

GRAINGER & ALLISON

DIAGNOSTYKA RADIOLOGICZNA

OBRAZOWANIE W ONKOLOGII

WYDANIE 6

Redakcja wydania polskiego
Marek Sądadek

GRAINGER & ALLISON DIAGNOSTYKA RADIOLOGICZNA

WYDANIE SZÓSTE

Obrazowanie w onkologii

REDAKCJA

Vicky Goh
Andreas Adam

REDAKCJA WYDANIA POLSKIEGO

Marek Sąsiadek

Tytuł oryginału: *Grainger&Allison's Diagnostik Radiology. Oncological Imaging*
6th edition

Redakcja:
Vicky Goh, Andreas Adam

This edition of *Grainger&Allison's Diagnostik Radiology. Oncological Imaging* (6e) edited by Vicky Goh and Andreas Adam is published by arrangement with Elsevier Ltd.

Książka *Grainger&Allison's Diagnostik Radiology. Oncological Imaging*, wyd. 6, redakcja: Vicky Goh, Andreas Adam została opublikowana zgodnie z umową z Elsevier Ltd.

Copyright © 2016, Elsevier Ltd. All rights reserved.

ISBN 978-0-7020-6935-2

Tłumaczenie niniejszej publikacji zostało podjęte przez wydawnictwo **EDRA URBAN & PARTNER** na jego własną odpowiedzialność. Lekarze kliniczni oraz prowadzący badania naukowe, oceniając oraz wykorzystując jakiegokolwiek opisane tu informacje, metody, związki chemiczne czy eksperymenty, muszą zawsze opierać się na swoim osobistym doświadczeniu i wiedzy. Ze względu na szybko dokonujący się postęp w dziedzinie nauk medycznych należy w szczególności zwrócić uwagę na niezależną weryfikację rozpoznania oraz dawkowania leków. W najpełniejszym zakresie dozwolonym przepisami prawa Elsevier, autorzy, redaktorzy ani inne osoby, które przyczyniły się do powstania niniejszej publikacji, nie ponoszą żadnej odpowiedzialności w odniesieniu do jej tłumaczenia ani za jakiegokolwiek obrażenia czy zniszczenia dotyczące osób czy mienia związane z wykorzystaniem produktów, zaniedbaniem lub innym niedopatrzeniem ani też wynikające z zastosowania lub działania jakichkolwiek metod, produktów, instrukcji czy koncepcji zawartych z przedstawionym tu materiale.

© Copyright for the Polish edition by Edra Urban & Partner, Wrocław 2017

Redakcja naukowa wydania polskiego:
prof. dr hab. med. Marek Sasiadek

Tłumaczenie z języka angielskiego:
dr n. hum. Małgorzata Madej

Prezes Zarządu: Giorgio Albonetti
Dyrektor Wydawniczy: lek. med. Edyta Błażejewska
Redaktor prowadzący: Renata Wręczycka
Redaktor tekstu: Iwona Kresak
Opracowanie skorowidza: lek. med. Małgorzata Orleńska
Projekt okładki: Beata Poźniak

ISBN 978-83-65835-31-4

Edra Urban & Partner
ul. Kościuszki 29, 50-011 Wrocław
tel. 071 7263835
biuro@edraurban.pl

www.edraurban.pl

Łamanie i przygotowanie do druku: Marta Radlak
Druk i oprawa: Drukarnia LCL, Łódź

SPIS TREŚCI

WSTĘP vi

LISTA AUTORÓW vii

- 1 ZASADY OBRAZOWANIA W ONKOLOGII 1
David MacVicar • Vicky Goh
 - 2 RAK PIERSI 15
Jonathan J. James • A. Robin M. Wilson • Andrew J. Evans
 - 3 SCHORZENIA UKŁADU SIATECZKOWO-ŚRÓDBŁONKOWEGO: CHŁONIAK 42
Sarah J. Vinnicombe • Norbert Avril • Rodney H. Reznik
 - 4 SCHORZENIA SZPIKU KOSTNEGO: NOWOTWORY HEMATOLOGICZNE 71
Asif Saifuddin
 - 5 SCHORZENIA SZPIKU KOSTNEGO: INNE ZABURZENIA 83
Asif Saifuddin
 - 6 OBRAZOWANIE W PLANOWANIU RADIOTERAPII 92
Peter Hoskin • Roberto Alonzi
 - 7 OBRAZOWANIE FUNKCJONALNE I MOLEKULARNE W PERSONALIZOWANEJ MEDYCYNIE
ONKOLOGICZNEJ 111
Ferdia A. Gallagher • Avnesh S. Thakor • Eva M. Serrao • Vicky Goh
- SKOROWIDZ 129

WSTĘP

Siedem rozdziałów, które tworzą tę książkę, zostało wybranych z części *Obrazowanie w onkologii* szóstego wydania podręcznika *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology*. Rozdziały te stanowią zwarty i aktualny przegląd nowoczesnych technik obrazowania oraz ich zastosowania w praktyce klinicznej. Mamy nadzieję, że taka zwięzła formuła pozwoli Czytelnikom szybko poznać niezbędne podstawy. We wszystkich rozdziałach omówiono względne zalety poszczególnych badań obrazowych, różne ich warianty oraz szczególności najnowszych postępów technicznych w badaniach obrazowych. Należy podkreślić, że zawarte tu rozdziały przedstawiają jedynie część problematyki obrazowania onkologicznego, kompleksowo omówionej w szóstym

wydaniu książki *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology* (np. guzy jamy brzusznej zaprezentowano w części C, *Abdominal Imaging*).

Grainger and Allison's Diagnostic Radiology to od dawna uznany, standardowy przewodnik w dziedzinie radiologii. Dlatego liczymy, że ta książka, oparta na treści szóstego wydania tego klasycznego podręcznika, okaże się przydatna zarówno dla rezydentów radiologii, jak dla specjalistów radiologów. Mamy nadzieję, że zapewni ona sprawny dostęp do najbardziej aktualnej wiedzy – przedstawionej przez ekspertów cieszących się międzynarodowym autorytetem – na temat tego, co nowe i ważne w diagnostyce obrazowej nowotworów.

Roberto Alonzi, BSc, MBBS, MRCP, FRCR, MD

Consultant in Clinical Oncology, Mount Vernon Cancer Centre, Northwood; Senior Lecturer, The Cancer Institute, University College London, London, UK

Norbert Avril, MD

Professor and Research Scholar, Department of Radiology, Case Western Reserve University, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, OH, USA

Andrew J. Evans, MRCP, FRCR

Professor of Breast Imaging, University of Dundee, Honorary Consultant Radiologist, NHS Tayside, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, UK

Ferdia A. Gallagher, MA, PhD, MRCP, FRCR

Cancer Research UK Clinician Scientist Fellow, CRUK Cambridge Research Institute; Honorary Consultant Radiologist, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

Vicky Goh, MA, MBBChir, MD, MRCP, FRCR

Chair of Clinical Cancer Imaging, Division of Imaging Sciences and Biomedical Engineering, King's College London; Honorary Consultant Radiologist, Guy's and St Thomas' Hospitals, London, UK

Peter Hoskin, MD, FRCP, FRCR

Consultant in Clinical Oncology, Mount Vernon Cancer Centre, Northwood; Professor in Clinical Oncology, University College London, London, UK

Jonathan J. James, BMBS, FRCR

Consultant Radiologist, Nottingham Breast Institute, City Hospital, Nottingham, UK

David MacVicar, MA, FRCP, FRCR, FBIR

Consultant Radiologist, Department of Diagnostic Radiology, Royal Marsden Hospital, Sutton, Surrey UK

Rodney H. Reznek, MA, FRANZCR(Hon), FFRRCSI(Hon), FRCP, FRCR

Emeritus Professor of Cancer Imaging, Cancer Institute, Queen Mary's University London, St Bartholomew's Hospital, West Smithfield, London, UK

Asif Saifuddin, BSc(Hons), MB ChB, MRCP, FRCR

Consultant Musculoskeletal Radiologist, Imaging Department, The Royal National Orthopaedic Hospital, Stanmore, Middlesex, UK

Eva M. Serrao, MD

Marie Curie Fellow, Cancer Research UK Cambridge Research Institute, University of Cambridge, Li Ka Shing Centre, Cambridge, UK

Avnesh S. Thakor, BA, MA, MSc, MD, PhD, MB BChir, FHEA, FRCR

Fellow in Interventional Radiology, University of Cambridge, UK; Visiting Scholar, Molecular Imaging Program, Stanford University, CA, USA

Sarah J. Vinnicombe, BSc(Hons), MRCP, FRCR

Clinical Senior Lecturer, Cancer Imaging; Honorary Consultant Radiologist, Division of Imaging and Technology, Medical Research Institute, Ninewells Hospital Medical School, Dundee, UK

A. Robin M. Wilson, FRCR, FRCP(E)

Consultant Radiologist, Department of Clinical Radiology, The Royal Marsden Hospital, Sutton, UK

ZASADY OBRAZOWANIA W ONKOLOGII

David MacVicar, Vicky Goh

ZAWARTOŚĆ ROZDZIAŁU

WPROWADZENIE

ROZPOZNANIE

STOPNIOWANIE (STAGING)

ZASADY BADANIA W CELU STOPNIOWANIA ZMIAN

OCENA ODPOWIEDZI NA LECZENIE

MONITOROWANIE I PONOWNE STOPNIOWANIE

PODSUMOWANIE

WPROWADZENIE

Nowotwory to jedna z najczęstszych przyczyn śmierci w krajach Zachodu, w 2010 r. wygenerowały one w USA koszty na poziomie ok. 125 mld dolarów. Przewidywano, że w 2012 r. w samych USA wystąpi 1,6 mln nowych przypadków raka i 577 190 zgonów w wyniku nowotworów¹. Zachorowalność na nowotwory rośnie także w krajach rozwijających się – z powodu takich czynników jak palenie tytoniu i coraz większa popularność zachodniego trybu życia. Najczęstsze nowotwory to rak płuca, jelita grubego, piersi i gruczołu krokowego. W ostatnich latach obserwuje się znaczący postęp w dziedzinie oceny i leczenia nowotworów: zmiany wiążą się m.in. z wprowadzeniem badań przesiewowych, testów genetycznych i leczenia multimodalnego, obejmującego:

- konwencjonalną chemioterapię i innowacyjne leki celowane, m.in. środki antyangiogenetyczne (np. bewacyzumab), czy lek oddziałujący na czynniki przeciwnaczyniowego wzrostu nabłonka;
- radioterapię wraz z przestrzenną radioterapią konformalną, radiochirurgią stereotaktyczną (nóż cybernetyczny, nóż gamma) oraz terapią protonową;
- leczenie operacyjne skoncentrowane na zachowaniu dobrej jakości życia i obniżeniu chorobowości.

Podspecjalność obrazowania onkologicznego rozwijała się równoległe z powyższymi metodami leczenia. Obecnie stanowi istotną część pracy zakładów radiologii². Obrazowanie odgrywa kluczową rolę na różnych etapach opieki nad pacjentem. Obrazowanie przekrojowe stosuje się powszechnie w rozpoznawaniu i stopniowaniu zmian, ocenie reakcji na leczenie i monitorowaniu. We współczesnej praktyce klinicznej dostępnych jest wiele anatomicznych i funkcjonalnych technik obrazowania. Techniki obrazowania przekrojowego o wysokiej rozdzielczości, takie jak tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MR), które umożliwiają obrazowanie całego ciała z bardzo dużą dokładnością, pozostają głównym nurtem obrazowania klinicznego. Coraz częściej jednak w praktyce klinicznej stosuje się funkcjonalne techniki obrazowania o podstawie fizjologicznej, które pozwalają badać różne aspekty biologii guza. Są to np. obrazowanie

dyfuzyjne MR (dyfuzja wody; wskaźnik komórkowości tkanek), a także dynamiczna TK lub MR z kontrastem (perfuzja guza i przeciek naczyniowy; wskaźnik angiogenezy). Zwiększają one wykrywalność guzów, a także jakość stopniowania i oceny reakcji na leczenie.

Techniki obrazowania molekularnego, takie jak pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*), dostarczają bardziej celowanych informacji obrazowych na temat fizjologii i biologii guza, z doskonałym określeniem lokalizacji, jak w przypadku technik hybrydowych (PET/TK i PET/MR). Analog glukozy: ¹⁸F-fluorodeoksyglukoza (FDG) pozostaje najczęściej stosowanym w praktyce klinicznej radioznacznikiem, który umożliwia ocenę metabolizmu glukozy, natomiast inne znaczniki – m.in. ¹⁸F-fluorotymidyna (FLT), ¹¹C-cholina, ¹⁸F-mizonidazol (FMISO), ¹⁸F-FAZA, ⁶¹C- lub ⁶⁴Cu-ATSM i ¹¹C-octan – dostarczają ważnych danych odpowiednio na temat rozrostu guza, niedotlenienia i lipogenezy. Każda technika obrazowania ma swoje wady i zalety (tab. 1-1), a „najlepsza” strategia obrazowania zależy od typu i położenia guza, wskazania klinicznego (rozpoznanie, stopniowanie, ocena reakcji na leczenie, monitorowanie), a także dostępności i ceny badania.

Postęp w ocenie i leczeniu przyniósł poprawę wyników terapii pacjentów: dotyczy to szczególnie wczesnych stadiów choroby, podczas gdy przeżycie wśród pacjentów z zaawansowanym nowotworem pozostaje raczej niskie. Inną korzyścią jest identyfikacja potrzeb w zakresie zmiany organizacji opieki nad pacjentami onkologicznymi na poziomie lokalnym, regionalnym i krajowym. Obecnie w Wielkiej Brytanii rutynowo każdy nowo stwierdzony przypadek nowotworu jest oceniany w ramach konsylium wielospecjalistycznego [podobnie w Polsce – przyp. red.], a następnie prowadzony przez grupę różnych specjalistów – lekarzy (chirurgów, onkologów, lekarzy ogólnych, radiologów, patologów), pielęgniarek, dietetyków i fizjoterapeutów – z doświadczeniem w określonym typie nowotworu, co pozwala na optymalizację postępowania klinicznego. Radiolog może w takiej sytuacji wykonać najbardziej odpowiednie badania we właściwym momencie – na etapie rozpoznania, w trakcie

TABELA 1-1 Różne techniki stosowane w klinicznym obrazowaniu nowotworów

Techniki	Mechanizm	Zalety	Wady
Anatomiczne			
Zdjęcia RTG	Oslabienie promieniowania X przez struktury tkankowe	Dostępność Niski koszt	Ograniczona rozdzielczość
USG	Oslabienie fal dźwiękowych przez struktury tkankowe	Dostępność Niski koszt Brak ekspozycji na promieniowanie	Uzależnienie od kompetencji lekarza wykonującego badanie
Tomografia komputerowa	Oslabienie promieniowania X przez struktury tkankowe	Dostępność Obrazowanie przekrojowe	Ekspozycja na promieniowanie
Rezonans magnetyczny	Absorpcja fal o częstotliwości radiowej przez jądra atomów (najczęściej wodoru)	Wysoka rozdzielczość przestrzenna Obrazowanie przekrojowe Wysoka rozdzielczość przestrzenna i kontrastowa Brak ekspozycji na promieniowanie	Względnie niska rozdzielczość kontrastowa Działanie pola magnetycznego i temperatury (szczególnie w systemach MR wysokopolewych)
Funkcjonalne			
Dyfuzja MR	Dyfuzja cząsteczek wody	Wysoka rozdzielczość przestrzenna i kontrastowa Brak ekspozycji na promieniowanie Zastępczy wskaźnik komórkowości guza	Działanie pola magnetycznego i temperatury
Dynamiczny MR z kontrastem	Kinetyczne modelowanie gadolinowego środka kontrastowego w celu ilościowej oceny przecieku naczyniowego	Wysoka rozdzielczość przestrzenna i kontrastowa Brak obciążenia kontrastem Zastępczy wskaźnik angiogenezy	Działanie pola magnetycznego i temperatury
MR zależny od poziomu tlenu we krwi (BOLD, <i>blood oxygen level-dependent</i>) [fMRI – przyp. red.]	Paramagnetyczne działanie deoksyhemoglobiny	Zastępczy znacznik hipoksji (objętość krwi hipoksemicznej)	Działanie pola magnetycznego i temperatury
Dynamiczna TK z kontrastem	Kinetyczne modelowanie jodowego środka kontrastowego w celu ilościowej oceny perfuzji i przecieku naczyniowego	Wysoka rozdzielczość przestrzenna Zastępczy znacznik angiogenezy i hipoksji	Ekspozycja na promieniowanie
PET z FDG	Wychwyty ^{18}F -FDG, analogu endogennej glukozy	Obrazowanie przekrojowe Możliwość połączenia z TK lub MR Możliwość ilościowej oceny aktywności metabolicznej guza	Ekspozycja na promieniowanie Gorsza rozdzielczość przestrzenna niż w TK i MR Względnie wysoki koszt

leczenia i później w ramach monitorowania. W niniejszym rozdziale omówiono główne koncepcje obrazowania w przypadku nowotworów; opisano rolę badań obrazowych w rozpoznawaniu, stopniowaniu, ocenie reakcji na leczenie i monitorowaniu.

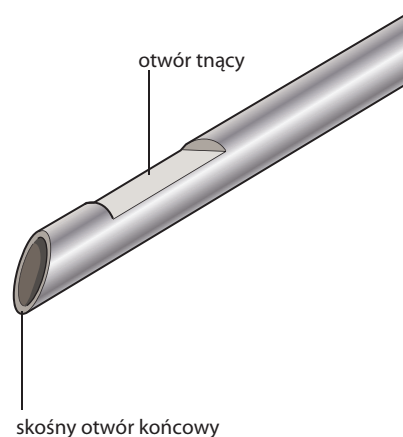
ROZPOZNIANIE

Rozpoznanie początkowe

W większości przypadków, gdy pacjent zgłasza się z objawami wskazującymi na nowotwór, kieruje się go na odpowiednie badania, między innymi obrazowe. Zwykle w oparciu o cechy obrazowe można bezpiecznie postawić tylko kilka rozpoznań, np. skórzaka (*dermoid*) jajnika i innych guzów zawierających tłuszcz albo zmian oczywiste torbielowatych. W większości sytuacji należy rozważyć diagnostykę różnicową, a do potwierdzenia rozpoznania konieczne jest badanie histopatologiczne.

Potwierdzenie rozpoznania

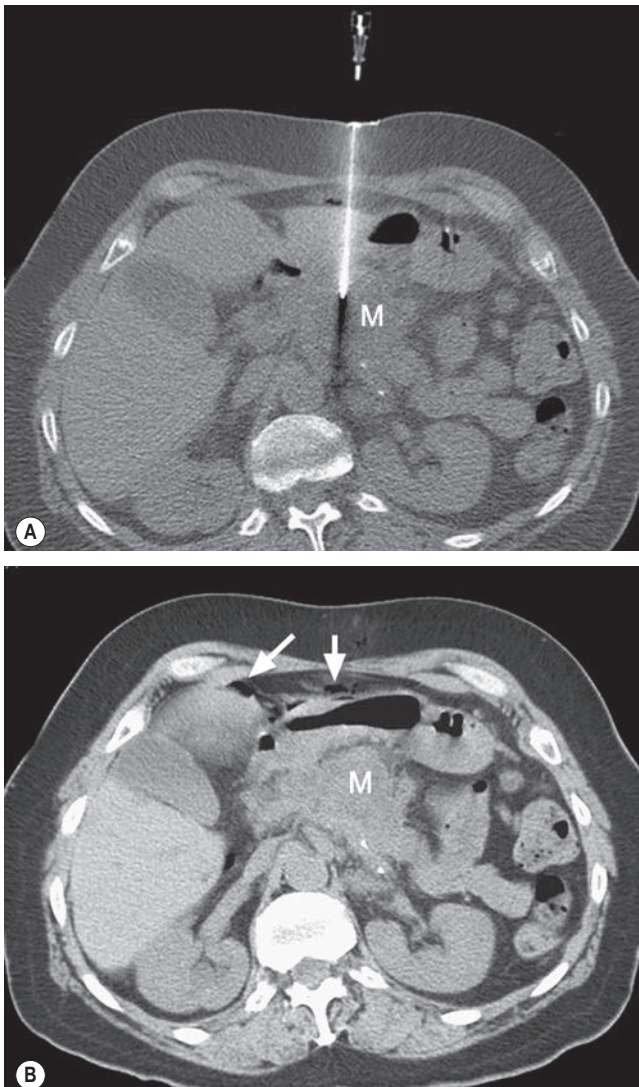
Do potwierdzenia rozpoznania można stosować różne techniki, m.in. cytologiczne badanie próbek z biopsji cienkoigłowej, fragmentów guza pobranych automatycznymi igłami tnącymi lub próbek z biopsji chirurgicznej (ryc. 1-1 i 1-2).



RYCINA 1-1 ■ Schemat igły typu Westcotta. Stosuje się ją do aspiracji próbek cytologicznych. Igła jest zakończona otworem i ma boczny otwór tnący. Po odpowiednim umieszczeniu igły i wycofaniu centralnego trokaru używa się próżni.

Biopsja gruboigłowa pozwala na pobranie większej próbki niż biopsja cienkoigłowa, dlatego może być bardziej przydatna przy analizie markerów biologicznych guza, często wymaganej w badaniach klinicznych.

Przy planowaniu biopsji cienkoigłowej lub przezskórnej biopsji gruboigłowej należy uwzględnić kilka zasad:



RYCINA 1-2 ■ Współosiowy system do biopsji. (A) Współosiową igłę wprowadzono do masy w trzustce (M) przez część przedodźwiernikową żołądka. Widać gęsty artefakt przy końcówce trokaru. Po wycofaniu trokaru przez pozostawioną *in situ* kaniulę wprowadza się automatyczną igłę tnącą odpowiedniej długości. Można wykonać mnogie biopsje, zaginając igłę w różnych kierunkach. (B) Po wycofaniu systemu widoczna jest ograniczona ilość gazu poza żołądkiem (strzałki). Nie wystąpiły żadne objawy kliniczne i pacjent został wypisany ze szpitala 6 godzin po zakończeniu zabiegu.

- Należy wybrać technikę, która zapewni wystarczającą ilość tkanki do postawienia rozpoznania histopatologicznego.
- Wybrana technika musi być bezpieczna: należy sprawdzić parametry krzepnięcia krwi u pacjenta i przedsięwziąć odpowiednie środki w celu zminimalizowania ryzyka krwotoku.
- Przy pobieraniu próbek do badania cytologicznego powinien być obecny cytolog, który zadba o pobranie odpowiedniej ilości materiału, a następnie niezwłocznie przeprowadzi barwienie i interpretację próbki.
- Przy biopsjach gruboigłowych należy przygotować próbkę w uzgodnieniu z patomorfologiem, który bę-

dzie przeprowadzał badanie. Większość próbek można umieścić w formalinie, ale niektóre wymagają odpowiedniego przygotowania przed zastosowaniem specjalnych technik barwienia.

- Jeśli wynik badania tkanki uzyskanej pod kontrolą obrazowania jest niejednoznaczny, przy rozważaniu dalszych zabiegów przezskórnych lub otwartej biopsji chirurgicznej należy przeanalizować przyczyny niepowodzenia poprzedniej próby, np. niektóre guzy (takie jak rak trzustki) mogą zawierać mało komórek złośliwych. Należy wziąć pod uwagę stopień ryzyka powtórnej biopsji, stopień trudności technicznej pozyskania pierwszej próbki oraz prawdopodobieństwo skutecznego rozpoznania tkankowego przy kolejnej próbie biopsji.

Przy biopsji gruboigłowej można użyć różnych typów igieł tnących. Igła Tru-Cut ma centralny trokar, którym wykonuje się pierwszy ruch ku przodowi, wytwarzając otwór. Następnie wprowadza się pochwękę z igłą przez otwór, wycinając fragment tkanki do wnętrza otworu, po czym wycofuje się całe narzędzie; próbka znajduje się w otworze. Systemy współosiowe umożliwiają pobranie wielu fragmentów guza przy pojedynczej punkcji. Istotą zabiegu jest wprowadzenie igły, z której wysuwa się zaostriżony trokar, pozostawiając w masie tępą kaniulę do biopsji. Później do kaniuli można włożyć automatyczną igłę tnącą. Dzięki niewielkiemu zaginaniu kaniuli w różnych kierunkach można pobrać kilka próbek gruboigłowych, a także zbadać różne części zmiany. Ponieważ wykonuje się tylko jedną punkcję skóry i tkanek pomiędzy skórą a zmianą, zmniejsza się ryzyko rozsiewu. W niektórych przypadkach nie należy stosować przezskórnych technik igłowych, aby nie dopuścić do złośliwego rozsiewu na szlaku igły.

STOPNIOWANIE (STAGING)

Po potwierdzeniu rozpoznania nowotworu dla dalszego postępowania z pacjentem ważne jest stopniowanie guza, czyli ocena jego miejscowej rozległości oraz występowania przerzutów odległych.

Cele systemu stopniowania są następujące:

- umożliwić racjonalny wybór pierwotnej terapii oraz ocenić konieczność prowadzenia leczenia (neo) adiuwantowego;
- uzyskać wskazówki co do prawdopodobnego rokowania;
- ułatwić ocenę wyników leczenia;
- umożliwić wymianę informacji między ośrodkami leczenia onkologicznego;
- wnieść wkład do dalszych badań nad nowotworami u ludzi.

Systemy stopniowania odnoszą się do anatomicznego zasięgu guza i dostarczają informacji bardzo przydatnych przy planowaniu terapii na etapie rozpoznania, chociaż decyzje są uzależnione także od innych czynników, takich jak histologiczny stopień guza, jego przewidywane zachowanie biologiczne, wiek i ogólny stan zdrowia pacjenta³. O ile badanie kliniczne nadal odgrywa istotną rolę we wstępnej ocenie chorych, obrazowanie ma zasadnicze znaczenie w stopniowaniu nowotworu.

Systemy stopniowania

Idealny system stopniowania powinien być prosty, zwięzły i spójny oraz nadawać się do wykorzystania we wszystkich okolicznościach klinicznych w onkologii, a także dostarczać pewnych informacji prognostycznych, ułatwiających zastosowanie najlepszej praktyki klinicznej. Na przestrzeni lat wiele systemów stopniowania określano nazwiskami wybitnych lekarzy (np. klasyfikacja Robsona w stopniowaniu guzów nerek czy klasyfikacja Dukesa w stopniowaniu raka jelita grubego i odbytnicy), a także nazwami instytucji (np. klasyfikacja Royal Marsden Hospital w stopniowaniu nowotworów zarodkowych jąder) albo organizacji (np. klasyfikacja Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa [FIGO, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique] w stopniowaniu raków szyjki i trzonu macicy oraz innych nowotworów ginekologicznych). Ostatnio powszechnie stosuje się system TNM (*tumour-node-metastasis*, guz-węzły-przerzuty), zaproponowany przez Amerykański Połączony Komitet ds. Nowotworów (AJCC, American Joint Committee on Cancer) i Międzynarodową Unię Walki z Rakiem (UICC, Union Internationale Contre le Cancer).

Opublikowano już siódme wydanie klasyfikacji TNM guzów złośliwych i podręcznika stopniowania raka AJCC⁴. Pierwotny system opracował Pierre Denoix w latach 40. XX w., a w kolejnych dekadach go modyfikowano. Kategoria „T” obejmuje ocenę miejscowego zasięgu guza. Kategoria „N” dotyczy zajęcia węzłów chłonnych. Kategoria „M” odnosi się do oceny choroby w odległych miejscach. Kategoria „T” może być oznaczana jako „cT” w przypadku stopniowania klinicznego, ale ten dodatek jest często pomijany. W kategorii tej stosuje się kilka standardowych określeń: Tx wskazuje, że nie da się ocenić guza pierwotnego; Tis opisuje chorobę *in situ* bez cech naciek; T0 oznacza brak widocznych objawów guza pierwotnego; T1-T4 to określenia coraz większego stopnia lokalnego zasięgu guza. Podziały te można stosować z użyciem dodatkowych podtypów, opisywanych literami (np. a lub b), które zwiększają elastyczność opisu różnych typów guzów. Choć stopniowanie pierwotnych zmian od T1 do T4 opiera się na bardzo ogólnych zasadach, a pomiędzy różnymi rodzajami guzów występują pewne podobieństwa, zwykle trzeba uszczegółowić i zaadaptować system stopniowania.

Kategorię „N” opisuje się podobnie. Bezpośrednie szeregienie się guza pierwotnego na przyległy węzeł chłonny klasyfikuje się jako szeregienie się na węzeł. Nx oznacza brak możliwości oceny lokalnych węzłów chłonnych, N0 odnosi się do zmiany bez przerzutów do miejscowych węzłów chłonnych, a N1, N2 i N3 określają rosnące zajęcie regionalnych węzłów chłonnych. Podobnie stosuje się też podpodziały, opisywane literami (np. a, b). Kategoria „M” dotyczy charakterystyki przerzutów odległych – Mx oznacza brak możliwości oceny przerzutów odległych, M0 wskazuje, że zmiany takie nie zostały rozpoznane, zaś M1 to informacja, że pojawiły się przerzuty odległe. Przy M1 można doprecyzować opis, podając, które narządy choroba zajmuje, np. PUL oznacza przerzuty do płuc, HEP – przerzuty do wątroby, a OSS – przerzuty do kości. Również w tym przypadku podtypy określa się literami (np. a, b).

Każdy guz wymaga potwierdzenia histopatologicznego. W klinicznym zastosowaniu stopniowania TNM obowiązują pewne zasady. Stopień kliniczny przypisuje się na podstawie

badania fizykalnego, obrazowania i innych potrzebnych badań, ale ocena ta może zostać zmieniona, kiedy pojawią się dane histopatologiczne; jeśli zaś znany jest mikroskopowy zasięg choroby, wówczas używa się skrótu pTNM. Jeżeli pozostają wątpliwości, jaki stopień stwierdzić, należy zastosować kategorię niższą. Dlatego, jeśli wynik badania obrazowego wskazuje na szerzenie się zmian na ścianę boczną miednicy, lecz nie jest jednoznaczny, nie należy go uwzględniać w stopniowaniu, gdy nie znajduje potwierdzenia w dalszych badaniach obrazowych czy histopatologicznych.

Po ustaleniu stopnia choroby przed leczeniem zapisuje się tę informację w dokumentacji pacjenta i pozostawia ją na czas leczenia. W przypadku jednoczesnych mnogich guzów pierwotnych wpisuje się najwyższą kategorię „T”, zaś w przypadku jednoczesnych guzów pierwotnych w narządach parzystych należy ustalić osobno stopień TNM dla każdego guza. Współczesny system TNM ma ogromną zaletę, ponieważ ułatwia jednoznaczną komunikację, jest jednak złożony. Dlatego opracowano nowy system grup stopni, opublikowany w ramach systemu AJCC. Stopnie z grup 0–4 przypisuje się, w miarę jak guz staje się bardziej rozległy i się rozprzestrzenia.

Instytucje krajowe, np. Królewskie Towarzystwo Radiologów (Royal College of Radiologists) w Wielkiej Brytanii, publikują rekomendacje i wskazówki dotyczące wyboru badań stosowanych w stopniowaniu (TK, MR lub PET/TK), uwzględniając, że ważnymi czynnikami są też dostępność zaawansowanych technik obrazowania, preferencje danego radiologa oraz jego doświadczenie zawodowe⁵. Rozwój technologii obrazowania w czasie może prowadzić do zmiany stopnia, np. skutek poprawy wykrywalności guzów stopień może zostać podwyższony, a rokowanie dla podgrupy poprawione, choć ogólne wskaźniki przeżycia są stabilne, o ile nie uda się wprowadzić bardziej efektywnej terapii.

ZASADY BADANIA W CELU STOPNIOWANIA ZMIAN

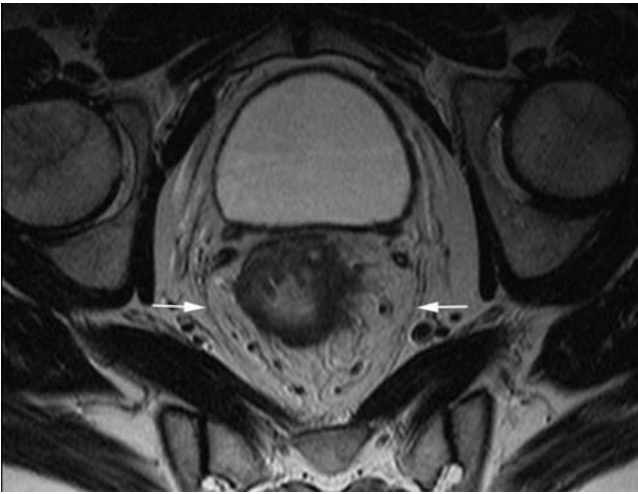
Stopniowanie guzów pierwotnych

Poniżej omówiono zasady stopniowania na przykładach najczęściej występujących nowotworów.

Rak odbytnicy

Rak odbytnicy to przykład guza, którego stopniowanie zmieniło się i rozwijało przez ponad 70 lat. Z kolei techniczne udoskonalenia zabiegów operacyjnych w ciągu ostatnich 20 lat szły w parze z coraz większym zaawansowaniem technik obrazowania guzów pierwotnych – obecnie obrazowanie odgrywa kluczową rolę w procesie decyzyjnym. Nadal prawdą jest, że ogromnej większości pacjentów z rakiem odbytnicy należy zaproponować leczenie operacyjne, ponieważ miejscowe objawy wywołane wzrostem zmiany w obrębie miednicy powodują silny ból, który trudno jest złagodzić. Jednak wybór momentu przeprowadzenia operacji oraz znaczenie neoadiuwantowej chemioterapii i radioterapii zależą od stopnia guza pierwotnego w momencie rozpoznania.

W 1932 r. Dukes zauważył, że pozaścienny rozsiew zmian ma ogromne znaczenie dla przewidywania miejscowych



RYCINA 1-3 ■ T2-zależny obraz MR odbytnicy. Obraz osiowy uwidoczni gruczolakoraka o niskim sygnale, który zajmuje przede wszystkim ścianę odbytnicy po lewej stronie od linii środkowej. Widoczne jest szerzenie się zmian na mezorektum i pozaścienny naciek naczyń. Wyraźnie ukazana została powięź mezorektum (strzałki). Neoadiuwantowe leczenie chemioterapią i radioterapią może doprowadzić do zmniejszenia guza przed rozważeniem zabiegu operacyjnego.

nawrotów i szans przeżycia. Stwierdził także, że do zajęcia węzłów chłonnych dochodzi u 14% pacjentów z guzami ograniczonymi do ściany jelita i u 43% osób z guzami szerzącymi się poza błonę surowiczą⁶. Z czasem zidentyfikowano wiele innych czynników prognostycznych, m.in. wzorec lokalnego szerzenia się (dobrze odgraniczone brzegi wskazują na lepsze rokowanie niż szeroko naciekający guz o nieostrych granicach). Szerzenie się choroby poza błonę otrzewnej wiąże się z wysoką częstotliwością zarówno lokalnych nawrotów, jak i rozsiewu przez jamę otrzewnową; naciek guza na żyły poza ścianą odbytnicy, a także znaczny zasięg i liczba zajętych węzłów chłonnych to odrębne czynniki wskazujące na złe rokowanie.

Przez wiele lat preferowanym leczeniem operacyjnym raka odbytnicy była jednoczesna połączona brzuszno-kroczowa resekcja odbytnicy (*AP resection, abdominoperineal resection*). Jednak po wprowadzeniu całkowitej resekcji mezorektalnej w latach 70. XX w. właśnie ten zabieg stał się złotym standardem⁷. W tej technice chirurg rozpoczyna rozcinanie od góry i znajduje płaszczyznę mezorektum. Ponieważ naczynia i węzły chłonne drenujące guz są położone w obrębie mezorektum, w momencie, gdy zostanie ono rozerwane w trakcie resekcji chirurgicznej, może nastąpić rozsiew komórek złośliwych, a zajęte węzły mogą pozostać *in situ*. Wzrasta wówczas prawdopodobieństwo lokalnego nawrotu. Dlatego najlepszym sposobem resekcji odbytnicy jest rozcięcie powięzi mezorektum, które umożliwia usunięcie mezorektum i odbytnicy w całości bez naruszenia przyległej powięzi przedkrzyżowej i splotu naczyniowego, znajdującego się poniżej. Następnie można rozciąć wyciętą chirurgicznie próbkę w płaszczyźnie poprzecznej i zbadać, czy obwodowy brzeg resekcji wykazuje cechy zajęcia przez guz. Występowanie guza na granicy brzegów resekcji jest ważnym czynnikiem prognostycznym⁸.

W ostatnich latach ustalono, że MR jest badaniem z wyboru w obrazowaniu szerzenia się guza w obrębie



RYCINA 1-4 ■ T2-zależny obraz MR guza dolnej części odbytnicy. W obrazie wieńcowym widoczny jest guz, który szerzy się ku dołowi, zajmując zespół zwieraczy odbytu (strzałki). Operacja z zachowaniem zwieraczy i ponowne zespolenie nie są u tego pacjenta technicznie wykonalne.

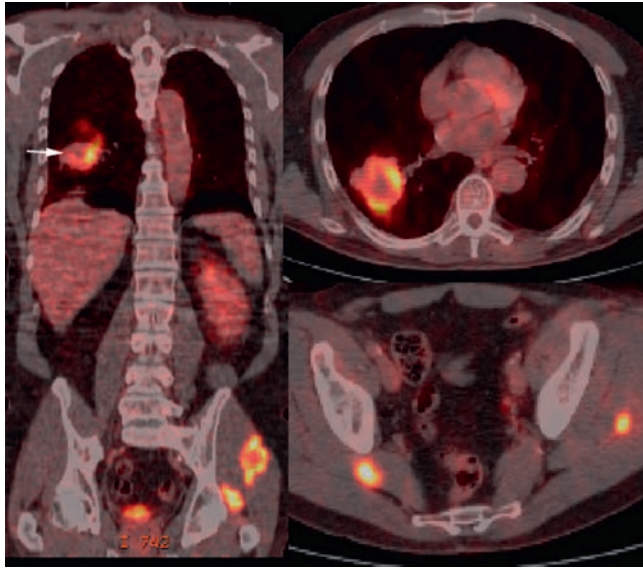
mezorektum oraz samej płaszczyzny mezorektum (ryc. 1-3). Ukazuje on relację między guzem a kanałem odbytu, co pozwala ocenić możliwość przeprowadzenia operacji z zachowaniem zwieraczy (ryc. 1-4). Na podstawie obserwacji serii pacjentów z korelacjami histopatologicznymi opracowano kryteria stopniowania guzów pierwotnych i węzłów chłonnych w obrębie mezorektum. W ten sposób dzięki MR można przygotować „mapę drogową” dla chirurga, a badania wykazały, że istnieje możliwość przewidywania histopatologicznego statusu obwodowego brzegu resekcji (CRM, *circumferential resection margin*)^{9,10}. MR może zobrazować także inne czynniki predykcyjne, np. naciek pozaściennych naczyń żylnych i penetrację otrzewnej. Jeśli badanie obrazowe udokumentuje miejscowo zaawansowaną chorobę penetrującą ścianę odbytnicy, można przeprowadzić chemioterapię i radioterapię, aby zmniejszyć objętość guza pierwotnego przed leczeniem operacyjnym. To z kolei pozwala opracować bardziej zindywidualizowaną strategię przedoperacyjną.

Badania przeprowadzone w Royal Marsden Hospital wykazały, że obecność guza w obwodowym brzegu resekcji stwierdza się tylko u 2% pacjentów, u których na podstawie MR ustalono, że brzeg resekcji pozwala na bezpieczny bezpośredni zabieg operacyjny. Łączny wskaźnik dodatnich wyników brzegów resekcji wyniósł 8,5% u tych pacjentów zespołów wielospecjalistycznych, u których na podstawie MR rozpoznano lokalnie zaawansowaną chorobę przy pierwszych objawach, łącznie z chorymi, którzy przeszli przedoperacyjną chemioterapię i radioterapię. W grupie pacjentów bez oceny wielospecjalistycznej wskaźnik ten wyniósł 24%¹¹. Wniosek jest jasny: wszyscy pacjenci z nowo rozpoznany rakiem odbytnicy powinni być oceniani przez

konsylia specjalistyczne w ramach sieci onkologicznych, aby można było zagwarantować dostępność najbardziej aktualnych badań i metod terapeutycznych.

Rak niedrobnokomórkowy płuca

Rak płuca, najczęstsza na świecie przyczyna zgonów związanych z nowotworami, to przykład zastosowania w stopniowa-

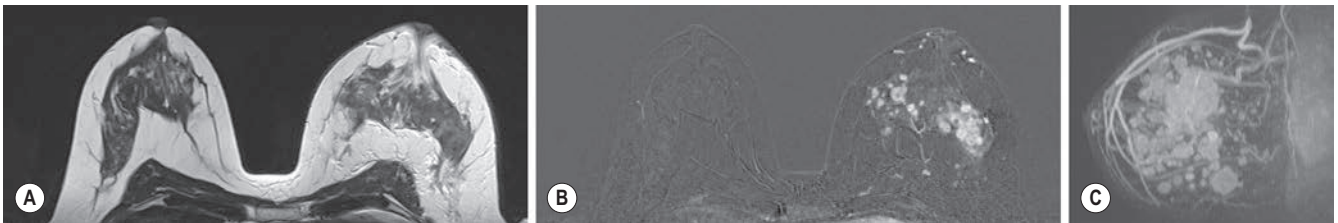


RYCINA 1-5 ■ PET/TK z ^{18}F -FDG niedrobnokomórkowego raka płuca. Obrazy przedstawiają guza prawego płuca z przerzutami odległymi do mięśni pośladkowych, wykluczającymi możliwość pierwotnej operacji u tego pacjenta.

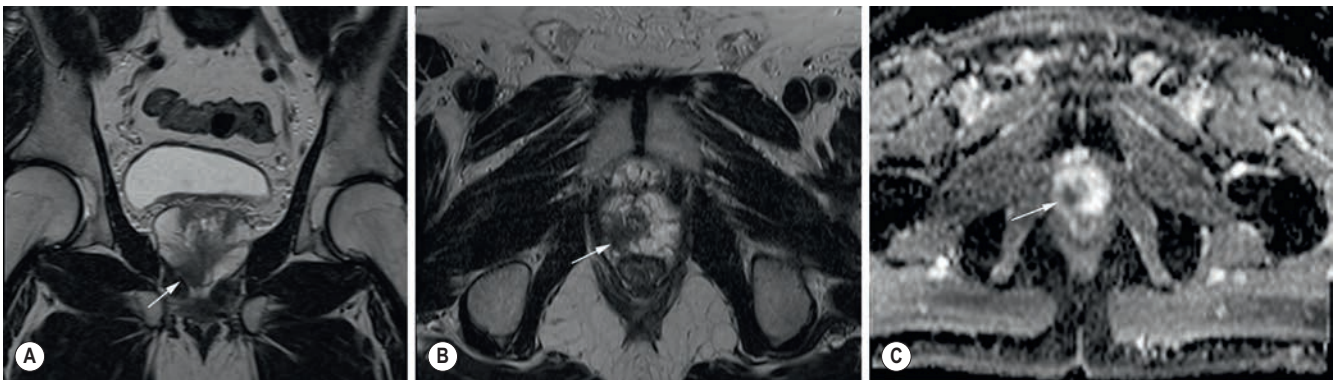
niu wielu technik w celu optymalizacji postępowania. Prześwietlone zdjęcia RTG, TK, MR, wewnątrzoskrzelowe USG lub USG wnętrza światła innych struktur (EBUS lub EUS), a także PET/TK to elementy algorytmu diagnostycznego dla pacjentów z podejrzeniem raka płuca¹² (ryc. 1-5). U chorych z wczesnym stadium raka płuca operacja daje najlepsze szanse na wyleczenie, pod warunkiem że jej wykonanie nie jest ograniczone schorzeniami współwystępującymi i funkcją płuca. Prawidłowe stopniowanie choroby miejscowej i przekrojów odległych optymalizuje dobór pacjentów do poszczególnych form leczenia, ograniczając liczbę niepotrzebnie wykonanych torakotomii w porównaniu ze standardowym stopniowaniem^{13,14}.

Rak piersi

Rak piersi to przykład choroby, w której często modyfikowano techniki chirurgiczne – od bardzo radykalnych operacji, stosowanych w latach 50. XX w., przez lumpektomię, preferowaną w latach 70., aż po późniejsze metody oparte na szerokiej miejscowej resekcji lub kwadrantektomii uzupełnianej następnie radioterapią. Choć wiele pierwotnych guzów piersi można stopniować na podstawie badania klinicznego, obrazowanie może się okazać przydatne przy planowaniu miejscowego leczenia. Jeśli podejrzewa się chorobę wieloogniskową lub guz jest rozlany, warto wykonać MR z kontrastem, który cechuje się bardzo wysoką czułością w wykrywaniu zmian (ryc. 1-6), jednak jego swoistość jest niższa, ponieważ obszary wzmocnienia gadolinowego w obrębie piersi niekoniecznie odpowiadają nowotworowi. USG ma tę zaletę, że pozwala na stopniowanie guzów pierwotnych i wykrywanie nieprawidłowych węzłów chłonnych w obrębie pachy oraz



RYCINA 1-6 ■ MR pierwotnego raka piersi. Osiowy T2-zależny obraz MR (A), osiowy wczesny dynamiczny T1-zależny obraz MR z subtrakcją (B) i strzałkowy obraz MIP (C) raka lewej piersi obrazują wzmacniającego się, wieloogniskowego guza.



RYCINA 1-7 ■ MR pierwotnego raka gruczołu krokowego. W T2-zależnych wieńcowym (A) i osiowym (B) obrazach MR widoczny jest guz o niskim sygnale w prawej szczytowej części strefy obwodowej prostaty. Guz szerzy się do brzegu torebki (strzałka), ale nie ma potwierdzenia szerzenia się choroby poza torebkę, które odpowiadałoby stopniowi T2 nowotworu. Obrazowanie dyfuzyjne ukazuje restrykcję wewnątrz guza, która objawia się jako obszar niskiej intensywności sygnalu w mapie współczynnika dyfuzji (ADC) (C).

ułatwia aspirację cienkoigłową w celu wykonania cytologii, jeśli stwierdzi się nieprawidłowe węzły chłonne.

Koncepcja wykrywania węzłów wartowniczych przed operacją obejmuje zastosowanie obrazowania. Zasada jest taka, że choroba przerzutowa pojawia się w pierwszym węźle chłonnym w grupie węzłów drenujących guz, jeśli nastąpił rozsiew limfatyczny. Wykazano, że brak przerzutów w węźle wartowniczym u pacjentek z rakiem piersi ma ujemną wartość predykcyjną w zakresie choroby węzłów chłonnych pach na poziomie 98%¹⁵. Zwykle zaleca się połączenie technik z zastosowaniem wstrzykiwania błękitnego barwnika i izotopu, które następnie lokalizuje się gammakamera przed operacją i śródoperacyjnie sondą gamma.

Rak gruczołu krokowego

Od czasu, kiedy Grupa ds. Radiologicznej Diagnostyki w Onkologii (RDOG, Radiologic Diagnostic Oncology Group) wykazała, że zarówno MR, jak i wewnątrzodbytnicza USG są dokładniejsze niż stopniowanie kliniczne oraz że MR cechuje się większą czułością i swoistością niż wewnątrzodbytnicza USG^{16,17} w wykrywaniu pozatorebkowego szerszenia się raka gruczołu krokowego, ocena tego nowotworu za pomocą MR uległa ewolucji. Stosuje się obrazowanie MR wieloparametryczne, łączące sekwencje T1- i T2-zależne, obrazowanie dyfuzyjne, dynamiczny MR ze wzmocnieniem kontrastowym i spektroskopię MR (ryc. 1-7). W rezultacie udało się udokonać wykrywanie guzów oraz ocenę rozległości choroby^{18,19}. Pomimo to trudno jest wykazać bezpośredni wpływ zastosowania wysokiej technologii obrazowania na zdrowie pacjentów. Dzieje się tak między innymi dlatego, że naturalny przebieg tej choroby jest zróżnicowany i nadal trwają kontrowersje co do optymalnego leczenia raka gruczołu krokowego^{20,21}.

Stopniowanie przerzutów odległych

Stopniowanie odległej choroby przerzutowej pozostaje ważnym etapem postępowania w przypadkach nowotworów, w których rozważa się zastosowanie leczenia, np. operacji lub radykalnej radioterapii. TK nadal jest fundamentem stopniowania przerzutów odległych, ale inne, bardziej czułe techniki zyskują na znaczeniu, np. PET/TK z ¹⁸F-FDG w niektórych typach nowotworów (m.in. pierwotny rak płuc i przełyku)^{13,22,23}. Obecność zmian przerzutowych nie zawsze stanowi przeciwwskazanie do resekcji guza pierwotnego, ponieważ kontrola miejscowa jest niezbędna w łagodzeniu objawów nowotworu. Również niewielkie zmiany przerzutowe w wątrobie i płucach można usuwać operacyjnie (metastatektomia).

OCENA ODPOWIEDZI NA LECZENIE

Rola obrazowania

Obrazowanie stosuje się powszechnie w celu wykazywania zmian wielkości guza w procesie leczenia, ale objawy należy interpretować w kontekście innych wskaźników reakcji na leczenie, np. markerów biochemicznych oraz ogólnego stanu pacjenta w trakcie toksycznej terapii. W specjalistycznych ośrodkach onkologicznych większość chorych jest objęta ba-

daniami klinicznymi, które regulują terminy i techniki badań kontrolnych. Ale nawet jeśli pacjent nie uczestniczy w badaniu klinicznym, należy stosować powtarzalne i obiektywne metody, które umożliwiają pomiary porównawcze.

Najczęściej stosowanym badaniem kontrolnym jest nadal TK, ale wykorzystuje się także USG, MR i PET/TK. Ważne jest, aby kolejne badania były spójne, tzn. żeby wykonywać te same protokoły obrazowania i te same sekwencje. Częstość badań kontrolnych zależy od przewidywanego prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie i stopnia toksyczności leczenia, ale może być także podyktowana protokołem badania klinicznego lub preferencjami lekarza prowadzącego – wiadomo, że niektórzy lekarze stosują krótsze interwały pomiędzy badaniami kontrolnymi przy tej samej strategii leczenia. Również przemysł farmaceutyczny nalega, aby ośrodki szczegółowo dokumentowały zmniejszanie się guza: chociaż ogólny wskaźnik przeżycia nadal jest najlepszym obiektywnym parametrem skuteczności leczenia, wykazanie obiektywnej obserwowalnej odpowiedzi na wcześniejszym etapie terapii przyczynia się do dalszych prac nad pewnymi lekami.

Obiektywny pomiar odpowiedzi na leczenie

Skuteczna chemioterapia układowa i obrazowanie przekrojowe rozwijały się równolegle w latach 70. XX w. i stało się jasne, że niezbędny jest wspólny język i określenie wytycznych obiektywnej oceny reakcji guza na leczenie. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, World Health Organisation) zaproponowała system, który użytkowany jest do dziś, choć w ograniczonym stopniu^{24,25}. Miller i wsp.²⁵ rekomendowali, aby częściową odpowiedź stwierdzać, jeśli w dwóch wymiarach nastąpi zmniejszenie pojedynczej zmiany większe niż 50% w przekroju poprzecznym (należy zmierzyć prostopadłe do siebie wymiary). Dostępne są odrębne kategorie, jeśli istnieje możliwość wykonania tylko jednowymiarowego pomiaru, ale nie analizuje się obliczeń objętości guza. Wskazuje się także, że obiektywną odpowiedź na leczenie można ocenić za pomocą ponownego stopniowania na podstawie danych klinicznych, radiologicznych, biochemicznych lub chirurgicznych/patomorfologicznych.

Kryteria WHO zostały z czasem zastąpione przez inne. Kryteria ewaluacji odpowiedzi na leczenie guzów litych (RECIST, *response evaluation criteria in solid tumours*) zostały wypracowane przez Europejską Organizację ds. Badania i Leczenia Raka (EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer) we współpracy z Narodowym Instytutem Raka (National Cancer Institute) w USA i Kanadyjską Grupą Badań Klinicznych (Canada Clinical Trials Group)²⁶; w 2010 r. zostały one zaktualizowane²⁷. Kryteria RECIST umożliwiają jednowymiarowy pomiar zmian targetowych i wykorzystują raczej sumę tych danych niż wynik dwóch prostopadłych pomiarów liniowych. Częściową odpowiedź definiuje się jako co najmniej 30% zmniejszenie sumy najdłuższych wymiarów zmian targetowych, a wartością referencyjną jest wyjściowa suma najdłuższych wymiarów (tab. 1-2 i ryc. 1-8).

Celem kryteriów RECIST było uproszczenie sposobu zbierania i dokumentowania informacji, a niekoniecznie zwiększenie precyzji. Nadal istnieje podstawowy problem różnic między oceniającymi lekarzami i subiektywizmu oceny. To lekarz ma obowiązek wybrać zmiany, które

GRAINGER & ALLISON
DIAGNOSTYKA RADIOLOGICZNA

OBRAZOWANIE W ONKOLOGII

Grainger & Allison's Diagnostic Radiology to uznany od lat klasyczny podręcznik z dziedziny diagnostyki obrazowej autorstwa ekspertów o międzynarodowym uznaniu.

Obrazowanie w onkologii składa się z siedmiu rozdziałów zaczerpniętych z szóstego wydania tego podręcznika. Stanowią one aktualny przegląd klasycznych i nowoczesnych technik obrazowania oraz ich zastosowania w diagnostyce wybranych chorób nowotworowych. Omówiono w nich zalety i niedoskonałości poszczególnych badań.

Publikacja ta jest rekomendowana zarówno rezydentom radiologii, jak i specjalistom, zapewniając dostęp do sprawdzonej i najbardziej aktualnej wiedzy na temat tego, co ważne i nowe w diagnostyce obrazowej nowotworów.

Tytuł oryginału: **Grainger & Allison's Diagnostic Radiology. Oncological Imaging.**

Publikację wydano na podstawie umowy z Elsevier.

ELSEVIER



www.edraurban.pl