

## КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТОВ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Силантьева Н.К.<sup>1</sup>, Холева А.А.<sup>1</sup>, Агабабян Т.А.<sup>1</sup>, Березовская Т.П.<sup>1</sup>,  
Иванов С.А.<sup>1</sup>, Каприн А.Д.<sup>1</sup>, Комин Ю.А.<sup>2</sup>

**П** данные литературы о возможностях и перспективах использования компьютерной томографии для оценки эффективности неoadъювантной терапии у больных раком желудка.

Развитие методов лечения и появление новых методов визуализации привели к тому, что в настоящее время существуют различные критерии для оценки ответа опухоли. Приведены сведения об оценке и прогнозировании эффектов неoadъювантной терапии у больных раком желудка на основании данных КТ-волюметрии, спектральной КТ, КТ-перфузии, радиомического анализа.

Показано, что современные методы диагностической визуализации являются мощным инструментом изучения реакции злокачественной опухоли в ответ на проводимое лечение. Потенциал этих методов велик, но их возможности требуют всестороннего углубленного изучения и дальнейших разработок алгоритмов получения мультимодального изображения.

**Ключевые слова:** компьютерная томография, рак желудка, оценка эффектов лечения, визуализационная диагностика.

Контактный автор: Агабабян Т.А., e-mail: tatevik.05@mail.ru

*Для цитирования:* Силантьева Н.К., Холева А.А., Агабабян Т.А., Березовская Т.П., Иванов С.А., Каприн А.Д., Комин Ю.А. Компьютерная томография в оценке эффектов предоперационной терапии у больных раком желудка. REJR 2019; 9(4):148-161. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-4-148-161.

Статья получена: 07.09.19

Статья принята: 14.10.19

## COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF NEOADJUVANTCHEMOTHERAPY FOR GASTRIC ADENOCARCINOMA

Silanteva N.K.<sup>1</sup>, Kholeva A.A.<sup>1</sup>, Agababian T.A.<sup>1</sup>, Berezovskaia T.P.<sup>1</sup>, Ivanov S.A.<sup>1</sup>,  
Kaprin A.D.<sup>1</sup>, Komin YU.A.<sup>2</sup>

**T** he literature data about the possibilities and prospects of using computed tomography to assess the therapeutic effectiveness of neoadjuvant therapy for patients with gastric cancer were analyzed.

Development of treatment methods and emergence of new imaging methods have led to the fact that currently there are various criteria for evaluating the response of the tumor. The data about the assessment and prediction of the effects of neoadjuvant therapy in patients with gastric cancer on the basis of CT-volumetry, spectral CT, CT-perfusion, and radiomic analysis are presented.

It was shown that modern methods of diagnostic imaging are powerful tool for studying the response of a malignant tumor to treatment. The potential of these methods is great, but their capabilities require a thorough in-depth study and further development of image acquisition.

**Keywords:** computed tomography, gastric cancer, response assesment, diagnostic imaging.

<sup>1</sup> – МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

г. Обнинск, Россия.

<sup>2</sup> – Военно-медицинское учреждение

г. Москва, Россия.

<sup>1</sup> – A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (A. Tsyb MRRC).

Obninsk, Russia.

<sup>2</sup> – Military medical facility.

Moscow, Russia.

Corresponding author: Agababian T.A., e-mail: tatevik.05@mail.ru

*For citation: Silanteva N.K., Kholeva A.A., Agababian T.A., Berezovskaia T.P., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Komin YU.A. Computed tomography in the assessment of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for gastric adenocarcinoma. REJR 2019; 9(4):148-161. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-4-148-161.*

Received: 07.09.19

Accepted: 14.10.19

В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении ряда онкологических заболеваний в результате совершенствования методов химио- и лучевой терапии, хирургического и комбинированного лечения [1, 2]. Однако в 2018 году в мире было зарегистрировано 1 033 701 новых случаев рака желудка (РЖ) [3]. В структуре смертности, обусловленной онкологическими заболеваниями, рак желудка занимает второе место [3]. В России в структуре онкозаболеваемости населения на долю этой патологии приходится 3,9%. В 2017 году летальность в течение года с момента постановки диагноза РЖ составила почти 50%, что позволяет называть это заболевание фатальным [4]. Пятилетняя выживаемость данной категории больных в развитых странах составляет около 25% [3, 5].

Одним из перспективных направлений лечения рака желудка является неoadъювантная химиолучевая терапия (ХЛТ), цель которой – достижение регрессии первичной опухоли и регионарных метастазов, что обеспечивает благоприятные условия для выполнения радикальной операции и способствует улучшению отдаленных результатов лечения [6, 7].

Особенности комбинированного лечения опухолей, в частности риск развития осложнений, необходимость решения вопроса о выполнении радикального вмешательства, а также, как правило, высокая стоимость терапии, диктуют необходимость оценки изменений в ходе лечения, как первичной опухоли, так и регионарных метастазов и выбора критериев такой оценки.

В онкологической практике оценка ответной реакции опухоли на проводимые терапевтические мероприятия является не менее важным аспектом, чем точно проведенное стадирование злокачественного процесса на этапе подготовки больного к лечению [8]. Актуальность этого вопроса не снижается в связи с тем, что, несмотря на успехи в лечении онкологических заболеваний, частота их встречаемости и уровень смертности остаются высокими, а при некоторых нозологиях продолжают расти. Но онкологическая наука и практика не стоят на месте. В настоящее время в лечении ряда заболе-

ваний достигнуты впечатляющие успехи, методы лечения продолжают постоянно совершенствоваться, в клиническую практику внедрены новые, порой уникальные методы комбинированного, лучевого, химио- и химиолучевого лечения. Отмечается значительное изменение лекарственной терапии в онкологии. Помимо цитостатиков, направленных на уничтожение злокачественных клеток, уже прошедших цикл деления, появились таргетные агенты, которые не позволяют клетке вступать в этот цикл, что в ряде случаев оказывается гораздо более эффективным [9]. Все эти аспекты: рост заболеваемости, остающийся высокий уровень смертности, появление новых видов лечения и изучение их результативности – требуют точного диагностического сопровождения на всех этапах лечения. В связи с этим особое значение приобретают методы визуализационной диагностики.

Как правило, в специализированное лечебное учреждение больной поступает с установленным диагнозом РЖ и сведениями о локализации, размерах, морфологических характеристиках опухоли. Компьютерная томография (КТ) не является методом первичной диагностики, хотя в ряде исследований показаны возможности этого метода и при первичной диагностике рака желудка [10, 11]. Но главная задача КТ на этапе уточняющей диагностики – это стадирование злокачественного процесса. Именно точная визуализационная оценка стадии злокачественного процесса при подготовке больного к лечению дает возможность дальнейшей оценки реакции опухоли на проводимые терапевтические мероприятия [12 - 14]. Именно КТ на сегодня рассматривается в качестве ведущего метода, позволяющего осуществить такого рода мониторинг состояния опухоли в процессе лечения, так как в арсенале диагностических методов предоперационного обследования больных с РЖ именно компьютерная томография рассматривается большинством исследователей в качестве «золотого» стандарта [15, 16].

Несмотря на наличие относительно небольшого количества сообщений, посвященных особенностям динамики характеристик КТ-семиотики опухолей различной локализации в

ходе проведения неoadьювантной терапии, в доступной литературе имеются лишь отдельные сведения о результатах использования метода КТ для оценки влияния химио- и лучевой терапии на опухоль при раке желудка, а также о возможности применения этого метода в динамике с целью изучения эффективности предоперационной терапии [14, 17].

Цель настоящего обзора: анализ данных литературы о возможностях и перспективах использования компьютерной томографии для оценки эффективности предоперационного лечения рака желудка.

В литературе определены основные задачи компьютерной томографии при обследовании больных РЖ [18, 19]. Главная задача – это, конечно, стадирование процесса, т.е. определение местной и отдаленной распространенности процесса. Этому аспекту и посвящено большинство работ. Следует отметить, что изучение вопросов КТ-стадирования рака желудка началось еще в начале 80-х годов прошлого столетия [20, 21] и активно продолжается в настоящее время [17, 22 - 25]. Это вызвано тем, что метод компьютерной томографии развивается, появляются новые КТ-методики, программы обработки изображения [26, 27].

С самого начала применения КТ как метода стадирования отмечалось, что точное описание КТ-симптомов опухолевого поражения и точное определение стадии процесса служит основой дальнейшего наблюдения за опухолью в процессе лечения [8].

Вопрос выбора критериев оценки эффектов химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей имеет достаточно давнюю историю. В 1981 году А.В. Miller и соавт. [6] выделили четыре категории реакции опухоли на проводимое лечение, ставшие основополагающими Критериями Всемирной Организации Здравоохранения (WHO-критерии). Но развитие онкологии, внедрение в практику высокотехнологичных методов диагностической визуализации, в первую очередь мультиспиральной компьютерной томографии, а также неудовлетворенность методологией WHO-критериев привели к разработке новых критериев – RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), главными принципами которых явились измерение максимального диаметра в одной плоскости, регламентированное количество очагов (в сумме 10), введение понятий измеряемого и неизменяемого поражений. Критерии RECIST позволили унифицировать подход к оценке эффектов. Тем не менее, при использовании этих критериев также возникали вопросы методологического характера, что привело к появлению в 2009 году новой версии RECIST-критериев (версия 1.1).

Разработка и внедрение в клиническую

практику критериев RECIST 1.0 в 2001 году и их модификации RECIST 1.1 в 2009 году, казалось, унифицировало диагностический подход. Но параллельно проходившее и проходящее в настоящее время развитие новых методов лечения, в том числе широкое внедрение в практику малоинвазивных хирургических вмешательств, появление таргетных препаратов, показало неудовлетворенность этими критериями, а в ряде случаев и их несостоятельность [28]. Поэтому наряду с развитием критериев, основанных на линейных размерах опухоли, внимание исследователей привлекали изменения в структуре опухолей и измерение их денситометрической плотности под влиянием тех или иных лечебных воздействий. Некоторые опухоли, мало изменяясь в объеме, претерпевают морфологические изменения: в ходе лечения в некоторых из них развивается некроз, узловые метастазы ряда злокачественных процессов могут становиться кистозными и увеличиваться в размерах, ряд химиопрепаратов вызывает развитие кистозной трансформации опухолевой ткани с увеличением размеров зон поражения, но все это является благоприятной реакцией на лечение [8]. Вот почему при КТ-диагностике важно не только оценивать размеры, но и изучать структуру опухоли.

Изменение структуры опухоли очень подробно было описано японскими авторами при проведении термолучевой терапии еще в 1992 году, и на основании этих данных Японским обществом гипертермической онкологии (JSHO) были предложены критерии оценки эффектов лечения по размеру гиподенсивных зон на КТ в процентах специально для термолучевой терапии [29]. Это направление получило свое дальнейшее развитие после разработки критериев CHOI, которые были предложены для оценки эффектов лечения гастроинтестинальных опухолей. Помимо линейных измерений они включают изменение показателей денситометрической плотности [30].

Развитие новейших методов лечения и появление новых методов визуализации привели к тому, что в настоящее время существуют различные критерии для оценки эффектов. Это анатомические критерии (ВОЗ, RECIST 1.0 и RECIST 1.1), функциональные (CHOI, EASL, модифицированные RECIST, критерии RECICL, иммуно-связанные критерии), основанные на позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) молекулярные критерии (PERSIST) и группа находящихся в стадии развития визуализационных биомаркеров (волюметрия, перфузия, диффузионно-взвешенные изображения, магнитно-резонансная эластография и спектроскопия и др.). Но на сегодняшний день общеприняты, наиболее распространены и востребованы методы, основанные на КТ-оценке [30 - 33].

Почему среди огромного арсенала современных методов визуализационной диагностики КТ остается лидирующей при оценке эффектов лечения?

КТ на сегодняшний день – это наиболее доступный, распространенный, эффективный метод. Создание MPR-реконструкций и 3D-изображений способствует увеличению точности применения КТ в стадировании рака желудка. В то же время исследователи сообщают и о ряде методических сложностей. К ним, в частности, относят необходимость получения идентичных изображений опухоли до и после лечения, сложность выделения границ как полых органов (желудка, пищевода, двенадцатиперстной кишки), так и опухолей неправильной формы, расположенных в таком органе. Подобное исследование выполняется достаточно долго в связи с необходимостью расчета размеров опухоли, а также оценки показателей денситометрической плотности. Несмотря на это, в связи с недостатком методов объективной оценки «поведения» опухоли под влиянием неоадьювантной терапии в качестве наиболее приемлемого для решения подобных задач на сегодня и рассматривается КТ [34].

Оценке эффектов предоперационной химиолучевой терапии рака желудка посвящено, к сожалению, не очень много работ, хотя интерес к этой проблеме прослеживается давно.

В 1985 г. Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRSGC) на основании критериев ВОЗ предложили количественные критерии оценки ответа рака желудка на терапию. Эти критерии были пересмотрены и уточнены в 1993 и 1997 годах и неоднократно переведены на английский язык [35, 36]. Согласно этим критериям, авторы проводили оценку ответа первичной опухоли желудка на терапию по шести рубрикам. Авторы оценивали состояние пациента в начале терапии, описывали терапию, клиническую терапевтическую эффективность, выживаемость, реакции на лекарственные препараты и «другие особенности». Согласно предложенным авторами критериям, все первичные поражения были разделены на измеряемые (a-lesions), оцениваемые, но неизмеряемые (b-lesions) и диффузные инфильтративные (c-lesions). При оценке клинической эффективности терапии авторы применили методологию подсчета в зависимости от того, какими были поражения (a-lesions, b-lesions, c-lesions). В группе a-lesions поражения желудка были разделены на 2 категории: поражения с двумя определяемыми размерами и поражения с одним определяемым размером. В первом случае необходимо было измерить 2 наибольших размера, расположенных под прямым углом, во втором случае – наибольший определяемый размер.

На основании полученных данных производили расчет коэффициента ответа по следующим формулам:

для поражений с двумя измеряемыми размерами:

для поражений с одним измеряемым размером:

$$\text{Response rate} = \frac{(\text{product calculated before therapy}) - (\text{product calculated after therapy})}{(\text{product calculated before therapy})} \times 100\%$$

В группе b-lesions поражения оценивали в зависимости от экзофитного или эндофитного

$$\text{Response rate} = \frac{(\text{longest diameter before therapy}) - (\text{longest diameter after therapy})}{(\text{longest diameter before therapy})} \times 100\%$$

характера роста. Оценку ответа на терапию в группе диффузных инфильтративных поражений (c-lesions) проводили посредством оценки изменения площади просвета желудка.

В целом, все ответы дифференцировали как полный ответ (CR, Complete response), частичный ответ (PR, Partial response), отсутствие изменений (NC, No change), прогрессирование (PD, Progressive disease), малый ответ (MR, Minor response), но методология подсчета ответа опухоли зависела от того, какое было поражение (a, b, c).

Так, в группе a-lesions:

CR: полное исчезновение всех очагов.

PR: для поражений с двумя определяемыми размерами – уменьшение в размерах как минимум на 50%, и для поражений с одним оцениваемым размером – на 30%.

NC: недостаточное изменение в размерах.

PD: увеличение в размерах (как минимум 25% для a-lesions) или появление новых очагов.

MR: полный ответ менее 4-х недель, для a-lesions – уменьшение опухоли в размере менее чем на 50%, но более чем на 25%.

В группе b-lesions:

CR: полное исчезновение всех очагов.

PR: визуальное уплощение на рентгеновских, эндоскопических изображениях, что соответствует приблизительно 50% уменьшению опухоли в размерах.

NC: недостаточное изменение в размерах.

PD: увеличение в размерах или появление новых очагов.

MR: полный ответ менее 4-х недель.

В группе c-lesions:

CR: полное исчезновение всех очагов.

PR: увеличение просвета желудка на 50%.

NC: недостаточное изменение в размерах.

PD: увеличение в размерах или появление новых очагов.

MR: полный ответ менее 4-х недель.

Авторы использовали клинический, рентгенологический и компьютерно-томографический методы и эндоскопию. Но КТ использовалась ими как метод оценки отдаленных метастазов, в частности в печень [37]. В целом, это был очень интересный подход, но с точки зрения практики, на наш взгляд, он слишком трудоемкий и носит субъективный оценочный характер, учитывая подвижность желудка и неправильную форму опухоли.

В работе Т. Takahashi и соавт. (2003) описан клинический случай полного гистологического ответа на химиолучевую терапию у пациента с распространенным раком желудка (T4N2M0). До и после неoadьювантного лечения пациенту в рамках обследования была выполнена КТ органов брюшной полости. До проведения ХЛТ на КТ брюшной полости определялось утолщение стенки кардиального отдела желудка (с распространением поражения на пищевод и диафрагму) и лимфаденопатия. На КТ-снимках, выполненных после завершения лечения, отмечалось уменьшение толщины стенки желудка в области поражения, отсутствие распространения опухоли на диафрагму. Ранее выявленные лимфатические узлы не определялись [14].

В исследовании S.M. Lee и соавт. (2009) выполнен анализ данных КТ, в том числе волюметрии, и совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) 33 пациентов с распространенным раком желудка до и после проведения химиотерапии. По данным КТ оценивали толщину опухоли, размер самого большого регионарного лимфатического узла по короткой оси, объемы опухоли и лимфоузла до и после химиотерапии. По данным ПЭТ/КТ оценивали стандартизованный уровень захвата (SUV) опухоли и лимфатических узлов до и после химиотерапии. На основании результатов постоперационного гистологического исследования пациенты были разделены в 2 группы: группа пациентов, ответивших на терапию, и группа резистентных пациентов. При анализе КТ-данных три КТ-параметра имели корреляцию с данными гистологического исследования. Самый высокий коэффициент корреляции ( $q = 0.484$ ,  $P = 0.004$ ) был отмечен при анализе уменьшения объема первичной опухоли. Меньшими были значения для уменьшения объема лимфоузла ( $q = 0.397$ ,  $P = 0.022$ ) и размера лимфоузла по короткой оси ( $q = 0.359$ ,  $P = 0.04$ ). По данным авторов, измерения SUV при ПЭТ/КТ в меньшей степени коррелируют с гистологическими данными, чем данные КТ-волюметрии. Авторами был сделан вывод о том, что КТ-волюметрия является наиболее точным методом оценки ответа опухоли на терапию. Если процентное уменьшение

объема опухоли у пациента через 8 недель после химиотерапии превышает 35,6%, то с чувствительностью 100% такой пациент имеет гистологический ответ на проведенное лечение [38].

Мы располагаем опытом оценки эффектов неoadьювантной химиолучевой терапии у больных раком желудка. В наших исследованиях было показано, что применение КТ у больных РЖ до и после предоперационной химиолучевой терапии значительно расширяет возможности клинической оценки эффектов лечения. При оценке ответной реакции опухоли на терапию следует анализировать такие аспекты, как размеры новообразования, симптомы регрессии опухоли и изменения ее структуры. Количественные показатели включали в себя максимальную толщину стенки желудка в зоне опухолевого поражения, площадь опухоли и у ряда больных площадь просвета желудка в зоне максимального поражения. Мы, как и другие авторы, считаем, что КТ-семиотика опухолевой регрессии позволяет оценить динамику процессов, происходящих в ткани опухоли; это: уменьшение или исчезновение внутрипросветного компонента рака желудка, уменьшение или исчезновение внеорганных компонентов опухоли, появление четкости наружного контура в зоне поражения, появление на месте бесструктурной опухолевой массы признаков многослойности, снижение показателей денситометрической плотности опухоли, уменьшение или исчезновение измененных/увеличенных регионарных лимфатических узлов. Комплекс результатов инструментальных методов обследования вместе с данными КТ позволяет выполнять объективную количественную оценку степени регрессии опухоли у больных РЖ [39]. При этом мы считаем, что эффективность химиолучевой терапии можно оценить с помощью таких характеристик, как появление в сосудистые фазы исследования слоистости зоны опухолевого поражения или периферических участков, равномерность накопления контрастного вещества, изменение параметров денситометрической плотности [34].

Однако имеются и противоположные мнения. Так, в исследовании Т. Yoshikawa и соавт. (2014) проанализированы данные 75 больных раком желудка, включенных в исследование COMPASS. Выполнена оценка ответа опухоли на терапию по категориям T и N в соответствии с критериями RECIST по данным КТ. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от того, был ли ответ на проводимую терапию. При диагностике категории T были использованы КТ-симптомокомплексы, которые соответствовали стадиям T1, T2, T3 и T4. Критерием метастатического поражения лимфатических узлов был размер лимфатических узлов более 8 мм по короткой оси. После неoadью-

ювантной терапии авторы не отметили корреляции между стадией T, установленной по данным КТ, и стадией T, установленной по результатам гистологического исследования. Точность КТ-диагностики по категории T составила 42,7%. Напротив, при диагностике категории N была выявлена корреляция, хотя точность КТ составила 44%. Авторы сделали вывод, что применение КТ с целью рестадирования опухоли после неoadъювантной терапии у больных раком желудка является неточным и ненадежным. В частности, авторы утверждали, что данные о категории T, установленной по данным КТ после терапии, не должны быть использованы для выбора дальнейшей тактики лечения [40].

R.M. Kwee и соавт. (2014) провели обзор статей по оценке ответа опухолей на терапию у больных раком желудка на основании данных анатомических и функциональных методов (КТ, эндоскопическое ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, ПЭТ). Была показана связь между ответом опухоли на терапию по данным анатомических методов визуализации и гистопатологическим ответом. Однако анатомическая визуализация имела ограничения в оценке раннего ответа на терапию. В случаях, когда оценивали ранний ответ опухоли по данным ПЭТ, были получены противоречивые результаты. Авторы указали, что применение других методов молекулярной оценки, среди которых диффузионно-взвешенная МРТ (DW-MRI), требует дальнейшего изучения [41].

Целью работы L. Tang и соавт. (2015) было изучение изменения концентрации йода по данным спектральной компьютерной томографии с целью прогнозирования ответа на неoadъювантное лечение у больных раком желудка. Проанализированы данные 20 пациентов. Оценивали процентное изменение толщины опухоли (percentage change in tumour thickness, %DCWT), концентрацию йода в артериальную (percentage change in IC on the arterial phase, %DIC-a) и венозную фазы исследования (percentage change in IC on the venous phase %DIC-v). Полученные данные сравнивали с гистологическими данными. Пациенты были разделены на группы «хорошего» и «плохого» ответа на лечение. Оказалось, что в группе пациентов с «хорошим» ответом на терапию степень снижения %DIC-a была выше. В группах с «хорошим» и «плохим» ответом на лечение не было отмечено статистически значимых различий в показателях %DIC-v и %DCWT. Точка деления соответствовала снижению <math>< 52.9\%</math> для %DIC-a (чувствительность 0.857, специфичность 0.833). Авторы сделали вывод о том, что данные об изменении концентрации йода после неoadъювантной терапии у больных раком желудка, полу-

ченные с помощью спектральной КТ, коррелируют с гистопатологическим ответом опухоли на лечение. Диагностическая эффективность метода в прогнозировании гистопатологического ответа была выше для оценки изменения концентрации йода, чем для оценки изменения толщины опухоли. Кроме того, оценка изменения концентрации йода в артериальную фазу является лучшим предиктором ответа, чем оценка в венозную фазу [42].

S.H. Tirumani и соавт. (2016) провели ретроспективное исследование данных 127 пациентов (52 женщин и 75 мужчин) с первичными гастроинтестинальными опухолями. В рамках исследования, по данным КТ, оценивали максимальные размеры первичных опухолей по осям x, y, z. Сегментированные объемы опухоли были рассчитаны с помощью программного обеспечения. Оценочные объемы были рассчитаны с использованием математических формул для расчета объемов сфер и эллипсоидов. Внутри- и межоператорская согласованность при измерении сегментированных объемов и согласованность при измерении сегментированных и оценочных объемов оценивались с использованием коэффициента корреляции согласования (CCC) и графиков Бэнда-Альтмана. По мнению авторов, расчет объема опухоли на основании трехмерных измерений, приближенных к эллипсоидным, можно использовать в случаях, когда полуавтоматические методы недоступны. Авторы указали, что методы визуализации играют ключевую роль в оценке ответа опухоли на лечение за счет изображения изменений размеров опухоли. Объем опухоли лучше отражает число опухолевых клеток, чем линейные измерения, особенно для опухолей неправильной формы [43].

Целью исследования Z.-C. Wang и соавт. (2017) было изучение диагностической эффективности КТ-волюметрии при диагностике категорий T и N после неoadъювантной химиотерапии у 42 больных раком желудка. Авторы оценили объем опухоли до, после лечения, и его уменьшение в процентах. Было показано, что КТ-волюметрия у больных раком желудка может быть использована для оценки ответа опухоли на терапию. Авторы доказали, что фактором прогноза патоморфологической стадии T и N является объем опухоли после лечения, измененный по данным КТ [44].

О значении КТ-волюметрии указывалось и в более ранних работах, в которых объемная оценка опухоли, в том числе 3D-волюметрия, была оценена лучшим биомаркером, чем линейные измерения, которые были использованы в рекомендациях ВОЗ и RECIST [45 - 52]. В ряде работ, в том числе посвященных оценке метастатического поражения печени, было показано, что объем опухоли можно оценить с помо-

щью математической формулы, используя линейные измерения, полученные при анализе поперечных срезов [53, 54].

В последнее десятилетие растет интерес к высокотехнологичному анализу цифровых медицинских изображений с получением дополнительной количественной информации, обозначаемому в англоязычной литературе как *radiomics* (радиомика) [55, 56]. Радиомический анализ позволяет описать структурную гетерогенность опухолевой ткани, используя количественные показатели, полученные в результате различных вариантов компьютерной обработки медицинских изображений. Интерес к этому виду анализа обусловлен заинтересованностью 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 уровнях, и связана с внутренними особенностями опухолей такими, как клеточность, ангиогенез и наличие некроза [56, 57]. В последних публикациях было показано, что с ростом опухоли ее неоднородность может увеличиваться [58, 59]. А также, что у опухолей с высокой гетерогенностью часто наблюдается плохой клинический прогноз [60] отчасти из-за резистентности субпопуляций клеток к терапии [61, 62]. Поэтому возможности анализа текстуры активно изучаются при радиотерапевтическом лечении, особенно для характеристики опухоли на этапе планирования и для оценки ответа на лечения [63 - 67]. В последнее десятилетие текстурный анализ применялся в онкологических исследованиях заболеваний легких [68], головного мозга [69], почек [70] и молочной железы [71] как диагностический и прогностический методы, а также с целью оценки ответа опухоли на лечение. Однако, несмотря на имеющийся потенциал, возможности такого подхода при раке желудка практически не исследованы и требуют более детального изучения.

Работы по текстурному анализу с применением КТ у больных раком желудка единичны. В частности F. Giganti и соавт. (2017), Z. Li и соавт. (2018) показали возможности текстурного анализа КТ-данных для прогнозирования ответа опухоли на терапию. По данным Z. Li и соавт. (2018) у больных местно распространенным раком желудка на основании данных текстурного анализа можно прогнозировать резистентность к ХТ (точность – 79,3%, чувствительность – 63,6%, специфичность – 88,9%) [72, 73].

В последние годы все больше появляется работ по изучению КТ-перфузии при различ-

ных злокачественных новообразованиях, в том числе и рака желудка. КТ-перфузия широко используется в диагностике, стадировании, определении прогноза и оценке ответа опухолей на терапию [74]. Было показано, что параметры КТ-перфузии: скорость кровотока (BF, Blood Flow), объем кровотока (BV, Blood Volume), проницаемость сосудов (PS, Permeability Surface) могут быть использованы как маркеры ответа опухоли на терапию. КТ-параметры перфузии имеют важное клиническое значение в предоперационной оценке опухоли у больных раком желудка [75]. После радиотерапии пациенты с высоким значением BF и низким значением среднего времени транзита (MTT, Mean Transit Time) имеют лучшие показатели выживаемости, а снижение значения BF коррелирует с изменением размера опухоли [76].

Целью работы J. Kruk-Bachonko и соавт. (2017) было изучение возможностей перфузионной КТ для качественной и количественной оценки неоангиогенеза у больных раком желудка, а также для оценки ответа опухоли на лечение. Были проанализированы данные 24 больных по следующим параметрам: BF, BV, MTT и PS. По данным авторов, уменьшение размера опухоли после неoadъювантной терапии коррелировало с параметрами BF и PS. Результаты лечения были лучше у пациентов, которые имели более высокие показатели BF и PS после лечения. Не было выявлено корреляции между уменьшением размера опухоли и параметрами MTT и BV. У пациентов с положительной реакцией на терапию было отмечено снижение значений параметров BF, BV и PS, и рост MTT. Авторы сделали вывод, что КТ-перфузия позволяет неинвазивно оценивать опухолевый кровоток и выявлять ранние признаки ответа опухолей на лечение. По мнению авторов, перфузионная КТ должна быть стандартной процедурой для оценки ответа опухоли на лечение [77].

В работе J.H. Liang и соавт. (2018) была проведена оценка эффектов химиолучевой терапии у больных раком желудка по следующим параметрам КТ-перфузии: BF, BV, MTT и PS. Оценку проводили через 4 недели после окончания ХЛТ. В соответствии с критериями RECIST пациенты были разделены на 2 группы: пациенты, ответившие на терапию, и резистентные пациенты. Кроме того, оценили изменения динамики объема опухоли. В исследовании было показано, что параметры перфузии (BF, BV, PS) в группе пациентов, ответивших на лечение, существенно снизились через месяц после проведения ХЛТ. Не было зафиксировано статистически значимого изменения параметра PS. В группе резистентных пациентов не было существенной разницы в значения показателей перфузии до и после ХЛТ. Кроме того, пациенты с более низкими BF, BV и PS имели лучшую

выживаемость, чем пациенты с высокими значениями этих параметров. По мнению авторов, КТ-перфузия является высокоинформативной методикой для оценки ответа опухоли на терапию у больных раком желудка. Кривые ROC показали высокую чувствительность и специфичность параметра BF (79,00%, 73,44%), параметра BV (71,00%, 75,00%) и параметра PS (82,30%, 90,63%). В группе пациентов, ответивших на терапию, снижение объема опухоли было более выраженным, чем в группе резистентных пациентов [78].

Целью работы Z. Sun и соавт. (2018) было изучение низкодозной КТ-перфузии для оценки ответа опухоли на химиотерапию у 40 больных распространенным раком желудка. На первом этапе выполняли КТ органов брюшной полости со следующими параметрами: 5 мм, 80-100 kV, 60-80 mAs, питч 0.984:1. Далее выполняли КТ-перфузию с толщиной среза 4,8 мм, 80-100 kV, 60-80 mAs. Размеры опухоли и параметры перфузии (BF, BV) оценивали до начала, после первого и третьего курсов химиотерапии. Согласно рекомендациям JRS GC (1995), пациенты были разделены на группу больных, имевших ответ на лечение по данным гистологии, и резистентных пациентов. Значительное уменьшение объемов опухоли (>50%) было отмечено у 7,5% больных; уменьшение размеров опухоли <50% – у 50% пациентов, отсутствие изменения размеров опухоли – у 42,5%. Было отмечено статистически значимое снижение показателей BF и BV после первого курса химиотерапии, коррелирующее с клиническим ответом. По данным авторов, если снижение показателя BV после первого курса ХТ превышало 34,5%, то это соответствовало патоморфологическому ответу на терапию – pathologically effective group (чувствительность – 73%, специфичность – 87%). Авторы считают, что низкодозная перфузионная КТ является ценным инструментом, позволяющим оценивать эффективность неoadъювантной химиотерапии у пациентов с распространенным раком желудка [79].

Во многих работах, посвященных использованию перфузионной КТ, было отмечено снижение показателя BF после проведения неoadъювантной терапии. Этот факт был отмечен у больных колоректальным раком [80], раком легкого [81], опухолями печени [82] и раком пищевода [83]. Целью исследования M.L. Hansen и соавт. (2014) была оценка эффективности КТ-перфузии в прогнозировании ответа на химиотерапию у больных кардиоэзофагеальным раком и раком желудка. КТ-перфузию выполняли до химиотерапии, после первого и трех курсов химиотерапии. По данным авторов, снижение проницаемости (PS) коррелирует с

вероятностью гистологического ответа на химиотерапию, однако ввиду низких показателей диагностической эффективности (чувствительность 69%, специфичность 58%) данный метод не рекомендуют использовать в принятии клинических решений [75].

В работе T. Namikawa и соавт. (2018) приведен случай полного гистологического ответа на химиотерапию у больного раком желудка (с T3N1M0). До и после лечения пациенту была выполнена КТ. До лечения на КТ брюшной полости визуализировалось утолщение стенки желудка в верхней трети по малой кривизне, отмечалось гомогенное накопление контрастного вещества в пораженной области. Определялись увеличенные перигастральные лимфатические узлы. После терапии, по данным КТ, отмечалось уменьшение толщины стенки желудка в области поражения и уменьшение размеров перигастральных лимфатических узлов. К сожалению, авторы не приводят данных о характере накопления контрастного вещества после химиотерапии [84].

#### **Заключение.**

Вопрос оценки эффектов неoadъювантной ХЛТ, в том числе у больных раком желудка, находит свое широкое отражение в литературе. Это касается не только клинических аспектов, но и применения методов визуальной диагностики. Арсенал этих методов, как показывает обзор литературы, в последнее время значительно расширился, но параллельно возникают и новые спорные и нерешенные вопросы. Но в целом, на сегодняшний день, прослеживается ведущая роль КТ и методов, основанных на КТ, в их решении. Таким образом, КТ остается одним из ведущих методов мониторинга и оценки эффектов лечения, который в условиях специализированной клиники дает возможность получить объективную и достаточно достоверную информацию о регрессии и изменениях опухоли в процессе лечения. Кроме того, как показал обзор, современные методы диагностической визуализации являются мощным инструментом изучения реакции злокачественной опухоли в ответ на проводимое лечение. Потенциал этих методов велик, но их возможности требуют всестороннего углубленного изучения и дальнейших разработок алгоритмов получения мультимодального изображения.

#### **Источник финансирования и конфликт интересов.**

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



## Список Литературы:

1. Kunz PL, Gubens M, Fisher GA, Ford JM, Lichtensztajn DY, Clarke CA. Long-term survivors of gastric cancer: a California populationbased study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (28): 3507–3515.
2. Figueiras RG, Padhani AR, Goh VJ, Vilanova JC, González SB, Martín CV, et al. Novel oncologic drugs: what they do and how they affect images. *RadioGraphics.* 2011; 31 (7): 2059–2091.
3. Bray F, Ferla J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424.
4. Состояние онкологической помощи населению России в России в 2017 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В.. М., 2018. 236 с.
5. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. EURO CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (1): 23–34.
6. Miller AB, Hooqstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981; 47 (1): 207–214.
7. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 851–856.
8. Husband JE. Monitoring tumor response. *Eur. Radiol.* 1996; 6: 775–785.
9. Русаков И.Г. Слово редактора. *Онкология сегодня.* 2013; 2 (2): 1.
10. Портной Л.М. Нефедова В.О. Чекунова Е.В. Возможности современной компьютерной томографии в диагностике рака желудка. *Вестн. Рентгенологии и радиол.* 1997. №3. С.7–14.
11. Портной Л.М. Сташук Г.А. Денисова Л.Б. и др. Современные возможности лучевой диагностики рака желудка (традиционное рентгенологическое, ультразвуковое, компьютерно-томографическое и магнитно-резонансное исследования). *Мед. вист.* 2000 №4 С. 3-14.
12. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumours. *J. Nat. Cancer Inst.* 2000; 92 (3): 205–216.
13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009; 45: 228–247.
14. Takahashi T., Saikawa Y., Kubota T, Akiba Y, Shigematsu N, Yoshida M, et al. Histological complete response in a case of advanced gastric cancer treated by chemotherapy with S-1 plus low-dose cisplatin and radiation. *Jap. J. Clin. Oncol.* 2003; 33 (11): 584–588.
15. Ставицкая Н.П., Шехтер А.И. Компьютерная томография в диагностике рака желудка (Обзор литературы). *Радиология – практика.* 2008; 4: 50-59.
16. Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM, Hahn PF, Willett CG, Saini S, et al. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations. *Radiology.* 2005; 234 (3): 785–792.
17. Lee JJ, Lee JM, Kim SH, Shin CI, Lee JY, Kim SH, et al. Diagnostic performance of 64-channel multidetector CT in the evaluation of gastric cancer: differentiation of mucosal cancer (T1a) from submucosal involvement (T1b and T2). *Radiology.* 2010; 255 (3): 805-814.
18. Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Скоропад В.Ю., Гришина О.Г.. Задачи компьютерной томографии при обследовании больных раком желудка в онкорadiологической клинике. *Сибирский онкологический журнал.* 2015; 5: 5-13.
19. Horton KM, Fishman EK. Current role of CT in imaging of the stomach. *Radiographics.* 2003; 23 (1):75–87.
20. Ruf G, Kirste G, Grosser G, Fiedler L. Preoperative Abdominal Computed Tomography in Gastric Cancer: New Aspects for Staging and Intraoperative Strategy. *LANGENBECKS ARCHIV FUR CHIRURGIE* 361: 934-934. 1983 z.
21. Cho JS, Kim JK, Rho SM, Lee HY, Jeong HY, Lee CS. Preoperative assessment of gastric carcinoma: value of two-phase dynamic CT with mechanical iv. injection of contrast material. *AJR Am J Roentgenol.* 1994 Jul;163(1):69-75.
22. Makino T, Fujiwara Y, Takiguchi S, Tsuboyama T, Kim T, Nishijima Y, et al. Preoperative T staging of gastric cancer by multi-detector row computed tomography. *Surgery.* 2011; 149 (5): 672–679.
23. Yan C, Zhu ZG, Yan M, Zhang H, Pan ZL, Chen J, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol.* 2009 Sep 1;100(3):205-14.
24. Chen CY, Wu DC, Kang WY, Hsu JS. Staging of gastric cancer with 16-channel MDCT. *Abdom Imaging (2006)* 31:514–520.
25. Sharara SM, Nagi MA, Soliman SS. Multidetector computed tomography in the evaluation of gastric malignancy; A multicenteric study. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 49 (2): 304-309.
26. Li Yang, Gaofeng Shi, Tao Zhou, Yang Li, Yong Li. Quantification of the Iodine Content of Perigastric Adipose Tissue by Dual-Energy CT: A Novel Method for Preoperative Diagnosis of T4-Stage Gastric Cancer. *PLoS One.* 2015 Sep 15;10(9):e0136871.
27. Liu S, Shi H, Ji C, Zheng H, Pan X, Guan W, et al. Preoperative CT texture analysis of gastric cancer: correlations with postoperative TNM staging. *Radiol.* 2018 Aug;73(8):756.e1-756.e9.
28. Hee Kang, Ho Yun Lee, Kyung Soo Lee, Jae-Hun Kim. Imaging-Based Tumor treatment Response Evaluation: Review of Conventional, New, and Emerging Concepts. *Korean J Radiol* 2012;13(4):371-390.
29. Matsuda T. Clinical trials in Japan: emphasis on RF heating of deep-seated cancers. 6th International Congress on Hyperthermic Oncology: plenary and symposia lectures. Tucson, Arizona, 1992. 31–37.
30. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, Tamm EP, Benjamin S, Johnson MM, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183: 1619–1628.
31. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2010; 30: 52–60.
32. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Lencioni R, Burroughs A.K.,

- Christensen E, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona:2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* 2001; 35: 421–430.
33. Kudo M, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, et al. (Committee for Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver, Liver Cancer Study Group of Japan). Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 revised version). *Hepatol. Res.* 2010; 40: 686–692.
34. Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Березовская Т.П., Грушина О.Г. КТ-оценка эффектов химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей. *Медицинская визуализация.* 2014; 6: 59-74.
35. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classification of gastric carcinoma. 1st English ed. Tokyo: Kanehara; 1995.
36. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma. 13th ed. Tokyo: Kanehara; 1999.
37. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma – 2nd English Edition –Response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma: clinical criteria. *Gastric Cancer* (2001) 4: 1–8.
38. Lee SM, Kim SH, Lee JM, Im SA, Bang YJ, Kim WH, et al. Usefulness of CT volumetry for primary gastric lesions in predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Abdom Imaging.* 2009 Jul;34(4):430-40.
39. Силантьева, Н.К., Агабабян Т.А., Скоропад В.Ю., Шавладзе З.Н., Бердов Б.А., Неборак Ю.Е. Опыт применения мультиспиральной КТ для оценки эффективности химиолучевой терапии рака желудка. *Медицинская визуализация.* 2011; 3: 112-124.
40. Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Matsui T, Kimura Y et al. Accuracy of CT staging of locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy: cohort evaluation within a randomized phase II study. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21, Suppl. 3: 385-9.
41. Kwee RM, Kwee TC. Role of imaging in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014 Feb 21;20(7):1650-6.
42. Tang L, Li ZY, Li ZW, Zhang XP, Li YL, Li XT, et al. Evaluating the response of gastric carcinomas to neoadjuvant chemotherapy using iodine concentration on spectral CT: a comparison with pathological regression. *Clin Radiol.* 2015 Nov;70(11):1198-204.
43. Tirumani SH, Shinagare AB, O'Neill AC, Nishino M, Rosenthal MH, Ramaiya NH. Accuracy and feasibility of estimated tumour volumetry in primary gastric gastrointestinal stromal tumours: validation using semiautomated technique in 127 patients. *Eur Radiol.* 2016 Jan;26(1):286-95.
44. Zhi-Cong Wang, Chen Wang, Ying Ding, Yuan Ji, Meng-Su Zeng, Sheng-Xiang Rao. CT volumetry can potentially predict the local stage for gastric cancer after chemotherapy. *Diagn Interv Radiol.* 2017 Jul; 23(4): 257–262.
45. Rezai P, Pisaneschi MJ, Feng C, Yaghami V. A radiologist's guide to treatment response criteria in oncologic imaging: Anatomic imaging biomarkers. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 201:237–245.
46. Nishino M, Dahlberg SE, Cardarella S, Jackman DM, Rabin MS, Hatabu H, et al. Tumor volume decrease at 8 weeks is associated with longer survival in egfr-mutant advanced non-small-cell lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs). *J Thorac Oncol.* 2013; 8:1059–1068.
47. Nishino M, Dahlberg SE, Cardarella S, Jackman DM, Rabin MS, Ramaiya NH, et al. Volumetric tumor growth in advanced non-small cell lung cancer patients with egfr mutations during egfr-tyrosine kinase inhibitor therapy: Developing criteria to continue therapy beyond recist progression. *Cancer.* 2013; 119:3761–3768.
48. Schiavon G, Ruggiero A, Bekers DJ, et al. The effect of baseline morphology and its change during treatment on the accuracy of response evaluation criteria in solid tumours in assessment of liver metastases. *Eur J Cancer.* 2014; 50:972–980.
49. Schiavon G, Ruggiero A, Schoffski P, Bronno van der Holt, Bekers DJ, Eechoute K, et al. Tumor volume as an alternative response measurement for imatinib treated gist patients. *PLoS One.* 2012; 7:e48372.
50. Schwartz L, Curran S, Trocola R, et al. Volumetric 3d ct analysis—an early predictor of response to therapy. *J Clin Oncol.* 2007; 25:4576.
51. Nishino M, Guo M, Jackman DM, DiPiro PJ, Yap JT, Hatabu H, et al. Ct tumor volume measurement in advanced non-small-cell lung cancer: Performance characteristics of an emerging clinical tool. *Acad Radiol.* 2011; 18:54–62.
52. Nishino M, Jackman DM, DiPiro PJ, Hatabu H, Janne PA, Johnson BE. Revisiting the relationship between tumour volume and diameter in advanced nsclc patients: An exercise to maximize the utility of each measure to assess response to therapy. *Clin Radiol.* 2014; 69:841–848.
53. Laubender R, Lynghjem J, D'Anastasi M, et al. Evaluating the agreement between tumour volumetry and the estimated volumes of tumour lesions using an algorithm. *European Radiology.* 2014; 24:1521–1528.
54. Schramm N, Enghart E, Schlemmer M, Hittinger M, Übleis C, Becker CR, et al. Tumor response and clinical outcome in metastatic gastrointestinal stromal tumors under sunitinib therapy: Comparison of recist, choi and volumetric criteria. *Eur J Radiol.* 2013; 82:951–958.
55. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016; 278: 578-84.
56. Lamblin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvallo S, van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* 2012; 48: 441 – 6.
57. 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: 573-89.
58. 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 Nov 1;52(21):6010-9.
59. Kjetil G Brurberg, Jon-Vidar Gaustad, Camilla S Mollatt, and Einar K Rofstad. Temporal Heterogeneity in Blood Supply in Human Tumor Xenografts. *Neoplasia.* 2008 Jul; 10(7): 727–735.
60. Shipitsin M, Campbell LL, Argani P, Weremowicz S, Bloushtain-Qimron N, Yao J, et al. Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer Cell.* 2007 Mar;11(3):259-73.
61. Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour microenvironment heterogeneity on therapeutic response. *Nature.*

2013 Sep 19;501(7467):346-54.

62. Gatenby RA, Grove O, Gillies RJ. Quantitative imaging in cancer evolution and ecology. *Radiology*. 2013 Oct;269(1):8-15.

63. 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 Oct;87(1042):20140369.

64. Sarah A Mattonen, Aaron D Ward, David A Palma. Pulmonary imaging after stereotactic radiotherapy—does RECIST still apply? *Br J Radiol*. September 2016; 89(1065): 20160113.

65. Lu W, Wang J, Zhang HH. Computerized PET/CT image analysis in the evaluation of tumour response to therapy. *Send to Br J Radiol*. 2015 Apr;88(1048):20140625.

66. 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 Jan;40(1):133-40.

67. 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 Jan;44(1):151-165.

68. Kido S, Kuriyama K, Higashiyama M, Kasugai T, Kuroda C. Fractal analysis of small peripheral pulmonary nodules in thin-section CT: evaluation of the lung-nodule interfaces. *J Comput Assist Tomogr*. 2002 Jul-Aug;26(4):573-8.

69. Skogen K, Ganeshan B, Good C, Critchley G, Miles K. Measurements of heterogeneity in gliomas on computed tomography relationship to tumour grade. *J Neurooncol*. 2013 Jan;111(2):213-9.

70. Goh V, Ganeshan B, Nathan P, Juttla JK, Vinayan A, Miles KA. Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker. *Radiology*. 2011 Oct;261(1):165-71.

71. Ahmed A, Gibbs P, Pickles M, Turnbull L. Texture analysis in assessment and prediction of chemotherapy response in breast cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Jul;38(1):89-101.

72. Giganti F, Marra P, Ambrosi A, Salerno A, Antunes S, Chiari D, et al. Pre-treatment MDCT-based texture analysis for therapy response prediction in gastric cancer: Comparison with tumour regression grade at final histology. *European Journal of Radiology* 90 (2017) 129–137.

73. Zhenhui Li, Dafu Zhang<sup>1</sup>, Youguo Dai, Jian Dong, Lin Wu, Yajun Li, et al. Computed tomography-based radiomics for prediction of neoadjuvant chemotherapy outcomes in locally advanced gastric cancer: A pilot study. *Chin J Cancer Res* 2018;30(4):406-414.

74. Ma SH, Le HB, Jia BH, Wang ZX, Xiao ZW, Cheng XL, et al. Peripheral pulmonary nodules: Relationship between multi-slice

spiral CT perfusion imaging and tumor angiogenesis and VEGF expression. *BMC Cancer*, 2008; 8: 186.

75. Hansen ML, Fallentin E, Lauridsen C, Law I, Federspiel B, Bæksgaard L, et al. Computed tomography (CT) perfusion as an early predictive marker for treatment response to neoadjuvant chemotherapy in gastroesophageal junction cancer and gastric cancer – a prospective study. *PLoS One*, 2014; 9: e97605.

76. Curvo-Semedo L, Portilha MA, Ruivo C, Borrego M, Leite JS, Caseiro-Alves F. Usefulness of perfusion CT to assess response to neoadjuvant combined chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Acad Radiol*, 2012; 19: 203–13.

77. Kruk-Bachonko J, Krupski W, Czechowski M, Kurys-Denis E, Mądro P, Sierocińska-Sawa J, et al. Perfusion CT - A novel quantitative and qualitative imaging biomarker in gastric cancer. *Eur J Radiol*. 2017 Oct;95:399-408.

78. Liang JX, Bi XJ, Li XM, Gao ZL, Suo F, Cui EG, et al. Evaluation of Multislice Spiral Computed Tomography Perfusion Imaging for the Efficacy of Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy in Middle-aged and Elderly Patients with Locally Advanced Gastric Cancer. *Med Sci Monit*. 2018 Jan 12;24:235-245.

79. Sun Z, Cheng X, Ge Y, Shao L, Xuan Y, Yan G. An application study of low-dose computed tomography perfusion imaging for evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer*. 2018 May;21(3):413-420.

80. Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A, Zampino MG, Rocca A. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience. *Radiology*. 2007;244:486–93.

81. Tacelli N, Santangelo T, Scherpereel A, Duhamel A, Deken V, Klotz E, et al. Perfusion CT allows prediction of therapy response in non-small cell lung cancer treated with conventional and antiangiogenic chemotherapy. *Eur Radiol*. 2013;23:2127–36.

82. Ma GL, Bai RJ, Jiang HJ, Hao XJ, Dong XP, Li DQ, et al. Early changes of hepatic hemodynamics measured by functional CT perfusion in a rabbit model of liver tumor. *Hepatobiliary Pancreat. Dis Int*. 2012;11:407–11.

83. Djuric-Stefanovic A, Micev M, Stojanovic-Rundic S, Pesko P, Saranovic DJ. Absolute CT perfusion parameter values after the neoadjuvant chemoradiotherapy of the squamous cell esophageal carcinoma correlate with the histopathologic tumor regression grade. *Eur J Radiol*. 2015;84:2477–84.

84. Namikawa T, Ishida N, Tsuda S, Fujisawa K, Munekage E., Iwabu J. Pathological Complete Response by S-1 Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer. *In Vivo*. 2018 Sep-Oct; 32(5): 1211–1216.

**References:**

1. Kunz PL, Gubens M, Fisher GA, Ford JM, Lichtensztajn DY, Clarke CA. Long-term survivors of gastric cancer: a California populationbased study. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30 (28): 3507–3515.

2. Figueiras RG, Padhani AR, Goh VJ, Vilanova JC, González SB, Martín CV, et al. Novel oncologic drugs: what they do and how they affect images. *RadioGraphics*. 2011; 31 (7): 2059–2091.

3. Bray F, Ferla J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of inci-

dence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424.

4. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV (Eds.) *Malignancies in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. M., 2018. (in Russ.).

5. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. EURO CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (1): 23–34.

6. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting

- results of cancer treatment. *Cancer*. 1981; 47 (1): 207–214.
7. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 851–856.
  8. Husband JE. Monitoring tumor response. *Eur. Radiol.* 1996; 6: 775–785.
  9. Rusakov IG. Editor's column. *Oncology today*. 2013; 2 (2): 1. (In Russ.)
  10. Portnoi LM, Nefedova VO, Chekunova EV. The possibilities of modern computed tomography in the diagnosis of gastric cancer. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 1997; 3:7 – 14. (In Russ.)
  11. Portnoi LM, Stashuk GA, Denisova LB, et al. Modern possibilities of radiological diagnosis of gastric cancer (traditional X-ray, ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging). *Med.vis.* 2000; 4: 3-14. (In Russ.)
  12. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumours. *J. Nat. Cancer Inst.* 2000; 92 (3): 205–216.
  13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*. 2009; 45: 228–247.
  14. Takahashi T., Saikawa Y., Kubota T, Akiba Y, Shigematsu N, Yoshida M, et al. Histological complete response in a case of advanced gastric cancer treated by chemotherapy with S-1 plus low-dose cisplatin and radiation. *Jap. J. Clin. Oncol.* 2003; 33 (11): 584–588.
  15. Stavitskaya NP, Shehter AI. Computed tomography in the diagnosis of gastric cancer (Literature review). *Radiology — Practice*. 2008; 4: 50-59. (In Russ.)
  16. Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM, Hahn PF, Willett CG, Saini S, et al. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations. *Radiology*. 2005; 234 (3): 785–792.
  17. Lee IJ, Lee JM, Kim SH, Shin CI, Lee JY, Kim SH, et al. Diagnostic performance of 64-channel multidetector CT in the evaluation of gastric cancer: differentiation of mucosal cancer (T1a) from submucosal involvement (T1b and T2). *Radiology*. 2010; 255 (3): 805-814.
  18. Silanteva NK, Agababian TA., Skoropad VYu, Grishina OG. The role of computed tomography in patients with gastric cancer in radio-oncological hospital. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; 5: 5-13. (In Russ.)
  19. Horton KM, Fishman EK. Current role of CT in imaging of the stomach. *Radiographics*. 2003; 23 (1):75–87.
  20. Ruf G, Kirste G, Grosser G, Fiedler L. Preoperative Abdominal Computed Tomography in Gastric Cancer: New Aspects for Staging and Intraoperative Strategy. *LANGENBECKS ARCHIV FUR CHIRURGIE* 361: 934-934. 1983 z.
  21. Cho JS, Kim JK, Rho SM, Lee HY, Jeong HY, Lee CS. Preoperative assessment of gastric carcinoma: value of two-phase dynamic CT with mechanical iv. injection of contrast material. *AJR Am J Roentgenol.* 1994 Jul;163(1):69-75.
  22. Makino T, Fujiwara Y, Takiguchi S, Tsuboyama T, Kim T, Nushijima Y, et al. Preoperative T staging of gastric cancer by multi-detector row computed tomography. *Surgery*. 2011; 149 (5): 672–679.
  23. Yan C, Zhu ZG, Yan M, Zhang H, Pan ZL, Chen J, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol.* 2009 Sep 1;100(3):205-14.
  24. Chen CY, Wu DC, Kang WY, Hsu JS. Staging of gastric cancer with 16-channel MDCT. *Abdom Imaging (2006)* 31:514–520.
  25. Sharara SM, Nagi MA, Soliman SS. Multidetector computed tomography in the evaluation of gastric malignancy; A multicenteric study. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 49 (2): 304-309.
  26. Li Yang, Gaofeng Shi, Tao Zhou, Yang Li, Yong Li. Quantification of the Iodine Content of Perigastric Adipose Tissue by Dual-Energy CT: A Novel Method for Preoperative Diagnosis of T4-Stage Gastric Cancer. *PLoS One.* 2015 Sep 15;10(9):e0136871.
  27. Liu S, Shi H, Ji C, Zheng H, Pan X, Guan W, et al. Preoperative CT texture analysis of gastric cancer: correlations with post-operative TNM staging. *Radiol.* 2018 Aug;73(8):756.e1-756.e9.
  28. Hee Kang, Ho Yun Lee, Kyung Soo Lee, Jae-Hun Kim. Imaging-Based Tumor treatment Response Evaluation: Review of Conventional, New, and Emerging Concepts. *Korean J Radiol* 2012;13(4):371-390.
  29. Matsuda T. Clinical trials in Japan: emphasis on RF heating of deep-seated cancers. 6th International Congress on Hyperthermic Oncology: plenary and symposia lectures. Tucson, Arizona, 1992. 31–37.
  30. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, Tamm EP, Benjamin S, Johnson MM, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183: 1619–1628.
  31. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver.Dis.* 2010; 30: 52–60.
  32. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Lencioni R, Burroughs A.K., Christensen E, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona:2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* 2001; 35: 421–430.
  33. Kudo M, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, et al. (Committee for Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver, Liver Cancer Study Group of Japan). Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 revised version). *Hepatol. Res.* 2010; 40: 686–692.
  34. Silanteva N.K., Agababian T.A., Berezovskaya T.P., Grishina O.G. CT Assessment of Tumor Response to Chemoand Radiotherapy. *Medical Visualization*. 2014;(6):59-74. (In Russ.)
  35. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classification of gastric carcinoma. 1st English ed. Tokyo: Kanehara; 1995.
  36. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma. 13th ed. Tokyo: Kanehara; 1999.
  37. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma – 2nd English Edition –Response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma: clinical criteria. *Gastric Cancer (2001)* 4: 1–8.
  38. Lee SM, Kim SH, Lee JM, Im SA, Bang YJ, Kim WH, et al. Usefulness of CT volumetry for primary gastric lesions in pre-

- dicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Abdom Imaging*. 2009 Jul;34(4):430-40.
39. Silantyeva NK, Agababayan TA, Skoropad VYu., Shavladze ZN, Berdov BA, Neborak YuT. Experience of MSCT for the Assessment of Response after Chemo-radiotherapy in Gastric Cancer. *Med.viz*. 2011; 3: 112-124. (In Russ.)
40. Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Matsui T, Kimura Y et al. Accuracy of CT staging of locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy: cohort evaluation with in a randomized phase II study. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21, Suppl. 3: 385-9.
41. Kwee RM, Kwee TC. Role of imaging in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 21;20(7):1650-6.
42. Tang L, Li ZY, Li ZW, Zhang XP, Li YL, Li XT, et al. Evaluating the response of gastric carcinomas to neoadjuvant chemotherapy using iodine concentration on spectral CT: a comparison with pathological regression. *Clin Radiol*. 2015 Nov;70(11):1198-204.
43. Tirumani SH, Shinagare AB, O'Neill AC, Nishino M, Rosenthal MH, Ramaiya NH. Accuracy and feasibility of estimated tumour volumetry in primary gastric gastrointestinal stromal tumours: validation using semiautomated technique in 127 patients. *Eur Radiol*. 2016 Jan;26(1):286-95.
44. Zhi-Cong Wang, Chen Wang, Ying Ding, Yuan Ji, Meng-Su Zeng, Sheng-Xiang Rao. CT volumetry can potentially predict the local stage for gastric cancer after chemotherapy. *Diagn Interv Radiol*. 2017 Jul; 23(4): 257-262.
45. Rezai P, Pisaneschi MJ, Feng C, Yaghami V. A radiologist's guide to treatment response criteria in oncologic imaging: Anatomic imaging biomarkers. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 201:237-245.
46. Nishino M, Dahlberg SE, Cardarella S, Jackman DM, Rabin MS, Hatabu H, et al. Tumor volume decrease at 8 weeks is associated with longer survival in egfr-mutant advanced non-small-cell lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs). *J Thorac Oncol*. 2013; 8:1059-1068.
47. Nishino M, Dahlberg SE, Cardarella S, Jackman DM, Rabin MS, Ramaiya NH, et al. Volumetric tumor growth in advanced non-small cell lung cancer patients with egfr mutations during egfr-tyrosine kinase inhibitor therapy: Developing criteria to continue therapy beyond recist progression. *Cancer*. 2013; 119:3761-3768.
48. Schiavon G, Ruggiero A, Bekers DJ, et al. The effect of baseline morphology and its change during treatment on the accuracy of response evaluation criteria in solid tumours in assessment of liver metastases. *Eur J Cancer*. 2014; 50:972-980.
49. Schiavon G, Ruggiero A, Schoffski P, Bronno van der Holt, Bekers DJ, Eechoute K, et al. Tumor volume as an alternative response measurement for imatinib treated gist patients. *PLoS One*. 2012; 7:e48372.
50. Schwartz L, Curran S, Trocola R, et al. Volumetric 3d ct analysis—an early predictor of response to therapy. *J Clin Oncol*. 2007; 25:4576.
51. Nishino M, Guo M, Jackman DM, DiPiro PJ, Yap JT, Hatabu H, et al. Ct tumor volume measurement in advanced non-small-cell lung cancer: Performance characteristics of an emerging clinical tool. *Acad Radiol*. 2011; 18:54-62.
52. Nishino M, Jackman DM, DiPiro PJ, Hatabu H, Janne PA, Johnson BE. Revisiting the relationship between tumour volume and diameter in advanced nscl patients: An exercise to maximize the utility of each measure to assess response to therapy. *Clin Radiol*. 2014; 69:841-848.
53. Laubender R, Lynghjem J, D'Anastasi M, et al. Evaluating the agreement between tumour volumetry and the estimated volumes of tumour lesions using an algorithm. *European Radiology*. 2014; 24:1521-1528.
54. Schramm N, Enghart E, Schlemmer M, Hittinger M, Übleis C, Becker CR, et al. Tumor response and clinical outcome in metastatic gastrointestinal stromal tumors under sunitinib therapy: Comparison of recist, choi and volumetric criteria. *Eur J Radiol*. 2013; 82:951-958.
55. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016; 278: 578-84.
56. Lamblin 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: 441 – 6.
57. Davnall F, Yip CS, Lungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging* 2012; 3: 573-89.
58. 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 Nov 1;52(21):6010-9.
59. Kjetil G Brurberg, Jon-Vidar Gaustad, Camilla S Mollatt, and Einar K Rofstad. Temporal Heterogeneity in Blood Supply in Human Tumor Xenografts. *Neoplasia*. 2008 Jul; 10(7): 727-735.
60. Shipitsin M, Campbell LL, Argani P, Weremowicz S, Bloushtain-Qimron N, Yao J, et al. Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer Cell*. 2007 Mar;11(3):259-73.
61. Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour microenvironment heterogeneity on therapeutic response. *Nature*. 2013 Sep 19;501(7467):346-54.
62. Gatenby RA, Grove O, Gillies RJ. Quantitative imaging in cancer evolution and ecology. *Radiology*. 2013 Oct;269(1):8-15.
63. 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 Oct;87(1042):20140369.
64. Sarah A Mattonen, Aaron D Ward, David A Palma. Pulmonary imaging after stereotactic radiotherapy—does RECIST still apply? *Br J Radiol*. September 2016; 89(1065): 20160113.
65. Lu W, Wang J, Zhang HH. Computerized PET/CT image analysis in the evaluation of tumour response to therapy. *Send to Br J Radiol*. 2015 Apr;88(1048):20140625.
66. 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 Jan;40(1):133-40.
67. 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 Jan;44(1):151-165.
68. Kido S, Kuriyama K, Higashiyama M, Kasugai T, Kuroda C. Fractal analysis of small peripheral pulmonary nodules in thin-section CT: evaluation of the lung-nodule interfaces. *J Comput Assist Tomogr*. 2002 Jul-Aug;26(4):573-8.
69. Skogen K, Ganeshan B, Good C, Critchley G, Miles K. Meas-

- urements of heterogeneity in gliomas on computed tomography relationship to tumour grade. *J Neurooncol.* 2013 Jan;111(2):213-9.
70. Goh V, Ganeshan B, Nathan P, Juttla JK, Vinayan A, Miles KA. Assessment of response to tyrosine kinase inhibitors in metastatic renal cell cancer: CT texture as a predictive biomarker. *Radiology.* 2011 Oct;261(1):165-71.
71. Ahmed A, Gibbs P, Pickles M, Turnbull L. Texture analysis in assessment and prediction of chemotherapy response in breast cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2013 Jul;38(1):89-101.
72. Giganti F, Marra P, Ambrosi A, Salerno A, Antunes S, Chiari D, et al. Pre-treatment MDCT-based texture analysis for therapy response prediction in gastric cancer: Comparison with tumour regression grade at final histology. *European Journal of Radiology* 90 (2017) 129–137.
73. Zhenhui Li, Dafu Zhang<sup>1</sup>, Youguo Dai, Jian Dong, Lin Wu, Yajun Li, et al. Computed tomography-based radiomics for prediction of neoadjuvant chemotherapy outcomes in locally advanced gastric cancer: A pilot study. *Chin J Cancer Res* 2018;30(4):406-414.
74. Ma SH, Le HB, Jia BH, Wang ZX, Xiao ZW, Cheng XL, et al. Peripheral pulmonary nodules: Relationship between multi-slice spiral CT perfusion imaging and tumor angiogenesis and VEGF expression. *BMC Cancer*, 2008; 8: 186.
75. Hansen ML, Fallentin E, Lauridsen C, Law I, Federspiel B, Bæksgaard L, et al. Computed tomography (CT) perfusion as an early predictive marker for treatment response to neoadjuvant chemotherapy in gastroesophageal junction cancer and gastric cancer – a prospective study. *PLoS One*, 2014; 9: e97605.
76. Curvo-Semedo L, Portilha MA, Ruivo C, Borrego M, Leite JS, Caseiro-Alves F. Usefulness of perfusion CT to assess response to neoadjuvant combined chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Acad Radiol*, 2012; 19: 203–13.
77. Kruk-Bachonko J, Krupski W, Czechowski M, Kurys-Denis E, Mądro P, Sierocińska-Sawa J, et al. Perfusion CT - A novel quantitative and qualitative imaging biomarker in gastric cancer. *Eur J Radiol.* 2017 Oct;95:399-408.
78. Liang JX, Bi XJ, Li XM, Gao ZL, Suo F, Cui EG, et al. Evaluation of Multislice Spiral Computed Tomography Perfusion Imaging for the Efficacy of Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy in Middle-aged and Elderly Patients with Locally Advanced Gastric Cancer. *Med Sci Monit.* 2018 Jan 12;24:235-245.
79. Sun Z, Cheng X, Ge Y, Shao L, Xuan Y, Yan G. An application study of low-dose computed tomography perfusion imaging for evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer.* 2018 May;21(3):413-420.
80. Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A, Zampino MG, Rocca A. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience. *Radiology.* 2007;244:486–93.
81. Tacelli N, Santangelo T, Scherpereel A, Duhamel A, Deken V, Klotz E, et al. Perfusion CT allows prediction of therapy response in non-small cell lung cancer treated with conventional and antiangiogenic chemotherapy. *Eur Radiol.* 2013;23:2127–36.
82. Ma GL, Bai RJ, Jiang HJ, Hao XJ, Dong XP, Li DQ, et al. Early changes of hepatic hemodynamics measured by functional CT perfusion in a rabbit model of liver tumor. *Hepatobiliary Pancreat. Dis Int.* 2012;11:407–11.
83. Djuric-Stefanovic A, Micev M, Stojanovic-Rundic S, Pesko P, Saranovic DJ. Absolute CT perfusion parameter values after the neoadjuvant chemoradiotherapy of the squamous cell esophageal carcinoma correlate with the histopathologic tumor regression grade. *Eur J Radiol.* 2015;84:2477–84.
84. Namikawa T, Ishida N, Tsuda S, Fujisawa K, Munekage E., Iwabu J. Pathological Complete Response by S-1 Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer. *In Vivo.* 2018 Sep-Oct; 32(5): 1211–1216.