

ULOGA KOEFICIJENTA DIFUZIJE KAO BIOMARKERA U DIJAGNOSTICI KARCINOMA GRLIĆA MATERICE I PROCENI TERAPIJSKOG ODGOVORA NA NEOADJUVANTNU TERAPIJU

Autor: JELENA VASIĆ, Milica Šarošković

Mentor: asist. dr Miloš Vuković

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Uvod: Koeficijent difuzije (ADC) je značajan parametar u dijagnostici i praćenju karcinoma grlića materice.

Cilj: Evaluacija ADC vrednosti kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice, postterapijskim izmenama i urednim nalazom, uz analizu povezanosti sa kliničko-patološkim parametrima, predikcijom terapijskog odgovora i diferencijacijom tumorskog resta od postterapijskog tkiva bez resta.

Materijal i metode: Retrospektivna studija obuhvatila je 148 pacijentkinja podeljenih u tri grupe: karcinom grlića materice, postterapijske promene i uredan nalaz. ADC vrednosti merene su pozicioniranjem ROI u ciljanom tkivu. Statistička analiza obuhvatila je ANOVA, t-test i ROC analizu.

Rezultati: Srednje ADC vrednosti kod karcinoma grlića materice ($0,798 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) bile su značajno niže u poređenju sa postterapijskim promenama ($1,394 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) i urednim nalazima ($1,431 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p < 0,001$). ADC vrednosti nisu pokazale statistički značajnu razliku u odnosu na kliničko-patološke parametre. Promena ADC vrednosti nakon terapije (ΔADC : $0,607 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ukazuje na smanjenje celularnosti. Prosečne ADC vrednosti tumorskog resta ($1,299 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) bile su značajno niže u poređenju sa postterapijskim tkivom bez resta ($1,472 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0,029$). Optimalna vrednost za razlikovanje tumorskog resta od postterapijskog tkiva bez resta bila je $1,436 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Optimalna vrednost za razlikovanje preterapijskog i postterapijskog tumorskog tkiva iznosila je $0,929 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Zaključak: ADC predstavlja pouzdan biomarker za diferencijaciju između karcinoma, postterapijskih promena, urednih nalaza i za procenu terapijskog odgovora. Takođe, ADC omogućava značajnu diferencijaciju između tumorskog resta i postterapijskog tkiva bez resta.

Ključne reči: DWI, karcinom grlića materice, ADC, neoadjuvantna terapija, tumorski rest, FIGO

UVOD

Karcinom grlića materice je jedan od vodećih uzroka smrtnosti žena od malignih bolesti. Na globalnom nivou predstavlja drugi karcinom po učestalosti, a treći po smrtnosti, sa posebno visokom prevalencijom u zemljama u razvoju. Prema izveštajima Svetske zdravstvene organizacije, godišnje se dijagnostikuje preko 500.000 novih slučajeva, dok približno 250.000 žena gubi život usled progresije ove bolesti [1]. Iako su strategije prevencije, poput vakcinacije protiv HPV-a i organizovanih skrining programa, značajno smanjile incidenciju u razvijenim zemljama, karcinom grlića materice i dalje predstavlja

ozbiljan javnozdravstveni izazov u regionima sa ograničenim resursima [2].

Na osnovu smernica za kliničku onkološku praksu, hemioradioterapija predstavlja osnovnu strategiju lečenja kod lokalno uznapredovalog karcinoma grlića materice, odnosno pacijenata sa IIB-IVA stadijumom na osnovu klasifikacije Međunarodne federacije za ginekologiju i akušerstvo (FIGO). Petogodišnje preživljavanje varira od približno 75% kod pacijentkinja sa FIGO IB2 stadijumom do 22% kod pacijentkinja sa FIGO IVA stadijumom [2]. Efikasan terapijski pristup zavisi od precizne procene stadijuma bolesti, pravovremene primene lečenja i pouzdane evaluacije terapijskog odgovora. Dakle, javlja se potreba za ranim i pouzdanim prognostičkim biomarkerom kako bi se pomoglo kliničarima da optimizuju terapijski program i program praćenja unapred [3].

Zbog izraženog kontrasta mekih tkiva, koji između ostalog pomaže kliničarima u proceni FIGO stadijuma, magnetna rezonanca (MR) se nameće kao ključni alat za neinvazivnu dijagnostiku i praćenje [3]. *Diffusion-weighted imaging* (DWI) predstavlja neinvazivnu funkcionalnu MR tehniku osetljivu na kretanje molekula vode u tkivima [4]. Analizom ekstracelularnog kretanja molekula vode pruža jedinstvenu priliku za funkcionalnu analizu tumorskog mikrookruženja koju kvantitativno prikazujemo kao koeficijent difuzije (*Apparent diffusion coefficient*, ADC) [5].

Merenje vrednosti ADC se izvodi pozicioniranjem regiona od interesa (ROI) u području tumora i određivanjem vrednosti ADC unutar ROI. ADC vrednosti su obrnuto proporcionalne celularnoj gustini, što omogućava razlikovanje malignih od benignih tkiva, kao i precizno praćenje bioloških promena tokom terapije [6,7]. Ovaj pristup otkriva suptilne promene na mikroskopskom nivou koje mogu prethoditi anatomske vidljivim promenama, čime se otvara prostor za ranu detekciju odgovora na lečenje i prilagođavanje terapijskih strategija.

Opsežna istraživanja potvrđuju da inicijalne ADC vrednosti i njihove promene tokom terapije imaju značajnu prognostičku vrednost. Na primer, povećanje ADC vrednosti tokom hemioradioterapije reflektuje redukciju celularnosti i uspešnu terapijsku intervenciju [8–10]. Ove promene su posledica razgradnje ćelijskih membrana i povećanja slobodnog prostora za difuziju vode, dok niske inicijalne vrednosti ADC-a koreliraju sa agresivnijim tumorima, izraženom angiogenezom i nepovoljnim ishodima [11].

Pored dijagnostičkog značaja, ADC se sve češće identifikuje kao ključni prognostički biomarker. Longitudinalna istraživanja pokazala su da veća povećanja intratumoralnih ADC vrednosti tokom terapije direktno koreliraju sa produženim ukupnim preživljavanjem i boljom kontrolom bolesti [9]. Minimalne vrednosti ADC-a pre terapije takođe se izdvajaju kao nezavisni prediktori za lokalnu kontrolu, vreme do progresije i specifično preživljavanje [2]. Integracija ovih parametara sa kliničkim i radiološkim podacima omogućava razvoj personalizovanih terapijskih protokola, optimizujući balans između efikasnosti i bezbednosti terapije.

Cilj ovog rada je da se detaljno istraži dijagnostički i prognostički potencijal difuzionog koeficijenta kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice, sa naglaskom na njegovu primenu u evaluaciji odgovora na neoadjuvantnu hemioradioterapiju i predikciji dugoročnih ishoda lečenja. Ovo istraživanje ima cilj da unapredi integraciju funkcionalnih MRI parametara u svakodnevnu kliničku praksu, pružajući lekarima dodatne alate za donošenje preciznih i personalizovanih odluka.

CILJ RADA

1. Poređenje ADC vrednosti među grupama i podgrupama

1.1. Utvrditi razliku u ADC vrednostima između:

- pacijentkinja sa karcinomom grlića materice,
- pacijentkinja sa postterapijski izmenjenim grlićem materice,

- pacijentkinja sa urednim nalazom na grliću materice.
- 1.2. Utvrditi razliku u ADC vrednostima između:
- pacijentkinja sa tumorskim restom na prvom postterapijskom snimku,
 - pacijentkinja koje su povoljno odgovorile na terapiju, odnosno nemaju tumorski rest.
- 1.3. Uporediti ADC vrednosti između:
- preterapijskog tumorskog tkiva,
 - tumorskog resta nakon terapije, kako bi se procenila efikasnost terapije u smanjenju celularnosti tumora.
- 2. Analiza razlike ADC vrednosti u zavisnosti od kliničkih i patoloških parametara:**
- FIGO stadijuma,
 - gradusa tumora,
 - prisustva metastaza u limfnim čvorovima,
 - lokalne ograničenosti tumora.
- 3. Analiza uticaja kliničkih i patoloških faktora na promenu ADC vrednosti**
- procena uticaja kliničkih i patoloških parametara (godine, FIGO stadijuma i prisustva metastaza u limfnim čvorovima) na promenu ADC vrednosti nakon terapije.
- 4. Diskriminativna sposobnost ADC vrednosti u razlikovanju:**
- tumorskog resta od postterapijski izmenjenog tkiva bez tumorskog resta na prvom postterapijskom snimku,
 - tumorskog tkiva pre i nakon terapije.

MATERIJAL I METODE

Ispitanici u studiji

Ovo istraživanje predstavlja retrospektivnu studiju sa ukupno 148 pacijentkinja, čiji su MR snimci dostupni u bazi podataka u periodu od 2013. do 2024. godine. Pacijentkinje su podeljene u tri grupe:

1. Prvu grupu sačinjavalo je 74 pacijentkinja sa patohistološki (nakon operacije ili kiretaže) potvrđenom dijagnozom planocelularnog karcinoma grlića materice sa prvim MR snimkom urađenim na Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici;
2. Drugu grupu sačinjavalo je 40 pacijentkinja iz grupe sa karcinomom grlića materice, ali nakon sprovedene neoadjuvantne hemioiradijacije;
3. Treću grupu sačinjavalo je 74 kontrolnih pacijentkinja sa urednim nalazom grlića materice na MR snimcima.

Kriterijumi za uključivanje pacijentkinja u prvu grupu je patohistološki (nakon operacije ili kiretaže) potvrđena dijagnoza planocelularnog karcinoma grlića materice i postojanje prvog dijagnostičkog MR snimka karlice u bazi podataka Instituta za onkologiju Vojvodine pre bilo kakve terapije (hemioterapije, iradijacije ili kombinacije navedenih). Kriterijum za uključivanje pacijenata u drugu grupu je postojanje prvog postterapijskog MR snimka na Institutu za onkologiju Vojvodine nakon primene hemioradijacije, dok je jedini kriterijum za kontrolnu grupu bio uredan nalaz grlića materice opisan na MR snimcima. Uključujući kriterijum za sve tri grupe bio je postojanje DWI sekvence sa odgovarajućom ADC mapom kao standardni deo protokola MR karlice.

Isključujući kriterijumi za prvu grupu su bili urađeni MR snimci karlice izvan Instituta

za onkologiju Vojvodine, primena bilo kog vida terapije za karcinom grlića materice pre urađenog MR snimka, kao i drugi patohistološki tipovi izuzev planocelularnog. Isključujući kriterijum za drugu grupu je odsustvo definitivnog patohistološkog nalaza hiperplazije endometrijuma.

Studiju je odobrio institucionalni etički odbor, a informisani pristanak nije uziman zbog retrospektivnog karaktera studije.

Podaci o pacijentima

U sklopu istraživanja podaci uzeti iz informacionog sistema (BIRPIS) Instituta za onkologiju Vojvodine jesu: patohistološki tip tumora, stepen diferencijacije tumora, FIGO stadijum, vreme proteklo do pojave recidiva i vreme preživljavanja.

Imidžing analiza

Pregledi magnetnom rezonancom urađeni su na dva uređaja: 1.5T (Siemens Aera, Erlagen, Germany) i 3T (Siemens Trio Tim, Erlagen, Germany). Svim pacijentima su urađene sledeće sekvence: T1W, T2W, TIRM koronalni tomogrami, T1W parasagitalni i T2W sagitalni tomogrami, T1W/T2W transverzalni tomogrami, uz DWI sekvencu sa ADC mapom u transverzalnoj ravni. Vrednosti koeficijenta difuzije (ADC) za sve tri grupe se mere na PACS sistemu [15]. DWI sekvenca je analizirana da bi se definisao primarni tumor, koji se prikazuje kao visok intenzitet signala koji odgovara lokaciji tumorske mase. ROI se ručno postavlja na odgovarajuću ADC mapu uz istovremeno upoređivanje drugih morfoloških MR sekvenci da bismo bili sigurni da je ROI postavljen na lokaciju primarnog tumora. Takođe, bitno je precizno postavljanje ROI na transverzalnom preseku obuhvatajući deo koji sadrži najveću površinu tumora, a sve u cilju dobijanja verodostojnih vrednosti ADC, koje najbolje oslikavaju celularnost tumora. Iz tog razloga, sva merenja su izvršena od strane dva nezavisna čitaoca u konsenzusu. Određivanje tačne lokalizacije tumora na postterapijskim snimcima i njegovo razlikovanje od fibroziranog tkiva bez prisustva tumora izvršeno je analizom T2W sekvence, gde se postterapijsko tumorsko tkivo uočava kao hiperintenzna, nodularna lezija sa nepravilnim ivicama, dok se postterapijski izmenjen cerviks bez morfološki vidljivog tumora prikazuje se kao hipointenzna, linearna ili difuzna promena, oslikavajući fibrotične postterapijske promene bez znakova ekspanzije. Ova determinacija zasnovana je na radiološkim kriterijumima koji razlikuju vitalno tumorsko tkivo od postterapijske fibroze [16]. Iako je prikaz dobijenih srednjih vrednosti ADC merenjem na PACS sistemu bio izražen kao $(X \pm SD) \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, odlučili smo se za prikaz rezultata kao $(X \pm SD) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, iz razloga što smo u većini dostupne literature naišli na takve rezultate, što samim tim olakšava poređenje dobijenih vrednosti.

Statistička analiza

Za statističku obradu podataka korišćen je SPSS softverska verzija 27.0 (SPSS Inc, IBM, Armonk, NY). Rezultati su prezentovani u obliku srednjih vrednosti $\pm$ standardna devijacija za normalno distribuirane podatke, medijana (raspon) za nenormalno distribuirane podatke, i grafičkih prikaza poput box-plotova, scatter-plotova i ROC krivih. Interval poverenja je 95% sa nivom značajnosti $p < 0,05$.

1. Poređenje ADC vrednosti među grupama i podgrupama

1.1. Poređenje ADC vrednosti između tri osnovne grupe:

- normalnost distribucije podataka proverena je KolmogorovSmirnov testom, odnosno Shapiro-Wilk testom u zavisnosti od broja u uzorku. Korišćena je jed-

nofaktorska ANOVA. U slučaju značajnih razlika među grupama, sprovedeni su post-hoc testovi (Tukey HSD test).

1.2. Poređenje ADC vrednosti između pacijentkinja sa tumorskim restom i onih bez resta na prvom postterapijskom snimku:

- t-test za nezavisne uzorke s obzirom na normalnu distribuciju.

1.3. Poređenje ADC vrednosti između preterapijskog tumorskog tkiva i tumorskog resta nakon terapije:

- Wilcoxonov test za zavisne uzorke

2. *Analiza ADC vrednosti u zavisnosti od kliničkih parametara*

- ispitivanje razlike ADC vrednosti u zavisnosti od FIGO stadijuma i gradusa tumora analizirana je ANOVA testom. Za binarne varijable, poput prisustva metastaza u limfnim čvorovima i lokalne ograničenosti tumora, korišćen je t-test.

3. *Analiza uticaja kliničkih i patoloških faktora (godina, FIGO stadijuma i metastaza u limfnim čvorovima) na promenu ADC vrednosti*

- Multipla linearna regresija.

4. *Diskriminativna sposobnost ADC vrednosti za razlikovanje tumorskog resta od postterapijskog izmenjenog tkiva bez resta, kao i razlikovanje tumorskog tkiva pre i nakon terapije*

- ROC analiza sa Youdenov indeksom za određivanje optimalne cut-off vrednosti, kao i senzitivnosti i specifičnosti testa.

REZULTATI

Demografski i histopatološki podaci

Istraživanje je obuhvatilo 148 pacijentkinja podeljenih u tri grupe: 74 pacijentkinje sa karcinomom grlića materice, 40 pacijentkinja iz grupe sa karcinomom sa postterapijski izmenjenim grličem materice i kontrolnu grupu 74 pacijentkinje sa urednim nalazom. Prosečna starost pacijentkinja u grupi sa karcinomom grlića materice bila je $56,17 \pm 11,26$ godina, dok je u grupi sa postterapijski izmenjenim grličem materice iznosila $57,30 \pm 10,47$ godina, a u kontrolnoj grupi $54,69 \pm 16,60$ godina [Tabela 1]. Histopatološke karakteristike pacijentkinja sa karcinomom grlića materice prikazane su u Tabeli 2.

Srednje vrednosti ADC u odnosu na ispitivane grupe

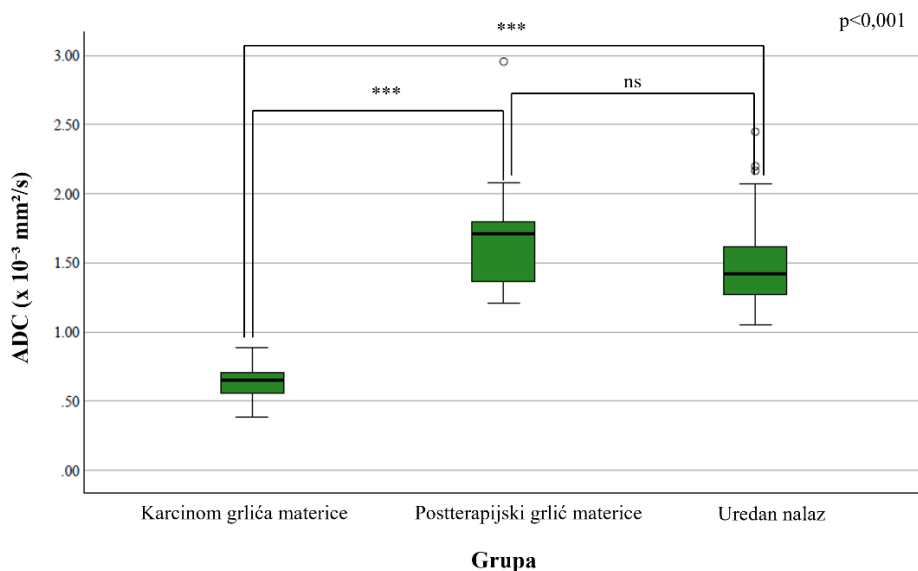
Prosečna vrednost ADC u grupi pacijentkinja sa karcinomom grlića materice iznosila je $0,798 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\pm 0,096$), dok je u grupi sa postterapijski izmenjenim grličem materice bila $1,394 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\pm 0,252$). U kontrolnoj grupi prosečna vrednost ADC iznosila je $1,431 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\pm 0,182$). Statističkom analizom pomoću jednofaktorske ANOVE utvrđena je značajna razlika među grupama ($p < 0,001$) [Grafikon 1]. Post-hoc Tukey test pokazao je da postoji značajna razlika između grupe sa karcinomom i grupe sa postterapijski izmenjenim grličem ($p < 0,001$), kao i između grupe sa karcinomom i kontrolne grupe ($p < 0,001$). Nije utvrđena značajna razlika između grupe sa postterapijski izmenjenim grličem i kontrolne grupe ($p = 0,534$).

Tabela 1. Razlika srednjih ADC vrednosti između ispitivanih grupa.

Grupe	N	Godine	ADC ($\bar{X} \pm SD$) x 10 ⁻³ mm ² /s	p-vrednost
				< 0,001
Karcinom grlića materice	74	56,17 ± 11,26	0,798 ± 0,096	
Postterapijski izmenjen grlić	40	57,30 ± 10,47	1,394 ± 0,252	
Uredan nalaz	74	54,69 ± 16,60	1,431 ± 0,182	

Tabela 2. Korelacija između histoloških parametara i ADC vrednosti kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice.

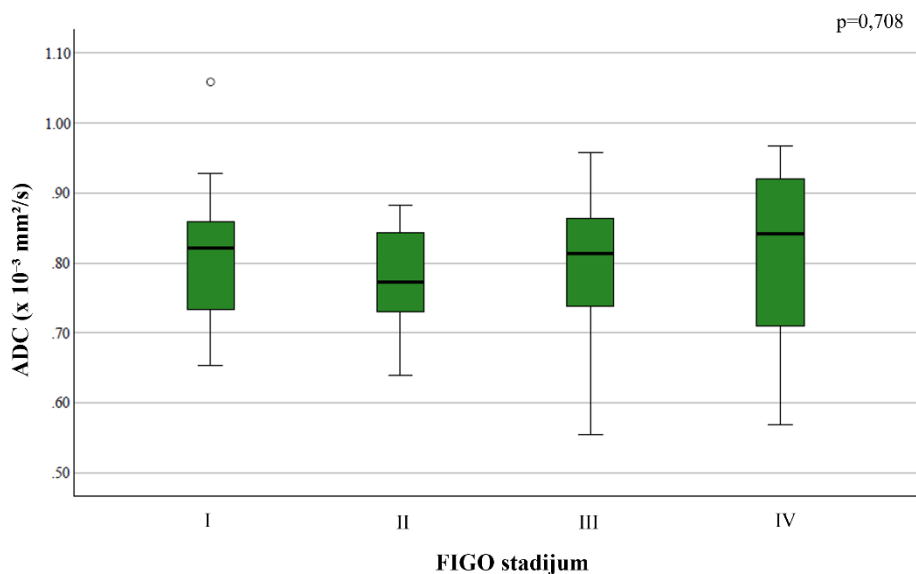
Parametri	N (%)	ADC ($\bar{X} \pm SD$) x 10 ⁻³ mm ² /s	p-vrednost
Histološki gradus	37		0,247
Dobro diferentovan (G1)	4 (10,81)	0,867 ± 0,099	
Srednje diferentovan (G2)	30 (81,08)	0,779 ± 0,095	
Loše diferentovan (G3)	3 (8,11)	0,847 ± 0,261	
FIGO stadijum	74		0,708
I	11 (14,86)	0,815 ± 0,120	
II	20 (27,03)	0,777 ± 0,070	
III	35 (47,30)	0,801 ± 0,093	
IV	8 (10,81)	0,810 ± 0,138	
Lokalna ograničenost tumora	74		0,620
Lokalno ograničen (I-IIa)	12 (16,22)	0,811 ± 0,115	
Lokalno uznapredovao (IIb-IV)	62 (83,78)	0,795 ± 0,094	
Limfni čvorovi	74		0,854
Negativni	34 (45,95)	0,800 ± 0,093	
Pozitivni	40 (54,05)	0,796 ± 0,101	



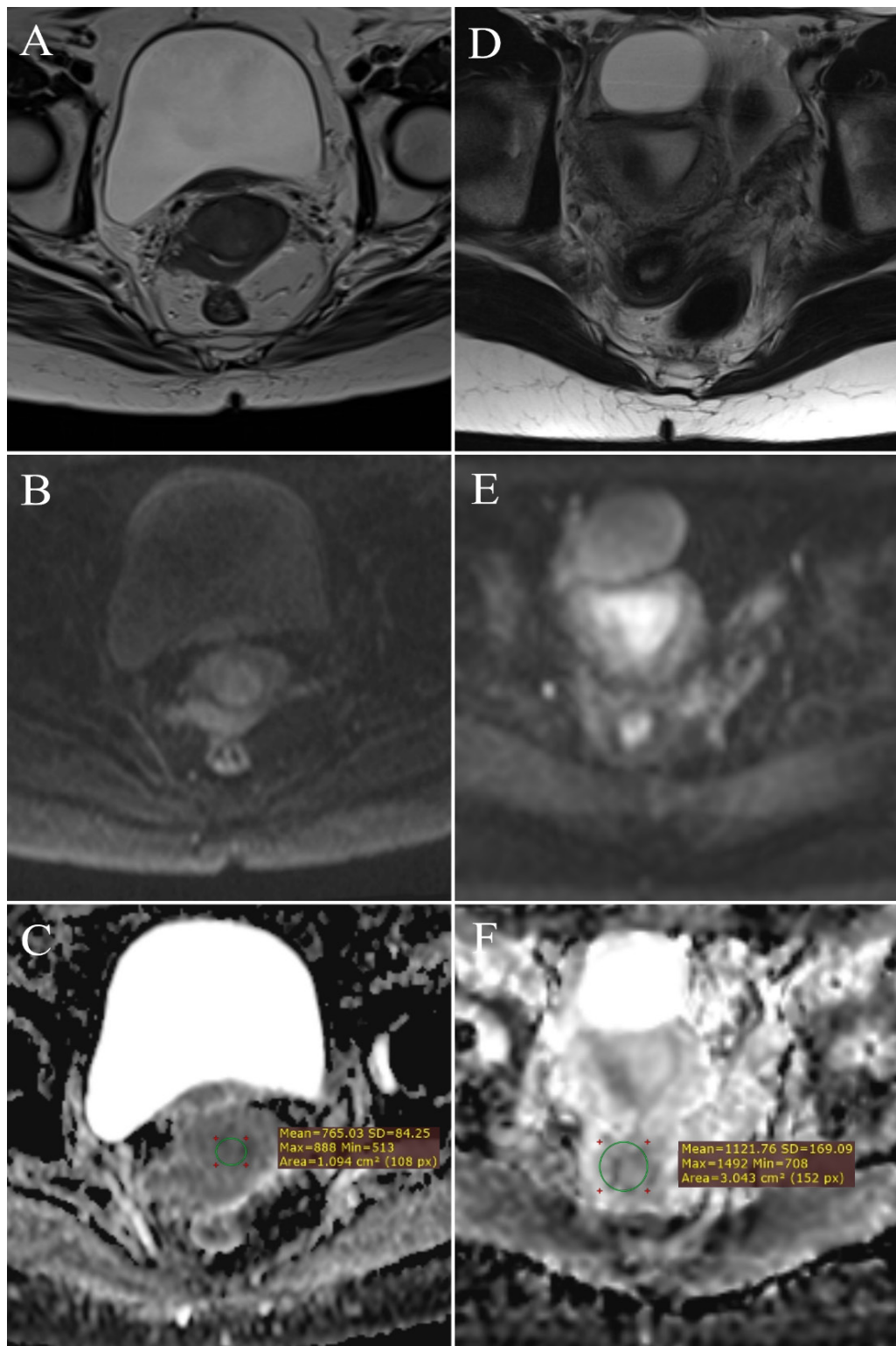
Grafikon 1. Poređenje srednjih ADC vrednosti između ispitivanih grupa.

Analiza razlike ADC vrednosti u zavisnosti od kliničkih i patoloških parametara

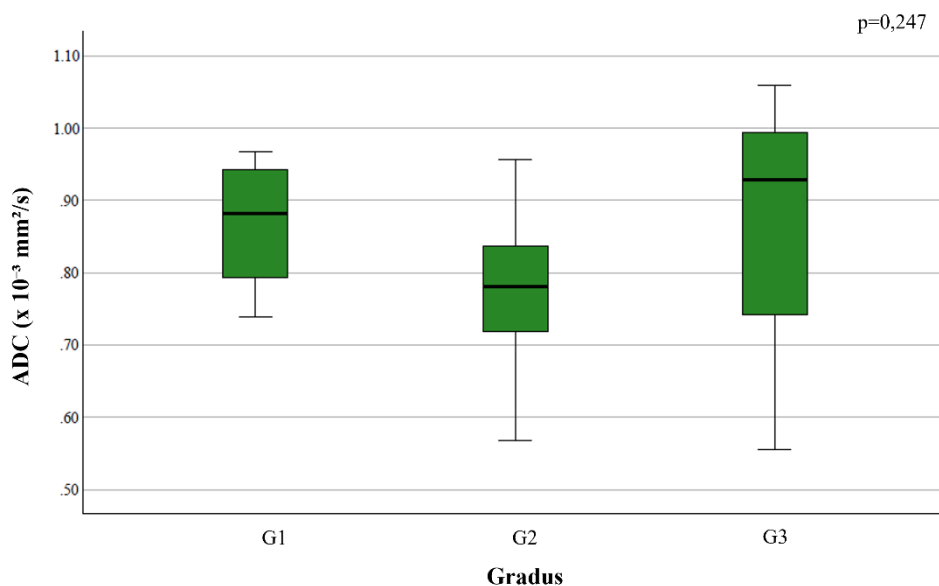
Analizom nije utvrđena statistički značajna razlika ADC vrednosti u zavisnosti od FIGO stadijuma ($F(3,70)=0,465$, $p = 0,708$) [Grafikon 2], od gradusa tumora ($F(2,34)=1,459$, $p = 0,247$) [Grafikon 3]. Takođe, nije pronađena značajna razlika u ADC vrednostima u zavisnosti od prisustva metastaza u limfnim čvorovima ($p = 0,854$) [Grafikon 4] ili lokalne ograničenosti tumora ($p = 0,620$) [Grafikon 5].



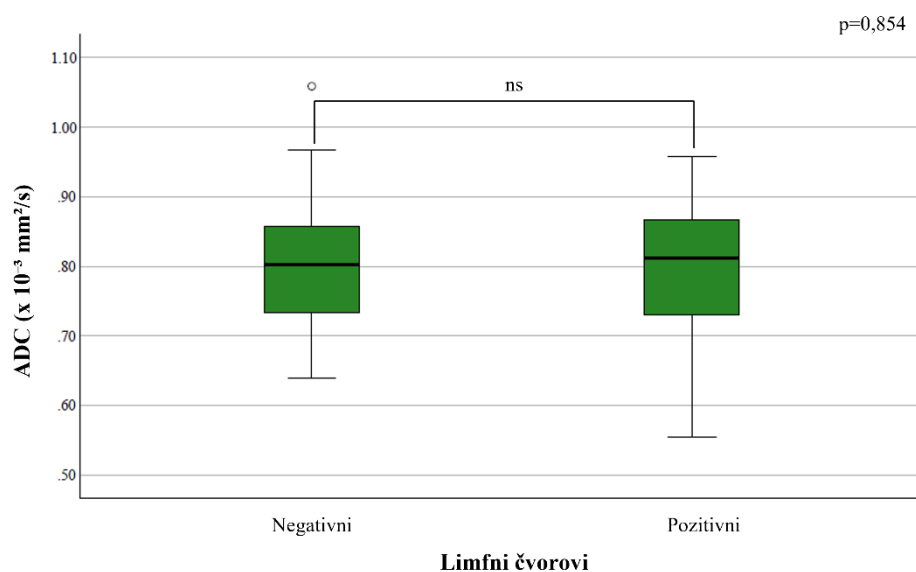
Grafikon 2. Poređenje srednjih ADC vrednosti kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice u zavisnosti od različitog FIGO stadijuma.



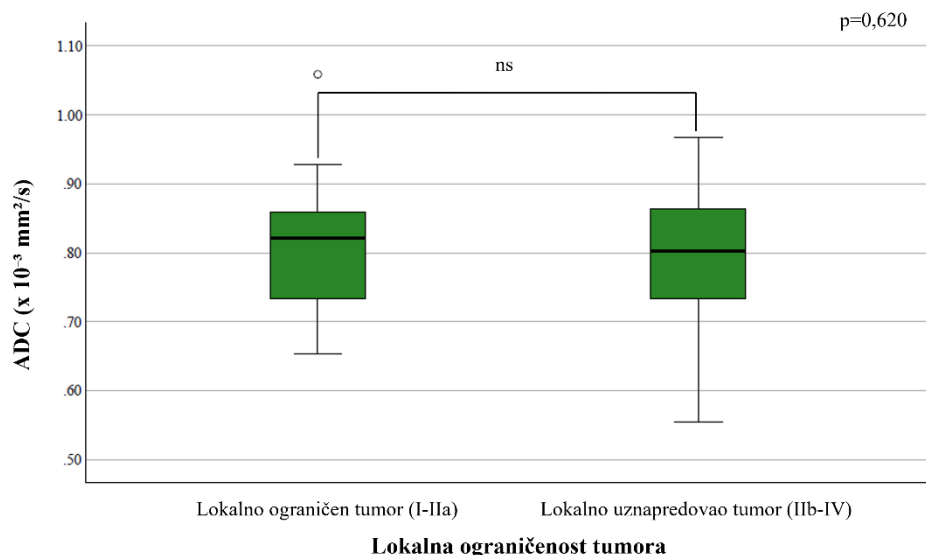
Slika 1. Merenje ADC vrednosti: FIGO IIb stadijum karcinoma grlića materice A (T2W), B (DWI), C (ADC mapa sa ROI); uredan grlić materice D (T2W), E (DWI), F (ADC mapa sa ROI).



Grafikon 3. Poređenje srednjih ADC vrednosti između različitih stepena diferencijacije (gradusa) karcinoma grlića materice.



Grafikon 4. Poređenje srednjih ADC vrednosti kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice u zavisnosti od prisustva metastaza u lokoregionalnim limfnim čvorovima.



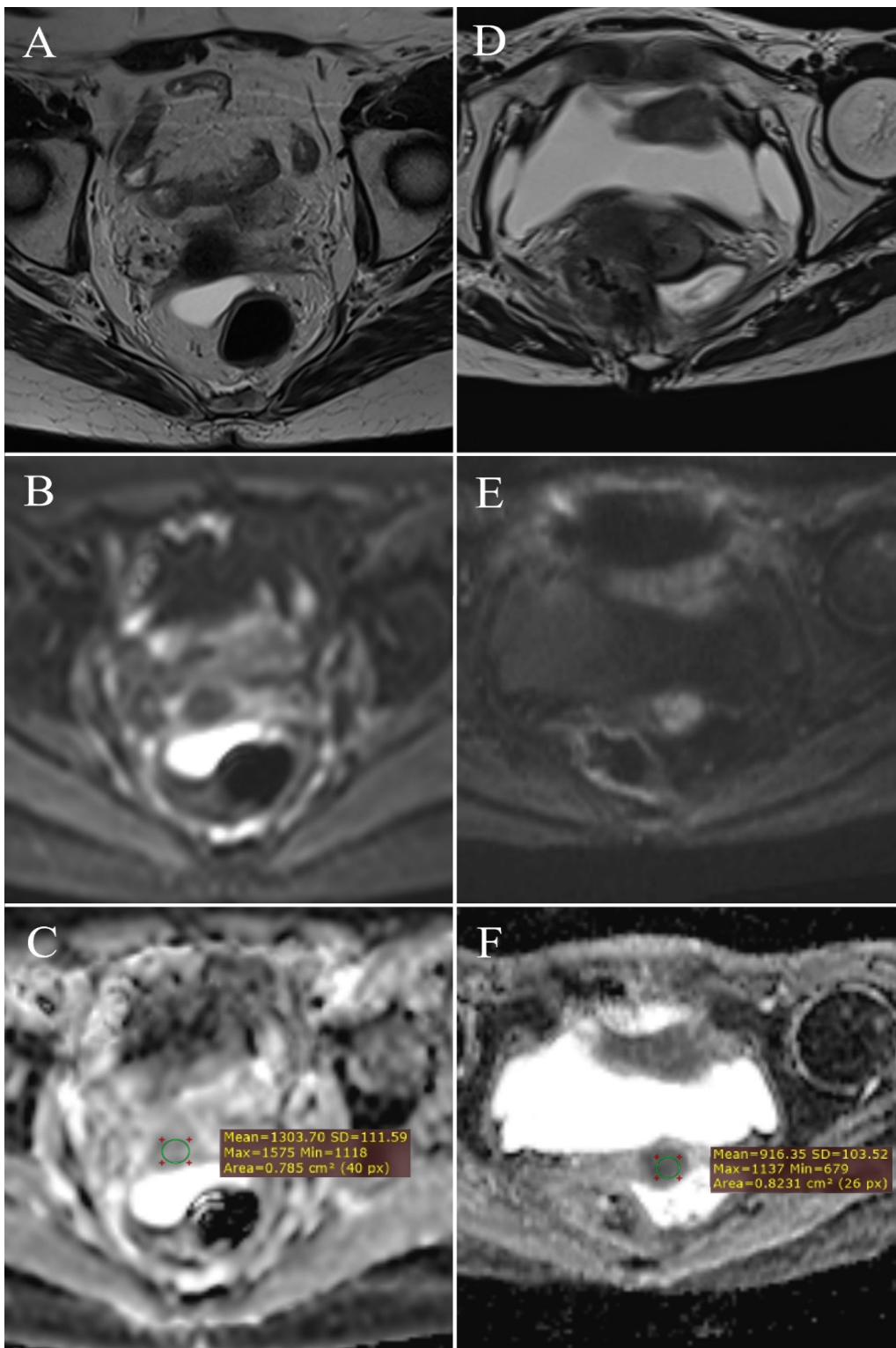
Grafikon 5. Poređenje srednjih ADC vrednosti kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice u zavisnosti od lokalne ograničenosti tumora.

Regresiona analiza uticaja godina, FIGO stadijuma i prisustva metastaza u limfnim čvorovima na promenu ADC vrednosti

Sprovedena je multipla linearna regresija kako bi se ispitalo da li prisustvo metastaza u limfnim čvorovima, FIGO stadijum i godine pacijentkinja predviđaju promenu ADC vrednosti. Model nije bio statistički značajan, $F(3,36)=0,564$, $p=0,642$ i objasnio je samo $R^2 = 0,045$ varijanse u ADC vrednostima. Prisustvo metastaza ($B = -0,009$, $p=0,794$), godine ($B = 0,000$, $p = 0,824$) i FIGO stadijum ($B = -0,009$, $p=0,702$) nisu pokazali značajan uticaj na promenu ADC vrednosti. Analiza multikolinearnosti ukazuje na moguće preklapanje uticaja FIGO stadijuma i metastaza u limfnim čvorovima (Tolerance = 0,228, VIF $\approx$ 4.4), što može doprineti slabom ukupnom doprinosu modela.

Razlika ADC vrednosti na postterapijskom snimku između pacijentkinja sa i bez tumorskog resta

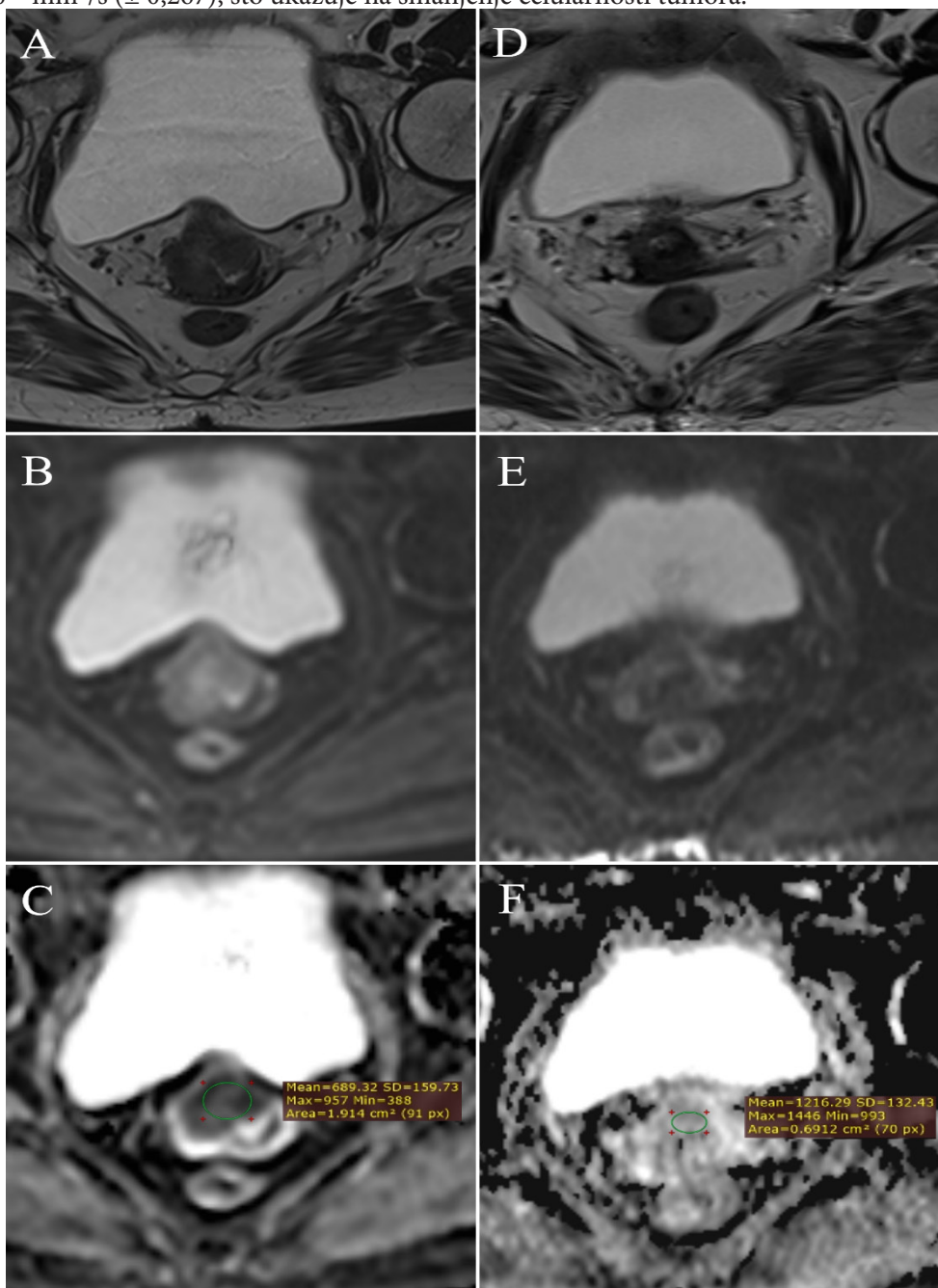
Prosečna vrednost ADC u grupi pacijentkinja sa tumorskim restom na postterapijskom snimku bila je $1,299 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\pm 0,267$), dok je u grupi bez resta iznosila $1,472 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\pm 0,214$). Statističkom analizom utvrđena je značajna razlika među grupama ($p = 0,029$).



Slika 2. Merenje ADC vrednosti: postterapijski grlić bez tumorskog resta A (T2W), B (DWI), C (ADC mapa sa ROI); postterapijski grlić sa tumorskim restom D (T2W), E (DWI), F (ADC mapa sa ROI).

Promena ADC vrednosti tumorskog tkiva pre i nakon terapije

Utvrđena je značajna razlika između ADC vrednosti kod pacijentkinja pre i nakon terapije u tumorskom tkivu ($Z = -3,636$; $p < 0,001$) [Tabela 3]. Srednja ADC vrednost pre terapije bila je $0,782 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\pm 0,075$), dok je nakon terapije porastao na $1,299 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\pm 0,267$), što ukazuje na smanjenje celularnosti tumora.



Slika 3. Promena ADC vrednosti: preterapijski karcinom grlića materice A (T2W), B (DWI), C (ADC mapa sa ROI); postterapijski karcinom grlića materice D (T2W), E (DWI), F (ADC mapa sa ROI).

Tabela 3. Promena ADC vrednosti karcinoma grlića materice nakon terapije.

Podgrupe	N	ADC ($\bar{X} \pm SD$) $\times 10^{-3}$ mm ² /s	p-vrednost
< 0,001			
Karcinom grlića materice pre terapije	74	0,798 $\pm$ 0,096	
Postterapijski grlić sa tumorskim restom	18	1,299 $\pm$ 0,267	
Postterapijski grlić bez tumorskog resta	22	1,472 $\pm$ 0,214	

Uticaj terapije na vrednosti koeficijenta difuzije

U grupi pacijentkinja sa karcinomom grlića materice, prosečna vrednost ADC iznosi $0,798 \pm 0,096 \times 10^{-3}$ mm²/s, dok se nakon terapije prosečna vrednost ADC grlića materice značajno povećava na $1,394 \pm 0,252 \times 10^{-3}$ mm²/s. Promena u ADC vrednosti (Δ ADC) između preterapijskih i postterapijskih merenja iznosi $0,607 \pm 0,042 \times 10^{-3}$ mm²/s. Ovi rezultati ukazuju na značajan porast koeficijenta difuzije kao posledicu terapijskog procesa, odnosno na smanjenje gustine, tj. celularnosti tumora.

Određivanje graničnih (*cut-off*) srednjih vrednosti ADC za razlikovanje pojedinih grupa

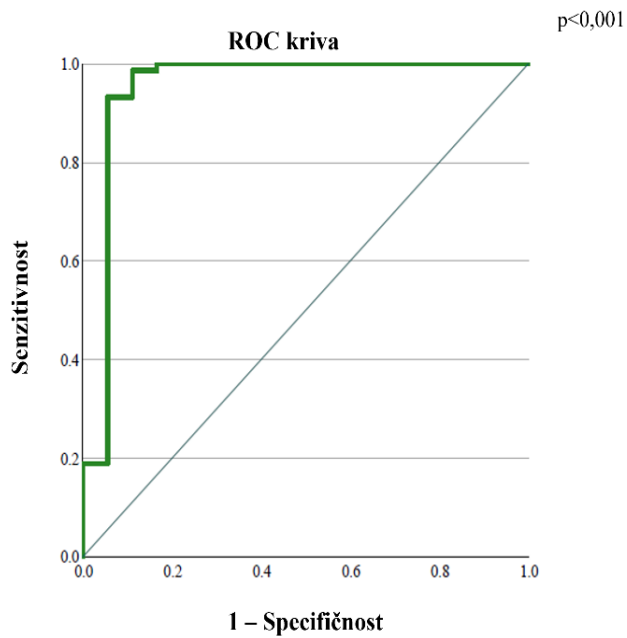
Površina ispod krive (AUC) za razlikovanje tumorskog tkiva pre i nakon terapije iznosila je 0,95 (95% CI: 0,86–1,00; $p < 0,001$). Optimalna *cut-off* vrednost ADC bila je $0,929 \times 10^{-3}$ mm²/s, sa senzitivnošću od 100% i specifičnošću od 99,44% [Grafikon 6, Tabela 4].

Površina ispod krive (AUC) za razlikovanje tumorskog resta od postterapijski izmenjenog tkiva bez tumorskog resta na prvom postterapijskom snimku iznosila je 0,68 (95% CI: 0,51–0,85; $p = 0,05$). Optimalna *cut-off* vrednost ADC bila je $1,436 \times 10^{-3}$ mm²/s, sa senzitivnošću od 66,7% i specifičnošću od 63,6% [Grafikon 7, Tabela 4].

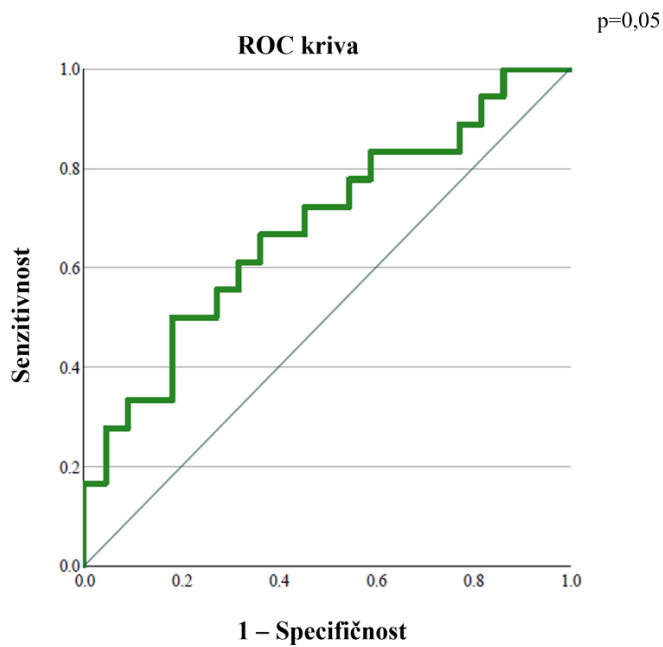
Tabela 4. Granične (*cut-off*) vrednosti za razlikovanje ispitivanih grupa.

Grupe	<i>Cut-off</i> ADC $\times 10^{-3}$ mm ² /s	Sn* (%)	Sp* (%)	p-vrednost
<0,001				
Karcinom / uredan grlić	1,109	100	100	
Karcinom pre / posle terapije	0,929	100	99,4	
0,05				
Postterapijski grlić sa / bez tumorskog resta	1,436	66,7	63,6	

* Sn – senzitivnost; Sp – specifičnost



Grafikon 6. Analiza ROC krive ADC vrednosti u diferencijaciji tumorskog tkiva karcinoma grlića materice pre i nakon terapije.



Grafikon 7. Analiza ROC krive ADC vrednosti u diferencijaciji postterapijski izmenjenog grlića materice sa tumorskim restom i bez njega.

DISKUSIJA

Karcinom grlića materice ima nekoliko dobro poznatih prognostičkih faktora, kao što su veličina ili volumen tumora, histološki tip i gradus, FIGO stadijum i limfonodularni status. Međutim, kako se ove varijable nisu pokazale kao adekvatni prediktori odgovora na neoadjuvantnu terapiju, pojavila se potreba za neinvazivnim biomarkerom koji omogućava detaljniju karakterizaciju tumora, što dalje omogućava personalizovaniji terapijski pristup i potencijalno poboljšava klinički ishod. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju značaj koeficijenta difuzije kao neinvazivnog biomarkera u diferencijaciji između karcinoma grlića materice, postterapijski izmenjenog tkiva grlića i urednih nalaza, kao i detekciji tumorskog resta nakon neoadjuvantne terapije.

Upotreba DWI je napredovala od kvalitativne vizuelne interpretacije slike do metoda kvantitativne analize, koje omogućavaju ranu predikciju tumorskog odgovora na hemioiradijaciju kod karcinoma grlića materice. Upravo iz tog razloga, koeficijent difuzije postaje sve češća tema istraživanja i postepeno pronalazi svoj put ka kliničkoj praksi.

Rezultati naše studije pokazuju da su prosečne ADC vrednosti kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice bile značajno niže u poređenju sa postterapijski izmenjenim tkivom i urednim nalazima. Ovakvi rezultati su u skladu sa prethodnim istraživanjima koja takođe identifikuju niske ADC vrednosti kao karakteristične za maligna tkiva, zahvaljujući njihovoj gustini i ograničenom kretanju molekula vode [2,7].

U našem istraživanju, prosečna ADC vrednost kod postterapijskog tkiva sa tumorskim restom bila je niža u poređenju sa postterapijskim tkivom bez resta, što ukazuje na sposobnost koeficijenta difuzije da diferencira rezidualne tumorske ćelije od regenerativnog ili fibroznog tkiva. Ovakav nalaz doprinosi značaju koeficijenta difuzije kao dijagnostičkom parametru. Optimalna „cut-off“ vrednost za razlikovanje ovih tkiva iznosila je $1,436 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, sa zadovoljavajućom senzitivnošću i specifičnošću, što dodatno podržava upotrebu ADC vrednosti u proceni terapijskog uspeha. Nekoliko studija je do sada pokazalo da promena ADC vrednosti u toku hemioiradijacije, kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice, može biti prediktor kliničkog ili trenutnog odgovora na terapiju [12 – 15, 17]. Do sličnih zaključaka u svom istraživanju došli su Schreuder i sar., gde je ADC uspešno korišćen za praćenje odgovora na hemioiradijaciju [7].

Rezultati ROC analize pokazali su da ADC vrednosti pružaju visok nivo tačnosti u razlikovanju tumorskog tkiva pre i nakon terapije. Yin i sar. su u sličnoj analizi diferencirali preterapijsko i postterapijsko tumorsko tkivo koristeći srodne tehnike, što dodatno potvrđuje efikasnost ovakvog pristupa [4].

Pored dijagnostičkog značaja, ADC vrednosti imaju i prognostički potencijal. Rezultati naše studije pokazuju da nakon terapije dolazi do značajnog porasta koeficijenta difuzije, što ukazuje na smanjenje celularnosti, te može biti koristan pokazatelj dugoročne prognoze. Holopainen i sar. su pokazali da značajnija povećanja intratumoralnih ADC vrednosti nakon terapije koreliraju sa boljim ukupnim preživljavanjem pacijentkinja sa karcinomom grlića materice [9]. Bae i sar. su dodatno naglasili da promena između preterapijskih ADC vrednosti i vrednosti sa sredine terapije mogu precizno predvideti recidiv tumora, što naglašava njihov potencijal u kliničkom praćenju [8]. Međutim, do sada postoji samo nekoliko studija sa dovoljno velikim uzorkom pacijenata, koje su istraživale potencijal preterapijskih ADC vrednosti kao prognostičkog faktora u pogledu dugoročnog preživljavanja i pojave recidiva tumora [18–21].

U našem istraživanju ADC vrednosti nisu pokazale statistički značajne razlike u zavisnosti od FIGO stadijuma, gradusa tumora, prisustva metastaza u limfnim čvorovima ili lokalne ograničenosti tumora. Ovo sugerise da je smanjenje celularnosti univerzalna biološka reakcija tumora na terapiju, nezavisna od kliničko-patoloških karakteristika. Iako FIGO stadijum predstavlja značajan faktor povezan sa prognozom i preživljavanjem

karcinoma grlića materice, ovakvi rezultati se slažu sa istraživanjem sprovedenim od strane Bae i sar., gde su takođe došli do zaključka da promena koeficijenta difuzije nije značajno povezana sa FIGO stadijumom [8]. Nasuprot našim rezultatima, Nakamura i sar. navode da preterapijske ADC vrednosti, između ostalog, pokazuju značajnu korelaciju sa FIGO stadijumom, veličinom tumora, invazijom parametrijuma i prisustvom metastaza u limfnim čvorovima [18]. Pretpostavljamo da ovakva razlika rezultata između studija proizilazi iz nestandardizovanih metoda za izračunavanje i prikazivanje ADC.

Istraživanje je imalo nekoliko ograničenja. Prva limitacija je retrospektivni karakter studije, te zbog ograničenog vremena praćenja pacijentkinja, uz odsustvo informacija o krajnjem ishodu, nismo bili u mogućnosti da dobijemo podatke o potencijalnom uticaju koeficijenta difuzije na dužinu preživljavanja. Predlažemo sprovođenje daljih prospektivnih studija u cilju dobijanja navedenih podataka. Druga potencijalna limitacija je korišćenje dva različita MR aparata jačine magnetnog polja 1,5T i 3T. Ova heterogenost MR protokola mogla je uticati na rezultate, iako studija od Caruso i sar. nije pokazala statistički značajnu razliku u ADC vrednostima između MR uređaja različite jačine [22]. Jedna od najznačajnijih limitacija jeste relativno mali broj pacijentkinja u određenim podgrupama, pre svega grupa pacijentkinja sa prvim postterapijskim MR snimkom, kao i nedostatak standardizacije u merenju ADC vrednosti. Povećanje uzorka pacijentkinja i merenje zapremine celog tumora, umesto metodom jednog preseka, predstavljaju ideje za potencijalno proširenje studije. Takođe, jedna od limitacija ove studije je nepostojanje postterapijskog PET/CT pregleda kod pacijentkinja koje su radiološki klasifikovane kao da imaju tumorski rest. PET/CT bi omogućio procenu metaboličke aktivnosti, pružajući dodatnu dijagnostičku sigurnost u razlikovanju vitalnog tumorskog tkiva od fibrotičnih i inflamatornih postterapijskih promena. Njegovo uključivanje u evaluaciju dalo bi precizniju informaciju o prisustvu tumorskog resta i potencijalno smanjilo rizik od lažno pozitivnih ili lažno negativnih nalaza na MRI.

U našem istraživanju dokazali smo da je koeficijent difuzije kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice visoko pouzdan dijagnostički parametar, omogućavajući preciznu diferencijaciju tumorskog tkiva od postterapijskih promena i urednog tkiva. Koliko je nama poznato, naša studija je prva u dostupnoj literaturi koja je utvrdila diskriminativnu sposobnost i jasnu „cut-off“ vrednost koeficijenta difuzije za razlikovanje tumorskog resta od postterapijskog izmenjenog fibroznog tkiva bez resta. Posebno značajan nalaz predstavlja porast ADC vrednosti nakon terapije, koji reflektuje smanjenje celularnosti tumora i potvrđuje njegovu ključnu ulogu kao prognostičkog biomarkera za procenu uspešnosti neoadjuvantne terapije. Ovi rezultati snažno podržavaju integraciju koeficijenta difuzije u kliničku praksu, s ciljem unapređenja dijagnostičkog pristupa i personalizacije terapijskih strategija.

ZAKLJUČAK

1. ADC vrednosti su značajno niže kod pacijentkinja sa karcinomom grlića materice u poređenju sa postterapijskim izmenjenim tkivom i urednim nalazima.
 - Objašnjenje: Niže ADC vrednosti kod karcinoma ukazuju na povećanu celularnost tumorskog tkiva, što ADC čini korisnim alatom za diferencijaciju malignih i benignih tkiva.
2. Niže ADC vrednosti kod tumorskog resta omogućavaju diferencijaciju od postterapijskog tkiva bez resta, pružajući pouzdanu procenu uspeha terapije.
 - Objašnjenje: Rezidualni tumor zadržava višu celularnost u poređenju sa postterapijskim izmenama, što omogućava radiolozima da identifikuju pacijentkinje sa preostalim tumorskim tkivom.
3. Promene ADC vrednosti nisu značajno korelirale sa FIGO stadijumom, gradusom

tumora, prisustvom metastaza u limfnim čvorovima ili lokalnom ograničenošću tumora.

- Objašnjenje: Smanjenje celularnosti se dešava nezavisno od osnovnih kliničkih parametara, što ukazuje na univerzalnu biološku reakciju tumora na terapiju.
4. Optimalna ADC vrednost za razlikovanje tumorskog resta od postterapijskog tkiva bez resta iznosila je $1,436 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, što omogućava pouzdanu identifikaciju rezidualnog tumora.
 - Objašnjenje: Ova vrednost pruža jasan kriterijum za razlikovanje tkiva sa preostalim tumorskim ćelijama od onog bez njih, što je ključno za procenu terapijskog uspeha.
 5. Optimalna ADC vrednost za diferencijaciju preterapijskog i postterapijskog tumorskog tkiva bila je $0,929 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, ukazujući na značajan porast ADC vrednosti nakon terapije kao pokazatelja smanjenja celularnosti.
 - Objašnjenje: Ovaj porast odražava efikasnost terapije u smanjenju celularne gustine tumorskog tkiva.

LITERATURA

1. World Health Organization. Global Cancer Observatory. [Online]. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/> (pristupljeno: decembar 2024).
2. Ho JC, Allen PK, Bhosale PR, Rauch GM, Fuller CD, Mohamed ASR, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Predictor of Outcome in Cervical Cancer After Chemoradiation. *Rad Onc*. 2017;97:546-53.
3. Zhang X, Zhang Q, Guo J, et al. Added-value of texture analysis of ADC in predicting the survival of patients with 2018 FIGO stage IIICr cervical cancer treated by concurrent chemoradiotherapy. *Eur J Radiol*. 2022;150: 110272.
4. Yin JD, Song LR, Lu HC, Zheng X. Prediction of different stages of rectal cancer: Texture analysis based on diffusion-weighted images and apparent diffusion coefficient maps. *World J Gastroenterol*. 2020;26:2082-96.
5. Schurink NW, Lambregts DMJ, Beets-Tan RGH. Diffusion-weighted imaging in rectal cancer: current applications and future perspectives. *Br J Radiol*. 2019;92:20180655.
6. Ju FJ, Liu Y, Zhao X, Wang Z, Sun Y, Cheng L, et al. Evaluation of the efficacy of chemoradiotherapy in cervical cancer using diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient. *OncoTargets and Therapy*. 2016;9:7555-61.
7. Schreuder SM, van der Velden J, Gerritsen WR, van Lonkhuijzen L, Stoker J, Buist M, et al. Monitoring treatment response in patients undergoing chemoradiotherapy for locally advanced uterine cervical cancer by additional diffusion-weighted imaging: A systematic review. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42:572-94.
8. Bae JM, Kim CK, Park SY, Kim JH, Han JK, Choi BI, et al. Can diffusion-weighted magnetic resonance imaging predict tumor recurrence of uterine cervical cancer after concurrent chemoradiotherapy? *Abdom Radiol*. 2016;41:1604-10.
9. Holopainen E, Haider AS, Harkonen P, Kinnunen H, Laitinen T, Saarnio J, et al. Greater increases in intratumoral apparent diffusion coefficients after chemoradiotherapy predict better overall survival of patients with cervical cancer. *PLoS One*. 2023;18(5):e0285786.
10. Gu KW, Kim MJ, Lee JH, Park JY, Kim SI, Lee SS, et al. Prognostic value of ADC quantification for clinical outcome in uterine cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Eur Radiol*. 2019;29:6236-44.
11. Marconi DG, Lima TF, Barbosa ML, Silva RS, Santos AC, Nunes J, et al. Pre-treatment MRI minimum apparent diffusion coefficient value is a potential prognostic imaging biomarker in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiation. *BMC Cancer*. 2016;16:556.
12. Fu ZZ, Peng Y, Cao LY, Xu JH, Zhang XY, Liu XW, et al. Value of apparent diffusion coefficient (ADC) in assessing radiotherapy and chemotherapy success in cervical cancer. *Magn Reson Imaging*. 2015;33:516-24.
13. Harry VN. Novel imaging techniques as response biomarkers in cervical cancer. *Gynecol Oncol*.

2010;116:253-61.

14. Liu Y, Bai R, Sun H, Ma S, Zhang J, Li W, et al. Diffusion-weighted imaging in predicting and monitoring the response of uterine cervical cancer to combined chemoradiation. *Clin Radiol*. 2009;64:1067-74.
15. Makino H, Kato H, Furui T, Yoshida S, Takahashi K, Nakamura K, et al. Predictive value of diffusion weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for uterine cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40:1098-104.
16. Ciulla S, Celli V, Aiello AA, Gigli S, Ninkova R, Miceli V, et al. Post treatment imaging in patients with locally advanced cervical carcinoma. *Front Oncol*. 2022;12:9710522.
17. Kuang F, Yan Z, Wang J, Zheng X, Li Y, Ma H, et al. The value of diffusion-weighted MRI to evaluate the response to radiochemotherapy for cervical cancer. *Magn Reson Imaging*. 2014;32:342-9.
18. Nakamura K, Joja I, Nagasaka T, Kajitani S, Jo H, Nishida T, et al. The mean apparent diffusion coefficient value (ADCmean) on primary cervical cancer is a predictive marker for disease recurrence. *Gynecol Oncol*. 2012;127: 478-83.
19. Heo SH, Shin SS, Kim JW, Lee JD, Han MH, Choi SM, et al. Pre-treatment diffusion-weighted MR imaging for predicting tumor recurrence in uterine cervical cancer treated with concurrent chemoradiation: Value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Korean J Radiol*. 2013;14:616-25.
20. Himoto Y, Fujimoto K, Kido A, Okuda K, Tanaka K, Matsuo K, et al. Pretreatment mean apparent diffusion coefficient is significantly correlated with event-free survival in patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IB to IIIB cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25:1079-85.
21. Nakamura K, Kajitani S, Joja I, Okada Y, Tanaka M, Nishida T, et al. The posttreatment mean apparent diffusion coefficient of primary tumor is superior to pretreatment ADCmean of primary tumor as a predictor of prognosis with cervical cancer. *Cancer Med*. 2013;2:519-25.
22. Caruso D, Zerunian M, De Santis D, Biondi T, Paolantonio P, Rengo M, et al. Magnetic resonance of rectal cancer response to therapy: An image quality comparison between 3.0 and 1.5 tesla. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1-8.

THE ROLE OF THE DIFFUSION COEFFICIENT AS A BIOMARKER IN CERVICAL CANCER DIAGNOSIS AND IN ASSESSING THE THERAPEUTIC RESPONSE TO NEOADJUVANT TREATMENT

Authors: JELENA VASIĆ, Milica Šarošković

Email: jelenav001@gmail.com

Mentor: TA Miloš Vuković

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Introduction: The apparent diffusion coefficient (ADC) is a significant parameter in the diagnosis and monitoring of cervical cancer.

Aim: Evaluation of ADC values in patients with cervical cancer, post-therapeutic changes, and normal findings, analyzing their association with clinicopathological parameters, predicting therapeutic outcomes, and differentiating residual tumors from post-therapeutic tissue without residual tumors.

Materials and Methods: A retrospective study included 148 patients divided into three groups: cervical cancer, post-therapeutic changes, and normal findings. ADC values were measured by positioning the ROI in the target tissue. Statistical analyses included ANOVA, t-tests, and ROC analysis.

Results: The mean ADC values for cervical cancer ($0.798 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) were significantly lower compared to post-therapeutic changes ($1.394 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) and normal findings ($1.431 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p < 0.001$). ADC values did not show statistically significant differences based on clinicopathological parameters. The change in ADC values after therapy (ΔADC : $0.607 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) indicated reduced cellularity. The mean ADC values of residual tumors ($1.299 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) were significantly lower compared to post-therapeutic tissue without residual tumors ($1.472 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.029$). The optimal value for distinguishing residual tumors from post-therapeutic tissue without residual tumors was $1.436 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. The optimal value for differentiating pre- and post-therapeutic tumor tissue was $0.929 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Conclusion: ADC is a reliable biomarker for differentiating cervical cancer, post-therapeutic changes, normal findings, and for assessing therapeutic response. ADC provides significant differentiation between residual tumors and post-therapeutic tissue without residual tumors.

Keywords: DWI; cervical cancer; ADC; neoadjuvant therapy; residual tumor; FIGO

