

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ IB2-IIВ СТАДИЙ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

А.С. Мамонтова¹, О.А. Смирнова¹, П.Ю. Гришко¹, А.О. Нюганен¹, А.В. Кулиш¹,
С.А. Тятков¹, В.В. Гридасов¹, С.С. Багненко¹, И.В. Берлев^{1,2}, А.В. Мищенко¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.

² Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

Контакты: Мамонтова Анна Сергеевна, a.petrova.05@gmail.com

Реферат

Актуальность: Комплексное лечение местнораспространенного рака шейки матки (РШМ) требует применения информативных методов диагностики для оценки размеров, распространенности опухолевого процесса и других факторов, что определяет прогноз заболевания.

Цель: Определение диагностических возможностей мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) в визуализации резидуальной опухоли и оценке основных прогностических факторов у больных РШМ IB2-IIВ (FIGO) стадий после неoadъювантной химиотерапии (НАХТ).

Материал и методы: Проспективно в исследование включено 120 больных РШМ IB2-IIВ стадий, получивших НАХТ с последующим хирургическим лечением или химиолучевой терапией (ХЛТ). Пациентам выполнялась мпМРТ перед началом НАХТ и не позднее чем через 14 дней после 3-го курса НАХТ. Для определения диагностических возможностей мпМРТ проводилось сопоставление МРТ-данных с результатами патоморфологического исследования. В сравнительный анализ были включены следующие факторы: размер резидуальной опухоли (максимальный диаметр), глубина стромальной инвазии (мм), наличие параметральной инвазии. Также были оценены потенциальные МРТ-признаки, предполагающие наличие лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) параметрия.

Результаты: Полученные МРТ-данные о размерах остаточной опухоли и глубине стромальной инвазии показали статистически значимую корреляцию с результатами патоморфологического исследования ($p < 0,0001$) — $R^2 = 0,77$ и $0,69$ соответственно. Величина расхождения результатов измерений максимального диаметра резидуальной опухоли по данным МРТ и патоморфологических исследований составила в среднем $2,52 \pm 6,76$ мм. При оценке параметральной инвазии чувствительность метода составила 71,4 %, специфичность — 95,1 %, точность — 88,9 %, ПЦПР — 71,4 %, ПЦОР — 95,1 %. Были определены потенциальные предикторы, значимо связанные с ЛВИ параметрия: отек параметральной клетчатки (ОПК) ($p = 0,001$) и расширение калибра сосудов параметрия (более 3 мм) (РКСП) ($p = 0,015$). На их основе разработана математическая модель прогнозирования риска наличия ЛВИ параметрия на дооперационном этапе у больных после НАХТ.

Выводы: Мультипараметрическая МРТ является эффективной методикой в оценке размеров резидуальной опухоли, глубины стромальной инвазии и параметральной инвазии у больных РШМ IB2-IIВ стадий после НАХТ. МпМРТ позволяет оценить признаки, потенциально связанные с ЛВИ параметрия у больных местнораспространенным РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, МРТ, неoadъювантная химиотерапия, стромальная инвазия, параметральная инвазия, лимфоваскулярная инвазия, прогностические факторы

Для цитирования: Мамонтова А.С., Смирнова О.А., Гришко П.Ю., Нюганен А.О., Кулиш А.В., Тятков С.А., Гридасов В.В., Багненко С.С., Берлев И.В., Мищенко А.В. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в определении прогностических факторов рака шейки матки IB2-IIВ стадий после неoadъювантной химиотерапии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(4):54-67.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-4-54-67

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является важной проблемой всемирного общественного здравоохранения [1]. Согласно классификации Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), IB2-IVA стадии считаются местнораспространенными, что в свою очередь является отрицательным прогностическим фактором и влияет на выбор тактики лечения таких пациентов. По существующим рекомендациям, основным вариантом лечения у данной категории пациентов является лучевая терапия. Однако при IB2-IIA стадиях радикальное хирургическое вмешательство также является опциональным методом лечения, опубликован ряд работ по применению НАХТ при IIB стадии с последующим радикальным хирургическим лечением [2]. НАХТ в последние годы стала широко применяться у больных РШМ как с целью уменьшения размеров первичной опухоли, так и улучшения результатов лучевого и хирургического лечения [3, 4].

Важную роль при этом занимает МРТ, позволяющая на дооперационном этапе получить сведения о размере и распространенности первичной опухоли [5, 6]. Кроме того, МРТ широко применяется для оценки эффекта проведенной неoadъювантной терапии, предоставляя данные о клиническом ответе опухоли на лечение, а также об основных прогностических факторах, тем самым определяя группы пациентов, которым в дальнейшем будет показано хирургическое лечение или лучевая терапия.

Опубликованные в отечественной и зарубежной литературе данные характеризуются неоднозначными результатами в оценке диагностической эффективности МРТ по сравнению с патоморфологическим исследованием. Так, например, по данным мета-анализа, опубликованного в 2019 г., при диагностике параметральной инвазии отмечался достаточно широкий диапазон чувствительности метода — от 43,2 до 81,1 % [7]. Это, в свою очередь, может привести к некорректной интерпретации клинического ответа опухоли на лечение и определению дальнейшей тактики ведения пациентов. Кроме того, согласно данным того же мета-анализа, авторы сообщают о неоднозначных выводах относительно МРТ в предоперационной

оценке различных прогностических факторов, влияющих на выживаемость пациентов.

Цель работы — определение диагностических возможностей мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) в визуализации резидуальной опухоли и оценке основных прогностических факторов у больных РШМ IB2-IIB стадий после НАХТ.

Материал и методы

В исследовании участвовали 120 пациенток, получивших комплексное лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России с апреля 2016 по ноябрь 2019 гг. Из них 58 пациенток получили 3 цикла интенсифицированной НАХТ по схеме AP (цисплатин в дозе 75 мг/м², доксорубицин в дозе 35 мг/м²) и 62 пациентки — 3 цикла интенсифицированной НАХТ по схеме TP (цисплатин в дозе 60 мг/м² и паклитаксел в дозе 60 мг/м²). В дальнейшем 99 пациенткам (82,5 %) ввиду объективного клинического ответа (полный регресс, частичный регресс и стабилизация процесса для IIA стадии по критериям RECIST 1.1) было выполнено хирургическое лечение, а 21 пациентке (17,5 %) был проведен курс ХЛТ по радикальной программе ввиду недостижения объективного клинического ответа (стабилизация для IIB стадии или прогрессирование по критериям RECIST 1.1). Всем пациенткам дважды выполнялась мпМРТ органов малого таза — не позднее, чем за 4 нед до начала 1-го курса НАХТ и не позднее, чем через 14 дней после завершения 3-го курса НАХТ. Основой для применяемого протокола сканирования являлись рекомендации, утвержденные Европейским сообществом урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) в 2020 г. [8].

Протокол мпМРТ включал в себя получение обзорных T₂-взвешенных изображений (T₂-ВИ) без подавления сигнала от жировой ткани, прицельные T₂-ВИ высокого разрешения (ориентированные строго перпендикулярно и параллельно длинной оси шейки матки, с толщиной среза не более 3 мм), T₁-взвешенные изображения (T₁-ВИ), обзорные диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ с использованием двух b-факторов — 50 и 800), прицельные ДВИ высокого разре-

шения, ориентированные строго перпендикулярно длинной оси шейки матки ($b = 50$ и 800 с/мм^2), динамическое внутривенное контрастное усиление (ДКУ).

Диагностические возможности метода (определение корреляции, показателей чувствительности, специфичности и точности) в оценке размеров и распространенности резидуальной опухоли определялись при сопоставлении данных МРТ с результатами патоморфологического исследования операционного материала. Для оценки вероятности наличия лимфоваскулярной инвазии параметрия на основе различных предикторов использовался метод бинарной логистической регрессии. При статистическом анализе применяли доверительный интервал 95 %. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Вероятность наличия ЛВИ для конкретного пациента рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}},$$

где $z = b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n + a$, при этом X представляет значения независимых переменных (1 — при наличии признака, 0 — при отсутствии признака), b — коэффициенты бинарной логистической регрессии, a — свободный коэффициент, e — основание натурального логарифма.

Путем последовательного включения в модель анализируемых факторов была определена комбинация переменных, величины которых обеспечивают достоверность модели ($p < 0,05$), не зависимыми как между собой, так и значимыми компонентами ($p < 0,05$), входящими в неё. Различия сравниваемых величин в настоящем исследовании считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Из 120 больных, получивших интенсифицированную НАХТ, 99 пациенток получили хирургическое лечение. В дальнейшем было проведено сопоставление размера и глубины стромальной инвазии резидуальной опухоли и параметральной инвазии, полученных по данным МРТ и по данным патоморфологического исследования. Ввиду недостижения объективного ответа опухоли на лечение (прогрессирование или стабилизация процесса при стадии IIb) 21 пациентке была на-

значена ХЛТ, поэтому сопоставить данные по размерам опухоли в данной подгруппе не представилось возможным; данные пациентки были исключены из группы статистического анализа.

При определении размера резидуальной опухолевой ткани после НАХТ данные, полученные с помощью МРТ, показали статистически значимую корреляцию с результатами патоморфологического исследования ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,77$). Величина расхождения результатов измерений с патоморфологическими данными составила в среднем $2,52 \pm 6,76$ мм; при этом в единичных случаях отмечалось существенное различие в размерах (максимальная недооценка размера резидуальной опухоли составила 21 мм, а завышение оценки — 25 мм).

На основании проведенного анализа было выявлено, что основными причинами несоответствия результатов МРТ и патоморфологического исследования являлись:

- невозможность точного измерения микроскопического инвазивного компонента опухоли по МРТ-данным (в силу пределов метода) (рис. 1);
- выраженные посттерапевтические изменения в шейке матки (отек, инфильтрация, фиброз, склероз и др.), существенно затрудняющие измерение протяженности резидуальной опухоли на МРТ-изображениях;
- наличие отдельно расположенных микроскопических опухолевых фокусов, размеры которых находятся за пределами пространственного разрешения метода МРТ (рис. 2).

При определении глубины стромальной инвазии (мм) после НАХТ также была выявлена статистически значимая корреляция с результатами патоморфологического исследования ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,69$) (рис. 3).

По итогам анализа всех несоответствий МР-данных и результатов патоморфологического исследования, основными причинами расхождений явились:

- наличие язвенного дефекта в зоне определяемой опухоли после проведенного лечения, а также выраженных воспалительных изменений, затрудняющих измерение протяженности резидуальной опухоли на МРТ-изображениях;

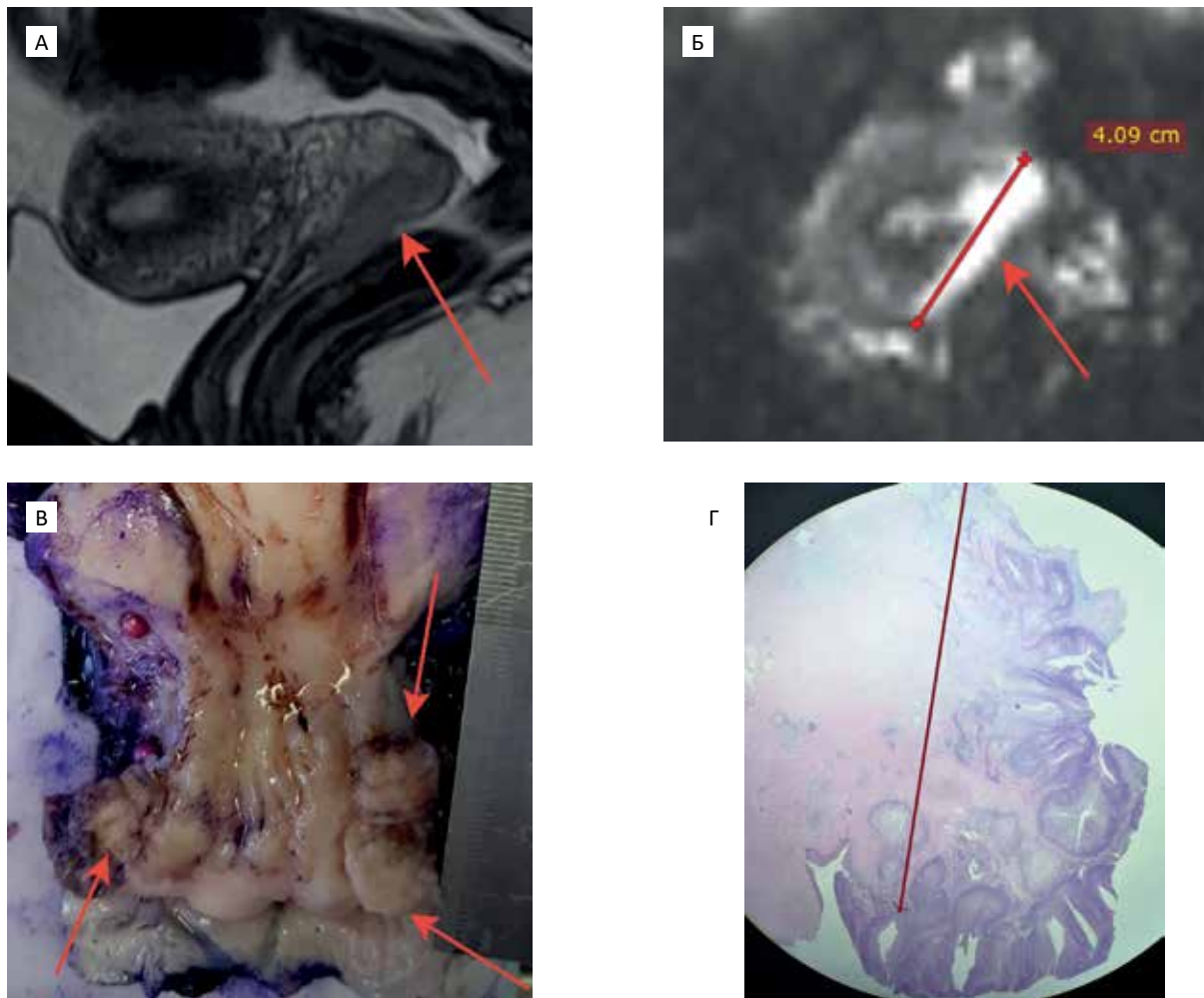


Рис. 1. Рак шейки матки после НАХТ. Резидуальная опухоль на T₂-ВИ (А) и ДВИ (Б) (стрелки), максимальный размер 40 мм. Фото макропрепарата (В): опухоль (стрелки), максимальный размер 35 мм. Фото микропрепарата (Г) с измеренной инвазивной частью опухоли (стрелка) протяженностью 25 мм
 Fig. 1. Cervical cancer after NACT. Residual tumor on T₂-WI (A) and DWI (B) (arrows), the maximum size 40 mm. Macrospecimen photo (B): tumor (arrows), maximum size 35 mm. Microspecimen photo (Г) with measured invasive part of the tumor (arrow) 25 mm

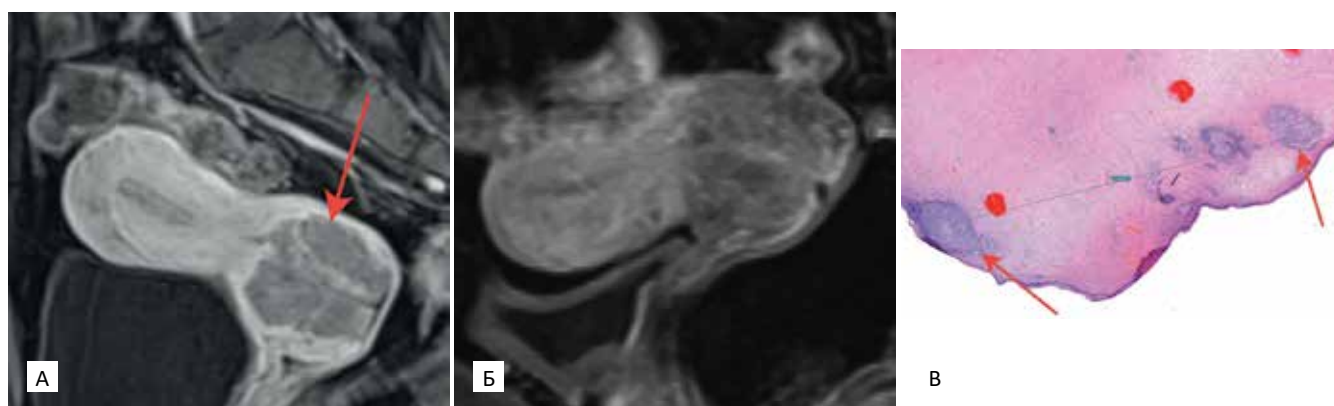


Рис. 2. Рак шейки матки на ДКУ (стрелки) до НАХТ (А). После НАХТ — отсутствие признаков остаточной опухолевой ткани на ДКУ (Б); фото микропрепарата с множественными изолированными фокусами плоскоклеточного рака (стрелка) на участке 16 мм (В)
 Fig. 2. Cervical cancer on DCE (arrows) before NACT (A). After NACT — no signs of residual tumor on DCE (B); microspecimen photo with multiple isolated foci of squamous cell carcinoma (arrow) in 16 mm area (B)

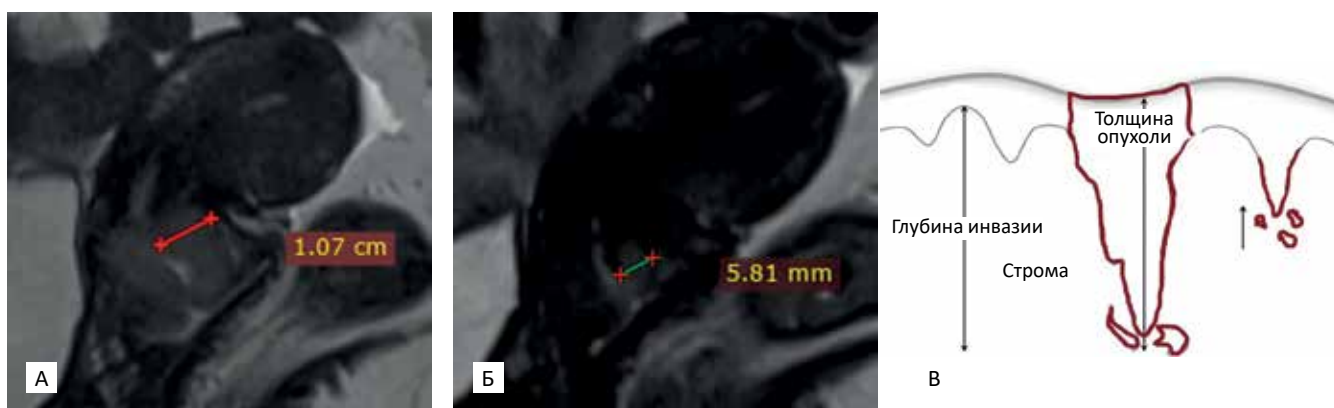


Рис. 3. Рак шейки матки до НАХТ с глубиной стромальной инвазии 11 мм (А); рак шейки матки после НАХТ с глубиной стромальной инвазии 6 мм (Б); глубина инвазии по данным патоморфологического заключения 5 мм; схема микроскопического измерения толщины опухоли и глубины стромальной инвазии (В)

Fig. 3. Cervical cancer before NACT with stromal invasion 11 mm depth (A); cervical cancer after NACT with stromal invasion 6 mm depth (B); according to pathomorphological examination depth of invasion was 5 mm; microscopic measurement scheme of tumor thickness and depth of stromal invasion (B)

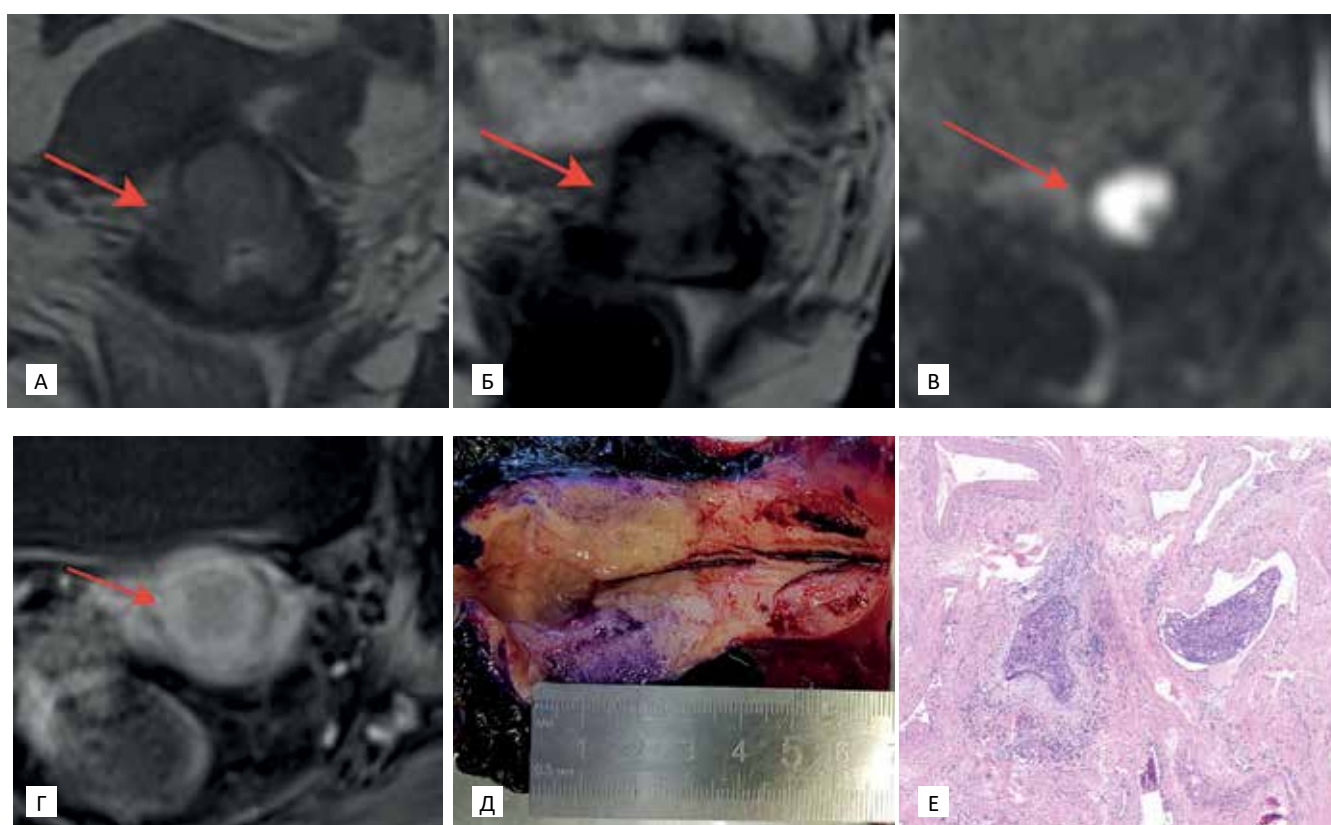


Рис. 4. Признаки параметральной инвазии (стрелка) до НАХТ на T₂-ВИ (А); после НАХТ отсутствие параметральной инвазии (стрелка) на T₂-ВИ (Б), ДВИ (В), постконтрастных изображениях (Г) и гистологическом макропрепарате (Д) в зоне ранее визуализируемой инфильтрации.

Микроскопический препарат послеоперационного материала (Е): единичные опухолевые фокусы в параметрии только в одном срезе (ypT_{2b}N₀)

Fig. 4. Parametrial invasion (arrow) before NACT on T₂-WI (A); after NACT absence of parametrial invasion (arrow) on T₂-WI (B), DWI (C), DCE (D) and histological macro-specimen (D) in the area of previously visualized infiltration. Microspecimen of postoperative material (E): single tumor foci in the parametrium in only one slice (ypT_{2b}N₀)

— наличие микроскопических отдельно расположенных опухолевых фокусов, размеры которых находятся за пределами пространственного разрешения метода МРТ.

При анализе МРТ-изображений на предмет параметральной инвазии, выполненных после интенсифицированной НАХТ, изменения оценивались на T_2 -ВИ, ДВИ и ДКУ. При совместной оценке всех импульсных последовательностей были получены следующие диагностические показатели метода МРТ: чувствительность — 71,4 %, специфичность — 95,1 %, точность — 88,9 %, ПЦПР — 71,4 %, ПЦОР — 95,1 %. Полученные невысокие результаты чувствительности могут быть объяснены затруднениями при МРТ-визуализации границы между шейкой матки и параметрием, что обусловлено отсутствием серозной оболочки, покрывающей остальную поверхность органа. Кроме того, на фоне воспалительных и фиброзных изменений в окружающей клетчатке, возникающих после НАХТ или ЛТ, проследить данную границу по данным МРТ и макро-

скопического исследования, а иногда и при микроскопическом исследовании весьма затруднительно. Наличие ложноотрицательных результатов было связано с микроскопическим характером структур инвазивного роста в параметральной клетчатке, визуализация которых находится вне пределов пространственного разрешения метода МРТ и которые достоверно могут быть диагностированы только при микроскопическом исследовании (рис. 4).

В тех случаях, когда при первичном исследовании предполагалась параметральная инвазия, ложноположительные результаты на фоне проведенного лечения объясняются трудностями в дифференциальной диагностике остаточной опухолевой ткани и фиброза, а также воспалительных изменений, которые меняют нормальную структуру органа и нарушают границы между органами и тканями (рис. 5) [17].

Основываясь на немногочисленных литературных данных о МРТ-диагностике лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) при РШМ и

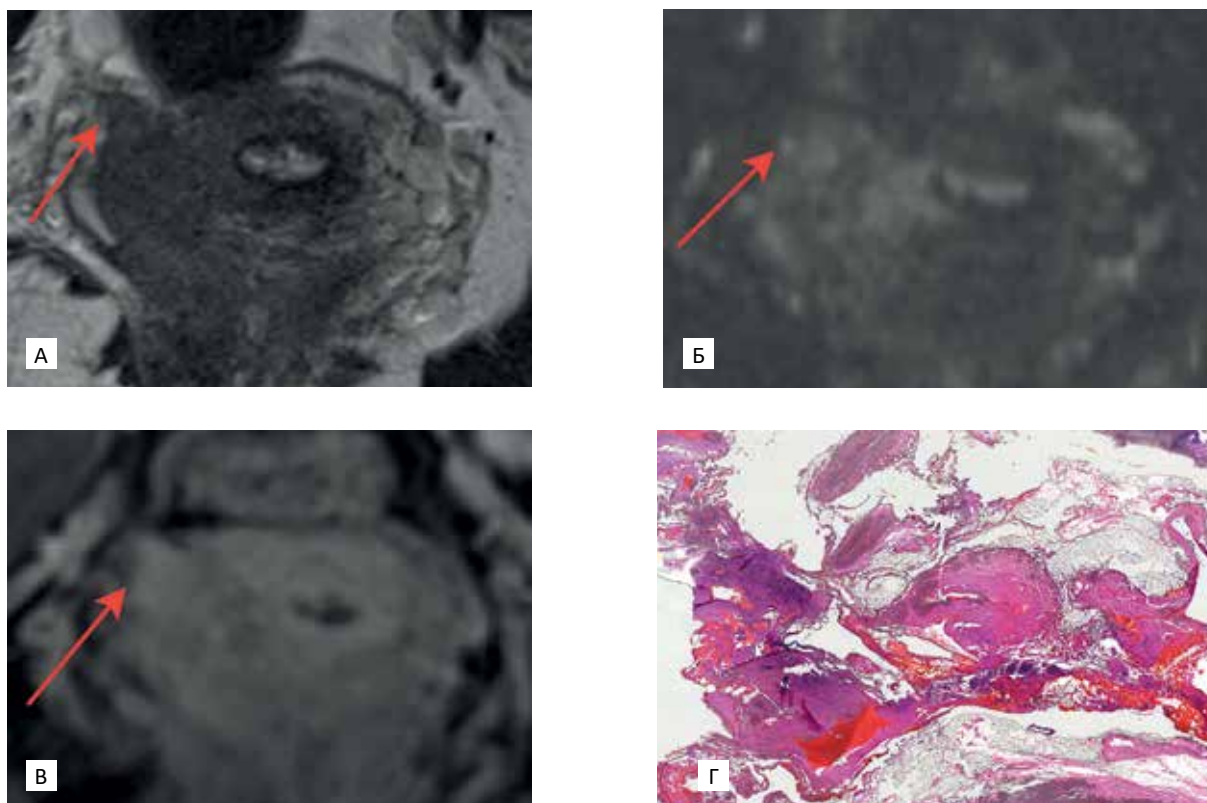


Рис. 5. Признаки параметральной инвазии (стрелки) после НАХТ на T_2 -ВИ (А), ДВИ (Б) и постконтрастных изображениях (В). Фото микропрепарата: локальный «грубый» фиброз параметрия без опухолевых клеток в зоне изменений по МРТ (Г) (pT₁b₂)

Fig. 5. Signs of parametrial invasion (arrows) after NACT on T_2 -WI (A), DWI (Б) and DCE (B). Microspecimen photo: local "rough" fibrosis of the parametrium without tumor cells in the changed area on MRI (Г) (pT₁b₂)

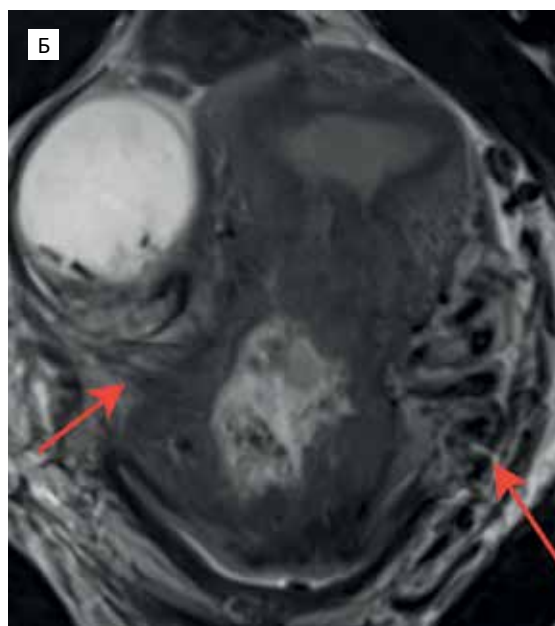
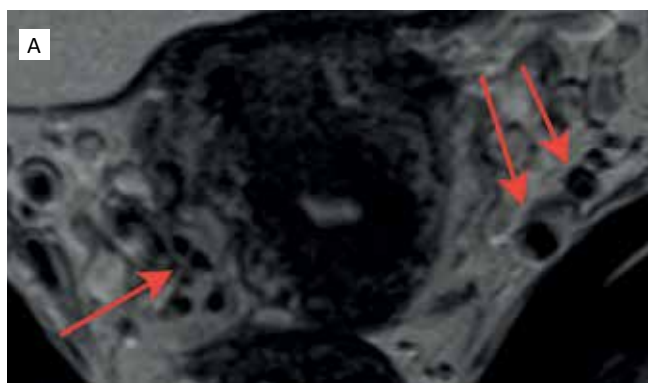


Рис. 6. Асимметрия сосудов параметрия по боковым полуокружностям (стрелки). T₂-ВИ в аксиальной (А) и корональной (Б) плоскостях
Fig. 6. Asymmetry of parametrial vessels along the lateral cervical semicircles (arrows). T₂-WI in axial (A) and coronal (B) planes

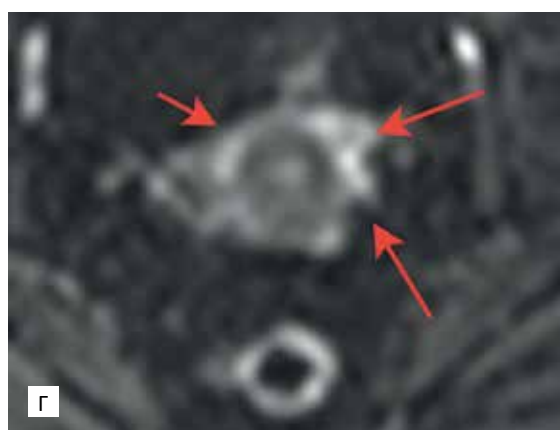
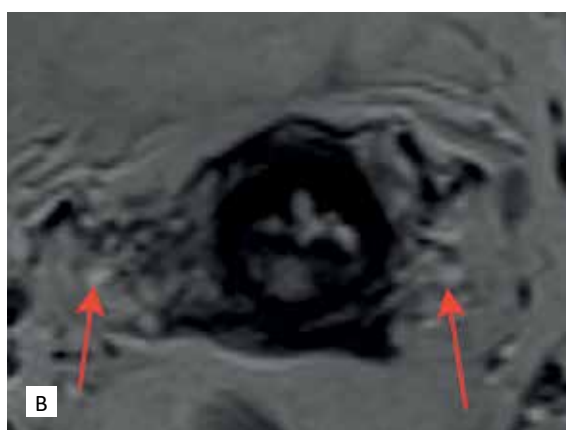
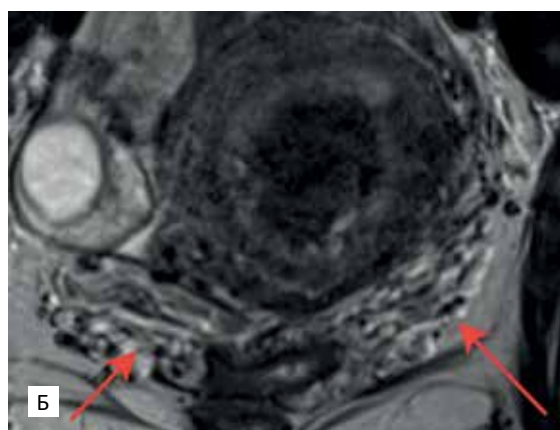
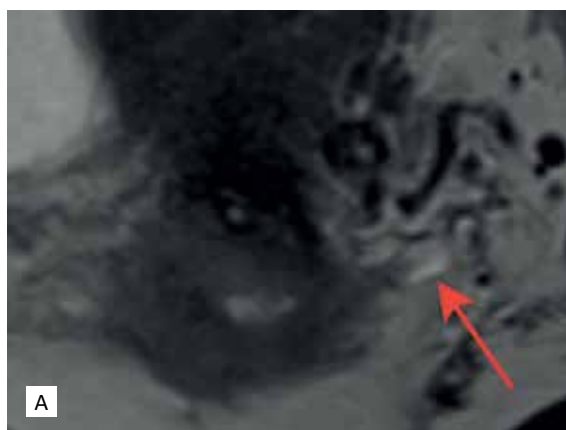


Рис. 7. Зоны отека параметральной клетчатки (стрелки). T₂-ВИ в аксиальной (А, В) и корональной (Б) плоскостях; ДВИ в аксиальной плоскости, b = 50 (г)
Fig. 7. Edema of parametrial tissue (arrows). T₂-WI axial (A, B) and coronal (B) planes; DWI axial plane, b = 50 (д)

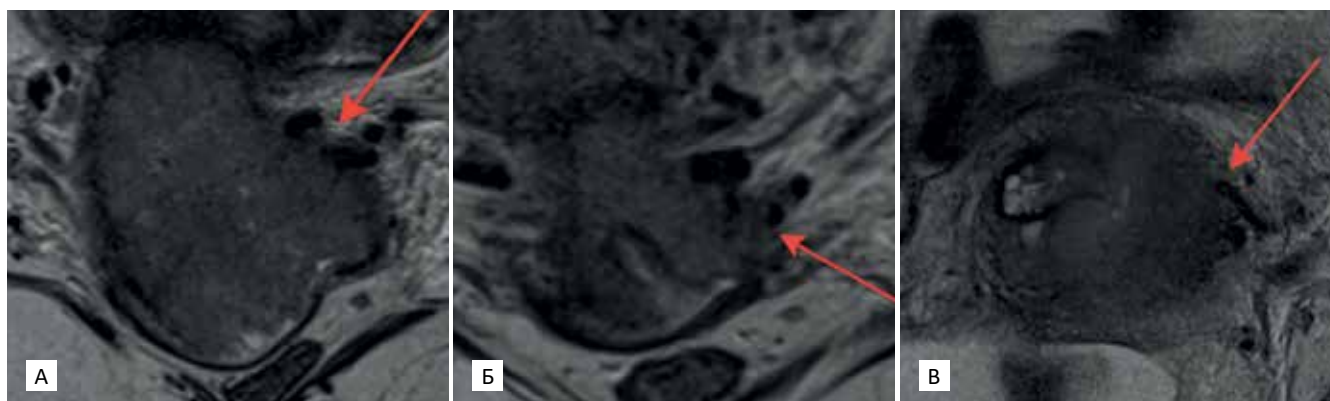


Рис. 8. Инвазия сосудов параметрия при РШМ (стрелки). T₂-ВИ в корональной плоскости до начала НАХТ (А), T₂-ВИ в аксиальной и корональной плоскостях после НАХТ (Б, Б')

Fig. 8. Parametrial vascular invasion (arrows). T₂-WI in the coronal plane before NACT (A), T₂-WI in the axial and coronal planes after NACT (B, B')

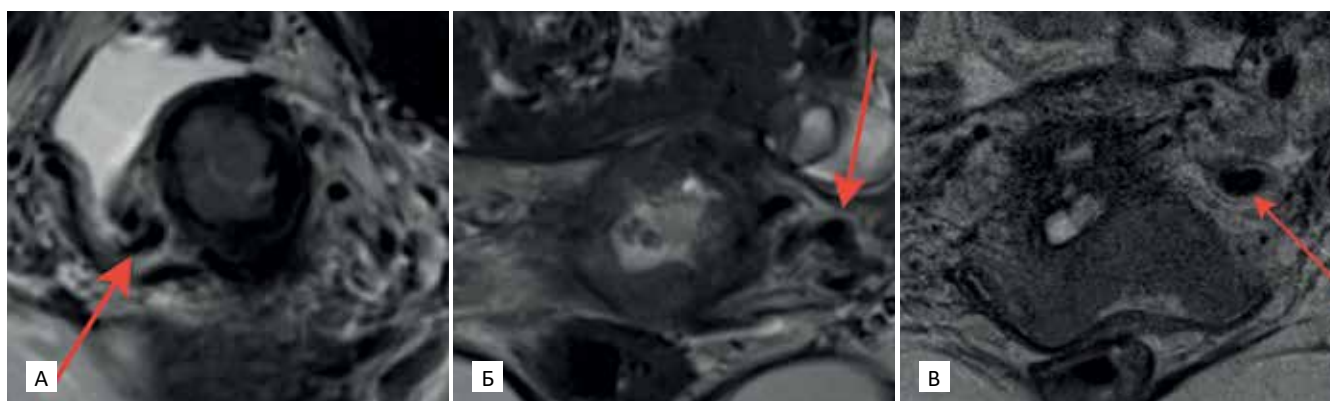


Рис. 9. РШМ после интенсифицированной НАХТ. Расширенные сосуды параметрия (стрелки): T₂-ВИ в аксиальной (А, Б) и корональной (Б') плоскостях

Fig. 9. Cervical cancer after NACT. Dilated parametrial vessels (arrows): T₂-WI in axial (A, B) and coronal (B') planes

опухолях других локализаций [22–25], были отобраны потенциальные предикторы ЛВИ параметрия. По результатам анализа данных, значимо связанными с ЛВИ ($p < 0,05$, точный критерий Фишера), являлись следующие МРТ-признаки:

1. Выраженная асимметрия параметральных сосудов (АПС) (рис. 6).

2. Отек параметральной клетчатки (ОПК) (рис. 7).

3. Прямой контакт и инвазия стенки сосуда опухолью (ИССО) (рис. 8). Следует отметить, что данный признак встречался у 60 % пациенток, не достигших объективного клинического ответа опухоли на НАХТ (сохраняющаяся параметральная инвазия или прогрессирование процесса с наличием вторично пораженных лимфатических узлов).

4. Расширение калибра сосудов параметрия (более 3 мм) (РКСП) (рис. 9).

Для оценки вероятности наличия ЛВИ на основании указанных предикторов, полученных при проведении МРТ, использовался метод бинарной логистической регрессии. В результате была получена математическая модель для оценки вероятности наличия ЛВИ параметрия по данным МРТ. Зависимой переменной являлся факт наличия ЛВИ по данным патоморфологического исследования. Таким образом, среди выделенных ранее предикторов были определены наиболее значимые, предполагающие наличие ЛВИ. Таблица, приведенная ниже, представляет информацию о каждой переменной в модели (табл. 1).

Как видно из представленных данных в табл. 1, каждый из предикторов независи-

Таблица 1

Результаты логистической регрессии

Logistic regression results

Параметр	Коэффициент регрессии (B)	Стандартная погрешность	Wald χ^2	p
ОПК	2,80	0,87	10,37	0,001
РКСП	2,29	0,94	5,94	0,015
Константа	-3,14	0,53	35,48	0,000

Примечание: ОПК — отек параметральной клетчатки; РКСП — расширение калибра сосудов параметрия

Таблица 2

Прогностическая значимость предикторов ЛВИ

Prognostic significance of LVI predictors

Параметр	Отношение шансов	Доверительный интервал 95 %	
		Нижняя граница	Верхняя граница
ОПК	16,4	3,0	90,1
РКСП	9,8	1,6	61,9

Примечание: ЛВИ — лифоваскулярная инвазия; ОПК — отек параметральной клетчатки; РКСП — расширение калибра сосудов параметрия

мо связан с ЛВИ — ОПК ($p = 0,001$) и РКСП ($p = 0,015$). Детальная характеристика прогностической значимости выявленных предикторов представлена в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, у больных РШМ после НАХТ с отеком параметральной клетчатки риск наличия ЛВИ в 16,4 выше, чем у пациенток без наличия данного признака. При наличии расширения калибра сосудов параметрия риск ЛВИ у больных РШМ после НАХТ в 9,8 выше, чем у пациенток без данного признака.

Таким образом, были определены наиболее значимые предикторы вероятности наличия ЛВИ параметрия: отек параметральной клетчатки (ОПК) ($p = 0,001$) и расширение калибра сосудов параметрия (более 3 мм) (РКСП) ($p = 0,015$).

Для исследования прогностической ценности полученной модели и определения оптимального порога отсечения был проведен ROC-анализ (рис. 10). Площадь под полученной ROC-кривой составила $0,79 \pm 0,09$ (95 % ДИ: 0,61–0,97). По результатам проведенного анализа при пороге отсечения $p = 0,17$, чув-

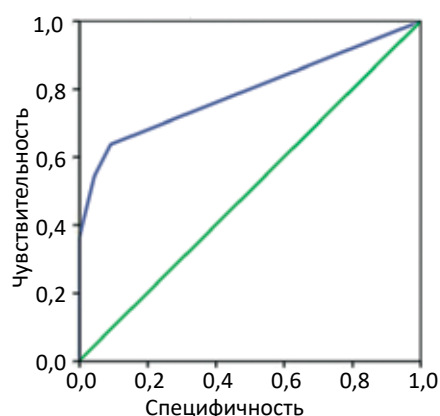


Рис. 10. ROC-кривая для полученной модели логистической регрессии

Fig. 10. ROC curve for logistic regression model

ствительность полученной модели составила 64 %, специфичность — 91 %. Значимость полученной регрессионной модели имела высокий уровень ($p < 0,001$).

На основании представленных данных можно сделать вывод о достаточной достоверности полученной модели и возможности ее применения для прогнозирования ЛВИ параметрия по данным МРТ для каждого пациента.

Обсуждение

МРТ является одной из основных методик оценки эффекта лечения РШМ после НАХТ. При измерении размеров остаточной опухоли показатели точности МРТ значительно превышают показатели клинического осмотра как при эндофитных, так и при экзофитных опухолях [9]. Однако значения различных диагностических показателей метода находятся в достаточно широком диапазоне. Так, например, в работе Sala et al отмечено, что значения чувствительности и

специфичности МРТ после НАХТ в диагностике клинической стадии составляли 58,8 и 66,7 % соответственно [10]. В работе Vincens et al чувствительность и специфичность метода после проведенной НАХТ в диагностике резидуальной опухоли составили 80 и 50 % соответственно; при этом частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов составили 50 и 17 % соответственно [4]. В работе Pinkavova et al результаты МРТ и патоморфологического исследования различались при измерении объема остаточной опухоли: при сравнении с патоморфологическим исследованием размеры опухоли по МРТ были завышены (средняя разница составляла ~ 2,7 мм [11]. В исследовании Cheng J. et al корреляция МРТ-данных с патоморфологическими данными у пациенток без НАХТ составила 0,855 (95 % ДИ: 0,763-0,909) и была выше, чем у пациенток с НАХТ — 0,503 (95 % ДИ, 0,421-0,576). Более того, только у 62,72 % (249/397) пациентов, получивших НАХТ, были выявлены одинаковые результаты оценки степени ответа опухоли на терапию (полный ответ и частичный регресс, стабилизация и прогрессирование) [3]. При этом было показано, что МРТ позволяет достаточно точно определить размеры резидуальной опухоли после НАХТ. Полученные МР-данные показали статистически значимую корреляцию с результатами патоморфологического исследования ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,77$).

Помимо размера опухоли, не менее важным прогностическим фактором является глубина инвазии опухоли в строму шейки матки. В ряде работ отмечено, что глубокая стромальная инвазия связана с повышенным риском возникновения вторичных изменений в лимфатических узлах, а также рассматривается как независимый фактор риска рецидива и смерти [12]. В немногочисленных исследованиях, проведенных достаточно давно, было показано, что чувствительность МРТ в диагностике стромальной инвазии колеблется от 56 до 94 %, а специфичность — от 62 до 91 % [13, 14]. По данным опубликованного в 2019 г. мета-анализа (11 исследований, 672 пациента), при оценке стромальной инфильтрации объединенная чувствительность и специфичность составили 87 и 91 % соответственно, а отношение правдоподобия положительного и отрицательного резуль-

татов — 10,22 и 0,14 соответственно [7]. При этом обращает на себя внимание отсутствие опубликованных работ по сопоставлению данных о стромальной инвазии после проведенной НАХТ. В рамках нашего исследования была выявлена статистически значимая корреляция с результатами патоморфологического исследования ($p < 0,0001$, $R^2 = 0,69$) при определении глубины стромальной инвазии (мм) после проведенной НАХТ.

Инвазия параметрия (в том числе микроскопическая) считается одним из основных прогностических факторов, способных значимо ухудшить результаты общей и безрецидивной выживаемости больных РШМ. По данным опубликованного в 2019 г. мета-анализа (19 исследований, 1748 пациентов), при оценке параметральной инвазии объединенная чувствительность и специфичность составили 75 и 92 % соответственно, а отношение правдоподобия положительного и отрицательного результатов 9,38 и 0,28 соответственно [15].

При анализе литературных данных также обращает на себя внимание малочисленность опубликованных работ по сопоставлению данных о параметральной инвазии по данным МРТ и патоморфологического исследования после НАХТ. В исследовании Perniola G. et al чувствительность и специфичность МРТ после НАХТ составляли 100 и 45,5 % соответственно, положительная и отрицательная прогностическая ценность — 14,3 и 100 % соответственно. Однако следует отметить, что группа с гистологически подтвержденной параметральной инвазией была малочисленна (3 человека из 51) [15]. В работе Testa A.C. et al. МРТ характеризовалась низкой чувствительностью — 40 %, а частота ложноположительных результатов составила 11 %. Но также обращает на себя внимание малочисленность группы с гистологически подтвержденной параметральной инвазией (5 из 68 пациенток) [16]. В свою очередь, Хоружик С.А. и др. сообщают о приемлемых значениях диагностических показателей МРТ в определении параметральной инвазии РШМ IIB-IIIВ стадий после НАХТ с химиоэмболизацией маточных артерий: чувствительность, специфичность и точность метода составили 73, 77 и 76 % соответственно [17]. Следует отметить, что в представленном исследовании группа с гистологически

подтвержденной параметральной инвазией была также немногочислена — 14 (14,1 %) из 99 пациенток. В диагностике параметральной инвазии после НАХТ метод МРТ характеризовался схожей средней чувствительностью — до 71,4 %, но при этом достаточно высокой специфичностью и точностью — 95,1 и 88,9 % соответственно.

Лимфоваскулярная инвазия параметрия является значимым прогностическим фактором при РШМ наряду с размером опухоли, стромальной инвазией и параметральной инвазией. При ЛВИ опухолевые клетки инвазивного РШМ определяются в просветах лимфатических и кровеносных сосудов [18]. Поскольку биопсия на основании случайных образцов не дает достоверной информации о ЛВИ, ее предоперационная оценка вызывает трудности [19]. Ввиду анатомических и морфологических ограничений, выявить однозначные признаки ЛВИ на дооперационном этапе с помощью УЗИ, КТ и МРТ невозможно. Тем не менее, опубликованы работы, в которых авторы выделяют ряд МРТ-признаков, указывающих на потенциальное наличие ЛВИ, выявляемое при патоморфологическом исследовании. [20–24]. В единичных исследованиях авторы оценивали особенности МРТ-визуализации при РМЖ с ЛВИ, однако полученные ими результаты являются достаточно спорными. У больных инвазивным РМЖ, без вторично измененных лимфатических узлов, наличие перитуморального отека и прилежащего к опухоли сосуда были значимо связаны с ЛВИ ($p = 0,030$ и $0,041$ соответственно). Препекторальный отек также чаще встречался в группе с ЛВИ, чем в группе без ЛВИ, но с пограничной значимостью ($p = 0,055$) [23]. В другом исследовании значимой связи между визуальной оценкой T₂-ВИ и статусом ЛВИ отмечено не было; однако авторы количественно оценили перитуморальные изменения с помощью ИКД для оценки лимфедемы, вызванной ЛВИ, и выявили значимую взаимосвязь [24]. В настоящее время большинство работ, связанных с определением статуса ЛВИ, посвящено методам текстурного анализа (радиомики), которые, к сожалению, не являются широкодоступными и легко воспроизводимыми.

В представленной работе, основываясь на немногочисленных литературных данных о

МР-диагностике ЛВИ при РШМ и опухолях других локализаций [21–24], мы отобрали потенциальные предикторы ЛВИ параметрия, которые возможно оценить на стандартных T₂-ВИ в аксиальной или корональной плоскостях. Используя данные предикторы в модели логистической регрессии, возможно определение вероятности наличия ЛВИ после НАХТ для каждой пациентки. Определение данного фактора может внести дополнительный вклад в стратификацию пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом.

Заключение

Достоверная визуализация резидуальной опухоли является основополагающим фактором при выборе дальнейшей тактики лечения пациенток с РШМ после проведенной НАХТ. МРТ позволяет достаточно точно оценить такие прогностические факторы как размер опухоли, глубина стромальной инвазии и параметральная инвазия после неoadъювантной терапии. Подробное сопоставление результатов МРТ и патоморфологического исследования, понимание причин несовпадения результатов является важным этапом для дальнейшей разработки индивидуального плана лечения для каждого пациента.

Кроме того, результаты нашего исследования предполагают, что выделенные предоперационные МРТ-признаки могут быть связаны с ЛВИ параметрия у пациенток с инвазивным РШМ. Прогнозирование наличия ЛВИ с помощью предоперационной МРТ может помочь в определении риска рецидива заболевания у данной категории пациентов. Тем не менее, наши выводы следует рассматривать как предварительные результаты, которые требуют дальнейшего изучения с проспективным дизайном исследования.

Список литературы / References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Lind H, Waldenström AC, Dunberger G, et al. Late symptoms in long-term gynaecological cancer survivors after radiation therapy: a population-

- based cohort study. *Br J Cancer*. 2011 Sep 6;105(6):737-45. DOI: 10.1038/bjc.2011.315.
3. Cheng J, Hou Y, Li J, et al. Agreement Between Magnetic Resonance Imaging and Pathologic Findings in the Tumor Size Evaluation Before and After Neoadjuvant Chemotherapy Treatment: A Prospective Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Sep;27(7):1472-9. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001038.
 4. Vincens E, Balleyguier C, Rey A, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy: correlation of radiologic findings with surgicopathologic results. *Cancer*. 2008 Oct 15;113(8):2158-65. DOI: 10.1002/cncr.23817.
 5. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, et al. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology*. 2013 Mar;266(3):717-40. DOI: 10.1148/radiol.12120315.
 6. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:22-36. DOI: 10.1002/ijgo.12611.
 7. Xiao M, Yan B, Li Y, et al. Diagnostic performance of MR imaging in evaluating prognostic factors in patients with cervical cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020 Mar;30(3):1405-18. DOI: 10.1007/s00330-019-06461-9.
 8. Manganaro L, Lakhman Y, Bharwani N, et al. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018. *Eur Radiol*. 2021 Oct;31(10):7802-16. DOI: 10.1007/s00330-020-07632-9.
 9. Zhang W, Zhang J, Yang J, et al. The role of magnetic resonance imaging in pretreatment evaluation of early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Sep;24(7):1292-8. DOI: 10.1097/IGC.000000000000169.
 10. Sala P, Marchiolò P, Cittadini G, et al. Is magnetic resonance imaging useful in early evaluation of women on neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012;33(1):31-6. PMID: 22439402.
 11. Pinkavova I, Fischerova D, Zikan M, et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in the evaluation of tumor size following neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Dec;42(6):705-12. DOI: 10.1002/uog.12455.
 12. Moloney F, Ryan D, Twomey M, et al. Comparison of MRI and high-resolution transvaginal sonography for the local staging of cervical cancer. *J Clin Ultrasound*. 2016 Feb;44(2):78-84. DOI: 10.1002/jcu.22288.
 13. Subak LL, Hricak H, Powell CB, et al. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol*. 1995 Jul;86(1):43-50. DOI: 10.1016/0029-7844(95)00109-5.
 14. Sironi S, De Cobelli F, Scarfone G, et al. Carcinoma of the cervix: value of plain and gadolinium-enhanced MR imaging in assessing degree of invasiveness. *Radiology*. 1993 Sep;188(3):797-801. DOI: 10.1148/radiology.188.3.8351350.
 15. Perniola G, Fischetti M, Tomao F, et al. Evaluation of Parametrial Status in Locally Advanced Cervical Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy: A Prospective Study on Diagnostic Accuracy of Three-Dimensional Transvaginal Ultrasound. *Oncology* 2020;98:603-11. DOI: 10.1159/000506642
 16. Testa AC, Ludovisi M, Manfredi R, et al. Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Sep;34(3):335-44. DOI: 10.1002/uog.7325.
 17. Хоружик СА, Косенко ИА, Матылевич ОП, Дулинец ИС, Литвинова ТМ. Возможности магнитно-резонансной томографии в стадировании рака шейки матки и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии. *Онкологический журнал*. 2010;4(1):54-60 [Kharuzhyk SA, Kosenko IA, Matylevich OP, Dulinec IS, Litvinova TM. The usefulness of magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical cancer and evaluation of neoadjuvant chemotherapy effectiveness. *Oncology Journal*. 2010;4(1):54-60 (In Russian)].
 18. Li X, Xu C, Yu Y, et al. Prediction of lymphovascular space invasion using a combination of tenascin-C, cox-2, and PET/CT radiomics in patients with early-stage cervical squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2021 Jul 28;21(1):866. DOI: 10.1186/s12885-021-08596-9.
 19. Ahlin PA, Weiss RL. Risk management and compliance in pathology and laboratory medicine. *Clin Lab Med* 2007;27:859-73. DOI: 10.1002/jmri.26531.
 20. Li Z, Li H, Wang S, et al. MR-Based Radiomics Nomogram of Cervical Cancer in Prediction of the Lymph-Vascular Space Invasion preoperatively. *J Magn Reson Imaging*. 2019 May;49(5):1420-6. DOI: 10.1002/jmri.26531.
 21. Baltzer PA, Yang F, Dietzel M, et al. Sensitivity and specificity of unilateral edema on T₂W-TSE sequences in MR-mammography considering 974 histologically verified lesions. *Breast J*. 2010 May-Jun;16(3):233-9. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2010.00915.x.
 22. Gemici AA, Özal ST, Hocaoglu E, et al. Relation of peritumoral, prepectoral and diffuse edema with histopathologic findings of breast cancer in pre-

- operative 3T magnetic resonance imaging. *J Surg Med.* 2019;(3):49-53. DOI: 10.28982/josam.512779.
23. Cheon H, Kim HJ, Lee SM, et al. Preoperative MRI features associated with lymphovascular invasion in node-negative invasive breast cancer: A propensity-matched analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2017 Oct;46(4):1037-44. DOI: 10.1002/jmri.25710.
24. Mori N, Mugikura S, Takasawa C, et al. Peritumoral apparent diffusion coefficients for prediction of lymphovascular invasion in clinically node-negative invasive breast cancer. *Eur Radiol.* 2016 Feb;26(2):331-9. DOI: 10.1007/s00330-015-3847-4.

Вклад авторов

А.С. Мамонтова, О.А. Смирнова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

П.Ю. Гришко, С.А. Тятков, С.С. Багненко: консультативная помощь;

А.О. Нюганен: получение данных для анализа, консультативная помощь;

А.В. Кулиш, В.В. Гридасов: обзор публикаций по теме статьи;

консультативная помощь;

А.В. Мищенко, И.В. Берлев: разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.S. Mamontova, O.A. Smirnova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

P.Yu. Grishko, S.A. Tyatkov, S.S. Bagnenko: consultative assistance;

A.O. Nyuganen: obtaining data for analysis, consultative assistance;

A.V. Kulish, V.V. Gridasov: reviewing of publications of the article's theme;

A.V. Mishchenko, I.V. Berlev: developing the research design, scientific editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Соблюдение прав больных и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтической этике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National

Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients signed written informed consent to participate in the study.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Мамонтова Анна Сергеевна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России; SPIN-код: 2713-4254.

Сведения об остальных авторах статьи

Смирнова Ольга Алексеевна — к.м.н., врач-онколог хирургического онкогинекологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. ssmirnova.oa@gmail.com

Гришко Павел Юрьевич — к.м.н., н.с. научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, доцент отдела учебно-методической работы, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. dr.grishko@mail.ru

Нюганен Анна Олеговна — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. annanyuganen@gmail.com

Кулиш Анна Васильевна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. anka24@inbox.ru

Тятков Станислав Александрович — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. s.t._spb@mail.ru

Гридасов Владимир Васильевич — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. md-gridasov@mail.ru

Багненко Сергей Сергеевич — д.м.н., доцент, заведующий, в.н.с. научного отделения диагностической и интервенционной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, профессор кафедры современных методов диагностики и радиолучевой терапии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ». bagnenko_ss@mail.ru

Берлев Игорь Викторович — д.м.н., профессор, руководитель научного отделения онкогинекологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава России. iberlev@gmail.com

Мищенко Андрей Владимирович — д.м.н., профессор научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Санкт-Петербургского государственного университета; в.н.с. НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. dr.mishchenko@mail.ru

Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Determining Prognostic Factors for Cervical Cancer IB2-IIB Stages after Neoadjuvant Chemotherapy

A.S. Mamontova¹, O.A. Smirnova¹, P.Yu. Grishko¹, A.O. Nyuganen¹, A.V. Kulish¹, S.A. Tyatkov¹, V.V. Gridasov¹, S.S. Bagnenko¹, I.V. Berlev^{1,2}, A.V. Mishchenko¹

¹ N. N. Petrov National Medical Research Oncology Center, 68 Leningradskaya str., Pesochny settlement, Saint Petersburg, Russia, 197758; a.petrova.05@gmail.com

² I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russia, 191015

Abstract

Background: Comprehensive treatment of locally advanced cervical cancer (CC) requires the use of informative diagnostic methods to assess tumor size, extent of the tumor and other factors that determine prognosis of the disease.

Purpose: Determination of diagnostic opportunities of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in the visualization of residual tumor and assessment of the main prognostic factors in patients with stage IB2-IIB cervical cancer (FIGO) after neoadjuvant chemotherapy (NACT).

Material and methods: Patients with stage IB2-IIB cervical cancer (n = 120) were prospectively enrolled in the study; they received NACT followed by surgical treatment or chemoradiotherapy (CRT). Patients underwent mpMRI before NACT and not later than 14 days after the 3rd course of NACT. To determine the diagnostic opportunities of mpMRI, MRI-data were compared with pathomorphological results. In the comparative analysis were included the following factors: residual tumor size (maximum diameter), depth of stromal invasion (mm), presence of parametrial invasion. Potential MRI-signs suggestive for lymphovascular invasion (LVI) of the parametrium were also assessed.

Results: Obtained MRI-data about the size of the residual tumor and the depth of stromal invasion showed statistically significant correlation with the results of pathomorphological study ($p < 0.0001$) — $R^2 = 0.77$ and 0.69 , respectively. Difference value in measuring the maximum diameter of the residual tumor was on the average 2.52 ± 6.76 mm. MRI sensitivity in the assessment of parametrial invasion was 71.4% , specificity — 95.1% , accuracy — 88.9% , PVPR — 71.4% , PVNR — 95.1% . Potential predictors significantly associated with parametrial LVI were identified: parametrial edema ($p = 0.001$) and dilatation of parametrial vessels (> 3 mm) ($p = 0.015$). According to these factors was developed a mathematical model, which predicts the risk of having parametrial LVI before surgery in patients after NACT.

Conclusion: Multiparametric MRI is an effective technique in assessing the size of the residual tumor, depth of stromal invasion and parametrial invasion in patients with stage IB2-IIB cervical cancer after NACT. MpMRI makes it possible to assess potential signs, associated with parametrial LVI in patients with locally advanced cervical cancer.

Key words: cervical cancer, magnetic resonance imaging, neoadjuvant chemotherapy, stromal invasion, parametrial invasion, lymphovascular invasion, prognostic factors

For citation: Mamontova AS, Smirnova OA, Grishko PYu, Nyuganen AO, Kulish AV, Tyatkov SA, Gridasov VV, Bagnenko SS, Berlev IV, Mishchenko AV. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Determining Prognostic Factors for Cervical Cancer IB2-IIB Stages after Neoadjuvant Chemotherapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(4):54-67. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-4-54-67

Information about the authors:

Mamontova A.S., <https://orcid.org/0000-0001-5829-6578>

Smirnova O.A., <https://orcid.org/0000-0003-1140-6578>

Grishko P.I.U., <https://orcid.org/0000-0003-4665-6999>

Nyuganen A.O., <https://orcid.org/0000-0003-2685-5093>

Kulish A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8274-4967>

Tyatkov S.A., <https://orcid.org/0000-0002-1877-8852>

Gridasov V.V., <https://orcid.org/0000-0002-0112-0579>

Bagnenko S.S., <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>

Berlev I.V., <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

Mishchenko A.V., <https://orcid.org/0000-0001-7921-3487>