

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В ОЦЕНКЕ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ АНАЛЬНОГО КАНАЛА

В.В. Глебовская, С.И. Ткачев, А.В. Назаренко, Е.В. Тимошкина, Д.С. Романов

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.
E-mail: oncovalery@mail.ru

Реферат

Цель: В литературе описаны стресс-переломы различных костных структур при лучевой терапии, в том числе крестца и головок бедренных костей. Целью работы является оценка дозовой нагрузки и сопоставление ее с выявленными стресс-переломами у выбранной группы пациентов.

Материал и методы: С 2011 по 2015 гг. 129 пациентам с морфологически подтвержденным биопсией плоскоклеточным раком анального канала проведен курс химиолучевой терапии по технологии IMRT + химиотерапия на основе препарата митомицин. МРТ проводилась для стадирования, оконтуривания планов лучевой терапии и оценки эффекта лечения.

Результаты: По данным МРТ, у 5 (3,9 %) пациенток в возрасте 54–75 лет, в стадии опухолевого процесса IIIA/IIIB, в течение года после окончания химиолучевой терапии выявлены стресс-переломы крестца с отсутствием клинических проявлений. У всех больных доза на область крестца, как критической структуры, не превышала 30–35 Гр за весь курс лучевого лечения. Оценка дозы лучевой терапии на головки бедренных костей проведена у 10 больных: $D_2\%$ составила $41,62 \pm 0,84$ Гр, $V_{45} - 3,08 \pm 1,75$ см³.

Выводы: Стресс-переломы являются редким, но значимым осложнением химиолучевой терапии и требуют современных методов диагностики (МРТ и КТ). Современное лечение предусматривает химиолучевое воздействие в радикальной дозе. Комбинация технологий конформной лучевой терапии на нижние отделы таза, люмбо-сакральный и подвздошный отделы позволяет контролировать дозу лучевого воздействия на здоровые структуры, не превышая допустимую (по данным QUANTEC).

Ключевые слова: плоскоклеточный рак анального канала, лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), стресс-перелом, магнитно-резонансная томография (МРТ)

Введение

В англоязычной литературе стресс-переломы подразделяются на несколько типов: 1) переломы в результате воздействия физической нагрузки, превышающей нормальную, на здоровую кость – fatigue fracture («перелом слабости»); 2) возникающие в результате воздействия нормальной или физиологической нагрузки на ослабленную, деминерализованную или потерявшую эластическое сопротивление кость переломы обозначаются термином insufficiency fractures («переломы недостаточности»).

Среди причин, предрасполагающих к появлению данного вида стресс-переломов, называют постменопаузальный статус, остеопенические состояния и остеопороз, ревматоидный артрит, длительное применение стероидных гормонов или бисфосфонатов, дефицит витамина D [1–4]. В литературе описываются случаи стресс-перелома ладьевидной кости у больно-

го с гиповитаминозом D, сочетанный перелом шейки бедра и малого вертела бедренной кости у больного ХПН, стресс-перелом грудины у больного, принимающего стероидные препараты, перелом обеих бедренных костей у больной, получающей длительно бисфосфонаты, и стресс-перелом крестца у больного ревматоидным артритом [4, 5].

Ещё одним фактором риска возникновения стресс-перелома называют проведение лучевой терапии. Подобные стресс-переломы являются недавно выявленными с помощью современных методов диагностики (МРТ) довольно редкими поздними осложнениями лучевой терапии, характерными для «мегавольтной эры» – периода применения сложных методик лучевого лечения, позволяющего подводить к поражённым органам большие дозы. Согласно современным представлениям, патогенез стресс-переломов в результате проведения лучевого лечения следующий: прямое действие радиации на кость

заключается в повреждении остеобластов, что приводит к остеопении из-за снижения синтеза коллагена и активности фосфатазы. Пороговым значением является суммарная очаговая доза 30 Гр, а гибель клеток костной ткани наступает на дозе 50 Гр при классическом фракционировании. Косвенное действие радиации, особенно поздние, осложнения заключается в повреждении сосудов. Такое комбинированное действие – гибель клеток и повреждение стенок сосудов – приводит к структурной слабости кости, стресс-перелому при нормальной или физиологической нагрузке. Толерантная доза кости на данный момент определена лишь для такого осложнения, как радиоостеонекроз нижней челюсти, составляя 60–77 Гр; кроме того, Етамі указывает толерантную дозу 52 Гр для головок бедренных костей при таком осложнении, как некроз. В силу различий пола, возраста, веса, менструального статуса, сопутствующих заболеваний пациентов и методик лечения (облучаемый объём, РОД, СОД, технология проведения лучевого лечения, применяемые энергии лучевого воздействия, одновременное проведение химиотерапии) представляется сложным с высокой точностью оценить влияние лучевой терапии на возникновение стресс-перелома [1, 6]. Стресс-перелом может возникнуть в любой кости, входившей в облучаемый объём, но наиболее часто отмечаются поражения крестца, что связано с воздействием на него веса собственного тела [1, 2, 6, 7].

Диагностика стресс-переломов затруднена, в первую очередь, их бессимптомным в более чем 50 % случаев течением и довольно длительным сроком возникновения от момента завершения лучевого лечения (5–44 мес). Кроме того, выявляемость сильно зависит от типа диагностической визуализации: по данным авторов, при МРТ переломы были обнаружены у 89 % обследованных пациентов (16 из 18 включённых в исследование) [8], а при рутинной сцинтиграфии – у 34 % (27 из 80 включённых в исследование) [9]. Стресс-переломы, выявляемые с помощью МРТ, визуализируются как повреждение костной ткани без мягкотканного компонента и отёка костного мозга. МРТ-изображения – гипоинтенсивные в режиме T_1 и гиперинтенсивные в режиме T_2 . По данным рентгеновской компьютерной томографии – как линия перелома или склеротические изменения без признаков остеолизиса [2,

3, 8–10]. При сцинтиграфическом исследовании диагностическим критерием стресс-перелома является повышенное накопление РФП без достоверных признаков костных метастазов, типичным для стресс-перелома крестца является распределение РФП в форме буквы Н [3, 9]. При диагностике возможно применение такого современного и высокочувствительного метода, как ПЭТ/КТ. В области перелома наблюдается меньшее накопление ^{18}F -ФДГ, чем в опухолевой ткани, но большее, чем в здоровых тканях [10].

Таким образом, стресс-перелом может быть обнаружен либо в качестве случайной находки при рутинном контрольном обследовании, либо при прицельном обследовании, когда он проявляется выраженным болевым синдромом. Во всех случаях проводится дифференциальная диагностика с метастатическим поражением костей.

Материал и методы

С 2011 по 2015 гг. 129 пациентам с морфологически подтвержденным биопсией плоскоклеточным раком анального канала проведен курс химиолучевой терапии с применением технологии IMRT (лучевая терапия с модуляцией интенсивности).

Начиная с 2011 г., применение МРТ не только для стадирования и оконтуривания планов ЛТ, но и для оценки эффекта лечения позволило нам более чётко установить степень выраженности поздних повреждений костной ткани и суставов.

Результаты

По данным МРТ, у 5 из 129 (3,9 %) пациенток в возрасте 54–79 лет в стадии опухолевого процесса IIIA/IIIB в течение года после окончания химио-лучевой терапии выявлены поражения в виде стресс-переломов крестца с отсутствием клинических проявлений, а также при отсутствии макроскопических признаков наличия опухолевой ткани. Из анамнеза известно наличие остеопороза у 4 пациенток, у 1 больной было выполнено протезирование тазобедренного сустава. Всем больным лечение осуществлялось по технологии IMRT по радикальной программе до суммарной очаговой дозы на область

первичного очага 56–58 Гр, в комбинации с химиотерапией на основе препарата митомицин.

Безусловно, частота и степень выраженности поздних осложнений зависят от дозиметрических параметров лучевой терапии. Распределение дозы ионизирующего излучения в органах риска было оценено по клиническим параметрам планов лучевой терапии в соответствии с требованиями QUANTEC и протоколом RTOG 0529 – $D_2\%$ (доза, которую получает 2 % от всего объема органа), V_{45} (объем органа в процентах, получающий дозу 45 Гр). Так как головки бедренных костей являются единственной костной структурой, для которой определены допустимые дозы облучения, нами было принято решение дополнительно оценить дозовую нагрузку на данную структуру.

Оконтуренный объем головок бедренных костей нами был очерчен от самой высоко расположенной точки головки бедра до наиболее низко расположенной точки малого вертела бедренной кости и составил $132,3 \pm 30,4 \text{ см}^3$. Суммарная доза $D_{2\%}$ на малый объем головок бедренной кости при IMRT составила $41,62 \pm 0,84$ Гр, что статистически достоверно ниже ($p = 0,046$) в сравнении с ретроспективными данными 3DCRT планов лечения – $50,14 \pm 0,72$ Гр. Оценка V_{45} для головок бедренной кости при 3D программе конформного облучения составила $35,56 \pm 4,48$ % с разительным отличием данных при использовании IMRT технологии – $3,08 \pm 1,75$ % ($p = 0,0115$). Полученные нами собственные результаты объясняют эту закономерность наличием латеральных полей при 3D технологии, которые увеличивают нагрузку на нижние этажи тазового отдела, в том числе на головки бедренной кости. Etmami et al, основываясь на собственном клиническом опыте, рекомендуют ограничить весь объем облучения головки бедра до < 52 изогр, чтобы избежать некроза или перелома. Другие специалисты предложили применение таких ограничений, как $V_{50} < 5$ % или $V_{52} < 10$ %. Осложнения, связанные с облучением головки бедра, встречаются редко в настоящее время, однако, по данным авторов, осмотр 207 пациентов, получающих лучевую терапию тазового отдела с применением конвенциональных технологий, выявил частоту возникновения переломов в 4,8 % случаев, но ни у одного из пациентов получаемая суммарная доза на объем данной

критической структуры не превышала 42 Гр [11]. Необходимо, в особенности при определенных сопутствующих заболеваниях (например, при серповидно-клеточной анемии, длительном применении кортикостероидов или остеопорозе) ограничение дозы облучения этой области. Наше исследование продемонстрировало достоверное уменьшение суммарной дозы на малый объем ($D_2\%$) посредством использования технологии IMRT в сравнении с ретроспективной группой 3DCRT технологий (табл. 1).

Таблица 1

Анализ дозиметрических параметров органов риска (головки бедренных костей) лечебных планов больных плоскоклеточным раком анального канала

Структура	3DCRT	IMRT	<i>p</i>
$D_{2\%}$	$50,14 \pm 0,72$	$41,62 \pm 0,84$	0,046
V_{45}	$35,56 \pm 4,48$	$3,08 \pm 1,75$	0,0115

Важно отметить, что у всех 5 пациенток с выявленными стресс-переломами крестца отсутствовал перелом головок бедренных костей. Мы связываем локализацию осложнений области крестца с тем, что косые поля, применяемые при IMRT, позволяют снизить дозовую нагрузку на нижние отделы таза, однако имеют тенденцию ее увеличения на люмбо-сакральный и подвздошный отделы за счет малых доз. Суммарная доза за весь курс, приводящая к перелому крестца, на данный момент не определена. В литературе [3, 10] приводятся различные данные о суммарной дозовой нагрузке на крестец. В нашем исследовании все пациентки, у которых случился стресс-перелом, получили на область крестца СОД, не превышающую 30–35 Гр за весь курс лечения в комбинации с химиотерапией на основе препарата митомицин (рис. 1, 2).

Обсуждение

Возможно, причиной появления стресс-переломов может быть ускоренная потеря костной плотности (возможно оценить по данным МРТ) у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, включающую химиотерапию и лучевую терапию. Исследование Bazan et al так-

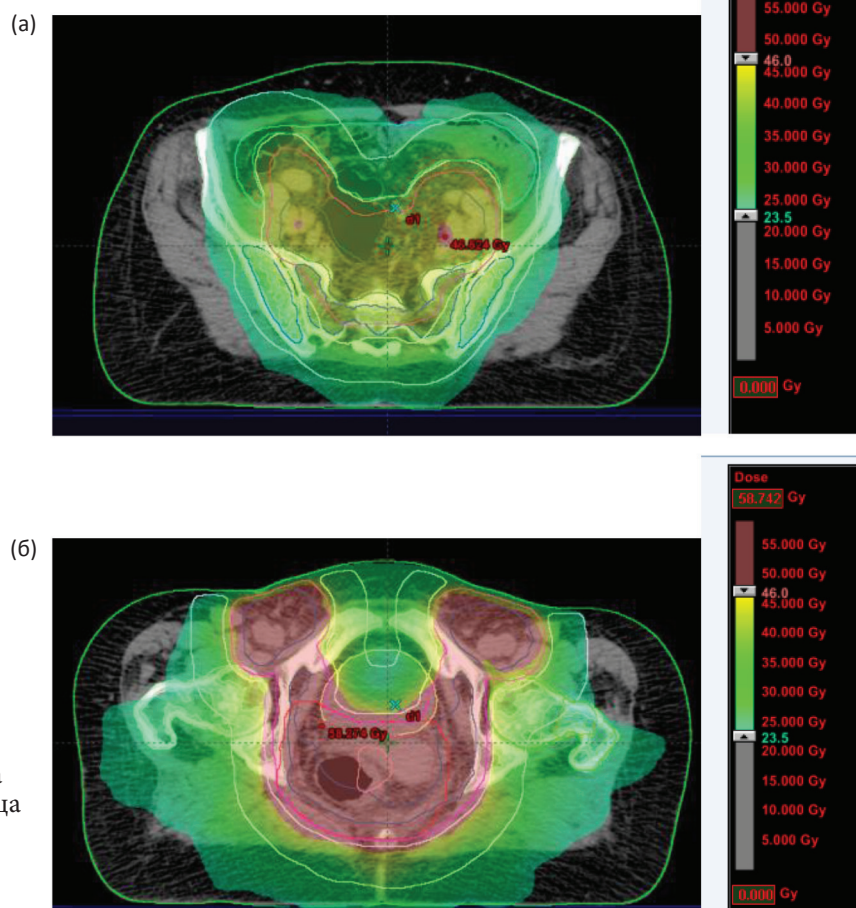


Рис. 1. Больная Ч., 65 лет, стадия $T_3N_1M_0$, СОД на область поражения 56 Гр посредством применения последовательного «буста», в комбинации с ХТ на основе препарата митомицин: (а) СОД на область крестца (за весь курс ЛТ); (б) СОД на головки бедренных костей (за весь курс ЛТ)

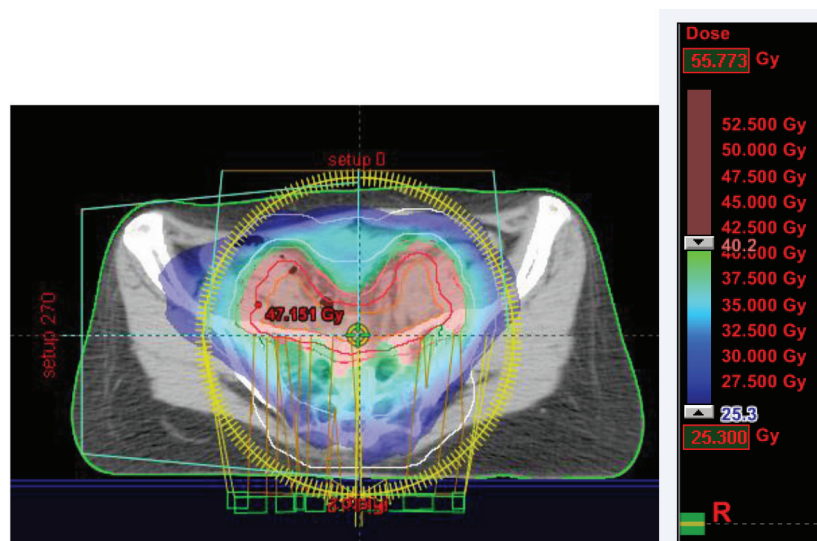


Рис. 2. Больная К., 54 лет, стадия $T_4N_1M_0$, СОД на область поражения 57,2 Гр посредством применения симультантного интегрированного «буста», в комбинации с ХТ на основе препарата митомицин

же продемонстрировало повышение риска развития переломов на 10–20 % по указанной выше причине [12].

Данные анализа табл. 1 убедительно демонстрируют, что применение технологии IMRT снижает дозовую нагрузку на органы, подверженные риску возникновения осложнений. Однако следует помнить, что попытки ограничить дозовую нагрузку одних отделов таза могут привести к ее увеличению на другие отделы. Соответствие рекомендуемым дозо-объемным ограничениям с учетом факторов риска возникновения поздних осложнений со стороны всех критических органов, а также применение современных IMRT технологий лучевой терапии позволяет снизить частоту осложнений как гематологических, так и негематологических.

Следует отметить, что в настоящее время, учитывая преобладающее количество онкологических больных старшей возрастной группы, стресс-переломы следует рассматривать как мультифакторное заболевание. Так, в центре MD Anderson было проведено исследование на основании данных для 304 больных злокачественными новообразованиями, а именно: желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, молочной железы, лёгких и женской репродуктивной системы. У 199 из них была выполнена денситометрия костей, в результате которой у 80 % была выявлена остеопения. В сравнении с общепопуляционными данными у онкологических больных была выявлена бóльшая частота остеопороза (40 vs. 16 %, $p = 0,05$). Кроме того, 245 больных были обследованы на наличие гиповитаминоза D, который был выявлен в 49 % случаев. За два года наблюдения (медиана прослеженности составила 18 мес) была отмечена частота переломов в 2,8 раза выше, чем у людей без онкологических заболеваний. Авторы делают вывод о трехкратном увеличении риска возникновения стресс-переломов у пожилых больных (возраст старше 70 лет) вследствие наличия остеопороза и дефицита витамина D [13].

Частота возникновения стресс-переломов у пациентов, получавших лучевую терапию, в силу указанных выше причин на данный момент мало изучена и составляет от 8 до 20 % в различных работах. На данный момент существуют публикации, оценивающие клинические наблюдения стресс-переломов, выявленных

после проведения лучевой терапии по поводу онкологических заболеваний органов малого таза. Например, в работе Igdem et al [2] было выявлено 8 случаев симптоматического стресс-перелома из 134 пациентов, получавших лучевую терапию по поводу рака предстательной железы. Применялась технология 3D CRT (разовая очаговая доза составила 1,8 Гр, суммарная очаговая доза 45–50,4 Гр; при N_1 – 66,6 Гр; в группе высокого риска проводился последовательный «буст» на предстательную железу и семенные пузырьки до суммарной дозы 70,2–75,6 Гр) и IMRT (применялась технология симультантного интегрированного «буста»; за 38–39 фракций к регионарным лимфоузлам подводилось 56 Гр с РОД 1,4 Гр, а к предстательной железе и семенным пузырькам – 76–78 Гр с РОД 2 Гр). Медиана срока возникновения данного осложнения от момента завершения лучевой терапии составила 20 мес. Особо отмечено, что у всех восьми пациентов наблюдался перелом крестца, причём у 4 – с одной стороны и у 4 – с обеих сторон. Кроме того, у двух пациентов был также выявлен перелом лобковой кости. Стресс-переломы были выявлены с помощью МРТ (трём пациентам дополнительно проводилась компьютерная томография). Все пациенты получали консервативное лечение по поводу стресс-переломов в амбулаторном режиме – ограничение физической активности и применение нестероидных противовоспалительных средств, и только одному пациенту потребовались наркотические анальгетики. Медиана длительности проявления симптомов составила 8 мес (диапазон 4–21 мес) [2].

В наблюдениях института Кюри было отмечено 15 случаев возникновения стресс-переломов среди 134 больных гинекологическим раком или раком анального канала, пролеченных по методике IMRT с 2007 по 2014 гг.; общая частота составила 4,4 %, а медиана максимальной дозы на область перелома составила 50,3 Гр (диапазон 40,8–68,4 Гр). Авторы отмечают, что старший возраст пациента и менопауза статус достоверно увеличивают риск возникновения стресс – перелома ($p = 0,0274$ и $p < 0,0001$ соответственно) [14].

В статье Chan et al описываются два клинических наблюдения стресс-переломов у возрастных женщин, проходивших лучевое лечение по поводу рака прямой кишки. В обоих случаях

суммарная доза составила 50,4 Гр за 28 фракций. В первом случае было выявлено двустороннее поражение крестца, и пациентке было назначено консервативное лечение; во втором случае у пациентки по данным МРТ были выявлены множественные стресс-переломы подвздошных костей и левой лобковой кости, и была проведена остеопластика [6].

Park et al проследили 235 больных раком шейки матки в течение 5–72 мес (медиана 24 мес) после радикальной или адъювантной лучевой терапии. В область облучения входила вся область малого таза, РОД составила 1,8 Гр, СОД – 45–60 Гр (медиана 55 Гр). У 16 (6,8 %) пациенток был выявлен стресс-перелом в срок 5–30 мес, медиана 12,5 мес. Ожидаемая пятилетняя частота возникновения переломов составила 9,5 %. Наиболее частой локализацией перелома являлось крестцово-подвздошное сочленение, также встречались переломы лобковых костей, шейки бедренной кости, крыла подвздошной кости и вертлужной впадины; у двух пациенток отмечались множественные переломы. Лишь в пяти случаях течение стресс-переломов было бессимптомным. Интересным будет отметить, что при многофакторном анализе авторами были установлены следующие факторы риска возникновения стресс-переломов: возраст старше 75 лет и индекс массы тела менее 23; не было выявлено достоверной взаимосвязи с подведенной за курс лучевого лечения дозой, проведением химиотерапии и хирургического лечения [10].

Aviki et al описывают семь клинических случаев стресс-переломов у женщин, получавших лучевую терапию по поводу рака различных органов женской репродуктивной системы (4 пациентки – рак вульвы, 2 пациентки – рак влагалища, 1 – рак шейки матки) с медианой суммарной дозы 57,6 Гр. У всех 7 пациенток СОД на кость, в которой случился стресс-перелом составила 40–45 Гр. Наиболее частыми локализациями переломов были шейка бедра (40 %) и крестец (30 %). Медиана срока возникновения переломов составила 33 мес. Авторы особо отмечают, что все семь пациенток были в постменопаузе, трое были старше 65 лет, и у двух ранее был диагностирован остеопороз [3].

Следует отметить, что в литературе основным методом лечения стресс-переломов считается консервативный – применение ненаркотических обезболивающих и соблюдение режима

труда и отдыха; при необходимости допустимо наркотическое обезболивание. Лишь в случае неэффективности консервативного лечения может быть рассмотрена остеопластика [5, 7]. Кроме того, как эффективное патогенетическое средство может рассматриваться пентоксифиллин, способствующий восстановлению кровоснабжения сломанной кости.

Выводы

Активное внедрение в практику современных технологий конформной лучевой терапии диктует необходимость применения современных методов визуализации (МРТ и КТ) не только для стадирования опухолевого процесса, оконтуривания планов лучевой терапии, но и для оценки результатов лечения, с возможностью визуализации поздних осложнений со стороны костных структур. А комбинация современных технологий лучевой терапии на нижние отделы таза, люмбо-сакральный и подвздошный отделы позволяет контролировать дозу лучевого воздействия на здоровые структуры, не превышая допустимую (по данным QUANTEC).

Список литературы

1. Dongryul Oh, Seung Jae Huh. Insufficiency fracture after radiation therapy // *Radiat. Oncol. J.* 2014. Vol. 32. № 4. P. 213–220.
2. Igdem S., Alco G., Ercan T. et al. Insufficiency fracture after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 77. № 3. P. 818–823.
3. Aviki E.M., Cowan S.M., Young L. et al. Pelvic insufficiency fractures after chemoradiation for gynecologic malignancies: a review of seven cases // *Int. J. Clin. Med.* 2013. Vol. 4. P. 32–43.
4. Vaishya R., Agarwal A.K., Banka P.K. et al. Insufficiency fractures at unusual sites: a case series // *J. Orthop. Case Rep.* 2017. Vol. 7. № 4. P. 76–79.
5. Heron J., Connell D.A., James S.L. CT-guided sacroplasty for the treatment of sacral insufficiency fractures // *Clin. Radiol.* 2007. Vol. 62. P. 1094–1103.
6. Chan S., Rowbottom L., McDonald R. et al. Pelvic insufficiency fractures in women following radiation treatment: a case series // *Ann. Palliat. Med.* 2016. Vol. 5. № 3. P. 233–237.
7. Base N.S., Ozguroglu M., Kamberoglu K. et al. Pentoxifylline in the treatment of radiation-related pelvic insufficiency fractures of bone // *Radiat. Med.* 2003. Vol. 21. P. 223–227.

8. Blomlie V., Rofstad E. K., Talle K. et al. Incidence of Radiation-Induced Insufficiency Fractures of the Female Pelvis: Evaluation with MR Imaging // AJR Amer. J. Roentgenol. 1996. Vol. 167. P. 1205–1210.
9. Abe H., Nakamura M., Takahashi S. et al. Radiation-induced insufficiency fractures of the pelvis: evaluation with ^{99m}Tc -methylenediphosphonate scintigraphy // AJR Amer. J. Roentgenol. 1992. Vol. 158. P. 599–602.
10. Shin-Hyung Park, Jae-Chul Kim, Jeong-Eun Lee, In-Kyu Park. Pelvic insufficiency fracture after radiotherapy in patients with cervical cancer in the era of PET/CT // Radiat. Oncol. J. 2011. Vol. 29. № 4. P. 269–276.
11. Grigsby P.W., Roberts H.L., Perez C.A. Femoral neck fracture following groin irradiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. Vol. 32. P. 63–67.
12. Bazan J.G., Luxton G., Mok E.C. et al. Normal tissue complication probability modeling of acute hematologic toxicity in patients treated with intensity-modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the anal canal // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. Vol. 84. № 3. P. 700–706.
13. Edwards B.J., Sun M., Zhang X. et al. Fractures frequently occur in older cancer patients: the MD Anderson Cancer Center experience. Support Care Cancer. 2017 Dec 2. DOI: 10.1007/s00520-017-3962-7. [Epub ahead of print]
14. Bazire L., Xu H.P., Amessis M. et al. Pelvic insufficiency fracture after IMRT for gynecologic or anal cancer // ESTRO 36 materials, S375–S376.

COMBINED METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Modern Diagnostic Imaging in the Evaluation of Late Complications Radiation Therapy in Patients with Squamous Cancer of the Anal Canal

V.V. Glebovskaya, S.I. Tkachev, A.V. Nazarenko, E.V. Timoshkina, D.S. Romanov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.
E-mail: oncovalery@mail.ru

Abstract

Purpose: There are some descriptions of different bones's stress fractures in radiation therapy, among them fractures of os sacrum and femoral heads. We estimated radiotherapy dose on bones mentioned above and collated them with the revealed stress fractures in selected patients.

Material and methods: Since 2011 till 2015 129 patients with morphologically proven squamous cell anal cancer were treated with chemoradiotherapy – IMRT and mytomycin-based CT.

Results: Stress fractures of a sacrum without any symptoms was diagnosed on MRI scan in 5 (3,9 %) patients, aged 54–75, with stages IIIA/IIIB within one year since treatment finished. In our patients no one of those with stress fracture hadn't radiotherapy dose more than 45 Gy on sacrum. For dose estimation on femoral heads they were contoured as separate structure in 10 patients: $D_{2\%}$ was 41.62 ± 0.84 Gy, V_{45} – 3.08 ± 1.75 cm³.

Conclusion: Stress fractures are rare but important complication of modern radiation therapy and call for modern diagnostic methods (MRI). State-of-art treatment involves radiotherapy and chemotherapy, and higher doses of radiotherapy on distinct regions of pelvic bones may increase the risk of stress fracture.

Key words: anal canal, squamous cell carcinoma, intensity modulated radiation therapy (IMRT), stress fracture, magnetic resonance imaging (MRI)