

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N11.](#)

Текущий раздел: **Лучевая диагностика**

Возможности функциональных методик МРТ в оценке эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии у больных раком шейки матки.

Рубцова Н.А.¹, Сеницын В.Е.², Бойко А.В.¹, Новикова Е.Г.¹, Пузаков К.Б.¹

¹ *ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России;*

² *ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздравсоцразвития России.*

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/rubtsova1_v11.htm

Статья опубликована 30 ноября 2011 года.

Идентификационный номер статьи в ФГУП НТЦ «ИНФОРМРЕГИСТР»:

Сведения об авторах:

Рабочий адрес:

125284 г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д.3, МНИОИ им. П.А. Герцена.

- **Рубцова Наталья Алефтиновна** – к.м.н., руководитель отделения рентгенодиагностики диагностического отдела, «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена» 125284 г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д.3 раб. тел.: 8(495)945-59-39, e-mail: RNA17@yandex.ru
- **Новикова Елена Григорьевна** – д.м.н., профессор, руководитель отделения онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена. 125284 г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д.3
- **Бойко Анна Владимировна** – д.м.н., профессор, руководитель отделения лучевой терапии «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена» 125284 г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д.3
- **Пузаков Кирилл Борисович** - м.н.с. отделения рентгенодиагностики диагностического отдела, «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена» 125284 г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д.3, раб. тел.: 8(495)945-59-39, e-mail: fetobizuar@mail.ru

Рабочий адрес: 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3, ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздравсоцразвития РФ.

- **Сеницын Валентин Евгеньевич** – д.м.н., профессор, руководитель центра лучевой диагностики ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздравсоцразвития РФ,

Резюме

Целью исследования являлось изучение влияния неоадьювантной химиолучевой терапии у больных инвазивным раком шейки матки на показатели измеряемого коэффициента диффузии и перфузии в опухоли. В исследование включены 43 больные РШМ со стадией процесса T1b1-3bN0-1M0-1. В зависимости от эффекта химиолучевой терапии были выделены 2 группы: 34 пациентки с наличием остаточной опухоли и 9 случаев с полной резорбцией опухоли. Все результаты МРТ были сопоставлены с данными послеоперационного гистологического исследования. В обеих группах больных после неоадьювантного химиолучевого лечения в опухоли отмечалось повышение уровней измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и перфузии. ИКД в остаточной опухоли в среднем составил $1.34 + 0.27 \text{ с/мм}^2 \cdot 10^{-3}$, при средних значениях ИКД в неизменной строме $1.79 + 0.46 \text{ с/мм}^2 \cdot 10^{-3}$. Оценка перфузии не позволяла проводить дифференциальную диагностику между остаточной опухолью и реактивными постлучевыми изменениями.

Ключевые слова: МРТ, рак шейки матки, оценка эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии,

Possibilities of functional MRI techniques in an efficiency estimation neoadjuvant chemoradiation therapy at patients with cervical cancer.

Rubtsova N.A.¹, Sinitsyn V.E.², Boiko A.V.¹, Novikova E.G.¹, Puzakov K.B.¹

¹ Federal State Institution: Moscow Research Oncology Institute n.a. P.A. Hertzen Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation 3, 2nd Botkinskiy Proyezd, Moscow, 125284, Russia

² Federal Center of Medicine and Rehabilitation Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, 125367, Ivan'kovskoye sh. 3., Moscow Russia

Summary

Research objective was definition of dependence of apparent diffusion coefficient (ADC) and perfused properties of a tumor from influence neoadjuvant chemoradiation therapy (n-CRT) at patients with invasive cervical cancer. 43 patients with cervical cancer invasive forms are examined, with stage T1b1-3bN0-1M0-1. Depending on effect have been divided in 2 groups: 34 patients with presence of a residual tumor and 9 cases with full resorption tumors. All MRI results have been compared with the data of postoperative histological research. In both groups of patients after n-CRT in a tumor levels of ADC and perfusions became higher. ADC in a residual tumor has on the average was $1.34 + 0.27 \text{ c/mm}^2 \cdot 10^{-3}$, at average value ADC in intact stroma $1.79 + 0.46$

c/mm² · 10⁻³. The perfusion estimation didn't allow to carry out differential diagnostics between a residual tumor and reactive postradial changes.

Key words: MRI, cervical cancer, estimation of efficiency neoadjuvant chemoradiation therapy

Оглавление:

Введение

Материалы и методы

Результаты

Выводы

Список литературы

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является вторым по распространённости гинекологическим злокачественным новообразованием и одной из доминирующих причин женской смертности [1]. Большинство онкологических центров у больных РШМ при наличии экзофитной опухоли больших размеров, выходе процесса в параметральную клетчатку, наличии метастазов в тазовые лимфатические узлы на первом этапе лечения отдают предпочтение неоадьювантной химиолучевой терапии [2, 3]. Используемые 5-фторурацил и препараты платины в комбинации с лучевой терапией позволяют повысить эффективность проводимого лечения [4, 5, 6]. В ряде случаев проводимая в предоперационном этапе химиолучевая терапия позволяет не только уменьшить объем и распространенность процесса, но и полностью девитализировать опухоль, что проявляется IV степенью лечебного патоморфоза, установленного при морфологическом исследовании после выполнения хирургического лечения.

Для оценки эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии используются современные методы лучевой диагностики, такие как: ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Все эти диагностические методы позволяют регистрировать изменения распространенности процесса относительно первичной опухоли и метастазов в тазовых лимфатических узлах, включая численные изменения их объемов. Однако вольюметрический анализ не всегда позволяет получить достоверную картину о наличии остаточной опухоли [6]. Зачастую бывает крайне затруднительно определить остаточную опухоль на фоне реактивных изменений. С этой целью возможно проведение доплеровского картирования при УЗИ, КТ и

МРТ с динамическим контрастным усилением, дающих возможность определять зоны патологической васкуляризации. В свою очередь МРТ обладает рядом преимуществ, в сопоставлении с УЗИ и КТ, что обусловлено физическими принципами получения изображений - хорошей тканевой и пространственной визуализацией [7-10].

В последнее время был опубликован ряд работ, демонстрирующих возможность современных методик МРТ в оценке эффективности химиолучевой терапии [11-15].

В отделении рентгенодиагностики диагностического отдела ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России была исследована зависимость измеряемого коэффициента диффузии и перфузионных свойств опухоли от воздействия неоадьювантной химиолучевой терапии у больных инвазивным РШМ.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Материалы и методы

Для реализации поставленных задач были обследованы 43 больные инвазивным РШМ в возрасте от 24 до 44 лет (средний возраст составил 34 года), проходившие лечение в клиниках ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России в период с декабря 2007г. по июль 2011г. Всем пациенткам на первом этапе лечения выполнялась лапароскопическая транспозиция яичников; второй этап включал проведение неоадьювантной химиолучевой терапии; третий этап заключался в расширенной экстирпации матки. В 11 случаях, основываясь на клинической ситуации (с учетом прогностических факторов: гистотип, степень дифференцировки, распространенность опухоли), в послеоперационном периоде принималось решение о дополнении лечения адьювантной полихимиотерапией и дополнительно в 1-м случае – дистанционной лучевой терапией на парааортальную область. На первом этапе химиолучевой терапии в течение 5 дней проводилось внутривенное введение 5-фторурацила по 350 мг/м^2 , затем после двухдневного перерыва - дистанционная лучевая терапия по схеме динамического фракционирования дозы. В течение первых 3 дней одновременно с использованием укрупненных фракций (4 Гр) вводились препараты платины по 20 мг/м^2 . В дальнейшем облучение продолжалось в режиме гиперфракционирования с разовой очаговой дозой (РОД)=1,25Гр x 2 раза в день с интервалом 4-5 часов, (дневная доза 2,5Гр), до суммарной очаговой дозы (СОД)=40-50 Гр. При сочетанной лучевой терапии дистанционное облучение чередовали с сеансами внутриполостной гамма-терапии (схема 1).

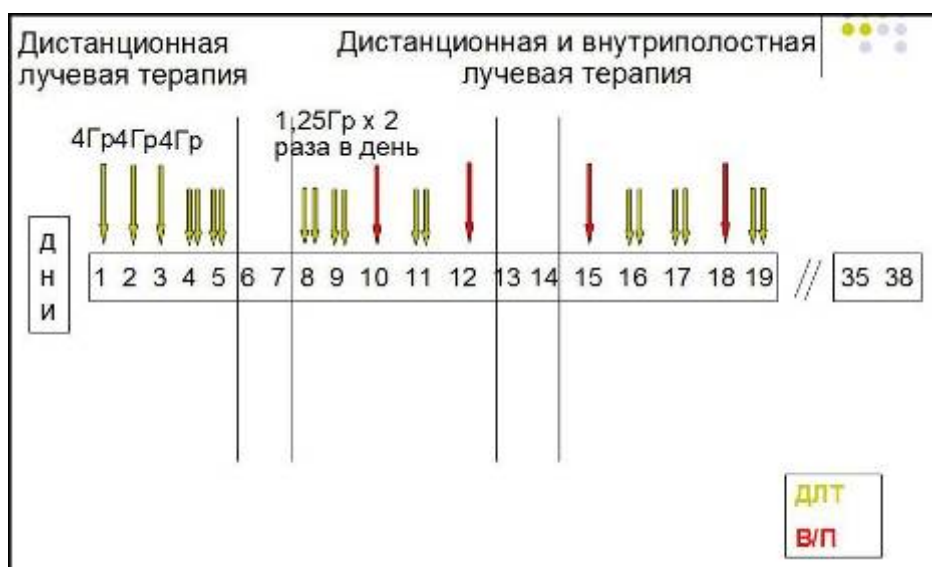


Схема 1. Схема сочетанной лучевой терапии РШМ (динамическое фракционирование).

Большинство случаев (40(93 %)) было представлено плоскоклеточным раком, из них 25 (62.2 %) - с низкой степенью дифференцировки, 13 (32.5 %) - умереннодифференцированный плоскоклеточный рак и 2 (5 %) – высокодифференцированный. Анализ группы больных в соответствии со стадией процесса представлен в таблице 1.

Таб. 1. Распределение больных в соответствии с TNM классификацией РШМ

Количество больных n (%)	Стадия опухолевого процесса
1 (2.33 %)	T1b1N1M0
3 (6.98 %)	T1b2N0M0
4 (9.30 %)	T1b2N1M0
16 (37.21 %)	T2bN0M0
8 (18.60 %)	T2bN1M0
6 (13.95 %)	T2aN0M0
2 (4.65 %)	T3bN0M0
2 (4.65 %)	T3bN1M0
1 (2.33 %)	T3bN0M1

Большинство составили пациентки со стадией IB (FIGO), т.е. с распространением опухоли в параметральную клетчатку. У 15 больных имелось метастатическое поражение внутритазовых лимфатических узлов, в 1-м случае был выявлен метастаз в парааортальный лимфоузел.

Всем больным МРТ органов малого таза выполнялась дважды: на диагностическом этапе, с целью стадирования процесса; и в предоперационном периоде, после проведения химиолучевого лечения для уточнения изменения распространенности опухоли. МР-исследование органов малого таза проводилось на 1.5T МР-томографе Titan Vintage (Toshiba MS). Протокол МР-исследования органов малого таза представлен в таблице 2.

Таб. 2. Протокол МР-исследования малого таза при раке шейки матки

Последовательность, взвешанность и ось сканирования	TR	TE	FOV (см)	MTX	ST (мм)	GAP	NAQ
Sag T2 FSE 2D	6433	90	28,0x28,0	224x320	4,0	5,0	1,0
Ax T2 FSE 2D	7600	100	43,0x32,0	320x384	5,0	0,6	1,0
Cor T2 FatSat FSE 2D	4776	160	40,0x30,0	256x384	5,0	0,5	1,0
Obl AX T2 (перпендикулярно цервикальному каналу) FSE 2D	5600	80	25,0x25,0	224x288	3,0	1,0	1,0
Obl Cor T2 (параллельно цервикальному каналу) FSE 2D	5600	80	25,0x25,0	224x288	3,0	1,0	1,0
Cor T1 SE 2D	621	15	40,0x37,0	288x288	6,0	1,0	1,0
Isotropic FFE 3D	12	5	37,6x37,6	256x256	3,0	1,0	1,0
DWI b – 0, 800	7012	80	35,0x45,0	128x128	6,0	5,0	5,0
Dynamic 3D FatSat	5	2,5	30,0x25,0	192x256	4,0	1,0	1,0

Проведение динамической МРТ состояло из двух сегментов: первый – нативное сканирование; второй - с внутривенным введением контраста (Gd-DTPA) из расчета 0.1ммоль/кг, с числом повторений – 5 и задержкой по 10.0 сек, время каждого повторения составляло 27.6 сек.

Для изучения зависимости перфузионных свойств опухоли от химиолучевой терапии всем пациенткам выполнялась динамическая МРТ с использованием внутривенного введения контрастов на основе Gd в предоперационном периоде до неоадьювантного лечения и через 2 недели после его проведения. На основании показателей перфузии,

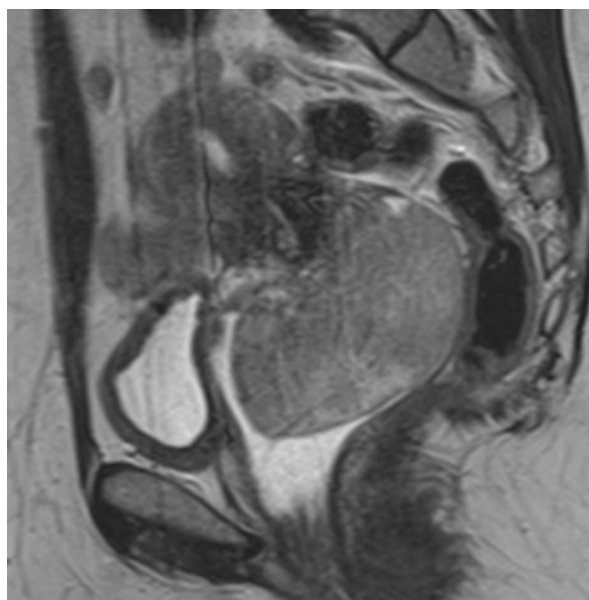
отражающих уровень накопления контраста тканями в зависимости от времени, выстраивались кривые, количество которых соответствовало количеству срезов, проходящих через опухоль. Для этого на сагиттальных постконтрастных изображениях, где выявлялись опухолевые массы, обводилась зона интереса (площадь опухолевого поражения), с последующим определением в ней средних показателей перфузии. Полученные данные сопоставлялись с исходными показателями перфузии в опухоли (до проведения химиолучевой терапии) и для контроля сравнивались с уровнем перфузии в неизмененной строме шейки матки. Для оценки однородности перфузии в опухоли производилось совмещение всех кривых, с последующим анализом разброса значений и вычисления процентного соотношения гетерогенности. Для этого максимальное значение принималось за 100%, исходя из чего, вычислялось минимальное значение, с последующим определением разницы между ними, которая и отражала уровень гетерогенности.

С целью определения влияния неоадьювантной химиолучевой терапии при РШМ на уровень измеряемого коэффициента диффузии в опухоли всем пациенткам выполнялись 3-D диффузионно-взвешанные МРТ (ДВ-МРТ) с фактором диффузии $b=800 \text{ с/мм}^2$. В процессе изучения возможностей ДВ-МРТ в оценке эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии трижды последовательно анализировались сопоставимые по уровням T2 взвешенные изображения (ВИ), изотропные изображения и ADC-карты до, в течение (через неделю от начала) и через 2 недели после лечения. На полученных ADC-картах, в проекции опухолевых масс на T2 ВИ, которой, как правило, соответствует зона повышенной интенсивности на изотропных изображениях, выделяли площадь поражения с последующим определением значений ИКД.

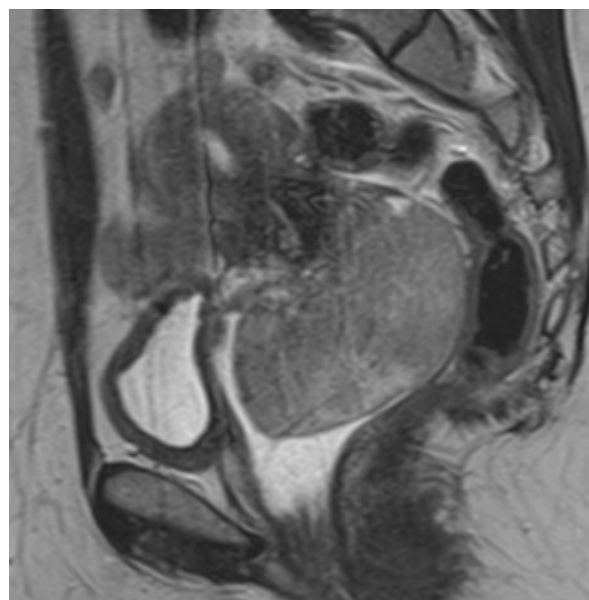
[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Результаты

При проведении анализа информативности МРТ в оценке остаточной опухоли все пациентки были подразделены в две группы: 1-ю составили 34 больные с наличием остаточной опухоли, определяемой на T2 взвешенных изображениях ; 2-ю – 9 пациенток с отсутствием визуальных признаков опухолевого роста (рис. 1 а, б).



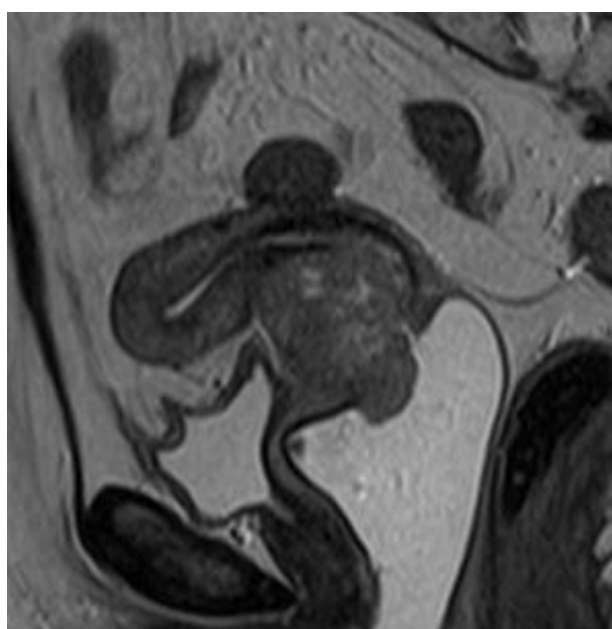
а)



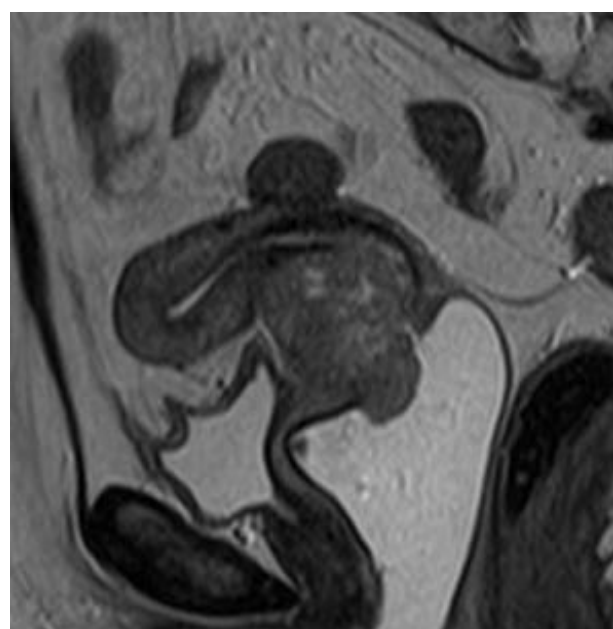
б)

Рис. 1. а, б – T2 ВИ в сагиттальной проекции до и после проведения неоадьювантной химиолучевой терапии (полная резорбция опухоли).

Остаточная опухоль на T2 ВИ характеризовалась сохранением в шейке матки, в области ранее определяемой опухоли, участков измененного МР-сигнала, как правило повышенного - от слабо до умеренно интенсивного (рис. 2 а,б).



а)

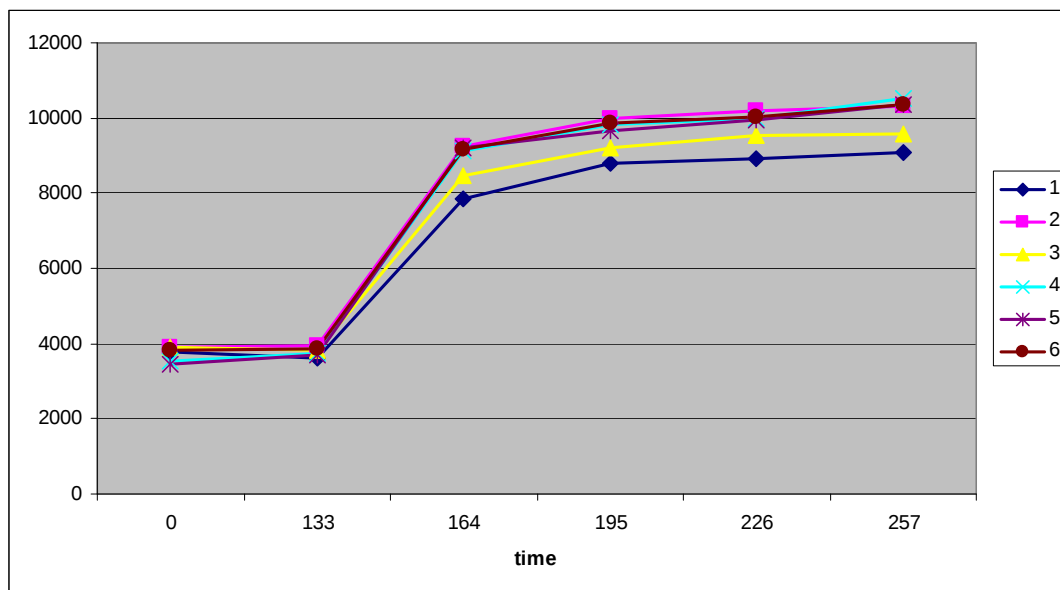


б)

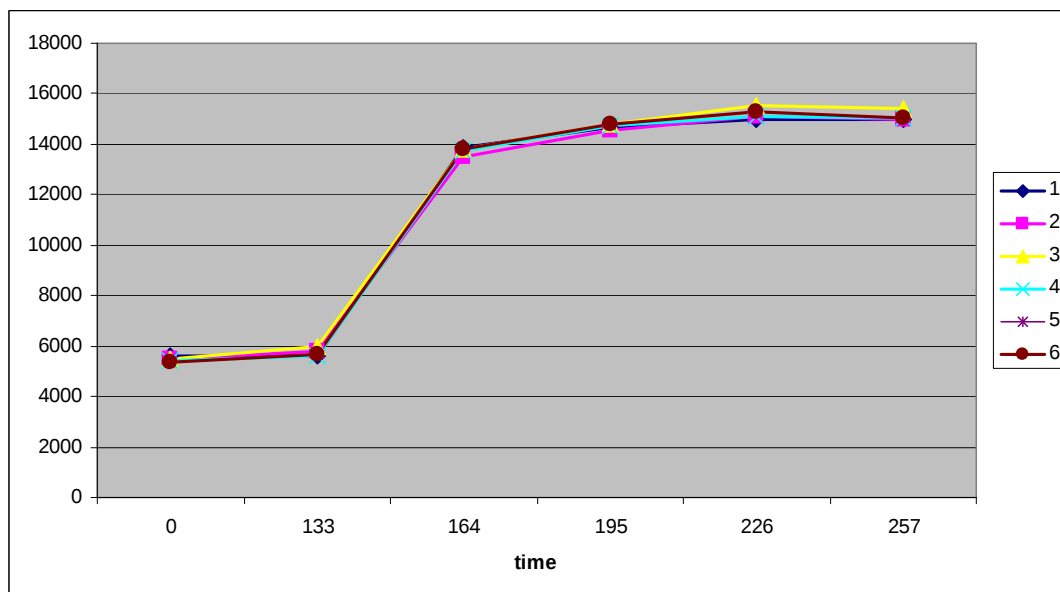
Рисунок 2 а, б – T2 ВИ в сагиттальной проекции. до и после проведения неоадьювантной химиолучевой терапии (белая стрелка - остаточная опухоль).

Помимо уменьшения вольюметрических значений, положительная динамика процесса сопровождалась изменениями показателей перфузии. После неоадьювантного лечения,

наряду с уменьшением объема опухоли, отмечалось снижение гетерогенности перфузии (график 1 а,б).



а)



б)

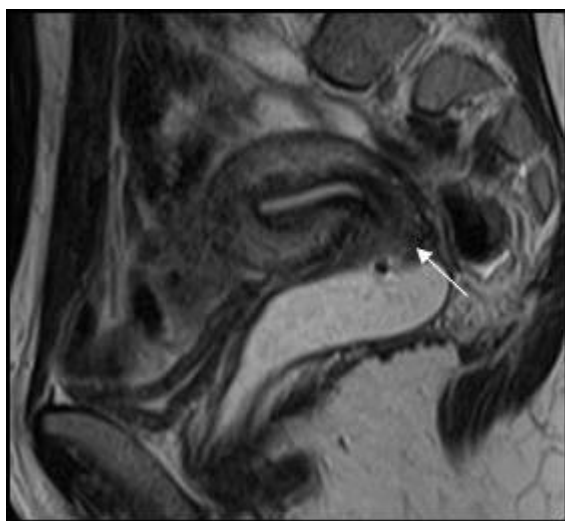
График 1 а, б. Перфузия в опухоли шейки матки до и после проведения химиолучевой терапии – снижение гетерогенности перфузии (а - до лечения гетерогенность составила 13%, б – после лечения гетерогенность соответствует 6%).

В обеих группах после проведенной химиолучевой терапии отмечался подъем уровня перфузии относительно исходных значений. Анализ структурных изменений опухоли и соответствующих им показателей гетерогенности позволил установить корреляционную связь. Чем выраженнее неоднородность структуры (на T2 и постконтрастных T1 ВИ),

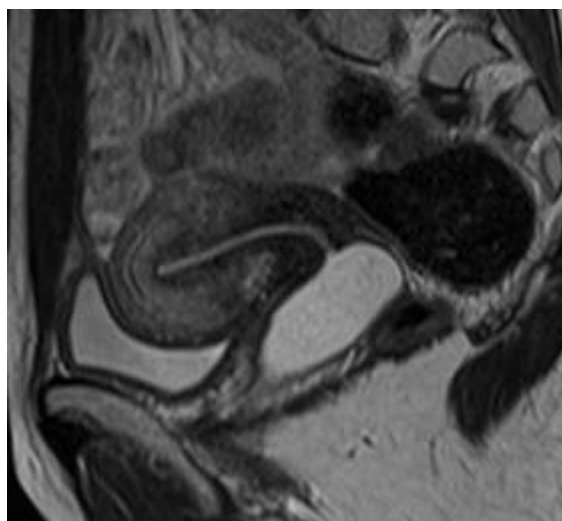
обусловленная наличием множественных участков распада, тем выше значение гетерогенности перфузии. Наличие зон распада в новообразовании формально может объясняться особенностями неоангиогенеза. Как правило, реакцией на проводимую химиолучевую терапию является уменьшение объема опухоли, что сопровождается снижением количества и размеров зон распада, в результате чего отмечается более однородное накопление контраста в опухолевых массах, отражающееся на значениях перфузии.

При сопоставлении перфузионных свойств опухоли с данными патоморфологического исследования, корреляция между уровнем гетерогенности перфузии с гистотипом и степенью дифференцировки опухоли отсутствовала.

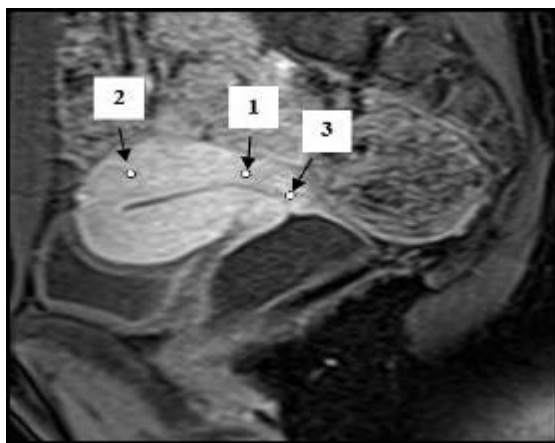
Анализ результатов динамической МРТ во 2-й группе пациенток (в случае отсутствия МР-признаков опухоли) через 2 недели после окончания химиолучевой терапии показал существенную разницу пиковых значений, в зонах ранее определяемого новообразования и неизменной стромы, при отсутствии визуальной разницы интенсивности сигнала на T2 и постконтрастных T1 ВИ (рис. 3 а,б).



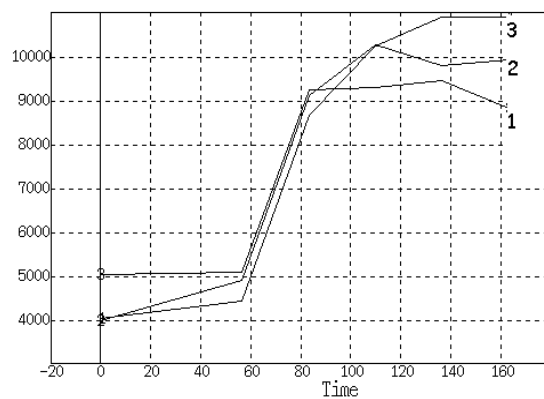
а)



б)



в)



г)

Рис. 3: а – Т2 ВИ в сагиттальной плоскости до лечения, б – Т2 ВИ – полная резорбция опухоли, в - постконтрастное Т1 ВИ в сагиттальной проекции с жироподавлением после ХЛТ, г – график перфузии (1 - в миометрии тела матки, 2 – в неизменной строме, 3 – в проекции ранее определяемой опухоли.)

При построении графической зависимости изменения интенсивности МР-сигнала, вследствие повышения концентрации Gd, от времени исследования у всех пациенток 2-й группы в проекции резорбировавшейся опухоли регистрировалось более интенсивное накопление и более продолжительное вымывание контраста, что затрудняло дифференциальную диагностику между остаточной опухолью и реактивными изменениями (рис. 3 в,г).

Во всех 43 случаях, при сравнении ADC-карт отмечался подъем ИКД, относительно исследований, выполненных до и после проведения химиолучевой терапии. Разброс значений ИКД до начала неоадьювантного лечения колебался в пределах от 0.52 до 2.22 $\text{с/мм}^2 \cdot 10^{-3}$, при средних показателях – $0.88 \pm 0.31 \text{с/мм}^2 \cdot 10^{-3}$. В процессе химиолучевой терапии ИКД в среднем поднимался до $1.18 \pm 0.16 \text{с/мм}^2 \cdot 10^{-3}$ (от 0.68 до 2.57 $\text{с/мм}^2 \cdot 10^{-3}$). ДВ-МРТ в сравнении с исследованием перфузии показала более высокую информативность в оценке остаточной опухоли. Остаточная опухоль на изотропных изображениях характеризовалась в виде зон повышенной интенсивности сигнала, который мог колебаться от слабо- до высокоинтенсивного (рис. 4 а,б,в,г).

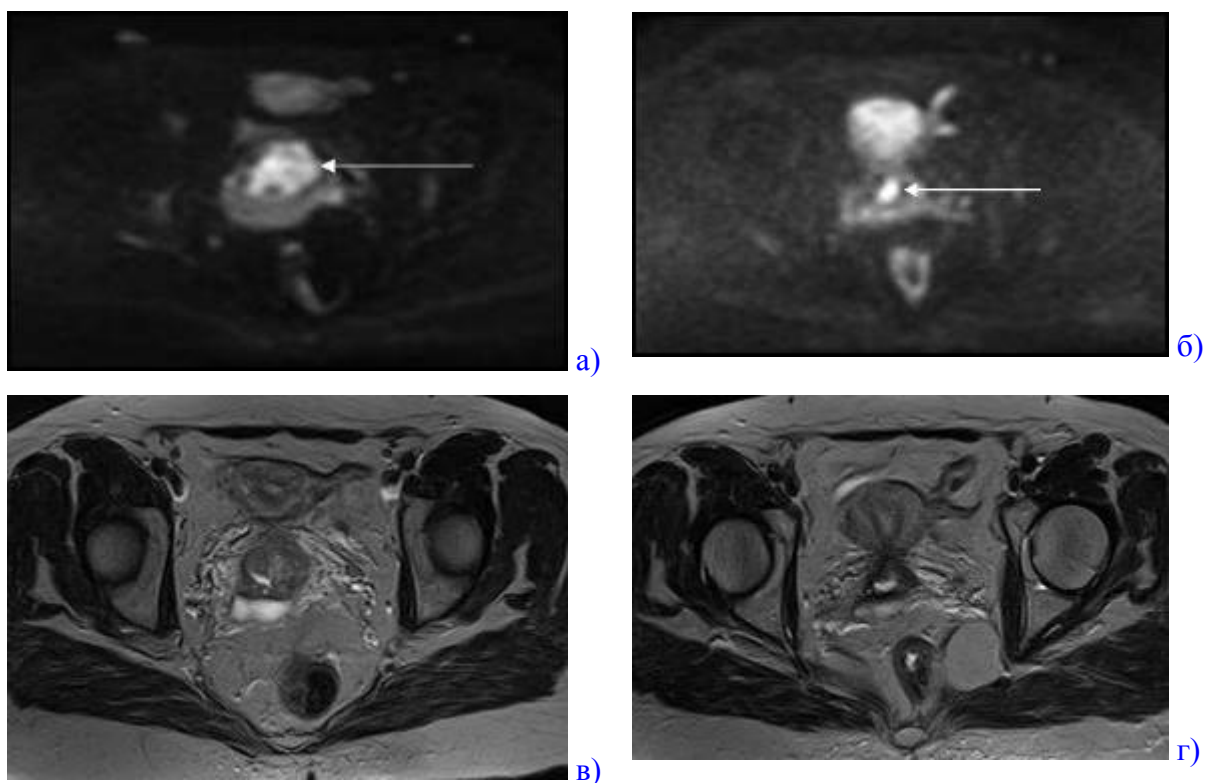


Рис. 4 – диффузионно взвешенные изотропные изображения и T2 ВИ в аксиальной плоскости (а, в - опухоль до лечения и б, г - остаточная опухоль).

При сопоставлении результатов ДВ-МРТ до и после проведения неоадьювантного лечения с данными послеоперационного гистологического исследования ИКД в остаточной опухоли в среднем составил $1.34 \pm 0.27 \text{ с/мм}^2 \cdot 10^{-3}$, при средних значениях ИКД в неизменной строме $1.79 \pm 0.46 \text{ с/мм}^2 \cdot 10^{-3}$.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Выводы

Полученные результаты исследования позволяют рекомендовать МРТ как высокоинформативный метод в оценке эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии у больных раком шейки матки. Положительная динамика после химиолучевой терапии характеризуется повышением уровней ИКД и перфузии в опухоли. При использовании функциональных МР-методик предпочтение в диагностике остаточной опухоли следует отдавать ДВ-МРТ. Постконтрастные T1 ВИ не имели преимуществ в диагностике остаточной опухоли в сравнении с T2 ВИ. Уровень перфузии не позволяет проводить дифференциальную диагностику между остаточной опухолью и реактивными постлучевыми изменениями. В связи с этим данная работа является перспективной и требует продолженного изучения и разработки критериев эффективности химиолучевой терапии при раке шейки матки на большем количестве наблюдений.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы:

1. Новикова Е.Г. с соавт. Онкология. Национальное руководство под редакцией акад. РАМН В.И. Чиссова, акад. РАН и РАМН Н.И. Давыдова. - М.:Гэотар-медиа, 2008.
2. Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Лекции по онкогинекологии под общей редакцией М.И. Давыдова, В.В Кузнецова. – М., 2009, с. 199-284
3. DiSaia P.J., Creasman W.T. Clinical gynecologic oncology – 7-th ed. // Mosby Elsevier – 2007 – P.812.
4. Morris M., Eifel P.J., Lu J., Grigsby P.W., Levenback C., Randy E. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. // N. Engl. J. Med. – 1999 - №340 – P.1137-1143.

5. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B., Thigpen J.T., Depppe G., Maiman M.A. Concurrent cisplatin based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. // N. Engl. J. Med. – 1999 - № 340 – P.1144-1153.
6. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B., Muderspach L.I., Chafe W.E., Suggs C.L. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. // N.Engl. J. Med. – 1999 - №340 – P.1154-1161.
7. Hulse P., Carrington B. MRI manual of pelvic cancer. // Martin Dunitz Taylor & Francis group, - 2004 - P.25-27.
8. Savelli L., Ceccarini M., Ludovisi M., Fruscella E. et al. Preoperative local staging of cervical cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2008 - №31(5) – P.560-566.
9. Hardesty L.A., Sumkin J.H., Hakim C., Johns C. The ability of helical CT to preoperatively stage cervical cancer. //Am J Roentgenol. – 2001 - № 176(3) – P.603-606.
10. Hricak H., Gatsonis C., Coakley F.V. et al. //Early Invasive Cervical Cancer: CT and MR Imaging in Preoperative Evaluation—ACRIN/GOG Comparative Study of Diagnostic Performance and Interobserver Variability. // Radiology. – 2007 -№245(2) – P.91-98.
11. Wagenaar H.C. et al. /Tumour diameter and volume assessed by MRI in prediction of outcome for invasive cervical cancer. // Gynecol. Oncol. – 2001 – №82 – P.474-482.
12. Seki H., Azumi R, Kimura M. et. al. Stromal invasion by carcinoma of cervix: Assessment with dynamic MR imaging. //AJR – 1997 - №168 – P.:1579-1585.
13. Postema S., Pattynama P., van Rijswijk C., Trimbos B. Cervical Carcinoma: Can Dynamic Contrast-enhanced MRI Help Predict Tumor Aggressiveness? // Radiology – 1999 - №210 – P.217-220.
14. Hulse P., Carrington B. MRI manual of pelvic cancer. // Martin Dunitz Taylor & Francis group, - 2004, - P.23-25.
15. Mayr N., Yuh W., Jajoura D. Ultra Early Predictive Assay for Treatmnt Failure Using Functional MRI and clinical Prognostic Parameters in Cervical Cancer. // AJR – 2010 - № 116 – P.903-912.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦПП Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)