

Рак шейки матки: магнитно-резонансные и клинические факторы прогноза

А.А. Прошин, Т.П. Березовская, Л.И. Крикунова, З.Н. Шавладзе
ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, Обнинск

Контакты: Алексей Анатольевич Прошин Al.Proshin@yandex.ru

На основе собственных наблюдений проведен одно- и многофакторный анализ прогностической значимости ряда магнитно-резонансных и клинических факторов при раке шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, магнитно-резонансная томография, факторы прогноза

Cancer of the cervix uteri: magnetic resonance and clinical factors of prognosis

A.A. Proshin, T.P. Berezovskaya, L.I. Krikunova, Z.N. Shavladze
Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Obninsk

Based on their observations, the authors have made univariate and multivariate analyses of the prognostic importance of a number of magnetic resonance and clinical factors in cancer of the cervix uteri.

Key words: cancer of the cervix uteri, magnetic resonance imaging, prognostic factors

Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости женщин в России, находясь на 2-м месте после рака тела матки среди злокачественных опухолей женских половых органов, и на 6-м ранговом месте — в общей структуре онкологической заболеваемости женщин, составляя 5,3 % [1].

Несмотря на внедрение современных методов диагностики и лечения РШМ, причиной смерти примерно 30 % больных инвазивным РШМ является прогрессирование опухоли, общая 5-летняя выживаемость больных в случаях его развития может составлять < 10 % [2–6]. По данным статистики, в 60 % случаев рецидивы РШМ развиваются в первые 2 года после окончания лечения, в 90 % случаев — в первые 5 лет [7].

Очевидна необходимость изучения закономерностей течения заболевания и влияния различных факторов на вероятность прогрессирования РШМ. В частности, для прогнозирования эффективности лучевого и комплексного лечения были рекомендованы такие клинические факторы прогноза, как стадия заболевания, гистологический тип и степень дифференцировки раковых клеток, клинически определяемый объем опухоли, форма анатомического роста опухоли, возраст больной, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (ЛУ). Учет этих факторов позволяет прогнозировать вероятность возникновения рецидива и индивидуализировать лечение у каждой конкретной пациентки [8–13].

В последние годы магнитно-резонансная томография (МРТ), благодаря характерным для нее высокому

тканевому контрасту и возможности мультипланарной визуализации, начала широко применяться в клинической практике. Внедрение МРТ, учитывая последние тенденции к индивидуализации лечения больных РШМ, обосновывает особый исследовательский интерес к оценке возможностей метода не только в определении распространенности опухолевого процесса и эффективности лечения, но и в определении ряда дополнительных факторов прогноза РШМ.

Цель исследования — выявление независимых клинико-морфологических факторов прогноза при инвазивном РШМ, в том числе определяемых при МРТ таза.

Материалы и методы

Работа основана на ретроспективном анализе отделенных результатов лечения больных РШМ ($n = 95$), находившихся на лечении и динамическом наблюдении в ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздравсоцразвития России в период с февраля 2006 по февраль 2011 г. Критериями включения в исследование были: наличие инвазивного РШМ, подтвержденного гистологически; планирование проведения лучевого/химиолучевого лечения; наличие данных МРТ таза до начала лечения. Критериями исключения из исследования являлись: хирургическое лечение, незавершение лучевого/химиолучевого лечения, выбывание пациентки из-под динамического наблюдения непосредственно после окончания лечения.

Всем пациенткам с целью определения стадии заболевания по системам TNM и FIGO проводилось комплексное клинико-инструментальное исследова-

ние, включавшее в себя, помимо гинекологического исследования, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и малого таза, а также МРТ таза. По результатам МРТ определялись распространенность опухолевого процесса, размеры опухоли, состояние тазовых и парааортальных ЛУ.

Объем опухоли при МРТ рассчитывался по следующей формуле:

$$V = A \times B \times C \times \frac{\pi}{6},$$

где A , B и C — размеры опухоли в 3 ортогональных плоскостях.

В качестве точки разделения при анализе объема было использовано значение 25 см^3 , определенное методом характеристической кривой (ROC-анализ).

Критерием увеличения подвздошного или парааортального ЛУ при МРТ являлось превышение короткого поперечного размера 10 мм при сохранении им нормальной овальной формы, при округлении ЛУ (соотношение короткой оси к длинной $> 0,8$) пороговым считался диаметр 8 мм.

Для оценки прогностической значимости были выбраны следующие магнитно-резонансные и клинические факторы:

- 1) объем первичной опухоли (определялся при МРТ);
- 2) распространение первичной опухоли на тело матки (определялось при МРТ);
- 3) увеличение тазовых и/или парааортальных ЛУ (определялось при МРТ);
- 4) возраст пациентки на момент начала лечения;
- 5) гистологический вариант опухоли;
- 6) местная распространенность опухолевого процесса (описываемая категорией Т в классификации по системе TNM);
- 7) форма роста опухоли.

Первые 3 из перечисленных характеристик опухолевого процесса определялись при МРТ таза до начала лечения.

Оценка полученных результатов осуществлялась с применением непараметрических методов статистики с помощью прикладных статистических программ Statistica 8.0, SPSS Statistics 19.0 для Windows.

Оценка показателей выживаемости осуществлялась методом Каплана—Майера, сравнительный анализ — с помощью log-rank теста.

Результаты и обсуждение

Возраст включенных в исследование больных составил от 24 до 75 лет (медиана — 44 года). Большинство (56,8 %) принадлежало к средней возрастной группе 30–50 лет, лица старше 50 лет составили 34,8 %, лица младше 30 лет — 8,4 %.

подавляющее большинство опухолей (87,3 %) имели строение плоскоклеточного рака. Также были

представлены: аденокарцинома (7,4 % случаев), железисто-плоскоклеточный рак (4,2 %) и недифференцированный рак — в 1 (1,1 %) случае.

Среди степеней местной распространенности опухолевого процесса с наибольшей частотой была диагностирована T2b стадия РШМ (44,2 % наблюдений). T3b стадия была выявлена у 38,4 % больных, T2a и T2b — в 9,5 % и 7,9 % наблюдениях соответственно.

Среди форм роста опухоли преобладала смешанная, она диагностирована у 62,1 % больных, эндофитная форма роста РШМ имела место в 25,3 % наблюдений, экзофитная форма — в 12,6 %.

Средний объем опухоли шейки матки, определенный при МРТ до начала лечения, составил $44,68 \text{ см}^3$ (крайние значения $1,88 \text{ см}^3$ и $291,24 \text{ см}^3$). Он превышал 25 см^3 в 52 (54,7 %) случаях и был меньше указанного значения в 43 (45,3 %).

По данным МРТ, распространение первичной опухоли на тело матки было диагностировано у 51 (53,7 %) больной, инвазия отсутствовала у 44 (46,3 %) пациенток.

Увеличение тазовых и/или парааортальных ЛУ при МРТ было выявлено в 55 (57,9 %) наблюдениях, у 40 (42,1 %) больных лимфаденопатия отсутствовала. Данные об общей характеристике включенных в исследование больных суммированы в табл. 1.

Из включенных в исследование больных лучевое лечение было проведено 36 пациенткам, химиолучевое — 59.

Сроки наблюдения за пациентками составили от 1 до 47 мес (медиана — 12,5 мес). Динамическое наблюдение в виде клинко-инструментального обследования проводили с периодичностью 1 раз в 3 мес в течение 1-го полугодия по окончании лечения, затем 1 раз в 6 мес (при необходимости) назначалось УЗИ таза и брюшной полости, МРТ таза, радионуклидное исследование (сцинтиграфия скелета). Диагностику рецидива осуществляли на основании полного клинко-инструментального обследования пациентки, включавшего МРТ таза.

В ходе динамического наблюдения за включенными в исследование пациентками ($n = 95$) не выявлено признаков прогрессирования заболевания у 61 (64,2 %) из них. На сроках от 1 до 37 мес (медиана — 9 мес) по окончании лечения при проведении обследования у 34 (35,8 %) пациенток было выявлено прогрессирование заболевания, причем у большинства (27 (79,4 %)) пациенток рецидивы локализовались в тазу или в области парааортальных ЛУ, что в 88,9 % случаев было выявлено в процессе клинического обследования с использованием МРТ таза.

Одно- и трехлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) включенных в исследование больных составила соответственно $72,0 \pm 4,9 \%$ и $54,3 \pm 6,4 \%$ (рис. 1).

Прогрессирование РШМ развилось у 14 (38,9 %) из 36 больных, прошедших лучевую терапию, и у 20 (33,9 %) из 59 больных, которым было оказано химиолучевое лечение. Проведенный анализ показал, что применение химиотерапии в анализируемой выборке не оказало статистически значимого влияния (отношение шансов (ОШ) = 0,81 (95 % ДИ 0,34–1,90), $p = 0,662$) на частоту возникновения рецидива, что позволило анализировать всю группу в целом.

По результатам однофакторного анализа и анализа кривых дожития установлено, что статистически

Таблица 1. Общая характеристика включенных в исследование больных ($n = 95$)

Критерий	<i>n</i>	%
Объем опухоли, определенный при МРТ:		
< 25 см ³	43	45,3
> 25 см ³	52	54,7
Распространение опухоли на тело матки, определенное при МРТ:		
нет	44	46,3
есть	51	53,7
Состояние тазовых и парааортальных ЛУ, определенное при МРТ:		
не увеличены	40	42,1
увеличены	55	57,9
Возрастная группа:		
< 30 лет	8	8,4
30–50 лет	54	56,8
≥ 51 год	33	34,8
Гистологический тип строения опухоли:		
плоскоклеточный рак	83	87,4
другие формы	12	12,6
Местная распространенность опухоли (категория Т):		
T1b	7	7,9
T2a	9	9,5
T2b	42	44,2
T3b	37	38,4
Форма роста опухоли:		
смешанная	56	58,9
эндофитная	27	28,4
экзофитная	12	12,7

значимое негативное влияние на вероятность развития прогрессирования РШМ оказывали такие факторы, как объем опухоли, превышающий 25 см³, распространение опухоли на тело матки и увеличение тазовых и/или парааортальных ЛУ. Установлено, что наличие крупного новообразования увеличивало вероятность неблагоприятного исхода в 4,38 раза ($p = 0,002$), инвазия опухоли в тело матки – в 4,68 раза ($p = 0,001$), а лимфаденопатия – в 3,59 раза ($p = 0,008$). Каждый из этих факторов, будучи отдельно оцененным с помощью log-rank теста, характеризовал достоверность различий кривых дожития. В частности, 3-летняя БРВ больных с опухолями объемом > 25 см³ составила 36 %, а больных с новообразованиями меньшего размера – 74 %. Трехлетняя БРВ больных с опухолями, распространяющимися на тело матки, составила 40 %, без инвазии – 75 %. Трехлетняя БРВ больных с увеличенными до начала лечения подвздошными и/или парааортальными ЛУ составила 44 %, без лимфаденопатии – 70 %. Кривые БРВ различных групп больных приведены на рис. 2–4.

Нам не удалось получить доказательств статистически значимого влияния на результат лечения таких факторов, как возраст пациентки, гистологический тип и форма роста опухоли, а также категория Т в системе стадирования TNM. Имели место тенденции к увеличению вероятности развития прогрессирования РШМ у больных молодого возраста (до 30 лет) в случаях эндофитной и смешанной форм роста опухоли, а также гистологического строения, отличного от плоскоклеточного рака, но сравнение показателей БРВ групп больных, сформированных по названным признакам, а также одно- и многофакторный анализ не предоставили доказательств статистической значимости отличий. Кроме того, отмечалась тенденция к увеличению риска неблагоприятного результата лечения при увеличении местной распространенности первичного опухолевого процесса, однако различия не были статистически достоверными, что, на наш взгляд, может быть обусловлено неточностью оценки распространенности РШМ при стандартном гинекологическом обследовании.

С целью более точной статистической оценки полученных данных и выяснения независимого влияния каждого из изучаемых факторов на динамику показателя времени дожития больных РШМ нами был произведен многофакторный анализ методом регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса, являющимся предпочтительным в оценке подобных эффектов. В анализ включены все исследуемые переменные. Результаты анализа представлены в табл. 2.

Установлено, что независимое прогностически значимое влияние на БРВ больных оказывали 2 фактора, оцениваемых при МРТ таза до начала лечения:

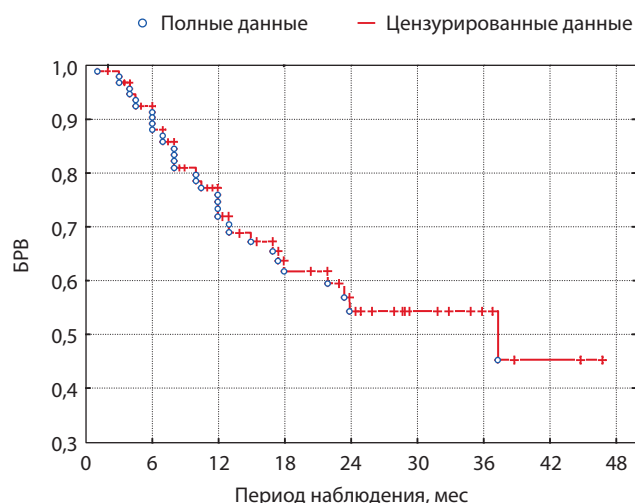


Рис. 1. БРВ включенных в исследование больных

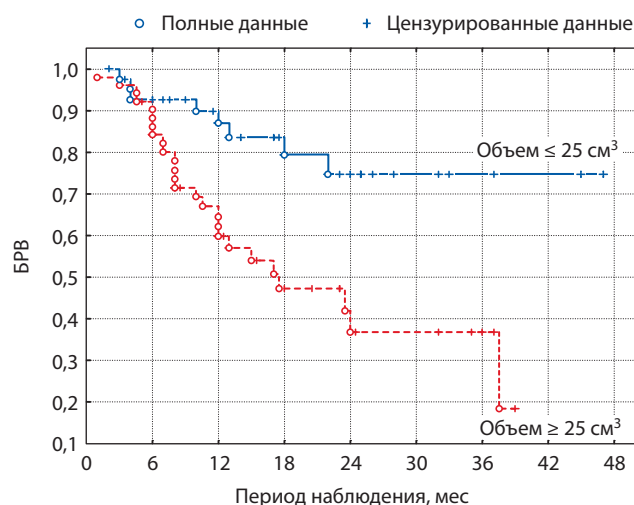


Рис. 2. Кривые БРВ больных в зависимости от объема опухоли до лечения

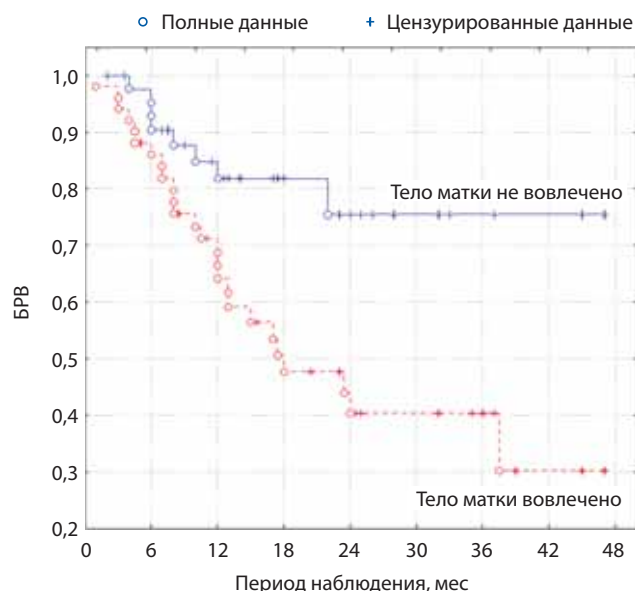


Рис. 3. Кривые БРВ больных РШМ в зависимости от вовлечения тела матки

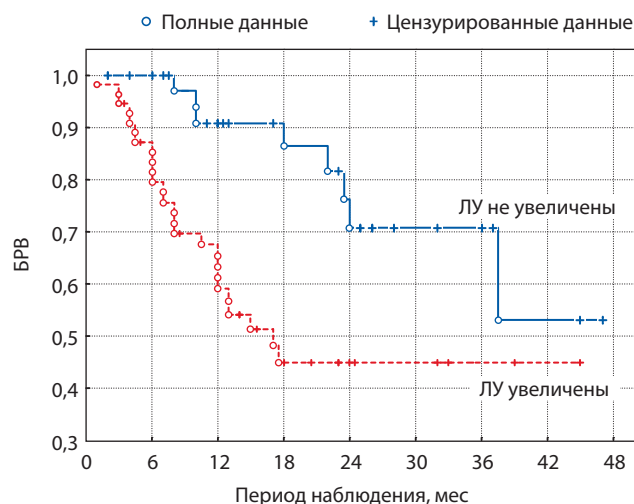


Рис. 4. Кривые БРВ больных в зависимости от состояния тазовых и парааортальных ЛУ

анализ показал, что объем опухоли, превышающий 25 см^3 , в 2,59 раза увеличивал вероятность неблагоприятного исхода лечения, а увеличение тазовых и/или парааортальных ЛУ увеличивало риск развития прогрессирования РШМ в 3,1 раза.

Размер опухоли лежит в основе разделения Ib стадии РШМ на Ib1 (размеры опухоли не превышают 4 см) и Ib2 (опухоль размером $> 4 \text{ см}$). При этом для других стадий заболевания критерий объема не учитывается, и у больных с одинаковой стадией размеры опухолевого очага могут в значительной степени варьировать. По данным зарубежных исследователей, точность МРТ в определении размеров опухоли равна 90–93 %, разница в большинстве случаев находится

в пределах 0,5 см [14–18], что достигается за счет различной интенсивности сигнала от опухоли и окружающих тканей на изображениях, взвешенных по T2, а, следовательно, возможностью четкого разграничения здоровых тканей и патологического очага. Этот факт, а также доказанное нами в ходе исследования статистически достоверное влияние на результат лечения объема опухоли, позволяют рассматривать его в качестве самостоятельного фактора прогноза при инвазивном РШМ.

Лимфогенное метастазирование наиболее характерно для РШМ. Метастатическое поражение регионарных ЛУ влияет на выбор метода лечения и ухудшает прогноз заболевания [19–21], недооценка состояния регионарных ЛУ влечет за собой проведение неадекватного лечения, что потенциально может привести к неизлеченности и прогрессированию. Все выше-

Таблица 2. Многофакторный анализ (регрессия Кокса) влияния различных факторов на БРВ больных

Фактор	Отношение рисков (HR)	95 % ДИ для HR	p
Объем опухоли > 25 см ³	2,59	1,01–6,60	0,047
Вовлечение тела матки	2,22	0,8–5,79	0,103
Увеличение ЛУ	3,10	1,23–7,82	0,016
Возраст < 30 лет	1 (индикатор)		0,203
Возраст 30–50 лет	1,41	0,35–5,73	0,632
Возраст > 50 лет	0,68	0,17–2,76	0,589
Не плоскоклеточные гистологические типы РШМ	1,43	0,53–3,90	0,480
T1b	1,00 (индикатор)		0,559
T2a	0,56	0,03–10,37	0,695
T2b	1,65	0,18–15,11	0,660
T3b	1,00	0,12–8,75	0,999
Экзофитная форма роста	1,00 (индикатор)		0,345
Эндофитная форма роста	3,05	0,64–14,64	0,163
Смешанная форма роста	3,03	0,65–14,15	0,158

Примечание. $p = 0,013$. Жирным шрифтом отмечены статистически значимые факторы.

перечисленное свидетельствует о важности оценки состояния ЛУ до начала лечения.

Компьютерная томография и МРТ обладают примерно одинаковыми показателями точности и чувствительности в выявлении метастатического поражения при использовании критерия размера, причем чувствительность, по данным различных исследователей, обычно не превышает 70 %, что связано, очевидно, с тем, что развитие метастатического процесса на раннем этапе происходит в неувеличенном ЛУ. Тем не менее, в нашем исследовании лимфаденопатия, выявленная при МРТ на основании размеров ЛУ, оказалась независимым фактором прогноза БРВ больных РШМ.

Прогрессирующий инвазивный рост РШМ приводит к вовлечению в опухолевый процесс тела матки. Миометрий не только богат кровоснабжается, но и характеризуется наличием обширной лимфатической сети, что объясняет возрастание вероятности метастазирования опухоли при ее распространении на тело матки. МРТ-признаки инвазии достаточно ясны: признаком перехода опухолевой инфильтрации на тело матки является распространение зоны патологического сигнала проксимальнее уровня внутреннего зева, что определяется достаточно явно благодаря разнице МР-сигналов, характерных для опухоли и для миометрия. Влияние данного фактора на вероятность про-

грессирования было выявлено нами при проведении однофакторного анализа, что, однако, не получило подтверждения при многомерном анализе.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости при первичной МР-оценке РШМ принимать во внимание такие характеристики опухолевого процесса, как объем опухоли и состояние тазовых и парааортальных ЛУ. Оценка названных факторов должна осуществляться на этапе подготовки к лучевому лечению, а их дополнительный учет потенциально может лечь в основу индивидуализации подходов к лечению и мониторингу больных РШМ. Кроме того, установлено, что распространение опухолевого процесса на тело матки, выявленное при МРТ таза до начала лечения, свидетельствует об ухудшении прогноза заболевания.

Настоящее исследование поддержано Министерством образования и науки Российской Федерации в рамках Государственного контракта № 16.512.11.2096 «Разработка метода диагностики гиперпролиферативных заболеваний органов женской репродуктивной системы на основе интеграции молекулярно-генетических и клинично-радиологических методов».

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2010. 256 с.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 464 с.
3. Вишневская Е.Е., Бохман Я.В. Ошибки в онкогинекологической практике. Минск: Высшая школа, 1994. 288 с.
4. Вишневская Е.Е., Океанова Н.И., Матылевич О.П. Непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения больных раком шейки матки II стадии. *Вопр онкол* 1999;45(4):416–9.
5. Мкртчян Л.С. Сочетанная лучевая и комплексная терапия местно-распространенного рака шейки матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 2001. 22 с.
6. Hamm B., Forstner R. MRI and CT of the Female Pelvis. Berlin: Springer, 2007. P. 401.
7. Halpin T.F., Frick H.C., Munnell E.W. Critical points of failure in the therapy of cancer of the cervix: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1972;114:755–64.
8. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (IIb–IIIb стадии). *ОЖРС* 2007;4:63–71.
9. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб.: Фолиант, 2002. 350 с.
10. Мамедова Л.Т. Рак шейки матки у женщин пожилого и старческого возраста (клиника, лечение, прогноз). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 25 с.
11. Саргсян С.А. Аденокарцинома шейки матки (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 28 с.
12. Hulse P., Carrington B. MRI manual of pelvic cancer. London: Martin Dunitz Taylor & Francis group, 2004. С. 1–3.
13. Meanwell C., Kelly K., Wilson S. et al. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based data from 10022 cases. *BMJ* 1988;296:386–91.
14. Hawnaur J., Johnson R., Buckley C. et al. Staging, volume estimation and assessment of nodal status in carcinoma of the cervix: comparison of magnetic resonance imaging with surgical findings. *Clin Radiol* 1994; 49(7):443–52.
15. Hricak H., Lacey C., Sandles L. et al. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology* 1988;166:623–31.
16. Hricak H., Yu K. Radiology in invasive cervical cancer. *AJR. Am J Radiology* 1996; 167(5):1101–8.
17. Subak L., Hricak H., Powell C. et al. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol* 1995;86(1):43–50.
18. Togashi K., Nishimura K., Itoh K. et al. Uterine cervical cancer: assessment with high-field MR imaging. *Radiology* 1986;160:431–5.
19. Grigsby P., Siegel B., Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2001;19:3745–9.
20. LaPolla J., Schlaerth J., Gaddis O. et al. The influence of surgical staging on the evaluation and treatment of patients with cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1986; 24:194–206.
21. Tanaka Y., Sawada S., Murata T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol Oncol* 1984;23:455–9.