 67-73. DOI:10.2214/AJR.07.2550
12. Chirila C., Odom D., Devercelli G., Molnár I., Sherrill B. Meta-analysis of the association between progression-free survival and overall survival in metastatic colorectal cancer. *Int J Color Dis*. 2012: 623-634. DOI:10.1007/s00384-011-1349-7

References:

1. Ueda Y., Toyama H., Fukumoto T., Ku Y. Prognosis of Patients with Neuroendocrine Neoplasms of the Pancreas According to the World Health Organization 2017 Classification. *J pancreas*. 2017; 216-220.
2. Therasse P., Eisenhauer E.A., Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer*. 2006; 42 (8): 1031-1039. DOI:10.1016/j.ejca.2006.01.026
3. Shorikov M.A., Sergeeva O.N., Virshke E.R., Panov V.O. Dolgushin B.I. Spleen volume evolution in course of ACTH-ectopic syndrome due to pancreatic neuroendocrine tumor liver metastases. A case report and literature review. *REJR*. 2016; 6 (3): 108-116. DOI:10.21569/2222-7415-2016-6-3-108-116
4. Gorbunova V.A. Neuroendocrine tumors: general principles of diagnosis and treatment. Moscow, Codex, 2015. 455 p. (in Russian).
5. Halappa V.G., Corona-Villalobos C.P., Bonekamp S., Li Z., Reyes D.K., Cosgrove D. et al. Neuroendocrine Liver Metastasis Treated by Using Intraarterial Therapy: Volumetric Functional Imaging Biomarkers of Early Tumor Response and Survival. *Radiology*. 2013; 266 (2). DOI:10.1148/radiol.12120495/-/DC1
6. Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(01):052-060. DOI:10.1055/s-0030-1247132
7. Cuneo K.C., Chenevert T.L., Ben-Josef E., Feng M.U., Greenson J.K., Hussain H.K. et al. A pilot study of diffusion-weighted MRI in patients undergoing neoadjuvant chemoradiation for pancreatic cancer. *Transl Oncol*. 2014; 7 (5): 644-649. DOI:10.1016/j.tranon.2014.07.005
8. Yu J.I., Park H.C., Lim D.H., Choi Y., Jung S.H., Paik S.W. et al. The role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the treatment response evaluation of Hepatocellular carcinoma patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 89 (4): 814-821. DOI:10.1016/j.ijrobp.2014.03.020
9. Hamstra D.A., Chenevert T.L., Moffat B.A., Johnson T.D., Meyer C.R., Quint D.J. et al. Evaluation Of The Functional Diffusion Map As An Early Biomarker Of Time-To-Progression And Overall Survival In High-Grade Glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005.
10. Kamel I.R., Bluemke D.A., Eng J., Abusedera M., Torbenson M., Eng J. et al. The role of functional MR imaging in the assessment of tumor response after chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2006; 17 (3): 505-512. DOI:10.1097/01.RVI.0000200052.02183.92
11. Liapi E., Georgiades C.S., Bluemke D.A., Liapi E., Jf G., Ja V. Functional MRI Evaluation of Tumor Response in Patients with Neuroendocrine Hepatic Metastasis Treated with Transcatheter Arterial. *AJR*. 2008: 67-73. DOI:10.2214/AJR.07.2550
12. Chirila C., Odom D., Devercelli G., Molnár I., Sherrill B. Meta-analysis of the association between progression-free survival and overall survival in metastatic colorectal cancer. *Int J Color Dis*. 2012: 623-634. DOI:10.1007/s00384-011-1349-7.