



ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Aportul rezonanței magnetice în patologia oncologică a colului uterin

Doctorand **Csutak Csaba**

Conducător științific **Prof. Dr. Sorin Marian Dudea**

Cluj-Napoca 2016

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Epidemiologie	17
1.1. Date demografice	17
1.2. Etiologie. Factorii de risc.	17
1.3. Histopatologie	18
1.3.1. Cancer cervical scuamos	18
1.3.2. Adenocarcinom	19
2. Diagnostic clinic	19
2.1. Screening	19
2.2. Simptome clinice	20
2.3. Diagnostic ginecologic	21
3. Tratament	22
3.1. Tratamentul cancerului cervical incipient (stadiul I)	22
3.1.1. Histerectomie radicală pentru cancer cervical incipient	23
3.1.2. Laparoscopie vaginală	23
3.2. Treatmentul cancerului cervical invaziv local	24
4. Diagnostic imagistic in cancerul cervical	25
4.1. Criterii RM	25
4.1.1. Anatomie uterină RM	27
4.1.2. Protocol RM pentru cancerul cervical	27
4.1.3. Aspectul RM a tumorii cervicale	28
4.1.3.1. Stadiul IA	28
4.1.3.2. Stadiul IB	28
4.1.3.3. Stadiul IIA	29
4.1.3.4. Stadiul IIB	29
4.1.3.5. Stadiul IIIA	29
4.1.3.6. Stadiul IIIB	29
4.1.3.7. Stadiul IVA	30
4.1.3.8. Stadiul IVB	30
4.1.4. Dimensiunea tumorii in evoluția cancerului cervical	30
4.1.5. Pitfalls RM in cancerul cervical	30
4.2. Criterii CT	31
4.3. Acuratețea examinării RM și CT in cancerul cervical	31
4.4. Criterii ultrasonografie	32
4.5. Criterii PET-CT	33
4.6. Adenopatii	33
4.7. Recurența tumorală	34
4.8. Complicații post terapie	34
4.9. Monitorizarea RM a răspunsului terapeutic	35
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru și obiective	39
2. Metodologie generală	41

2.1. Referință standard - histologia	41
2.2. Protocolul de examinare RM	41
2.3. Protocolul de examinare ultrasonografică	42
2.4. Analiza imaginilor	43
2.5. Analiza statistică	43
3. Studiul I. Valoarea examinării RM preterapie comparativ cu examinarea clinică în cancerul de col uterin	45
3.1. Introducere	45
3.2. Ipoteza de lucru	46
3.3. Materiale și Metodă	46
3.4. Rezultate	48
3.5. Discuții	54
3.6. Concluzii	60
4. Studiul II. Studiu prospectiv a valorii examinării RM pre- și post-terapie în cancerul de col uterin avansat	61
4.1. Introducere	61
4.2. Ipoteza de lucru	61
4.3. Materiale și Metodă	62
4.4. Rezultate	64
4.5. Discuții	71
4.6. Concluzii	74
5. Studiul III. Ultrasonografie endocavitară multimodală versus RM și examinare clinică în cancerul de col uterin avansat pre- și post-terapie. Raport preliminar.	75
5.1. Introducere	75
5.2. Ipoteza de lucru	76
5.3. Materiale și Metodă	76
5.4. Rezultate	78
5.5. Discuții	83
5.6. Concluzii	85
6. Discuții generale	87
7. Concluzii generale	89
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	91
REFERINȚE	95

Cuvinte cheie: cancer de col uterin, stadializare tumorală, examinare clinică, RM, radiochemoterapie, US multiparametric.

INTRODUCERE

Cancerul cervical este cea de a doua malignitate ginecologică la nivel mondial cu o incidență de 530.000 de cazuri noi pe an. În țările vestice și USA incidența și mortalitatea prin cancerul de col uterin a scăzut în ultimii ani. În America Centrală, America de Sud, Africa și Asia Centrală cancerul cervical este una din cele mai comune cauze de deces. România este situată pe locul întâi în Europa la incidența și mortalitate în cancerul de col uterin (în 2012 incidența cancerului de col uterin a fost 24.2 pe 100.000 locuitori, mortalitatea a fost de 12.2 la 100.000 de femei). Cancerul de col uterin în România este cea mai frecventă malignitate ginecologică feminină și reprezintă a doua cauză de deces prin cancer la femei.

Introducerea programelor de screening în US și țările din Europa de vest, examinarea clinică cât și citologia cervicală (testul Papanicolaou) au redus semnificativ incidența și mortalitatea. Chiar în stadii avansate ale bolii pacientele pot fi asimptomatice. Neutilizarea regulată a testelor de screening a determinat ca majoritatea pacientelor la diagnostic sunt în stadii avansate, cu posibilități terapeutice și supraviețuire redusă.

Există o discrepanță semnificativă atât în diagnosticul cât și în managementul terapeutic în cancerul de col uterin între țările dezvoltate și cele în curs de dezvoltare. Acest lucru se datorează pe de o parte lipsei obligativității testelor de screening, pe de altă parte accesibilității reduse la personal calificat și la modalitățile imagistice noi folosite în stadializarea și evaluarea cancerului de col uterin. Diagnosticul bolii se face prin biopsie la examinarea clinică. Cel mai important lucru însă în evoluția bolii este stadiul stabilit la diagnostic. În funcție de acesta diferă și opțiunile terapeutice. Alegerea unei opțiuni terapeutice necorespunzătoare duce la morbiditate secundară care poate periclita viața pacientelor. Este singura malignitate ginecologică care se stadializează doar clinic. Există două stadializări: FIGO și MD Anderson, majoritatea centrelor folosind stadializare FIGO, revizuită în 2009. Deficiențele examinării clinice sunt cunoscute și dovedite de o serie de publicații și studii. Erorile stadializării clinice pot ajunge până la 75% pentru stadii avansate. Deficitele de stadializare clinică rezultă din subaprecierea invaziei parametriale, perete pelvin, vezica urinară, rect și diagnosticul deficitar al metastazelor la distanță. Pe lângă aceste deficite, stadializarea FIGO nu include câteva modificări esențiale care influențează evoluția cancerului de col uterin, cum sunt adenopatiile sau dimensiunea tumorii. Menținerea doar a examinării clinice pentru stadializarea cancerului de col uterin este din cauza frecvenței mari a bolii în țările cu status socio-economic precar unde accesul la metodele imagistice recente este redusă. Menținerea unei clasificări unitare permite o mai bună comunicare între centrele din diverse țări și o stadializare mai exactă a bolii. FIGO revizuit stimulează utilizarea metodelor imagistice dacă e posibil, dar nu permite modificarea stadializării clinice stabilite la diagnostic.

Dintre metodele imagistice folosite pentru stadializarea cancerului de col uterin examinarea RM este acceptată ca cea mai bună metodă. Prin rezoluția crescută pentru țesuturile moi permite o diferențiere bună a formațiunii tumorale față de restul colului uterin. Pe lângă acuratețea crescută în stadializarea cancerului de col uterin, elimină și restul metodelor recomandate de stadializarea clinică FIGO: rgr pulmonar, bariu pasaj, urografie, cistoscopie și sigmoidiscopie, astfel este și o metodă cost eficientă. Stadializarea bună la diagnostic este cheia succesului terapeutic în cancerul de col uterin. În prezenta invaziei parametriale prima opțiune terapeutică este radiochimioterapie, în lipsa invaziei parametriale prima opțiune terapeutică este intervenția chirurgicală. Opțiunile terapeutice sunt bine stabilite, dar sunt dependente de statutul economic al țării și de accesibilitatea la centrele medicale performante. În țările cu incidență crescută a bolii se folosește mai frecvent intervenția chirurgicală fiindcă urmărirea bolii este mai dificilă, iar accesul la radiochimioterapie este redusă. În țările cu incidență scăzută a bolii prima opțiune terapeutică este radiochimioterapia.

Examinarea prin RM este metoda optimă și pentru urmărirea evoluției post terapie a cancerului de col uterin. Secvențe T2 permit măsurare exactă a dimensiunilor tumorale în trei planuri și calcularea volumului tumoral. Efectul benefic al radiochimioterapiei poate fi evaluat prin reducerea volumului tumoral post terapie față de volumul tumoral de la diagnostic. Este metoda prin care se pot urmări recidivele locale post operator, sau a determinările secundare la distanță.

Costurile ridicate și accesibilitatea redusă la examinarea RM a dus la căutarea unor examinări imagistice alternative. Ecografia transrectală asociată cu Doppler, elastografie sau administrarea substanței de contrast intravenos a dus la rezultate mai bune decât examinarea clinică, astfel este o alternativă mai ieftină și accesibilă pentru evaluarea extensiei loco-regionale a tumorii cervicale.

Scopul tezei a fost să evaluăm valoarea examinării RM și a ecografiei endocavitare multiparametrice în stadializarea cancerului de col uterin, invazia parametrială, a peretelui pelvin, invazia rectală și de vezică urinară, măsurarea dimensiunilor tumorale, diagnosticul adenopatiilor pre și post terapie.

Date legate de pacienți au fost adunate între Ianuarie 2011 și Aprilie 2015. Baza de date folosită conține RM abdomino-pelvin, pre și post terapie, nativ și post contrast intravenos, ecografie intrarectală și

intravaginală în scară grii, ecografie intrarectală cu Doppler color, ecografie intravaginală cu contrast intra venos și elastografie.

Studiile prospective din teză au fost aprobate de Comitetul de Etică a Instituției. Consimțământ informat scris a fost obținut de la fiecare pacient înaintea examinărilor RM și US respectiv înaintea intervențiilor terapeutice ca radiochimioterapia sau intervenția chirurgicală.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul I. Valoarea examinării RM preterapie comparativ cu examinarea clinică în cancerul de col uterin

Scopul studiului. Studiul își propune să evalueze utilitatea examinării RM preterapie pentru evaluarea cancerului de col uterin avansat, importanța prognostică a volumului tumoral, a extensiei tumorale parametricale și la nivelul peretelui pelvin, invazia rectală și de vezică urinară, respectiv prezența adenopatiilor.

Material și Metodă. Studiul este prospectiv, desfășurat între Ianuarie 2011 și Aprilie 2015, include paciente cu cancer de col uterin stadiu avansat, diagnosticate prin biopsie la Institutul de Oncologie. Stadiul evolutiv al bolii a fost stabilit la examinarea clinică, corespunzător criteriilor International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). După examinarea clinică toate pacientele incluse în studiu au efectuat examinări RM abdomino-pelvină cu contrast intravenos. S-au evaluat următoarele aspecte: stadiul clinic FIGO vs. stadiul RM, acuratețea stadializării RM. Volumul tumoral la diagnostic (măsurat la examinarea RM) a fost corelat cu stadiul FIGO, invazia parametrică, invazia de vezică urinară și rect, adenopatii, metastaze la distanță și dezvoltarea tumorală endofitică. Stadiul clinic FIGO a fost corelat cu invazia rectală, de vezică urinară, adenopatii și metastaze la distanță.

Rezultate. Șaptezeci și patru de paciente cu vârste cuprinse între 28 și 77 de ani au fost investigate. În majoritatea cazurilor tumora a fost stadializată IIB la ambele examinări – clinică (46.67%, 95%CI [34.68–58.65]) și RM (61.33%, 95%CI [49.35–71.98]). Coeficientul de corelare Spearman ($\rho = 0.4702$) între examinarea clinică și examinarea RM s-a dovedit statistic semnificativ ($p\text{-value} = 0.000021$). Clasificare FIGO identică la ambele examinări (clinică și RM) a fost găsită în proporție de 54.67% (95%CI [42.68–66.65]) din cazuri. Un număr de 22 de paciente au fost găsite cu adenopatii iliace. La 12 cazuri stadiul RM a fost mai avansat comparativ cu stadializarea clinică. S-a găsit corelare statistic semnificativă între invazia parametrică bilaterală și prezența adenopatiilor iliace ($p < 0.0127$). Examinarea RM exclude invazia tumorală rectală și vezicală cu valoare predictivă negativă de 100%.

Volumul tumoral crescut s-a asociat cu un stadiu clinic mai avansat și volumul tumoral redus cu un stadiu clinic mai incipient; există corelație statistic semnificativă ($p < 0.0051$) între volumul tumoral și stadializarea IIA și IIB. Creșterea volumului tumoral s-a asociat cu prezența adenopatiilor, valoarea prag a volumului tumoral la care apar adenopatii iliace a fost de 82.07 cmc ($p < 0.0001$); valoarea prag a volumului tumoral la care apar adenopatii lombo-aortice a fost de 102.67 cmc ($p < 0.0350$). Pacientele cu invazie parametrică au prezentat volum tumoral crescut (statistic semnificativ $p < 0.0001$) față de pacientele fără invazie parametrică. Valoarea prag a volumului tumoral pentru invazia parametrică este de 49.04 cmc ($p < 0.0001$).

Concluzii. Cei mai importanți factori prognostici pentru cancerul de col uterin sunt adenopatiile și volumul tumoral. Dimensiunea tumorii este măsurată cu exactitate prin examinarea RM pe secvențele T2, fără substanță de contrast intravenos. Examinarea RM evaluează optim extensia locală a cancerului de col uterin și invazia parametrică. Stadializarea corectă la stabilirea diagnosticului este cheia succesului terapeutic.

Study II. Studiu prospectiv al valorii examinării RM pre- și post-terapie în cancerul de col uterin avansat

Scopul studiului. Evaluarea utilității examinării RM pre- și post-terapie pentru cancerul de col uterin în stadii avansate, tumori cu dimensiune de peste 4 cm, extensie tumorală parametrică sau la nivelul peretelui pelvin, invazie tumorală rectală și vezicală.

Material și Metodă. Studiul este prospectiv, desfășurat între Noiembrie 2012 și Octombrie 2014, include paciente cu cancer de col uterin stadiu avansat, diagnosticate la colposcopie. Stadiul bolii a fost stabilit la examinarea clinică conform criteriilor International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Numai pacientele cu stadiu al bolii \geq IIB sau cu stadiu IIA dar cu una din dimensiunile tumorale > 4 cm au fost incluse în studiu. Toate pacientele au efectuat examinare RM abdomino-pelvină ca parte a studiului. Dimensiunea tumorii, invazia locală, adenopatiile pelvine, stadializarea conform criteriilor RM au fost evaluate. Examinarea clinică și RM au fost repetate după radiochimioterapie. După radiochimioterapie 94% dintre paciente (17 din 18) au fost tratate chirurgical.

Rezultate. Optsprezece paciente cu vârstă între 32–67 au îndeplinit criteriile de includere: 10 stadiul IIB, șase stadiul IIIA, una stadiul IIA și una stadiul IIIB, corespunzător stadializării clinice. Utilizând datele histopatologice ca referință, acuratețea stadializării RM a fost de 83.3%. Concordanța dintre stadializarea clinică și stadializarea RM la prima examinare fost de 56%. Invasia parametrială a fost evaluată la examinarea RM pre și post-terapie și a fost comparată ulterior cu datele histologice. Nu s-au găsit diferențe statistic semnificative între dimensiunea tumorii măsurată la examinarea ginecologică și dimensiunile măsurate RM pre și post-terapie ($p > 0.05$). Administrarea contrastului intravenos nu a adus informații suplimentare. Refacerea stromei cervicale post-terapie a exclus recidiva tumorală.

Concluzii. Examinarea clinică este insuficientă pentru o caracterizare detaliată a extensiei tumorale loco-regionale, calcularea volumului tumoral și evaluarea metastazelor la distanță. Rezonanța magnetică este utilă și post-terapie.

Studiul III. Ultrasonografia endocavitară multimodală versus RM și examinare clinică în cancerul de col uterin avansat pre- și post-terapie. Raport preliminar.

Scopul studiului. Cancerul cervical este singura malignitate ginecologică care se stadializează doar clinic. Scopul studiului a fost să evaluăm utilitatea examinării TRUS (ecografie transrectală) pre și post-terapie respectiv a ecografiei intravaginale față de examinarea clinică și RM pentru cancerul de col uterin avansat.

Material și Metodă. Studiu prospectiv, cu durată de nouă luni, ce a inclus paciente cu cancer de col uterin în stadii avansate (stadiu \geq IIB), diagnosticate și tratate la Institutul de Oncologie. Toate pacientele incluse au fost examinate clinic, au efectuat examinare RM abdomino-pelvină cu contrast intravenos și examinare ecografică la diagnostic și după terminarea radiochimioterapiei.

Rezultate. Opt paciente au îndeplinit criteriile de includere. La cinci cazuri stadiul tumoral a fost identic la examinarea clinică și la examinarea RM. Invasia parametrială a fost evaluată pre-terapie prin toate tipurile de examinare menționate. Nu s-au observat modificări semnificative statistic între dimensiunile tumorale măsurate clinic, US și RM, atât la examinarea pre-terapie cât și post-terapie, nativ sau cu substanță de contrast. Dimensiunea tumorii evaluată pre-terapie la examinările US și RM s-a dovedit semnificativ mai mică la examinarea post-contrast comparativ cu examinarea nativă. Post-terapie nu s-au decelat diferențe semnificative între dimensiunea tumorii măsurată la US nativ comparativ cu US post-contrast, în schimb s-au măsurat dimensiuni semnificativ mai mici la examinarea RM post-contrast comparativ cu examinarea RM nativă.

Concluzii. TRUS prezintă acuratețe crescută în evaluarea dimensiunii tumorale pre-terapie. Evaluarea tumorii post-terapie este mai exactă la examinarea RM. Utilizarea contrastului intravenos la ambele examinări nu a îmbunătățit acuratețea evaluării tumorale pre sau post-terapeutic.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Prezența adenopatiilor și invazia parametrială sunt doi dintre cei mai importanți factori de evoluție și prognostic la pacientele diagnosticate cu cancer de col uterin. În studiu s-a dovedit, cu rezultate semnificative statistic, că prezența invaziei parametriale este un factor de risc pentru adenopatiile iliace. S-a găsit de asemenea relație semnificativă statistic între invazia parametrială și ganglionii subcentimetrice cu caractere morfologice suspecte.

Examinarea RM a decelat invazia rectală și vezicală la pacientele cu stadii avansate; în consecință utilitatea metodelor intervenționale de cistoscopie sau rectoscopie devine mai redusă.

Unul dintre cei mai importanți factori pentru evoluți bolii este volumul tumoral. Măsurarea dimensiunii tumorale cranio-caudale nu este posibilă la examinarea clinică. Examinarea RM este metoda optimă pentru măsurarea dimensiunilor și a volumului tumoral. Volumul tumoral mai mare se corelează cu un stadiu mai avansat și un prognostic mai precar.

S-au găsit valori semnificative statistic între volumul tumoral și stadiile IIA și IIB ($p < 0.0051$), fapt ce susține importanța evaluării volumului tumoral pentru prognosticul bolii; stadiul IIA se tratează chirurgical, stadiul IIB se tratează prin radiochimioterapie.

Corelarea celor trei dimensiuni tumorale cu volumul tumoral a fost statistic semnificativă ($p < 0.0001$). Aceste rezultate sugerează că în lipsa măsurării volumului tumoral, dimensiunile măsurate riguros pot fi folosite pentru evaluarea prognosticului tumoral.

Pacientele cu adenopatii iliace au prezentat volum tumoral crescut semnificativ statistic ($p < 0.0001$) comparat cu pacientele fără adenopatii iliace. S-a căutat o valoare prag pentru volumul tumoral de la care apar adenopatii. Valoarea prag pentru adenopatiile iliace a fost de 82.07 cmc ($p < 0.0001$); valoarea prag pentru adenopatiile lombo-aortice a fost de 102.67 cmc ($p < 0.0350$).

Pacientele cu invazie parametrială au prezentat volum tumoral crescut ($p < 0.0001$) comparat cu pacientele fără invazie parametrială. Similar cu adenopatiile, s-a căutat o valoare prag pentru volumul tumoral de la care apare invazia parametrială, valoarea găsită a fost de 49.04 cmc.

Extensia endocervicală a cancerului de col uterin este dificil de evaluat la examinarea clinică (dimensiunea tumorală cranio-caudală nu poate fi evaluată clinic). În studiu am găsit corelare semnificativă statistic între tumorile dezvoltate endofitic și invazia parametrială bilaterală.

Rezultatele obținute ridică problema unor noi opțiuni terapeutice în viitor. Pentru tumorile dezvoltate endofitic (cu volum tumoral crescut) prima opțiune terapeutică ar trebui să fie radiochimoterapia și nu intervenția chirurgicală (chiar și în lipsa invaziei parametriale). Această opțiune ar reduce semnificativ morbiditatea secundară unei intervenții terapeutice inadecvate.

Pelvisul iradiat este bine evaluat la examinarea RM. Refacerea stromei cervicale post radiochimioterapie, cu hiposemnal circumferențial continuu pe secvențele T2 oblic axiale, confirmă absența recidivei tumorale locale. Nu la toate cazurile stroma cervicală întreruptă focal s-a corelat cu recidivă tumorală la examinarea histopatologică deoarece aceste modificări pot reprezenta și inflamație post-terapeutică.

Invazia parametrială diagnosticată la examinarea RM pre-terapie a fost comparată cu examinarea RM post-terapie și ulterior corelată cu datele histopatologice. Evaluarea histopatologică a decelat modificări fibrotice la majoritatea cazurilor de invazie parametrială post-terapie. La pacientele la care examinarea RM a detectat modificări în hiposemnal T2 post-terapie la nivel parametrial (opusul hipersemnalului pre-terapie) nu s-au găsit modificări de infiltrație malignă la examinarea histopatologică (persistența hipersemnalului T2 post-terapie la nivel parametrial nu a coincis întotdeauna cu infiltrație parametrială malignă).

Nu s-au găsit corelări între priza de contrast pre-terapie la examinarea RM și rezultatele post-terapie. Majoritatea cazurilor cu stroma cervicală refăcută post-terapie nu au prezentat priză de contrast la examinarea RM pre-terapie. Contrastul intravenos nu s-a dovedit util în diagnosticul invaziei parametriale. Utilizarea contrastului intravenos nu este necesară pentru stadializarea cancerului de col uterin sau pentru evaluarea pelvisului iradiat.

Utilitatea examinării TRUS în decelarea invaziei parametriale a fost estimată pre-terapie. Nu s-au găsit diferențe semnificative în funcție de dimensiunea tumorală măsurată la examinările imagistice utilizate în studiu (TRUS comparat cu RM) nici la examinarea nativă, nici post-contrast (atât pre-terapie cât și post-terapie). Examinarea TRUS cu transductoare cu frecvență înaltă este considerată în ultimii ani o metodă adecvată pentru evaluarea extensiei loco-regionale a cancerului de col uterin.

Utilizarea substanței de contrast intravenos la examinarea ecografică intravaginală nu a îmbunătățit evaluarea pelvisului iradiat.

PHD SCHOOL

SUMMARY OF THE PhD THESIS

The role of magnetic resonance imaging in the oncologic pathology of the uterine cervix

PhD Student **Csutak Csaba**

PhD Scientific Coordinators **Prof. Dr. Sorin Marian Dudea**

Cluj-Napoca 2016

CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF THE ART	
1. Epidemiology	17
1.1. Demographic data	17
1.2. Etiology. Risk factors	17
1.3. Histopathology	18
1.3.1. Squamous cervical cancer	18
1.3.2. Adenocarcinoma	19
2. Clinical diagnosis	19
2.1. Screening	19
2.2. Clinical symptoms	20
2.3. Gynecological diagnosis	21
3. Treatment	22
3.1. Treatment of early cervical cancer (stage I)	22
3.1.1. Radical hysterectomy for early cervical cancer	23
3.1.2. Vaginal laparoscopy	23
3.2. Treatment of local invasive cervical cancer	24
4. Imaging assessment of cervical cancer	25
4.1. MRI criteria	25
4.1.1. MRI uterine anatomy	27
4.1.2. MRI protocol for cervical cancer	27
4.1.3. MRI cervical tumor appearance	28
4.1.3.1. Stage IA	28
4.1.3.2. Stage IB	28
4.1.3.3. Stage IIA	29
4.1.3.4. Stage IIB	29
4.1.3.5. Stage IIIA	29
4.1.3.6. Stage IIIB	29
4.1.3.7. Stage IVA	30
4.1.3.8. Stage IVB	30
4.1.4. Tumor dimension in evolution of cervical cancer	30
4.1.5. MRI pitfalls in cervical cancer	30
4.2. CT criteria	31
4.3. Accuracy of MRI and CT for cervical cancer	31
4.4. Ultrasonography criteria	32
4.5. PET-CT criteria	33
4.6. Lymph node involvement	33
4.7. Tumor recurrence	34
4.8. Post-therapy complication	34
4.9. MRI monitoring of therapeutic response	35
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Work hypothesis and objectives	39
2. General methodology	41

2.1. Reference standard protocol—histology	41
2.2. MRI examination protocol	41
2.3. Ultrasonography examination protocol	42
2.4. Image analysis	43
2.5. Statistical analysis	43
3. Study I. The role of pretreatment MR imaging versus clinical findings in cervical cancer	45
3.1. Introduction	45
3.2. Work hypothesis	46
3.3. Material and Method	46
3.4. Results	48
3.5. Discussion	54
3.6. Conclusions	60
4. Study II. A prospective study of the value of pre- and post-treatment magnetic resonance imaging examinations for advanced cervical cancer	61
4.1. Introduction	61
4.2. Work hypothesis	61
4.3. Material and Method	62
4.4. Results	64
4.5. Discussion	71
4.6. Conclusions	74
5. Study III. Multimodal endocavitary ultrasound versus MRI and clinical findings in pre- and post-treatment advanced cervical cancer. Preliminary report.	75
5.1. Introduction	75
5.2. Work hypothesis	76
5.3. Material and Method	76
5.4. Results	78
5.5. Discussion	83
5.6. Conclusions	85
6. General discussion	87
7. General conclusions	89
8. Originality and innovative contribution	91
REFERENCES	95

Key words: cervical cancer, tumor staging, clinical examination, MRI, radiochemotherapy, multiparametric US

INTRODUCTION

Cervical cancer is the second most frequent gynecological malignancy worldwide, with an incidence of 530,000 new cases every year. In Western European countries and USA the incidence of and mortality from cervical cancer have decreased over the past years. In Central America, South America, Africa and Central Asia, cervical cancer is one of the most common causes of death. Romania ranks first in Europe regarding the incidence of and mortality from cervical cancer (in 2012, the incidence of cervical cancer was 24.2 per 100,000 inhabitants, and mortality was 12.2 per 100,000 women). Cervical cancer in

Romania is the most frequent gynecological malignancy and the second most frequent cause of death from cancer in women.

The introduction of screening programs in USA and Western European countries, clinical examination as well as cervical cytology (Papanicolaou test) have significantly reduced incidence and mortality. Even in advanced stages of the disease, patients can be asymptomatic. In the absence of a regular use of screening tests, the majority of the patients are diagnosed at advanced stages, with reduced therapeutic and survival possibilities.

There is a significant difference in both the diagnosis and therapeutic management of cervical cancer between developed countries and developing countries. This is due, on the one hand, to the fact that screening tests are not mandatory, and on the other hand, to a reduced availability of qualified personnel and new imaging techniques used for staging and assessing cervical cancer. The disease is diagnosed by biopsy on clinical examination. The most important aspect for the disease evolution is the stage established at diagnosis. Depending on this, therapeutic options are different. The choice of inadequate therapeutic options leads to secondary morbidity that can be life threatening. This is the only gynecological malignancy that is staged clinically. There are two staging systems: FIGO and MD Anderson. The majority of the centers use the FIGO staging system, revised in 2009. The deficiencies of clinical examination are known and demonstrated by a number of publications and studies. Clinical staging errors can reach 75% for advanced stages. Clinical staging deficiencies result from an underestimation of parametrial, pelvic wall, urinary bladder, rectal invasion and a misdiagnosis of distant metastases. In addition to these deficiencies, FIGO staging does not include several essential changes that influence the evolution of cervical cancer, such as lymph node metastasis or tumor size. The maintenance of clinical examination alone for cervical cancer staging is due to the high frequency of the disease in countries with a poor socio-economic status, with reduced availability of recent imaging methods. The maintenance of a unitary classification allows a better communication between centers from different countries and a more accurate staging of the disease.

Of the imaging techniques used for cervical cancer staging, MRI is accepted as the best method. Through its high resolution in soft tissues, it allows a good differentiation of the tumor from the rest of the cervix. In addition to its high accuracy in cervical cancer staging, it eliminates the need for other methods recommended by FIGO clinical staging: lung X-ray, barium enema, urography, cystoscopy and sigmoidoscopy, which makes it a cost-effective method. Correct diagnostic staging is the key to therapeutic success in cervical cancer. In the presence of parametrial invasion, the first therapeutic option is surgery. Therapeutic options are well established, but depend on the economic status of the country concerned and on accessibility to high performance medical centers. In countries with an increased incidence of the disease, surgery is more frequently used because disease monitoring is more difficult and access to radiochemotherapy is reduced. In countries with a low incidence of the disease, the first therapeutic option is radiochemotherapy.

MRI examination is the optimal method for monitoring the evolution of cervical cancer after therapy. T2 sequences allow an accurate measurement of the tumor size in three planes and the calculation of tumor volume. The beneficial effect of radiochemotherapy can be assessed based on the reduction of tumor volume post-therapy compared to tumor volume at diagnosis. This method enables to follow up postoperative local recurrences or distant metastases.

The high costs and reduced accessibility of MRI examination have led to the search of alternative imaging investigations. Transrectal ultrasound associated with Doppler ultrasound, elastography or intravenous contrast administration has led to better results compared to clinical examination; thus, this is a less expensive and more accessible alternative for assessing the locoregional extension of cervical tumors.

The scope of the present thesis was to assess the value of MRI examination, and the multiparametric endocavitary sonography for the stadialization of cervical cancer, parametrial and pelvic sidewall involvement, rectal and bladder invasion, measurement of tumoral dimensions and diagnostic of adenopathy pre and post therapy.

Data belonging to patients examined were recorded from January 2011 to April 2015. The resulting database contained MRI abdomino-pelvic pre and post therapy native and with intravenous contrast

agent, grey-scale intrarectal and intravaginal sonography, intrarectal sonography with Doppler, intravaginal sonography with intravenous contrast and sonoelastographic informations.

The Ethical Committee of the institution approved all prospective studies performed in this thesis. Written, informed consent had been obtained from patients prior to the MRI and US examinations, as well as before all therapeutic interventions, such as radiochemotherapy or surgical intervention.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study I. The role of pretreatment MR imaging versus clinical findings in cervical cancer

Purpose. The aim of the study was to evaluate the use of pretherapy MRI for advanced-stage cervical cancer, the prognostic importance of tumor volume, parametrial and pelvic sidewall extension, bladder and rectal involvement and the presence of adenopathies.

Material and Methods. This was a prospective study, carried out from January 2011 to April 2015 on subjects with advanced-stage cervical cancer diagnosed with cervical biopsy at the Oncology Institute. The disease stage was determined clinically according to International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) criteria. After the clinical examination, all patients included in the study underwent abdomino-pelvic MRI with intravenous contrast agent. The following were assessed: clinical FIGO staging vs. MRI staging, accuracy of MRI staging; tumor volume (measured on MRI) at diagnosis correlated with: FIGO staging, parametrial, vesical or rectal wall involvement, lymph nodes, distant metastases and endophytic tumor development; clinical FIGO staging correlated with: vesical, rectal wall involvement, lymph nodes and distant metastases.

Results. Seventy-five subjects with age between 28 and 77 years old were investigated. In most of the cases, the tumor were classified by IIB by both clinical (46.67%, 95%CI [34.68–58.65]) and MRI examinations (61.33%, 95%CI [49.35–71.98]). The Spearman's correlation coefficient ($\rho = 0.4702$) between clinical and MRI classification proved statistically significant (p -value = 0.000021). Identical FIGO classification by both examination (clinical and MRI) was observed on 54.67% (95%CI [42.68–66.65]) of cases. A number of 22 patients was found with pelvic lymph nodes. In twelve cases the MRI staging was higher compared with the clinical staging. We found statistically significant correlation between bilateral parametrial invasion and the presence of iliac lymph nodes ($p < 0.0127$). The MRI examination rule out bladder and rectal tumoral invasion with a negative predictive value of 100%.

The bigger tumoral volume was with advanced stage disease, smaller tumoral volume with early stages, with statistically significant results ($p < 0.0051$) between tumor volume in stage IIA and stage IIB. Increased tumor volume were associated with the presence of lymph nodes, the threshold tumor volume from occurring iliac nodes is 82.07 ($p < 0.0001$); the threshold tumor volume from occurring paraortic lymph nodes is 102.67 ($p < 0.0350$). Patients with parametrial invasion presented increased volume (statistically significant with $p < 0.0001$) compared with the patients with no parametrial involvement. The threshold tumor volume for parametrial invasion is 49.04 ($p < 0.0001$).

Conclusions. One of the most important prognostic factors for cervical cancer are the lymph nodes and the tumoral volume. The tumor size is accurately measured on the MRI examination, T2 weighted images, without contrast. The MRI assess accurately the loco-regional tumor extension and the parametrial invasion. Correct staging at diagnostic is the therapeutic key success.

Study II. A prospective study of the value of pre- and post-treatment magnetic resonance imaging examinations for advanced cervical cancer

Purpose. The aim of this study was to evaluate the use of pre- and post-therapy MRI for advanced-stage cervical cancer with large tumors > 4 cm, parametrial and pelvic sidewall extension, and bladder and rectal involvement.

Material and Methods. This was a prospective study, carried out between November 2012 and October 2014 on 18 subjects with advanced-stage cervical cancer diagnosed by colposcopy. The disease stage was determined clinically according to International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) criteria. Only patients with disease stage \geq IIB or IIA with one of the tumor dimensions > 4 cm

were enrolled in the study. All patients underwent abdomino-pelvic contrast-enhanced MRI as part of the workup. Tumor size, local invasion, involved pelvic lymph nodes, and staging according to MRI criteria were evaluated. Clinical and MRI examinations were also performed after chemoradiotherapy. After chemoradiotherapy, 94% of the patients (17 of 18) were treated surgically.

Results. Eighteen patients aged 32–67 met the inclusion criteria and were enrolled: 10 stage IIB, six stage IIIA, one stage IIA and one stage IIIB, according to clinical staging. Using histopathologic findings as a reference, MRI staging accuracy was 83.3%. The concordance of clinical stage with MRI stage at the first examination was 56%. Parametrial involvement was assessed on pretreatment and post-treatment MRI, with post-treatment MRI compared with histology. There was no statistically significant difference between the pre- and post-therapy gynecological examinations and the corresponding MRI assessments as to tumor size measurements ($p > 0.05$). The administration of intravenous contrast agent did not add further information. The post-therapy restoration of the cervical stroma ruled out tumor recurrence.

Conclusion. For a detailed characterization of loco-regional extension, the calculation of tumor volume, and the evaluation of distant metastatic changes, clinical examination is insufficient. Magnetic resonance imaging is helpful post-therapy.

Study III. Multimodal endocavitary ultrasound versus MRI and clinical findings in pre- and post-treatment advanced cervical cancer. Preliminary report.

Purpose. Cervical cancer is the only gynecological malignancy that is clinically staged. The aim of this study was to evaluate the use of pre and post-therapy TRUS and transvaginal US scanning compared with the clinical examination and MRI for advanced stage cervical cancer.

Materials and Methods. This was a prospective study, carried out over a period of nine months on subjects with advanced-stage cervical cancer (stage \geq IIB) diagnosed and treated at the Oncology Institute. All included patients were examined clinically and underwent abdomino-pelvic contrast enhanced MRI and ultrasound examinations at the time of diagnosis and after radiochemotherapy.

Results. Eight patients accomplished the inclusion criteria and were analyzed. In five cases the tumor stage was identical on clinical and MRI examinations. In all cases parametrial infiltration was diagnosed by all pre-treatment examinations. No significant differences were observed in tumor size between clinical, US and MRI exams either at baseline or post-therapy, in native or post-contrast examinations. The size of the tumor evaluated pre-treatment proved to be significantly smaller post-contrast in both US and MRI examinations compared with the native images. Post-therapy, no significant differences were observed on US measured tumor dimensions compared native with post-contrast images, oppositely, significant smaller dimensions were observed on post-contrast MRI compared with native scans.

Conclusion. TRUS is accurate in estimation of pre-therapy tumor dimension. The post therapy tumor evaluation is better assessed with MRI. The use of intravenous contrast agents on both examinations did not improved the accuracy of tumor evaluation pre or post-therapeutic.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTION

Presence of lymph nodes and parametrial invasion are two of the most important factors for the evolution and prognosis of cervical cancer. In the study we found statistical significant correlation between bilateral parametrial invasion and the presence of lymph nodes ($p < 0.0127$). Parametrial invasion is crucial for the evolution of cervical cancer, but is also a risk factor for the presence of iliac lymph nodes. The only accepted criteria for the diagnostic of adenopathy on cross sectional imagistic is short axis above 1 cm. In the study we found statistically significant correlation between parametrial invasion and subcentimetric short axis lymph nodes with morphologically suspect appearance: hypointense on T1, hyperintense on T2, bright on DWI, and hypointense on ADC and . In the presence of parametrial invasion even the subcentimetric lymph nodes with morphological suspect appearance can hide tumoral micrometastasis.

MRI examination detect de tumoral invasion in the bladder and rectal wall, the use of cystoscopy and sigmoidoscopy (interventional methods) is often unnecessary for the diagnosis.

One of the most important prognostic factor in the evolution of cervical cancer is the tumoral volume. The measurement of cranio-caudal tumor dimension is impossible on clinical examination. With excellent contrast between the tumor and the cervical stroma, MRI can accurately delineate the cervical tumor and determine tumor dimensions and volume. In this study we compared the tumoral volume with the stage on MRI examination: bigger tumoral volume means worst prognosis and advanced stage disease, smaller tumoral volume is better prognosis and early stages.

We look forward in the study to find significant differences between tumor volume in stage IIA and stage IIB. The final results were statistically significant ($p < 0.0051$). These results prove once again the importance of tumor volume for the therapeutic management of the patients – stage IIA tumors can be treated surgically, stage IIB tumors are treated with chemoradiotherapy.

The correlation between the three tumor sizes and the tumor volume were statistically significant ($p < 0.0001$). This findings are suggestive for the fact that even if we are not able to measure tumoral volume, the correct tumor size measurement in any of the three plans (clinical measurement in only two planes) is useful in the further evolution of the tumor.

In the study we correlated the tumoral volume with the presence of secondary determination, iliac and paraaortic lymph nodes, parametrial involvement and endophytic tumors (most important prognostic factors in cervical cancer).

The patients with iliac lymph nodes presented increased volume, statistically significant ($p < 0.0001$) compared with the patients with no iliac lymph nodes. We tried to establish a threshold value for tumor volume from occurring the lymph nodes. The threshold tumor volume from occurring iliac nodes is 82.07 ($p < 0.0001$); the threshold tumor volume from occurring paraaortic lymph nodes is 102.67 ($p < 0.0350$). Higher tumor volume is higher risk for paraaortic lymph nodes.

The patients with parametrial invasion presented increased volume (statistically significant with $p < 0.0001$) compared with the patients with no parametrial involvement. Similar with the lymph nodes, we tried to establish a threshold value of tumor volume from the parametrial invasion occurs and we obtained semnificativ statistical values ($p < 0.0001$) for parametrial invasion from a tumor volume of 49.04 cm^3 .

Endophytic extension of cervical cancer is difficult to assess with clinical examination (the cranio-caudal tumor dimension can not be measured with clinical examination). In the study we found statistically significant correlation between endophytic tumors and bilateral parametrial invasion.

The results raise the problem of a new therapeutic option to be considered in the future. For endophytic developed cervical tumors (increased tumoral volume) the first therapeutic option should be the chemoradiotherapy and not the surgery (even in the absence of parametrial invasion), and it would greatly reduce the morbidity secondary to inappropriate therapeutic option.

The post irradiated pelvis is well asses with the MRI examination. Restoration of cervical stroma, with hypointense uninterrupted signal on the T2-weighted oblique axial sequence post chemoradiotherapy confirmed the absence of residual tumor. Not all of the cases with focally interrupted cervical stroma correlated with tumor recurrence at histology, it may represent persistent inflammatory changes post-therapy.

Parametrial infiltration detected on pre-therapy MRI was compared with post-therapy MRI, with any positive MRI findings compared with pathology. The histopathologic evaluation found fibrotic changes in the majority of cases, consistent with treated, previously viable tumor. The majority of the patients in whom post-therapy MRI detected a bilateral low signal on T2WI (the opposite of a pre-treatment high signal) had no malignant parametrial changes according to pathology (persistent T2WI hypersignal post therapy is not always tumoral relapse).

There were no correlation between the degree of contrast enhancement on the first MRI examination and the results post-therapy. The majority of restored cervical tissues had had no contrast enhancement on the first MRI examination. Intravenous contrast did not prove useful for parametrial invasion detection. The use of contrast is not necessary for cervical cancer staging or evaluation of irradiated pelvis.

The usefulness of parametrial invasion detection on TRUS examinations was estimated on the pre-therapeutic examinations. There were no significant differences in regards of tumor dimensions measured

with the imagistic examinations used in our study (comparing TRUS with MRI) neither in native and post contrast, nor in pre and post-therapy examinations. TRUS with high frequency probes, is considered in recent years a suitable diagnostic method in patients with cervical cancer.

The use of intravaginal contrast sonography did not lead to a more accurate evaluation of the irradiated cervix.