

HODNOCENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI KARCINOMU REKTA NA NEOADJUVANTNÍ LÉČBU POMOCÍ MULTIPARAMETRICKÉHO MR ZOBRAZENÍ NA 3T PŘÍSTROJI

EVALUATION OF RECTAL CARCINOMA RESPONSE TO NEOADJUVANT TREATMENT USING MULTIPARAMETRIC IMAGING ON 3T MRI SCANNER

původní práce

Eva Korčáková¹
Hynek Mírka¹
Jan Kastner¹
Petr Novák²
Tomáš Svoboda³
Ondřej Daum⁴

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

²Chirurgická klinika LF UK a FN, Plzeň

³Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN, Plzeň

⁴Šiklův patologicko-anatomický ústav LF UK, Plzeň

Přijato: 9. 9. 2015.

Korespondenční adresa:

MUDr. Eva Korčáková
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN
alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: korcakovae@fnplzen.cz

Podpořeno projektem
Ministerstva zdravotnictví ČR
Koncepční rozvoj výzkumné
instituce 00669806 – FN Plzeň
a Programem rozvoje vědních
oborů Karlovy Univerzity
(projekt P36).

Konflikt zájmů: žádný.

SOUHRN

Korčáková E, Mírka H, Kastner J, Novák P, Svoboda T, Daum O. Hodnocení léčebné odpovědi karcinomu rektu na neoadjuvantní léčbu pomocí multiparametrického MR zobrazení na 3T přístroji

Cíl: Zjištění možností multiparametrického MR zobrazení při hodnocení efektu a predikci odpovědi na neoadjuvantní chemoradioterapii (CRT) u lokálně pokročilého karcinomu rektu (KR).

Metodika: Provedli jsme retrospektivní analýzu multiparametrických MR vyšetření a histologických nálezů u 22 nemocných před zahájením a po skončení neoadjuvantní CRT. Kromě standardních nativních a postkontrastních MR obrazů zahrnoval vyšetřovací protokol i dynamické postkontrastní vyšetření a difúzně vážené obrazy (DWI). Provedli jsme statistickou analýzu našich výsledků. Pro hodnocení predikce léčebné odpovědi byl použit Mannův-Whitneyův U-test pro nezávislé vzorky. Pro srovnání respondérů a non-respondérů před a po CRT Wilcoxonův párový test.

Výsledky: Z hodnocení stágu nádoru pouze nativním MR vyšetřením a nedynamickým postkontrastním vyšetřením je patrná tendence k nadhodnocování rozsahu nádorových hmot po léčbě ve skupině s dobrou odpovědí. Srovnáváme-li vzájemně hodnoty farmakokinetických parametrů (FKP) a apparentního difúzního koeficientu (ADC) u vstupního vyšetření v rámci skupiny respondérů a non-respondérů, nalézáme

SUMMARY

Korčáková E, Mírka H, Kastner J, Novák P, Svoboda T, Daum O. Evaluation of rectal carcinoma response to neoadjuvant treatment using multiparametric imaging on 3T MRI scanner

Aim: Evaluation of capability of multiparametric MR imaging (MRI) in the prediction and evaluation of response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal carcinoma.

Method: We performed a retrospective analysis of multiparametric MRI examinations on 3T scanner and histological findings in 22 patients before and after neoadjuvant chemoradiotherapy. In addition to the standard noncontrast and postcontrast MRI, the examinations included dynamic contrast-enhanced scans and diffusion-weighted images.

Results: The assessment of tumor staging using only noncontrast MRI and non-dynamic postcontrast scans has a tendency to overestimate the extent of tumors in the group of neoadjuvant treatment responders. If we compared pharmacokinetic parameters and apparent diffusion coefficient (ADC) values from the baseline MRI within the group of responders and nonresponders, we find significantly lower value for the parameter V_e in the group of responders ($p = 0,013$), differences in all other parameters were nonsignificant. Comparison of the results of the baseline examination with examination after treatment separately in the

statisticky významně nižší hodnotu u parametru V_e u skupiny respondérů ($p = 0,013$). Při srovnání výsledků vstupního vyšetření s vyšetřením po léčbě odděleně v rámci skupiny respondérů a non-respondérů je ve skupině respondérů patrná statisticky významná odchylka hodnot u parametrů ADC ($p < 0,001$), K^{trans} ($p < 0,001$), K_{ep} ($p = 0,002$) a iAUC ($p = 0,048$). U skupiny non-respondérů je statisticky významná odchylka pouze u parametru V_e ($p = 0,027$).

Závěr: Z našeho výzkumu je zřejmé, že ač je MR nejsenzitivnější metodou k hodnocení pokročilejších stadií karcinomu rekta, není v současnosti z jejích výsledků možné vstupně jednoznačně odlišit pacienty, kteří budou dobře reagovat na neoadjuvantní léčbu. Zdá se, že na základě porovnání výsledků FKA a hodnot ADC vstupního vyšetření a vyšetření po léčbě lze rozhodnout, že se jedná o pacienta, který dobře zareagoval na léčbu, a je tedy vhodným kandidátem na méně radikální operační výkon či na sledování v protokolu Watch and wait.

Klíčová slova: karcinom rekta, magnetická rezonance, neoadjuvantní léčba, difúzně vážené obrazy, farmakokinetická analýza.

group of responders and nonresponders, we found statistically significant changes in values ADC ($p < 0,001$), K^{trans} ($p < 0,001$), K_{ep} ($p = 0,002$) and iAUC ($p = 0,048$) in the group of responders. In the group of non-responders is a statistically significant difference only in the parameter V_e ($p = 0,027$).

Conclusion: From our research it is noticeable that although MRI is the most sensitive method for evaluation of the advanced stages of rectal cancer, is impossible to use it for prediction of the therapeutic effect in patients before neoadjuvant chemoradiotherapy. It seems, that based of the comparison of results of pharmacokinetic analysis and ADC values from baseline and post-treatment MRI, it is possible to select patients with good response to the treatment, that can be candidates for less radical surgery or application of Watch and Wait protocol.

Key words: rectal carcinoma, magnetic resonance imaging, neoadjuvant treatment, diffusion weighted imaging, pharmacokinetic analysis.

ÚVOD

Kolorektální karcinom je druhou nejčastější malignitou v rozvinutých zemích. V České republice je každý rok hlášeno 8000 nových případů a 4000 osob na toto onemocnění každoročně umírá. V přibližně 30 % případů je postiženo rektum (1). Moderní medicína v posledních letech pokročila jak na poli chirurgických přístupů (totální mezorektální excize se snahou o R0 resekci) i onkologické léčby, což zvyšuje tlak na precizní diagnostiku včetně snahy o posouzení chování nádoru a predikci léčebné odpovědi (2).

Cílem MR u pacientů s KR nebývá stanovení diagnózy, protože ta je již známa z klinického a bioptického vyšetření, ale posouzení polohy a rozsahu nádoru a provedení stagingu. Poslední dobou se objevují snahy o získání dalších informací o povaze a chování nádoru, k čemuž napomáhá zařazení nových vyšetřovacích modalit, jako je DWI a postkontrastní dynamické vyšetření (dynamic contrast enhanced magnetic resonance – DEC MR) s farmakokinetickou analýzou (FKA). FKA se užívá k hodnocení distribuce kontrastní látky (KL) mezi anatomickými kompartmenty. Na našem pracovišti využíváme dvoukompartmentový systém plazma/tkáň založený na Toftsově modelu, který vychází z předpokladu, že koncen-

trace KL v měřeném objemu tkáně je ovlivněna nejen jejím rozptýlením v cévním řečišti, ale i přesunem do extravaskulárního extracelulárního prostoru (ECP). Změny farmakokinetických parametrů korelují se změnami objemu jednotlivých kompartmentů a rychlostí přesunu KL mezi nimi, a tak reflektují míru a kvalitu cévní neoangiogeneze v nádoru.

Pacienti s nádorem prorůstajícím přes serózu (T3–4) či s přítomností podezřelých uzlin (N1–2) podstupují neoadjuvantní léčbu. Nemocní v našem souboru absolvovali neoadjuvantní CRT 45 Gy v 25 dávkách a poté boost na oblast tumoru 5,4 Gy ve třech dávkách. Po celou dobu ozařování dostávali 2krát denně capecitabin v dávce 825 mg/m². Čtyři týdny po ukončení léčby bylo provedeno kontrolní MR za účelem restagingu a plánování operačního výkonu. V odstupu 6–8 týdnů od ukončení CRT byla u všech nemocných provedena resekce.

K hodnocení využíváme TNM klasifikaci karcinomu rekta vycházející z doporučení AJCC (American Joint Committee on Cancer) 7. vydání. Tato klasifikace rozlišuje podstadiu u T3 a T4 stadií a podstadiu N1 a N2 (3) (tab. 1).

Tab. 1. **TNM klasifikace (AJCC 7. vydání)**Table 1. **TNM classification (AJCC 7th edition)**

T0	žádné známky tumoru	N0	nejdou postiženy regionální uzliny
T1S	karcinom <i>in situ</i>	N1	postiženy 1–3 regionální uzliny
T1	tumor postihuje submukózu	N1a	metastáza v jedné regionální uzlině
T2	tumor postihuje muscularis propria	N1b	metastáza v 2–3 regionálních uzlinách
T3	tumor prorůstá přes serózu do okolí	N1c	depozita tumoru v okolním tuku
T3a	prorůstá méně než o 1 mm	N2	postižení 4 a více regionálních uzlin
T3b	prorůstá o 1–5 mm	N2a	metastázy v 4–6 regionálních uzlinách
T3c	prorůstá o 5–15 mm	N2b	metastázy v 7 a více regionálních uzlinách
T3d	prorůstá o 15 mm a více		
T4	tumor prorůstá do okolních orgánů a tkání	M0	nejdou vzdálené metastázy
T4a	prorůstá na viscerální peritoneum	M1	jsou přítomny vzdálené metastázy
T4b	prorůstá či adhezuje k okolním orgánům		

METODIKA

Retrospektivně jsme hodnotili soubor 74 nemocných, kteří byli na našem MR pracovišti vyšetřeni s diagnózou KR v letech 2013–2015. Z tohoto souboru jsme vybrali pacienty, kteří splnili následující kritéria:

1. na prvním vyšetření byl přítomen KR stadia T3–4Nx,
2. nebyly přítomny vzdálené metastázy,
3. diagnostika před neoadjuvantní léčbou i po ní byla provedena prostřednictvím 3T MR protokolem zahrnujícím DCE a DWI,
4. po ukončení neoadjuvantní terapie byl pacient do 8 týdnů odoperován na našem chirurgickém pracovišti a byly k dispozici výsledky histologického vyšetření.

Těmto kritériím vyhovělo 22 pacientů o průměrném věku 62 let (26–82let, z toho 18 mužů a 4 ženy). V jedenácti případech byl nádor uložen v dolní třetině rektu, v devíti případech ve střední třetině a ve dvou případech ve třetině horní. Všechna vyšetření byla korelována s příslušnými histologickými nálezy.

Vyšetření byla provedena na 3T přístroji Skyra (Siemens, Erlangen, Německo) v celotělové cívce, bez přípravy rektu před vyšetřením. Protokoly jsou uvedeny v tabulce 2. Během vyšetření byla aplikována paramagnetická kontrastní látka

Dotarem (acidum gadotericum, Guerbet, Francie) v množství 1,5 ml/kg.

Jako první jsme srovnávali výsledky standardního MR s histologií. Pro tyto účely jsme použili nativní T2-vážené obrazy ve všech třech základních rovinách a nativní a postkontrastní T1-vážené sekvence s potlačením signálu tuku před a po léčbě a srovnávali jsme s histologickým nálezem z resekátu. Vyšetření hodnotili nezávisle dva atestovaní radiologové s 12- a 4letou praxí s hodnocením MR pánve. Hodnocení proběhlo bez znalosti výsledku histologie a bez přihlídnutí k DWI a FKA. Na základě porovnání výsledků morfologického MR před a po léčbě a histologického vyšetření došlo k rozdělení pacientů do dvou skupin: 1. respondér (reagující dobře na léčbu) a 2. non-respondér (špatně reagující na léčbu). Za dobrou odpověď na léčbu jsme považovali snížení T stadia mezi vstupním MR vyšetřením a histologicky zjištěným stadiem nádoru po resekci.

Druhým sledovaným parametrem byla difuze molekul vody v nádorové tkáni. Vycházeli jsme z echoplanárních sekvencí s b hodnotou 0, 400 a 800 s/mm², z nich jsou automaticky generovány parametrické mapy ADC, které byly využity k měření hodnot difuze. V rozsahu nádorových hmot, které byly objektivizovány komparací nativních T2-vážených obrazů a ADC map, bylo zakresleno tři až pět oblastí zájmu o průměru 3–4 mm, cíleně na oblast nejnižších hodnot ADC. Po dohodě obou hodnotitelů byla vybrána oblast s nejnižší hodnotou ADC.

Poté jsme vyhodnocovali farmakokinetické parametry nádoru za použití programu Tissue 4D (Siemens, Erlangen, Německo), který je založen na Toftsově modelu. Oba hodnotitelé zvolili na barevných mapách oblast předpokládaného největšího postižení nádorem či přítomnosti rezidua s cílem zastihnout nádorové hmoty, výsledná oblast zájmu byla zvolena na základě vzájemné dohody. Kvantitativně jsme hodnotili čtyři parametry: K^{trans} , K_{ep} , V_e a iAUC (4, 5). Postup hodnocení byl shodný na vstupním vyšetření i na vyšetření po léčbě.

Následně bylo provedeno statistické zpracování hodnot získaných ze vstupního vyšetření a z vyšetření po CRT. Byl použit statistický software MedCalc statistical software version 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgie). Ve všech případech byly použity neparametrické testy. Pro hodnocení predikce léčebné odpovědi byl použit Mannův-Whitneyův U-test pro nezávislé vzorky. Pro srovnání respondérů a non-respodérů před a po CRT Wilcoxonův párový test.

VÝSLEDKY

Z tabulky 3 jsou vidět výsledky stagingu nádoru u jednotlivých pacientů před a po léčbě, staging byl proveden na zákla-

Tab. 2. **Používaný vyšetřovací protokol**Table 2. **The protocol of MRI examination**

Sekvence	Rovina	Šíře vrstvy	FOV	TR	TE	Matrix	k.l.
T2 TSE	ax, sag, cor	4	280 × 280	4960	86	320 × 270	ne
T1 starvibe FS iso	ax	1,2	320 × 320	3,71	1,75	320 × 320	ne
DWI	ax	3,6	260 × 260	3500	60	120 × 160	ne
T1 vibe	ax	3,6	200 × 200	5,08	1,82	138 × 192	ano
T1 TSE FS	sag	4	240 × 320	838	20	240 × 320	ano
T1 starvibe FS iso	ax	1,2	320 × 320	3,71	1,75	320 × 320	ano

DWI – difúzně vážené obrazy, FOV – field of view, TR – repetition time, TE – echo time, k.l. – kontrastní látka

Tab. 3. **Vlastní výsledky, staging KR v našem souboru**
 Table 3. **Own results, rectal cancer stages in our group**

	Vstupní	Po léčbě	Histologie
respondér	T3bN1b	T3N0	T2N0
	T3cN1b	T2N1	T2N1
	T3cN1a	T2N0	T1N0
	T3aN2a	T2N0	T0N0
	T3bN2b	T2N0	T2N0
	T3cN0	T3N0	T0N0
	T3dN1b	T2N0	T2N0
	T3bN2a	T2N1	T1N0
	T3bN1c	T2N0	T2N0
	T3aN0	T2N0	T0N0
	T3aN1b	T1N0	T0N0
	T3bN1a	T1N0	T0N0
	T3aN2a	T2N0	T2N0
non-respondér	T3dN1b	T3N0	T3N0
	T3dN0	T3N0	T3N0
	T3dN1a	T3N1	T3N1
	T3cN2b	T3N1	T3N1
	T3bN1b	T3N1	T3N1
	T3bN1b	T3N0	T3N0
	T4aN0	T3N0	T3N0
	T3aN1c	T3N0	T3N1
	T3aN1b	T3N0	T3N0

dě hodnocení nativních a nedynamických postkontrastních obrazů. Po korelaci s histologií je patrné, že rozdíly výsledků ve skupině non-respondérů jsou minimální, naopak ve skupině respondérů je zřetelná tendence k nadhodnocování stadia nemoci na MR.

V tabulce 4 jsou shrnuty hodnoty mediánů a mezikvartilové šíře (interquartile range – IQR) a hladiny významnosti pro jednotlivé měřené parametry zvláště pro skupinu respondérů a non-respondérů před léčbou a po léčbě, dále je vypočtena hladina významnosti srovnání hodnot v rámci každé skupiny před a po léčbě.

Vzájemným srovnáním hodnot skupin respondérů a non-respondérů před zahájením léčby je patrná statisticky významná odchylka pouze v parametru V_e , objem extracelulární extravaskulární tekutiny je ve skupině non-respondérů signifikantně vyšší. V ostatních sledovaných parametrech statisticky

ky významná odchylka není. Z našeho zkoumání se jeví, že kvantifikací ADC a FKA nelze pouze ze vstupního vyšetření spolehlivě odlišit respondéra od non-respondéra.

Pokud srovnáme výsledky vstupního vyšetření s vyšetřením po léčbě v rámci skupiny respondérů a non-respondérů samostatně, je ve skupině respondérů patrné statisticky významné zvýšení hodnoty ADC a statisticky významný pokles hodnot u parametrů K^{trans} , K_{ep} a iAUC. U skupiny non-respondérů je statisticky významné snížení hodnot u parametru V_e , což je zřejmě jen náhodný výsledek, nemající jednoznačné vysvětlení.

DISKUSE

Ke vstupnímu stagingu používáme modifikovanou TNM klasifikaci, jejíž výhodou je možnost rozlišení hloubky invaze tumoru do pararektální tukové tkáně a upřesnění počtu podezřelých uzlin, což je významné pro správné plánování léčby. Multicentrická studie z roku 2001 prokázala, že prognóza 5letého přežití u pacientů s invazí do okolí menší než 5 mm je stejná jako u pacientů stadia T2, tedy 80%, u většího rozsahu prorůstání klesá na 50% (6). V případě přítomnosti nádoru v horní 1/3 rektu se již časně může objevit prorůstání na peritoneum, což je hodnoceno jako T4a stadium. N klasifikace vychází z počtu zvětšených regionálních uzlin. Za regionální metastázy se považuje postižení uzlin v pararektálním tuku a v povodí vnitřních pánevních tepen, u tumoru anu pak i uzliny při zevních pánevních tepnách, vzhledem k fyziologické drenáži žilní krve a lymfy směrem po hrázi. Postižení neregionální uzliny je považováno již za vzdálenou metastázu. Za patologicky zvětšenou uzlinu v perirektální tukové tkáni je považována každá uzlina měřící v krátké ose 5 mm a více. Studie však prokazují, že velikost uzlin je spíše jen orientační a nelze z ní jednoznačně usuzovat na přítomnost metastáz. Mikrometastázy se mohou objevovat i ve velmi malých uzlinách, naopak uzliny větší než 5 mm v krátké ose mohou být bez průkazu invaze nádoru (7). Snaha o zavedení kontrastních látek specifických pro lymfatické uzliny, která by lépe posoudila postižení uzlin, selhala (8).

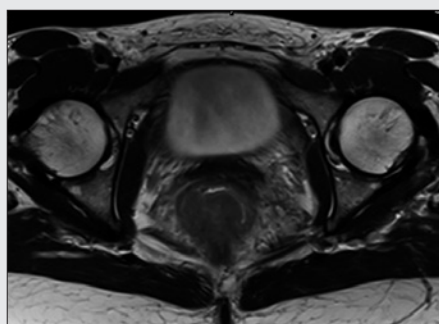
Pro hodnocení anatomických poměrů se využívají především T2 v.o. bez potlačení signálu tuku ve třech rovinách,

Tab. 4. **Statistické zhodnocení našeho souboru**
 Table 4. **Statistical evaluation of our group**

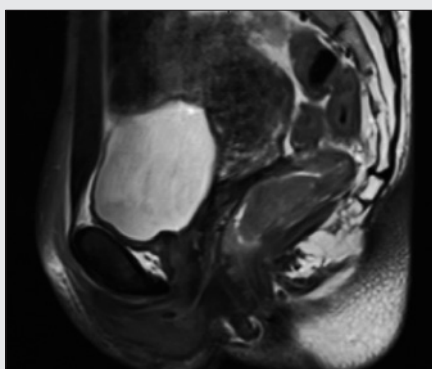
Vyšetření před CRT	Medián respondér	IQR respondér	Medián non-respondér	IQR non-respondér	p =
ADC	0,656	0,548–0,742	0,68	0,583–0,789	0,531
K^{trans}	1,097	0,879–1,274	0,904	0,713–1,271	0,512
V_e	0,552	0,469–0,589	0,719	0,662–0,736	0,013
K_{ep}	2,198	1,406–2,450	1,667	1,080–2,448	0,297
iAUC	18,607	9,96–39,172	35,119	21,141–50,887	0,144

Vyšetření po CRT	Medián respondér	IQR respondér	Srovnání s před p =	Medián non-respondér	IQR non-respondér	Srovnání s před p =
ADC	0,97	0,867–1,054	< 0,001	0,858	0,745–0,898	0,055
K^{trans}	0,594	0,401–0,791	< 0,001	0,9	0,678–0,961	0,203
V_e	0,511	0,487–0,588	0,229	0,424	0,256–0,534	0,027
K_{ep}	1,24	0,776–1,621	0,002	2,585	1,322–3,663	0,3008
iAUC	11,69	6,979–26,723	0,048	24,702	20,269–33,600	0,203

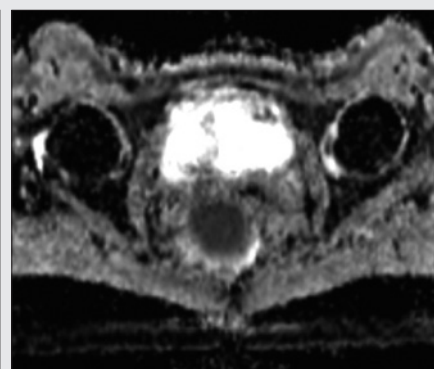
ADC – aparentní difúzní koeficient, IQR – mezikvartilová šíře



▲ Obr. 1



▲ Obr. 2

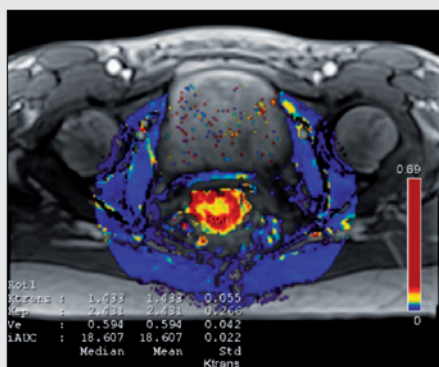


▲ Obr. 3

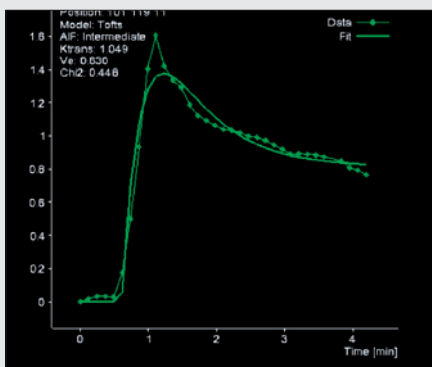
Obr. 1. **Případ respondéra – 51letá pacientka s lokálně pokročilým karcinomem rekta T3cN0:** axiální T2 v.o., nativně; objemný tumor dolního rekta infiltrující přes serózu do okolní tukové tkáně, tumorózní hmoty prorůstají o 8 mm extramurálně, bez přítomnosti zvětšených uzlin, bez vzdálených metastáz
Fig. 1. **Case of responder – a 51-year-old woman with locally advanced rectal cancer:** T2-weighted axial image, large T3c tumor of the lower rectum with extramural fat infiltration, tumor mass grows 8 mm deep into the perirectal fat, without enlarged lymph nodes and distant metastases

Obr. 2. **Sagitální T2 v.o., nativně** – intraluminálně prominující tumor postihující celé dolní rektum až k vnitřnímu svěrači
Fig. 2. **T2-weighted sagittal image** – the tumor grows in the lower rectum and affects the internal sphincter

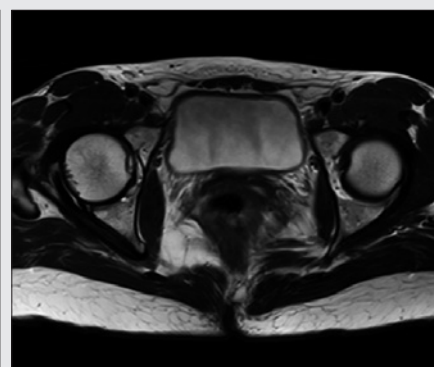
Obr. 3. **ADC mapy** – restrikce difuze v rozsahu celého tumoru, nejmenší naměřená hodnota je $0,540 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
Fig. 3. **ADC maps** – restricted diffusion is in the entire mass of the tumor, the lowest value $0,540 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$



▲ Obr. 4



▲ Obr. 5



▲ Obr. 6

Obr. 4. **Barevná perfuzní mapa parametru K^{trans}** – červená barva značí oblasti s vysokou hodnotou transferové konstanty, maximální hodnota $1,433 \text{ min}^{-1}$
Fig. 4. **K^{trans} color perfusion map** – red color represents the area with high level of the transfer constant, maximum value $1,433 \text{ min}^{-1}$

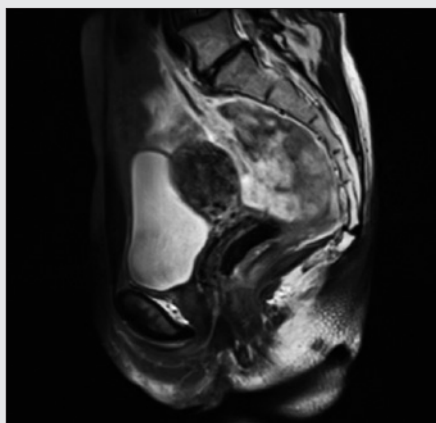
Obr. 5. **Křivka syčení nádorové tkáně** – typický rychlý nárůst syčení tkáně s časným poklesem
Fig. 5. **Tissue intensity curve of the tumor** – rapid wash-in with early wash-out

Obr. 6. **Vyšetření 4 týdny po ukončení neoadjuvantní CRT** – T2 v.o., nativně axiálně; tumor se výrazně zmenšil, nadále je však patrné neostré ohraničení stěny dorzálně, které je způsobeno desmoplastickou reakcí a edémem po léčbě, diferenciálně diagnosticky v nativním obraze jednoznačně nevyloučíme ani reziduální invazi přes serózu. Uzliny nejsou patrné. Z morfologických obrazů hodnotíme jako T2N0MX, eventuálně T3aN0MX.
Fig. 6. **The examination four weeks after treatment** – T2-weighted axial imaging. The tumor gets smaller, but the wall is still poorly defined on the back side. This finding is caused by desmoplastic reaction and edema after CRT. In noncontrast scans its indistinguishable from the residual invasion of the tumor mass through the serosa. The lymph nodes are not noticeable.

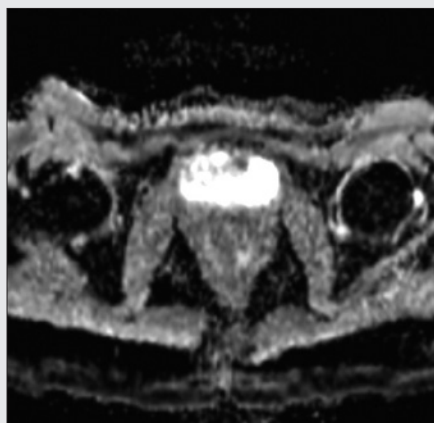
kteří umožňují dobré rozlišení jednotlivých struktur, především zevního ohraničení stěny rekta, posouzení eventuálního prorůstání přes serózu a vztahu nádoru k okolním strukturám a přítomnosti a velikosti uzlin. MR je jedinou metodou, která je schopna přesně popsat vzdálenost nádorových hmot od mezorektální fascie, což je velmi potřebné pro plánování operačního přístupu, důležité jsou i informace o vztahu nádoru k vnitřnímu svěrači a m. levator ani (9).

MR vyšetření má však několik limitací, mezi ně patří neschopnost rozlišit stadium T1 a T2, zde je suverénní meto-

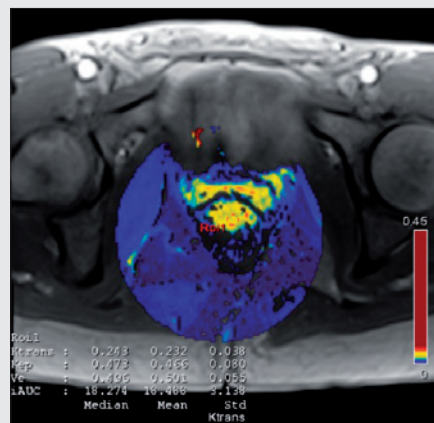
dou endosonografie (10). Morfologické MR má omezenou schopnost odlišit změny po neoadjuvantní chemoradioterapii od rezidua tumoru (4). Může dojít k záměně peritumorální fibrózy, desmoplastické reakce a edému, které vznikají ve stěně střevní se zbytky nádoru. Nádor po léčbě nemusí měnit velikost, dochází jen ke změnám v jeho struktuře, a proto se v MR obraze může jevit jako identický. Proto rovněž nepoužíváme rozšířenou klasifikaci pro T3 stadium na vyšetřeních po CRT. V našich výsledcích je zřejmé nadhodnocování rozsahu tumoru ve skupině, která dobře reagovala na CRT. Ne-



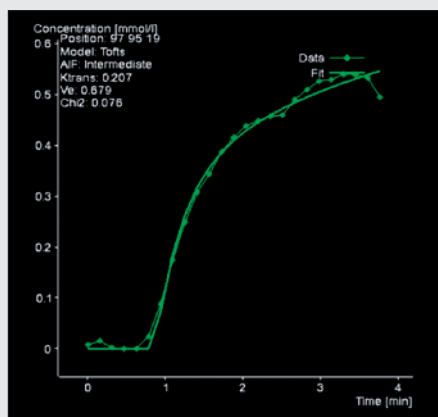
▲ Obr. 7



▲ Obr. 8



▲ Obr. 9



▲ Obr. 10

Obr. 7. T2 v.o. sagitální řez, patrná regrese rozsahu tumorózních hmot
Fig. 7. T2-weighted sagittal image, regression of the tumorous mass

Obr. 8. ADC mapy po CRT – vymizela restrikce, hodnoty difuze $1-1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
Fig. 8. ADC maps after CRT – the restriction of diffusion disappeared, the value of ADC is $1-1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

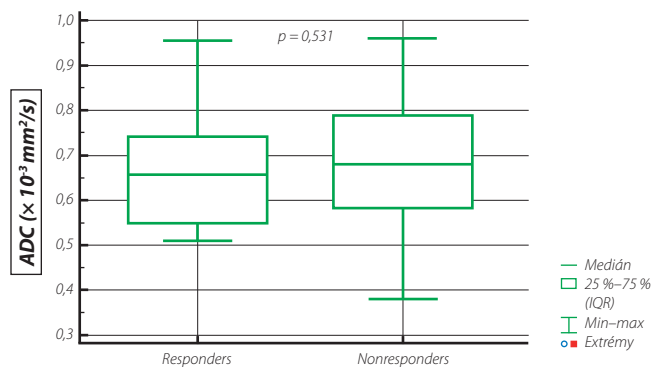
Obr. 9. Kompletní regrese nádoru – barevné perfuzní mapy parametru K^{trans} , červená barva zcela vymizela, transferová konstanta klesla na průměrnou hodnotu $0,232 \text{ min}^{-1}$. Nález svědčí pro kompletní regresi nádorových hmot, histologický nálezn bez průkazu viabilní nádorové tkáně TONOMX.
Fig. 9. Complete regression of the tumor – colour perfusion maps of the K^{trans} , the red color disappeared, transfer constant gets lower. Average level is $0,232 \text{ min}^{-1}$. Values indicate the complete regression of the tumor, the histological finding was without viable tumor tissue TONOMX.

Obr. 10. Křivka syčení má typicky benigní vzhled, chybí rychlý nárůst syčení
Fig. 10. Time intensity curve has a benign form

podářilo se mám v žádném případě odhalit kompletní vymizení tumoru (tab. 3).

Využitím DWI, které hodnotí náhodný pohyb molekul vody ve tkáni, získáme informace o celularitě vyšetřované tkáně. Přítomnost na buňky bohatých nádorových hmot snižuje pohyb molekul vody ve tkáni a dochází k tzv. restrikci difuze. DWI nám umožní přesněji určit rozsah nádorových hmot ve stěně rekta, protože viabilní nádorové hmoty mají vysokou signální intenzitu v DWI s vysokou b hodnotou a zároveň vykazují restrikci v mapách ADC (11). Zvýšení signálu v DWI může způsobovat i edém, tekutina a mucinózní materiál, ty však restrikci v ADC mapách nezpůsobují. Po léčbě chemoradioterapií dochází ke zmenšení počtu i objemu nádorových buněk a jsou nahrazovány jizevnatou tkání, což do jisté míry zvětšuje objem extracelulárního prostoru, a tím zvyšuje difuzi vody a na mapách ADC dochází k snížení či vymizení restrikce (12). Problémy v odlišení může způsobovat absces, který má v DWI chování podobné jako nádor. V našem souboru se objevil jeden pacient se zánětlivou vředovou lézí v místě kompletně zregredovaného tumoru, která byla v MR obraze považována za reziduum nádoru. Atypicky se chová i mucinózní karcinom, který nevyvolává restrikci. DWI lze využít i při rozhodování o povaze uzlin, dá se však použít jen v případě větších uzlin, malé uzliny takto hodnotit nelze.

V našem souboru je statisticky významné zvýšení difuze u skupiny respondérů, což koreluje s hypotézou o zvětšení extracelulárního prostoru při dobré reakci na léčbu (13). V literatuře jsou však uváděny rozdílné výsledky. Američti

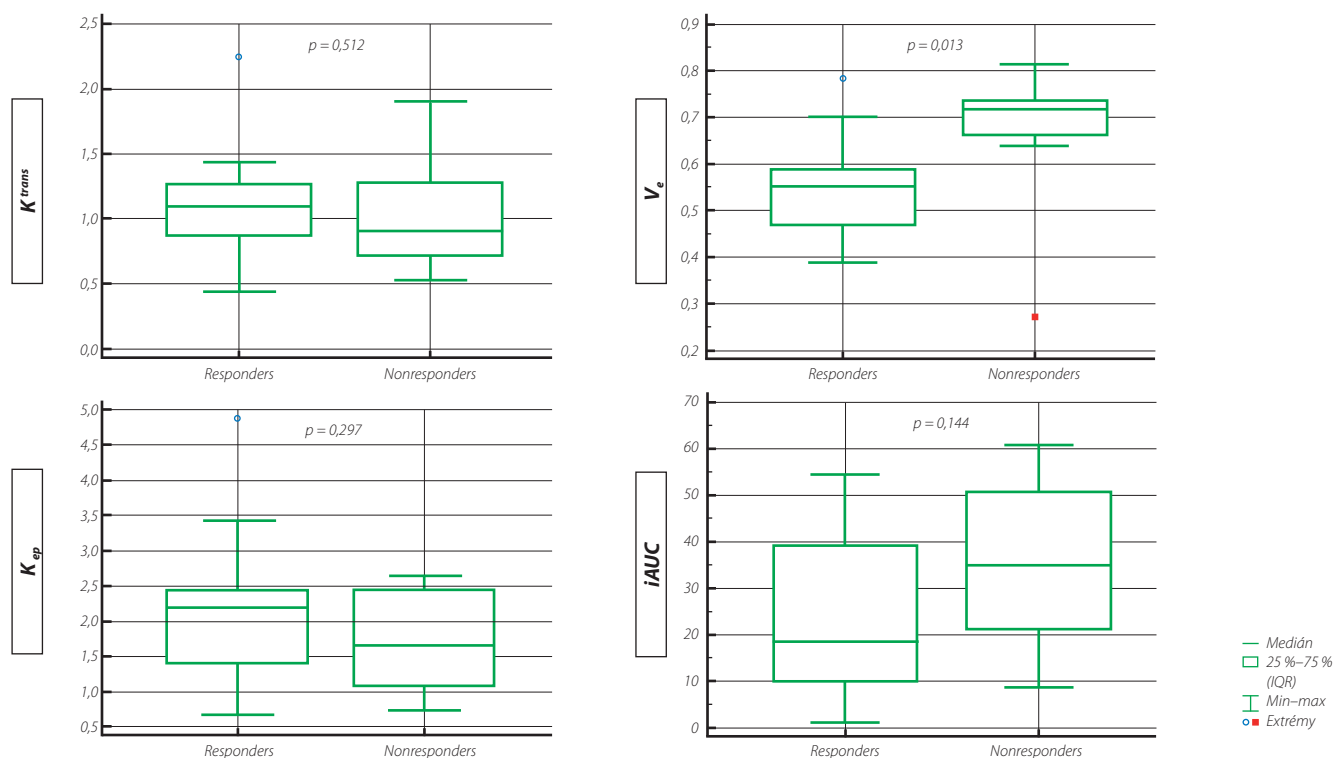


Graf 1. Srovnání hodnot vstupního ADC u skupin respondérů a non-respondérů

Graph 1. Comparison of value of baseline ADC in groups of responders and nonresponders

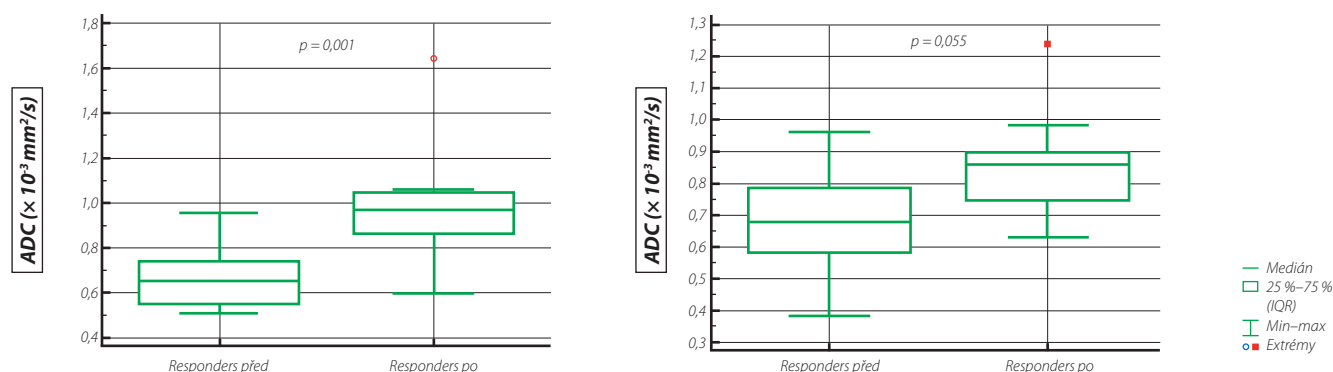
autoři ve studii z roku 2013 poukazují na přítomnost nižších vstupních hodnot ADC u skupiny špatně reagující na léčbu, v protikladu jsou autoři z pekingské univerzity, kteří ve studii z roku 2010 zjišťují nízké vstupní hodnoty ADC u skupiny dobře reagující na léčbu (14, 15). V našem souboru měla lehce nižší vstupní hodnotu ADC skupina respondérů.

Další modalitou, kterou používáme při vyšetřování pacientů s nádorem rekta, jsou dynamické postkontrastní T1-vážené obrazy s výpočtem farmakokinetické analýzy.



Graf 2. Porovnání vstupních hodnot jednotlivých parametrů FKA u souboru respondérů a non-respondérů

Graph 2. Comparison of baseline values of all parameters of pharmacokinetic analysis in groups of responders and nonresponders



Graf 3. Zhodnocení změn hodnot ADC v obou skupinách před a po léčbě, statisticky významný rozdíl je patrný u skupiny respondérů

Graph 3. Comparison of the change of ADC values in both groups before and after treatment, a statistically significant difference is noticeable in responders group

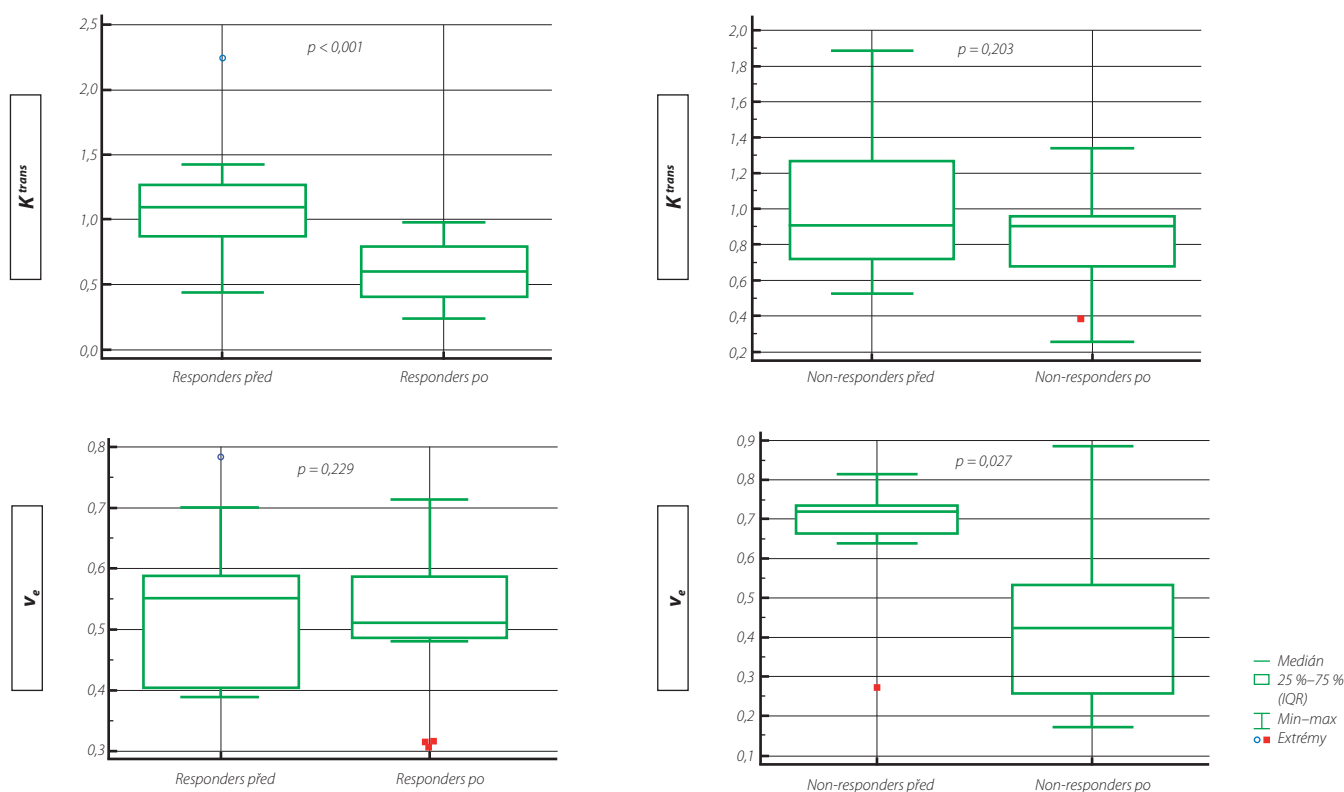
Vypočítáváme čtyři základní parametry:

- K^{trans} – objemová transferová konstanta hodnotící přesun KL z cévy do ECP (jednotka min^{-1})
- K_{ep} – eliminační konstanta (K^{trans}/V_c) kvantifikující rychlost návratu KL z ECP do krve (jednotka min^{-1})
- V_c – objem ECP (hodnotí se v %)
- $i\text{AUC}$ – iniciální plocha pod křivkou měřená prvních 60 s (jednotka mmol/kg/min) (7).

Výstupem jsou jednak barevné mapy pro jednotlivé parametry, jednak číselné hodnoty získané v oblasti zájmu, kterou se snažíme lokalizovat do centra nádorových hmot. U nádorů je typické, že přesun KL do ECP je výrazný. Časně po chemoterapii a s odstupem po radioterapii dochází k úbytku pato-

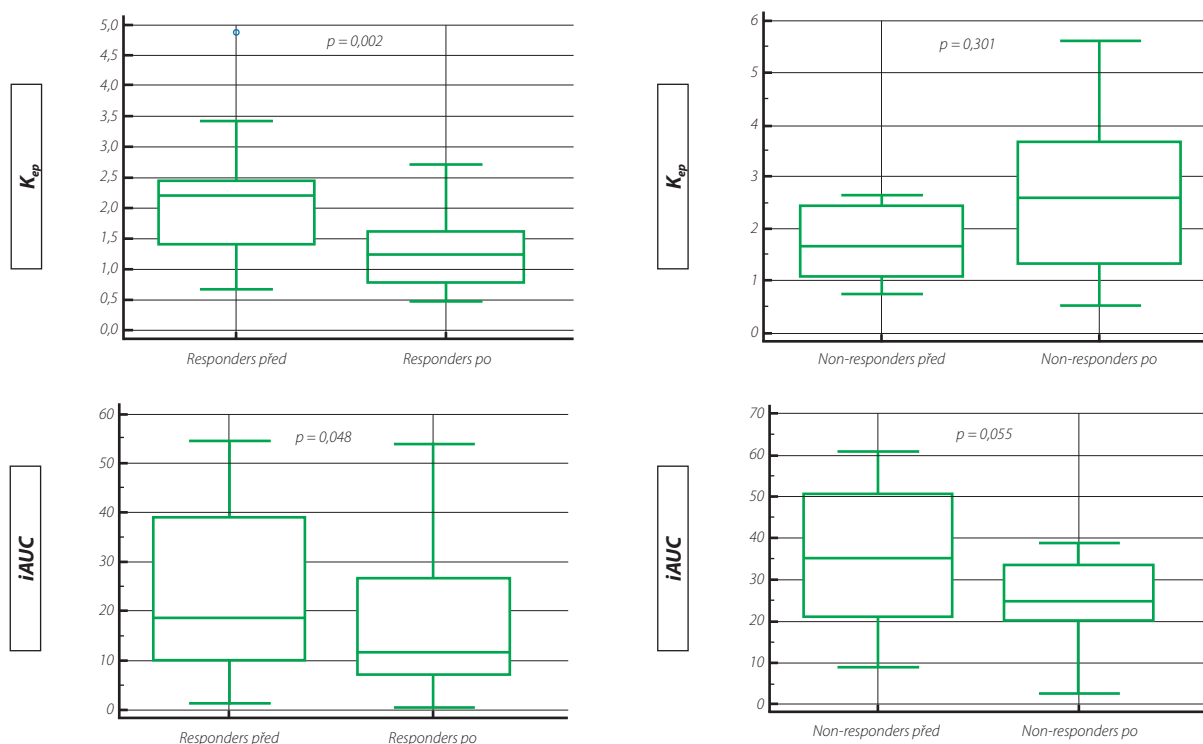
logických cév a tvorbě jizevnaté tkáně, která omezuje přesun krve, a tedy i KL, z cév do nádorové tkáně, a proto u nádorů dobře reagujících na léčbu je patrné, snížení parametrů K^{trans} i K_{ep} (16–18). Tato hypotéza zcela koreluje s našimi výsledky. K poklesu hodnot $i\text{AUC}$ došlo v obou skupinách, statisticky významně ve skupině respondérů. Objem extracelulárního prostoru V_c se u skupině respondérů prakticky nezměnil, ve skupině non-respondérů došlo k jeho statisticky významnému zmenšení. Tento jev není jednoznačně zdůvodnitelný a může se jednat jen o náhodný výsledek, v literatuře signifikantní změny v parametrech $i\text{AUC}$ a V_c nejsou uváděny.

V kvantifikaci perfuze nádorové tkáně spatřujeme dva problémy. Jedním je nesourodost výsledků publikovaných studií, daná odlišným přístrojovým vybavením a nastavením vyhod-



Graf 4. Porovnání parametrů K^{trans} (transferová konstanta) a V_e (objem extracelulárního extravaskulárního prostoru) u obou skupin na vstupním vyšetření a na vyšetření po léčbě

Graph 4. Comparison of the parameters K^{trans} (transfer constant) and V_e (volume of extracellular extravascular space) in the both groups at baseline and posttreatment MRI



Graf 5. Porovnání parametrů K_{ep} (eliminační konstanta) a $iAUC$ (plocha pod křivkou) u obou skupin na vstupním vyšetření a na vyšetření po léčbě

Graph 5. Comparison of parameters K_{ep} (elimination constant) and $iAUC$ (initial area under the curve) in the both groups at baseline and posttreatment MRI

nocovacích programů, takže nebyl dosud nalezen konsensus v hodnotách (19). Publikované výsledky nelze v žádném případě považovat za absolutní. Přínosná může být korelace s hodnotami získanými na vlastním zařízení a vzájemná korelace výsledků vstupního vyšetření a vyšetření po CHT u konkrétního pacienta. Dalším problémem je subjektivita metody, protože uživatel musí správně zvolit oblast zájmu pro výpočet.

Limitací naší studie je nízký počet zařazených pacientů. Diskutabilní je příprava pacienta před vyšetřením. V literatuře se uvádí užití spazmolytik a v některých případech i náplň rektu, čímž se docílí rozvinutí stěny a lepší přehlednosti. Náš přístup bez podání spazmolytik a nálevů je pro pacienta šetrnější, není zatížen nežádoucími účinky a není časově náročný.

V literatuře je zmiňován tzv. Watch and wait protokol, ve kterém lze sledovat pacienty, kteří vykazují na základě MR vyšetření známky kompletní odpovědi na léčbu. Watch and wait protokol spočívá v intenzivním klinickém sledování a častých kontrolách pomocí zobrazovacích metod bez operačního výkonu. K operaci se u těchto pacientů přistupuje pouze v případě prokazatelné recidivy nádoru (20). Na našem pracovišti zkušenosti s tímto sledováním zatím nemáme. Všichni naši pacienti podstoupili operační výkon a kompletní remise u nich byla zjištěna až histologicky.

ZÁVĚR

3T MR je v současnosti díky vysokému tkáňovému kontrastu nespolehlivější metodou k hodnocení nádoru rekta, především vyšších stadií (T2+). Základní MR vyšetření postačuje k provedení vstupního stagingu a k posouzení anatomických poměrů pro potřebu plánování operace. K posouzení efektu léčby však není základní MR vyšetření dostačující, může dojít k záměně změn po CRT s viabilní nádorovou tkání. Zařazení DWI a DCE s farmakokinetickou analýzou do vyšetřovacího protokolu přináší další informace, které pomáhají blíže posoudit efekt CRT. Z našich výsledků vyplývá, že není ani na podkladě multiparametrického vyšetření možné predikovat léčebnou odpověď nádoru. Na základě porovnání výsledků FKA a hodnot ADC ze vstupního vyšetření a vyšetření po léčbě se zdá, že je možné odlišit pacienty, kteří dobře zareagovali na léčbu, a jsou tedy vhodnými kandidáty na méně radikální operační výkon či na sledování v protokolu Watch and wait. Tento fakt bude předmětem dalšího zkoumání.

LITERATURA

- Novák P, Třeška V. Chirurgická léčba časných a lokálně pokročilých karcinomů rekta. Kolorektální karcinom 2013. Farmakoterapie 2013; 9(speciální příloha).
- Ferko A. Karcinom rekta – současný pohled na kritéria radikality resekčních výkonů. Rozhl Chir 2013; 92: 295–296.
- Ibrahim D, Yang N, et al. Rectal cancer staging. Radiopaedia.org [online], 2005–2015. Dostupné na: <http://radiopaedia.org/articles/rectal-cancer-staging-1>
- Gollub MJ, Gultekin DH, Akin O, et al. Dynamic contrast enhanced – MRI for the detection of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer. Eur Radiol 2012; 22: 821–831.
- Lim JS, Kim D, Baek S, et al. Perfusion MRI for the prediction of treatment response after preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. Eur Radiol 2012; 22: 1693–1700.
- Merkel S, Mansmann U, Papadopoulos T, et al. The Prognostic inhomogeneity of colorectal carcinomas stage III. Cancer 2001; 92(11): 2754–2759.
- Figueiras RG, Dominguez PC, et al. Prognostic factors and functional imaging in rectal cancer. Radiologia 2012; 54(1): 45–58.
- Beaumont C, Pandey T, Fricke G, et al. MR evaluation of rectal cancer: current concepts. Cur Probl Diagn Radiol 2013; 42: 99–112.
- Pater UB, Blomqvist LK, Taylor F, George Ch, Guthrie A, et al. MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: how to report tumor response – the MERCURY experience. Am J Roentgenology 2012; 199: W486–W495.
- Samee A, Selvasakar CHR. Current trends in staging rectal cancer. World J Gastroenterol 2011; 17(7): 828–834.
- Bauerle T, Seyler L, Munter M, et al. Diffusion-weighted imaging in rectal carcinoma patients without and after chemoradiotherapy: a comparative study with histology. European J Radiol 2013; 82: 444–452.
- Monguzzi L, Ippolito D, Bernasconi DP, et al. Locally advanced rectal cancer: value of ADC mapping in prediction of tumor response to chemotherapy. European J Radiol 2013; 82: 234–240.
- Heo SH, Kim JW, Sang SS, Jeong YY, Kang HH. Multimodal imaging evaluation in staging of rectal cancer. World J Gastroenterology 2014; 20(15): 4244–4255.
- Elmi A, Hedgire SS, Covarrubias D, et al. Apparent diffusion coefficient as a non-invasive predictor of treatment response and recurrence in locally advanced rectal cancer. Clinical Radiology 2013; 68: e524–e531.
- Barbaro B, Vitale R, Valentini V, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in monitoring rectal cancer response to neoadjuvant chemotherapy. Int Journal of Radiation Oncol Biol Phys 2012; 83: 594–599.
- Kim SH, Lee JM, Gupta SN, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI to evaluate the therapeutic response to neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. J MR Imaging 2014; 40: 730–737.
- George ML, Dzik-Jurasz ASK, Padhani AR, et al. Non-invasive methods of assessing angiogenesis and their value in predicting response to treatment in colorectal cancer. British Journal of Surgery 2001; 88: 1628–1636.
- Sun YS, Zang XP, Tang L, et al. Locally advanced rectal carcinoma treated with preoperative chemotherapy and radiation therapy: preliminary analysis of diffusion-weighted MR imaging for early detection of tumor histopathologic downstaging. Radiology 2010; 254: 170–178.
- Figueiras RG, Goh V, Padhani AR. The role of functional imaging in colorectal cancer. AJR 2010; 195: 54–66.
- Das P, Minsky BD. A Watch-and-wait approach to the management of rectal cancer. Oncology 2013; 27: 962–968.