

lek. Adam Tomalczyk

***Zastosowanie ultrasonografii przezpochwowej  
z oceną przepływów naczyniowych techniką  
Dopplera dla monitorowania wczesnych wyników  
leczenia u chorych na miejscowo  
zaawansowanego raka szyjki macicy.***

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:  
Dr hab. n. med. Leszek Gottwald

Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Wydział Lekarski 2020

## Streszczenie

Rak szyjki macicy według danych z 2018 roku jest czwartym najczęściej diagnozowanym nowotworem oraz czwartą przyczyną zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet na świecie. Wskaźniki 1-rocznych i 5-letnich przeżyć chorych na raka szyjki macicy w Polsce w ciągu pierwszej dekady XXI wieku nie uległy istotnej poprawie. Czynnikiem niezbędnym do rozwoju nowotworu jest przetrwała infekcja wysokoonkogennymi typami wirusa HPV. Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy. W większości przypadków inwazyjny rak szyjki macicy jest rozpoznawany w stadium miejscowo zaawansowanym, gdy metodą leczenia z wyboru jest radiochemioterapia.

Oprócz zaawansowania choroby do podstawowych czynników decydujących o wynikach leczenia zalicza się typ histologiczny i zróżnicowanie komórkowe raka oraz stan ogólny chorych. Wśród czynników istotnych rokowniczo w przypadkach miejscowo zaawansowanych wymienia się także czas trwania leczenia i liczbę kursów chemioterapii. Poszukiwane są kolejne parametry, które pomogą wskazać lepiej i gorzej rokujące chore.

Wprowadzenie do badania ultrasonograficznego techniki dopplerowskiej stanowiło duży postęp w diagnostyce obrazowej. Ultrasonografia dopplerowska w sposób całkowicie nieinwazyjny umożliwiła dynamiczną ocenę ilościową i jakościową unaczynienia narządów zmienionych przez nowotwór oraz powstałych w procesie neoangiogenezy patologicznych naczyń w guzie nowotworowym. W licznych pracach opisywano odmienności w unaczynieniu guza i naczyń go zasilających.

Cele pracy stanowiły: 1. Określenie klinicznego znaczenia zmian objętości szyjki macicy towarzyszących leczeniu w ultrasonografii przezpochwowej u chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy. 2. Ustalenie przydatności oceny przepływów

naczyniowych techniką Dopplera w tętnicach macicznych w rozpoznawaniu naciekania przymacicz w tej grupie chorych. 3. Charakterystyka przepływów naczyniowych w tętnicach macicznych i w guzie nowotworowym u badanych chorych w technice Dopplera spektralnego przed leczeniem, zmian ich wartości towarzyszących radioterapii oraz związku z innymi ocenianymi parametrami. 4. Ocena gęstości naczyniowej szyjki macicy w technice Color Doppler i Power Doppler przed leczeniem, zmian ich wartości towarzyszących radioterapii oraz związku z innymi ocenianymi parametrami. 5. Ocena przydatności ultrasonografii przezpochwowej z badaniem dopplerowskim dla prognozowania wczesnych wyników leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego szyjki macicy.

Badaniem objęto 50 chorych leczonych z powodu raka płaskonabłonkowego szyjki macicy w stopniach II B i III B wg FIGO przez zespół lekarzy z Zakładu Teleradioterapii WWCOiT im. Kopernika w Łodzi w okresie od 2.01.2015 r. do 31.12.2017 r., kwalifikowane do radiochemioterapii, lub do samodzielnej radioterapii. Podczas wizyty kwalifikującej do leczenia wypełniona była pierwsza część ankiety badawczej, oceniającej wywiad chorobowy, stan ogólny oraz wyniki badań dodatkowych chorej.

Schemat leczenia obejmował teleradioterapię na obszar macicy, obustronnie jajników i jajowodów, pierwotnego nacieku nowotworowego poza macicą oraz regionalnych węzłów chłonnych do dawki 44 /Gy frakcjonowanej po 2 Gy przez 5 dni w tygodniu. Wlew kroplowy z Cisplatyny miał miejsce 1 raz w tygodniu. U pacjentek z przeciwwskazaniami do Cisplatyny była stosowana wyłączna radioterapia. Po zakończeniu napromieniania z pól zewnętrznych pacjentki otrzymywały brachyterapię HDR aplikowaną w dawce 7 Gy w odstępach tygodniowych do dawki 28 Gy. W trakcie prowadzonego leczenia jeden raz w tygodniu odbywało się badanie kontrolne chorych i wypełniana była dalsza część ankiety badawczej. Po zakończonym leczeniu w poradni onkologicznej przy Regionalnym Ośrodku

Onkologicznym w Łodzi prowadzona była kontrola chorych, którą zakończono w dniu 31.12.2018 r. Ta data stanowiła punkt końcowy badania.

Badanie ultrasonograficzne narządu rodno ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki guza nowotworowego oraz przepływów naczyniowych wykonywano aparatem Philips iU22 z funkcją Dopplera, wyposażonym w głowicę przezbrzuszną i głowicę endowaginalną C10-3v o częstotliwości 10 MHz w trzech punktach czasowych: przed rozpoczęciem leczenia, po zakończeniu teloradioterapii a przed rozpoczęciem brachyterapii oraz 6 tygodni od zakończenia leczenia. Ocena ultrasonograficzna narządów jamy brzusznej i narządów miednicy ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki guza nowotworowego oraz przepływów naczyniowych była prowadzona zgodnie z wcześniej opracowanym protokołem badania. Analizie poddano objętość szyjki macicy, gęstość naczyniową guza nowotworowego w opcji Color i Power Doppler oraz parametry przepływu krwi tj. PSV, RI i PI w naczyniu dominującym guza oraz w naczyniach zasilających. Otrzymane wartości ocenianych parametrów opracowano statystycznie. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy UM w Łodzi nr RNN/94/15/KE z dnia 21 kwietnia 2015 r.

W badanej grupie stwierdzono wznowę u 26% chorych. Analiza przeżyć wykazała, że DFS oraz OS zależały istotnie od zróżnicowania histologicznego guza nowotworowego (Grade I+II vs Grade III): pacjentki, u których nowotwór był niżej zróżnicowany (Grade III) cechował istotnie krótszy czas do progresji i krótszy czas przeżycia w porównaniu z pacjentkami, u których nowotwór opisano jako Grade I lub Grade II. Wykazano istotne różnice w rozkładzie częstości wznów w zależności od cechy G: pacjentki z guzami G3 częściej doświadczały wznowy odległej, podczas gdy wznowa miejscowa dotyczyła częściej chorych z guzami G1-G2. Zależności takich nie zaobserwowano dla pozostałych badanych parametrów zarówno klinicznych jak i dopplerowskich.

Analiza objętość szyjki macicy u badanych chorych wykazała, że najwyższe wartości występowały przed rozpoczęciem leczenia, następnie objętość szyjki macicy malała po teleradioterapii i najniższe wartości uzyskała w ostatnim badaniu po zakończonym leczeniu. Zmiany objętości szyjki macicy nie pozostawały jednak w zależności z DFS i OS.

Porównanie parametrów przepływu PSV, RI, PI w tętnicach macicznych nacieczonych i nienacieczonych przymacicz nie wykazało istotnych różnic. Dodatkowo, nie obserwowano zmian wartości tych parametrów w przebiegu leczenia.

Nie wykazano istotnych różnic w wartościach PSV, RI oraz PI w naczyniu dominującym guza u pacjentek w różnych grupach wiekowych. Wartości PSV w naczyniu dominującym guza przed leczeniem były natomiast istotnie wyższe w zmianach o wyższym zróżnicowaniu histologicznym (G1 + G2), niż w guzach nisko zróżnicowanych (G3). Stwierdzono również istotne zmniejszenie wartości PSV w każdym kolejnym punkcie czasowym, jednak bez wpływu na DFS i OS. Podobna zmienność w czasie nie dotyczyła parametrów RI oraz PI.

Przeprowadzona analiza pokazała, że w grupie badanej słabo unaczynione raki szyjki macicy cechowały się gorszą odpowiedzią na leczenie, niż guzy bogato unaczynione, a gęstość unaczynienia raków szyjki macicy oceniana w funkcjach Color Doppler i Power Doppler przed leczeniem była związana z rokowaniem u chorych. W obu przypadkach ich wartość poniżej mediany związana była z istotnie krótszym OS, a dla PDVI również z istotnie krótszym DFS. Zarówno CDVI jak i PDVI zmniejszały się istotnie w kolejnych punktach czasowych podczas leczenia, ale nie zależały od wybranych czynników klinicznych i histologicznych.

Z przeprowadzonych badań wyciągnięto następujące wnioski: 1. Ultrasonograficzna ocena objętości szyjki macicy w miejscowo zaawansowanym raku szyjki macicy przed

leczeniem, w trakcie i bezpośrednio po radioterapii nie korelowała ze stopniem zaawansowania nowotworu i nie pozwalała na prognozowanie wczesnych wyników leczenia.

2. Żaden z parametrów dopplerowskich ocenianych w tętnicach macicznych, tj. PSV, RI i PI nie pozwalał różnicować pomiędzy naciekaniem i brakiem naciekania przymacicz. 3. Z analizowanych parametrów Dopplera spektralnego w naczyniu dominującym guza jedynie PSV zmieniało się istotnie podczas leczenia, jednak podobnie do RI oraz PI nie wpływało na czas wolny od choroby oraz na całkowite przeżycie chorych. 4. Gęstość unaczynienia szyjki macicy u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy oceniana w funkcjach Color Doppler i Power Doppler nie zależała od wybranych czynników klinicznych i histologicznych i zmniejszała się podczas radioterapii. 5. Spośród ocenianych parametrów dopplerowskich jedynie gęstość unaczynienia szyjki macicy oceniana w funkcjach Color Doppler i Power Doppler przed leczeniem była związana z rokowaniem u chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy.

## Summary

According to data from 2018 cervical carcinoma is the fourth most frequently diagnosed cancer and the fourth cause of deaths from malignant cancer in population of women around the world. One-year and five-year survival rates of cervical cancer patients in Poland during the first decade of the 21st century did not improve significantly. Essential factor of cancer development is persistent infection of highly oncogenic types of HPV. The most frequent histologic type of cervical carcinoma is squamous cell carcinoma. In majority of cases invasive cervical carcinoma is diagnosed in locally advanced stage, when concomitant radiochemotherapy is the treatment of choice.

Basic factors deciding for treatment outcomes -besides disease advancement – are histologic type and differentiation of cancer cells and also patient's general conditions. Among the significant prognostic factors in locally advanced cases, mention also the duration of treatment and number of chemotherapy courses. Further parameters are being sought to help identify better and worse prognosis patients.

The introduction of Doppler ultrasound examination technique was a major advance in diagnostic imaging. Doppler ultrasound in a completely non-invasive method that provides dynamic quantitative and qualitative assessment of organs vascularization changed by malignancy as well as pathological vessels formed in a process of neoangiogenesis. Dissimilarities of tumor vascularity and tumor feeding are described in numerous studies.

The aims of the study were:

1. To determine the clinical significance of cervical volume changes associated with treatment in transvaginal ultrasound in patients with locally advanced cervical cancer.

2. Establishing the usefulness of Doppler vascular flow assessment in uterine arteries in the diagnosis of parametrial infiltration in this group of patients.
3. Characteristics of vascular flows in the uterine arteries tumor vessels of the examined patients in spectral Doppler technique before treatment, changes of values associated with radiotherapy and the connection with other assessed parameters.
4. Assessment of cervical vascular density in Color Doppler and Power Doppler techniques before treatment, changes of values associated with radiotherapy and the connection with other assessed parameters.
5. Assessment of the usefulness of transvaginal ultrasound with Doppler examination to predict early treatment results in patients with locally advanced cervical squamous cell carcinoma.

The study included 50 patients treated for cervical squamous cell carcinoma in II B and III B grade according to FIGO, qualified for radiochemotherapy or for independent radiotherapy, conducted by a team of doctors from the Copernicus Memorial Hospital in Łódź CCC & T Department of Teleradiotherapy from 2/01/2015 to 31/12/2017. During the qualifying visit, the first part of the research survey was completed, assessing the patient's medical history, general condition and results of additional tests.

The treatment schedule included teleradiotherapy for the uterus, bilateral ovaries and fallopian tubes, primary cancer infiltration outside the uterus, and regional lymph nodes up to a dose of 44 / Gy fractionated at 2 Gy for 5 days a week. Cisplatin drip infusion took place once a week. Only radiation therapy was used in patients with contraindications to Cisplatin. After the irradiation from the external fields, patients received HDR brachytherapy at a dose of 7 Gy at weekly intervals up to a dose of 28 Gy. During the treatment, once a week there was a control examination of the patients and the rest of the research questionnaire was completed.



After treatment at the oncology clinic at the Oncology and Hematology Center in Łódź (previously Regional Cancer Center in Łódź), patients were monitored and ended on December 31, 2018. This date was the endpoint of the study.

Ultrasound examination of the reproductive organ with particular emphasis on the tumor characteristics and vascular flows was performed with a Philips iU22 device with Doppler function, equipped with a transabdominal head and C10-3v endovaginal head, with a frequency of 10 MHz at three time points: before treatment, after teloradiotherapy and before starting brachytherapy and 6 weeks from the end of treatment. Ultrasound assessment of the abdominal and pelvic organs with a special compliance on the tumor characteristics and vascular flows was carried out in accordance with the previously developed study protocol. Cervical volume, tumor density in the Color and Power Doppler options and blood flow parameters, i.e. PSV, RI and PI in the tumor dominant vessel and in the supply vessels were analyzed. The obtained values of evaluated parameters were statistically processed. The research was approved by the Bioethics Committee at the Medical University in Lodz No. RNN/94/15/EC of April 21, 2015.

In the examined group, recurrence was found in 26% of patients. Survival analysis showed that DFS and OS depended significantly on the histological differentiation of the tumor (Grade I + II vs Grade III): patients whose cancer was less differentiated (Grade III) had significantly shorter time to progression and shorter survival compared to patients whose cancer has been described as Grade I or Grade II. Significant differences were found in the distribution of recurrence rates depending on the G feature: patients with G3 tumors more often experienced distant recurrence, while local recurrence was more common in patients with G1-G2 tumors. Such relationships were not observed for the remaining parameters, both clinical and Doppler.

The analysis of cervical volume in the examined patients showed that the highest values occurred before the start of treatment, then the cervical volume decreased after teloradiotherapy and the lowest values were obtained in the last examination after treatment. However, changes in cervical volume did not depend on DFS and OS.

The comparison of PSV, RI, PI flow parameters in infiltrated and non-infiltrated parametria did not show significant differences. Additionally, no changes in these parameters were observed during the course of treatment.

There were no significant differences in the values of PSV, RI and PI in the dominant tumor vessel in patients of different age groups. However, PSV values in the dominant vessel of the tumor before treatment were significantly higher in lesions with higher histological differentiation (G1 + G2) than in low-differentiated (G3) tumors. There was also a significant reduction in PSV at each subsequent time point, but without affecting DFS and OS. Similar variability in time did not apply to RI and PI parameters.

Conducted analysis showed that in the study group poorly vascularized cervical cancers had a worse response to treatment than richly vascularized tumors, and the vascular density of cervical cancers assessed in Color Doppler and Power Doppler before treatment was associated with prognosis in patients. In both cases, their value below the median was associated with significantly shorter OS, and for PDVI also with significantly shorter DFS. Both CDVI and PDVI decreased significantly at subsequent time points during treatment, but did not depend on selected clinical and histological factors.

The following conclusions were drawn from the conducted studies:

1. Ultrasound assessment of cervical volume in locally advanced cervical cancer before treatment, during and immediately after radiotherapy, did not correlate with the stage of the cancer and did not allow to predict early treatment results.

2. None of the Doppler parameters evaluated in uterine arteries; PSV, RI and PI, allowed to differentiate between infiltration and non-infiltration of the parametria.

3. From the analyzed Doppler spectral parameters in the tumor dominant vessel, only PSV changed significantly during treatment, however, similarly to RI and PI, it did not affect disease-free time and overall survival of patients.

4. Cervical vascularization density in patients with locally advanced cervical cancer assessed in Color Doppler and Power Doppler functions did not depend on selected clinical and histological factors and decreased during radiotherapy.

5. Of the Doppler parameters assessed, only cervical vascularization density assessed in Color Doppler and Power Doppler functions before treatment was associated with prognosis in patients with locally advanced cervical cancer.