



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Milena Celmer

***Ocena przydatności niskodawkowej hydrografii
TK w rozpoznawaniu chorób przetyku***

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Urszula Zaleska-Dorobisz

Katedra Radiologii, Zakład Radiologii Ogólnej i Pediatricznej

Wrocław 2021

Promotorowi pracy, Pani prof. dr hab. n. med. Urszuli Zaleskiej-Dorobisz
za opiekę naukową, cenne uwagi i życzliwą współpracę.

Panu dr. n. med. Krzysztofowi Międzybrodzkiemu za wprowadzenie
w tematykę badań i pomoc okazaną w realizacji tej pracy.

Moim kochanym Rodzicom za inspirację do pracy naukowej
i wiarę w moje możliwości.

Mojemu wspinałemu mężowi Mateuszowi za motywację,
cenne rady i nieocenione wsparcie.

Dziękuję.

SPIS TREŚCI

| | |
|---|----|
| Wykaz stosowanych skrótów | 5 |
| Streszczenie | 7 |
| Abstract | 10 |
| Wstęp..... | 13 |
| 1.1. Wprowadzenie..... | 13 |
| 1.2. Anatomia radiologiczna | 14 |
| 1.3. Choroby przełyku..... | 15 |
| 1.4. Charakterystyka nowotworów przełyku..... | 16 |
| 1.4. Diagnostyka nowotworów przełyku..... | 24 |
| 1. Gastroskopia i badanie histopatologiczne | 24 |
| 2. Wielowarstwowa tomografia komputerowa MDCT | 26 |
| 3. Pozytonowa tomografia emisyjna | 27 |
| 4. Ultrasonografia endoskopowa..... | 29 |
| 5. Badanie radiologiczne przełyku z kontrastem..... | 30 |
| 6. Rezonans magnetyczny | 32 |
| 7. Inne badania | 33 |
| 1.5. Ocena miejscowego zaawansowania i przerzutów wg klasyfikacji TNM | 35 |
| 1.6. Leczenie | 39 |
| Założenia i cele pracy doktorskiej..... | 44 |
| Materiał i metody | 45 |
| 3.1. Grupa badana | 45 |
| 3.2. Metoda | 47 |

| | |
|---|----|
| 3.3. Analiza statystyczna..... | 49 |
| Wyniki..... | 52 |
| 4. 1. Analiza grupy badanej | 52 |
| 4.2. Badanie dokładności diagnostycznej hydro-TK klatki piersiowej z zastosowaniem niskich dawek promieniowania w rozpoznawaniu chorób przełyku. | 56 |
| 4.3. Badanie poziomu zgodności dwóch radiologów w ocenie stopnia zaawansowania nowotworów przełyku w klasyfikacji TNM | 58 |
| 4.4. Analiza obrazu radiologicznego nowotworów w badaniu hydro-TK..... | 63 |
| 4.5. Analiza zastosowanych dawek | 69 |
| 4.6. Prezentacja wybranych przypadków..... | 70 |
| Omówienie i dyskusja | 76 |
| Wnioski | 85 |
| Spis rysunków | 86 |
| Spis tabel | 88 |
| Piśmiennictwo | 89 |

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

18F-FDG – 18F-fluorodeoksyglukoza

AC (ang. adenocarcinoma) – gruczolakorak

ACC (ang. accuracy) – dokładność

ACG (ang. American College of Gastroenterologists)

AJCC (ang. American Joint Committee on Cancer)

ALARA (ang. As Low As Reasonably Achievable) – jedna z zasad ochrony radiologicznej, zgodnie z którą dawki promieniowania należy ograniczać tak bardzo jak jest to realnie możliwe

BSC (ang. best supportive care) – terapia wspomagająca, objawowa, nastawiona na poprawę jakości i wydłużenie życia

CCR (ang. CNR to CTDIvol ratio) – $CCR = CNR/CTDIvol$

CIS (carcinoma in situ) – rak przedinwazyjny, rak 0 stopnia

CNR (ang. contrast-to-noise ratio) – wskaźnik kontrast do szumu

CRT – chemioradioterapia

CTDIvol (ang. volume computed tomography dose index) – objętościowy tomograficzny wskaźnik dawki

DWI (ang. diffusion-weighted imaging) – obrazowanie zależne od dyfuzji

ECCO (ang. European CanCer Organization)

EICT (ang. esophageal insufflation computed tomography) – badanie przełyku metodą tomografii komputerowej z wdmuchiwaniami powietrza

EMDAS – (ang. esophagitis – metaplasia – dysplasia – adenocarcinoma sequence) – sekwencja zapalenie przełyku – metaplazja – dysplazja – rak gruczołowy

EMR (ang. endoscopic mucosal resection) – endoskopowa mukozektomia

ERR (ang. error) – błąd klasyfikacji

ESD (ang. endoscopic submucosal dissection) – endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa

ESMO (ang. European Society for Medical Oncology)

ESPEN (ang. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)

EUS (ang. endoscopic ultrasonography) – ultrasonografia endoskopowa

FISH (ang. fluorescent in situ hybridization) – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ

FN (ang. false negative) – wyniki fałszywie ujemne

FP (ang. false positive) – wyniki fałszywie dodatnie

G (ang. grading) – stopień zróżnicowania nowotworu

GCO (ang. Global Cancer Observatory)

GERD (ang. gastro-esophageal reflux disease) – choroba refluksowa przełyku

GFS – gastrofiberoskopia

GIST (GastroIntestinal Stromal Tumors) – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

L (ang. location) – lokalizacja guza

LDCT (ang. low-dose computed tomography) – tomografia komputerowa o obniżonych dawkach promieniowania

LR (ang. likelihood ratio) – wskaźnik wiarygodności

MDCT (ang. multi-detector computed tomography) – wielorzędowa tomografia komputerowa

MIP (ang. maximum intensity projection) – projekcja największych natężeń

MPR (ang. multiplanar reformations) – rekonstrukcje wielopłaszczyznowe

MR, MRI (ang. magnetic resonance imaging) – rezonans magnetyczny

NPV (ang. negative predictive value) – predykcja ujemna

PEG (ang. percutaneous endoscopic gastrostomy) – przezskórna gastrostomia endoskopowa

PET (ang. positron emission tomography) – pozytronowa tomografia emisyjna

PPV (ang. positive predictive value) – predykcja dodatnia

RT – radioterapia

RTG – konwencjonalna diagnostyka rentgenowska

SAFIRE (Sinogram Affirmed Iterative Reconstruction) – iteracyjne algorytmy rekonstrukcji obrazów

SCC (ang. squamous cell carcinoma) - rak płaskonabłonkowy

SSDE (ang. size-specific dose estimate) – $SSDE = CTDI_{vol} \times f$

TK, CT – (ang. computed tomography) – tomografia komputerowa

TN (ang. true negative) – wyniki prawdziwie ujemne

TNM (ang. tumor, nodules, metastases) – guz, węzły chłonne, przerzuty

TP (ang. true positive) – wyniki prawdziwie dodatnie

UE – Unia Europejska

UICC (ang. Union for International Cancer Control)

USG – ultrasonografia

VRT (ang. volume rendering techniques) - rekonstrukcje objętościowe

STRESZCZENIE

WSTĘP: Przełyk jest miejscem występowania wielu schorzeń, które można wykrywać i oceniać za pomocą wielowarstwowej tomografii komputerowej (MDCT). Szczególnym wskazaniem do stosowania tej metody obrazowania są nowotwory złośliwe, wśród których rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak stanowią ponad 90%. Ich rozwój przez dłuższy czas przebiega bezobjawowo. Dolegliwości, do których należą dysfagia, zmniejszenie masy ciała i odynofagia, pojawiają się w zaawansowanym stadium klinicznym nowotworu, co skutkuje złym rokowaniem dla pacjentów.

Kluczowe dla wyboru właściwego leczenia raka przełyku jest precyzyjne określenie stadium zaawansowania klinicznego nowotworu. Tomografia komputerowa jest wymieniana jako jedno z podstawowych narzędzi służących do przedoperacyjnej oceny raka przełyku w wytycznych ESMO oraz AJCC/UICC. Znajduje zastosowanie także w badaniach kontrolnych po leczeniu neoadiuwantowym i chirurgicznym. Wielokrotne powtarzanie badania stwarza potrzebę obniżania dawek promieniowania (low-dose CT) w celu ograniczenia niepożądanych skutków promieniowania jonizującego. Utrzymanie wysokiej jakości obrazów przy wykonywaniu niskodawkowych badań jest możliwe przy wykorzystaniu iteracyjnych algorytmów rekonstrukcji obrazów (Sinogram Affirmed Iterative Reconstruction - SAFIRE). Dokładniejsze uwidocznienie ścian przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego otrzymuje się stosując protokół hydro-TK, w którym doustnie podana woda stanowi negatywny środek kontrastowy.

CEL: Celem pracy była ocena przydatności niskodawkowej hydrografii TK z zastosowaniem SAFIRE w rozpoznawaniu chorób przełyku. Jako cele szczegółowe wyznaczono:

1. Badanie dokładności diagnostycznej hydro-TK klatki piersiowej z zastosowaniem protokołów niskodawkowych i iteracyjnych w rozpoznawaniu schorzeń przełyku w porównaniu do wyników gastrokopii i badania histopatologicznego pobranych wycinków.
2. Badanie poziomu zgodności dwóch niezależnych radiologów w ocenie stopnia zaawansowania raka przełyku w klasyfikacji TNM na podstawie badania hydro-TK klatki piersiowej z zastosowaniem obniżonych dawek promieniowania i iteracyjnych algorytmów obróbki danych surowych (SAFIRE).

3. Analiza obrazu radiologicznego nowotworów przełyku w badaniu hydro-TK.
4. Analiza dawek promieniowania w badaniach hydro-TK z zastosowaniem niskodawkowego protokołu CARE Dose 4D.

MATERIAŁ I METODY: Badaną grupę stanowiło 65 pacjentów (44 mężczyzn i 21 kobiet) w wieku od 40 do 91 lat. Średni wiek pacjentów wyniósł 64,3 lata. U wszystkich badanych przeprowadzono badanie tomografii komputerowej 64-rzędowym aparatem SOMATOM Definition AS + (Siemens Healthcare, Niemcy) w zakresie od górnego otworu klatki piersiowej do poziomu talerzy biodrowych. Zastosowano zmodyfikowany protokół hydrografii TK z użyciem niskich dawek promieniowania (low-dose CT) oraz wykorzystano iteracyjne algorytmy rekonstrukcji obrazów SAFIRE do obróbki danych surowych. Otrzymane obrazy zostały poddane retrospektywnej ocenie przez dwóch niezależnych radiologów, a uzyskane wyniki porównano z wynikami gastrokopii i badania histopatologicznego wycinków, które w pracy potraktowano jako metodę referencyjną.

Przeprowadzono analizę statystyczną zebranego materiału badawczego. W celu zbadania dokładności diagnostycznej hydro-TK klatki piersiowej w rozpoznawaniu chorób przełyku obliczono czułość, swoistość, dokładność rozpoznania, błąd klasyfikacji, predykcję dodatnią i ujemną oraz ujemny iloraz wiarygodności. Badanie poziomu zgodności dwóch radiologów w ocenie stopnia zaawansowania nowotworów przełyku w klasyfikacji TNM wykonano obliczając wartość współczynnika Kappa Cohena (κ) z wagami kwadratowymi i błędami standardowymi dla Kappa. Wykonano również testy niezależności (dokładny test Fischera – dwustronny i test chi-kwadrat Pearsona).

WYNIKI I WNIOSKI: Na podstawie przeprowadzonych badań statystycznych otrzymano wyniki świadczące o dużej wiarygodności hydrografii TK z użyciem niskich dawek promieniowania oraz protokołów iteracyjnych w rozpoznawaniu chorób przełyku.

Wyniki analizy poziomu zgodności dwóch radiologów w ocenie stopnia zaawansowania raka przełyku przemawiają za dużą wartością badanej metody w jednoznacznej i kompletnej ocenie nowotworu w klasyfikacji TNM. Wykorzystanie hydro-TK w ocenie stopnia zaawansowania raka przełyku może mieć wpływ na wybór odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

U pacjentów z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia gastrokopii lub biopsji technika ta może być rozważana jako metoda z wyboru w rozpoznawaniu i ocenie zaawansowania raka przełyku.

Na podstawie cech obrazu guza przełyku w badaniu hydro-TK nie można określić jego typu histopatologicznego.

Zastosowanie protokołu CARE Dose 4D wraz z iteracyjnymi algorytmami obróbki obrazów znacznie zmniejszyło narażenie pacjentów na promieniowanie i w opinii badaczy nie wpłynęło negatywnie na postawione rozpoznania.

Podsumowując, hydrografia TK z zastosowaniem niskich dawek promieniowania i protokołów iteracyjnych jest wartościową metodą w rozpoznawaniu schorzeń przełyku oraz w ocenie stopnia zaawansowania raka przełyku. W celu rozszerzenia wskazań do jej stosowania należy przeprowadzić szerszej zakrojone badania i rozważyć obniżenie dawek używanych w rutynowej praktyce, zwłaszcza u pacjentów poddawanych wielokrotnym badaniom lub leczeniu z zastosowaniem promieniowania rentgenowskiego.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Many medical conditions of the esophagus can be detected and assessed by multidetector computed tomography (MDCT). Malignant neoplasms (among which squamous cell carcinoma and adenocarcinoma account for over 90% of all cases) are a particular indication for the use of this method of imaging. The development of the aforementioned neoplasms is asymptomatic for a long time, and symptoms including dysphagia, weight loss and odynophagia occur in the advanced clinical stage of the tumor, which results in poor prognosis for patients.

Precise diagnosis of the clinical stage of esophageal cancer is particularly important for the selection of the appropriate treatment. Computed tomography is one of the primary tools for pre-operative evaluation of esophageal cancer in the ESMO, AJCC, and UICC guidelines. It is also used in follow-up after neoadjuvant and surgical treatment. Multiple repetition of the examination results in the need to reduce the radiation doses (low-dose CT) in order to minimize the undesirable effects of ionizing radiation. The use of iterative image reconstruction algorithms (Sinogram Affirmed Iterative Reconstruction – SAFIRE) ensures the maintenance of high-quality images while performing low-dose examinations. A more accurate visualization of the esophageal walls and the esophagogastric junction is obtained using the hydro-CT protocol in which orally administered water is a negative contrast agent.

OBJECTIVE: The aim of the study was to evaluate the utility of low-dose CT hydrograph (using SAFIRE) in the diagnosis of oesophageal diseases. The specific objectives are as follows:

1. Examination of the diagnostic accuracy of chest hydro-CT with the use of low-dose and iterative protocols in the diagnosis of esophageal diseases compared to the results of gastroscopy and histopathological examination of the collected specimens.
2. Study of the inter-rater reliability in the assessment of esophageal cancer staging in the TNM classification done by two independent radiologists based on chest hydro-CT with reduced radiation doses and iterative raw data processing algorithms (SAFIRE).
3. Analysis of the radiological image of the esophageal cancer in hydro-CT examination.
4. Analysis of radiation doses in hydro-CT studies using the low dose CARE Dose 4D protocol.

MATERIAL AND METHODS: The study group consisted of 65 patients (44 men and 21 women) aged 40 to 91 years. The mean age of the patients was 64.3 years. All patients underwent computed tomography examination from the clavicles to the iliac plates with the SOMATOM Definition AS + 64-row device (Siemens Healthcare, Germany). A modified low-dose CT hydrography protocol was used and iterative SAFIRE image reconstruction algorithms were applied to process raw data. The images obtained were subjected to retrospective evaluation by two independent radiologists, and the results were compared with the results of gastroscopy and histopathological examination of the specimens, which were treated as a reference method in the study.

A statistical analysis of the collected research material was carried out. In order to test the diagnostic accuracy of thoracic hydro-CT in the diagnosis of oesophageal diseases, the sensitivity, specificity, accuracy of diagnosis, classification error, positive and negative prediction and negative likelihood ratio were calculated. The examination of the inter-rater reliability level of two radiologists in the assessment of the esophageal cancer stage in the TNM classification was performed by calculating the Cohen's Kappa coefficient (κ) with square weights and standard errors for Kappa. Independence tests were also performed (Fisher's exact test - two-tailed and Pearson's chi-square test).

RESULTS AND CONCLUSIONS: Based on the statistical studies performed, the results obtained prove the high reliability of CT hydrography with the use of low radiation doses and iterative protocols in the diagnosis of esophageal diseases.

The results of the analysis of the inter-rater reliability level of two radiologists in the assessment of the esophageal cancer advancement indicate that the tested method is of great value for unambiguous and complete tumor assessment in the TNM classification. The use of hydro-CT in the esophageal cancer stage assessment may influence the selection of an appropriate therapeutic procedure.

In patients with contraindications for gastroscopy or biopsy, this technique may be considered as the method of choice in the diagnosis and staging of esophageal cancer.

The histopathological type of the tumor cannot be determined on the basis of the image features of the esophageal tumor in the hydro-CT examination.

The use of the CARE Dose 4D protocol with iterative image processing algorithms significantly reduced the radiation exposure of patients and, in the opinion of the researchers, did not adversely affect the evaluation of the studies.

In conclusion, CT hydrography using low-dose radiation and iterative protocols is a valuable method in the diagnosis of esophageal diseases and in esophageal cancer staging. In order to increase the indications for its use, more extensive research should be carried out and reduction of doses used in routine practice should be considered, especially in patients undergoing multiple examinations or X-ray treatments.

Rozdział 1

Wstęp

1.1. Wprowadzenie

W ciągu ostatnich dekad dokonał się olbrzymi postęp w obrazowaniu metodą tomografii komputerowej. W kolejnych generacjach aparatów zastosowano wiele nowoczesnych technologii i rozwiązań z zakresu informatyki oraz zwiększono liczbę czynnych rzędów detektorów, co doprowadziło do powstania wielowarstwowej tomografii komputerowej (multi-detector computed tomography - MDCT). Tomografia komputerowa dzięki użyciu cienkich kolimacji i uzyskaniu izotropowych wokseli dostarcza obrazów wysokiej rozdzielczości w bardzo krótkim czasie skanowania. Dzięki temu stworzono nowe, szerokie możliwości obrazowania przewodu pokarmowego, w tym także przełyku.¹⁻³

Technika wielorzędowa z zastosowaniem cienkowsarstwowych protokołów pozwala na zeskanowanie wszystkich części przełyku w trakcie trwania pojedynczego wdechu, co znacznie zmniejszyło występowanie artefaktów ruchowych. Nowoczesne metody obróbki obrazów umożliwiły uzyskanie wysokiej rozdzielczości skanów przełyku w wielu płaszczyznach (MPR – multiplanar reformations) oraz stworzenie rekonstrukcji trójwymiarowych (VRT – volume rendering techniques). Rozszerzenie diagnostyki przełyku o badanie hydrografii TK (hydro-TK) dało nowe możliwości oceny zmian występujących w ścianach przełyku. Zastosowanie w hydro-TK wody, jako doustnego, neutralnego środka kontrastowego, umożliwia optymalne rozciągnięcie ścian przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego, co pozwala na rozpoznanie w nich nawet niewielkich zmian ogniskowych. Użycie wody zapewnia również lepszy kontrast w badaniu wykonanym z podaniem dożylnych jodowych środków kontrastowych dzięki uzyskaniu optycznej różnicy pomiędzy patologiczną masą guza a prawidłowymi ścianami przełyku i otaczającymi strukturami. Poprawia to m.in. dokładność oceny stopnia miejscowego zaawansowania guzów.^{1,2}

Wraz z rozwojem i rozpowszechnieniem technik TK rośnie obszar zastosowania badania, a co za tym idzie, wzrasta liczba procedur z jego wykorzystaniem. Konieczne staje się ograniczenie narażenia na promieniowanie jonizujące przez dostosowanie parametrów badań do zasad ochrony radiologicznej zgodnie z zasadą ALARA (As Low As Reasonably

Achievable), według której dawki promieniowania, na jakie w trakcie badania narażony jest pacjent, należy maksymalnie obniżać aż do osiągnięcia poziomu, poniżej którego z obrazu zaczynają znikać istotne informacje diagnostyczne.⁴ Przyczyniło się to do powstania protokołu niskodawkowej tomografii komputerowej (low-dose CT), który wykorzystywany jest w badaniach hydro-TK.

Wprowadzenie niskodawkowej tomografii komputerowej zmniejszyło narażenie pacjentów na niekorzystne skutki działania promieniowania jonizującego, umożliwiając rozszerzenie wskazań do stosowania tej metody. Optymalizacja procedur diagnostycznych jest szczególnie istotna dla pacjentów wielokrotnie poddawanych badaniom TK i wymagających radioterapii.⁴ Do tej grupy należą chorzy z rakiem przełyku, u których radioterapia często stanowi ważny element leczenia, a badanie TK standardowo stosuje się w wyjściowej ocenie stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie oraz wielokrotnie w kontrolach po zakończonym leczeniu.^{5,6}

Jednocześnie wciąż opracowywane są coraz doskonalsze techniki wtórnej obróbki danych, które sprawiają, że mimo obniżania dawki promieniowania, uzyskiwane obrazy nie tracą na jakości i wartości diagnostycznej. Można wśród nich wymienić wykorzystane w niniejszym badaniu iteracyjne algorytmy rekonstrukcji obrazów (SAFIRE – Sinogram Affirmed Iterative Reconstruction).^{7,8}

1.2. Anatomia radiologiczna

Przełyk przez swoją budowę anatomiczną oraz położenie w śródpiersiu tylnym, w ścisłym sąsiedztwie z ważnymi narządami klatki piersiowej, jest trudny do uwidocznienia.³

W przełyku wyróżnia się następujące części:

- Krótki odcinek szyjny położony bezpośrednio za tchawicą, w linii środkowej ciała, na wysokości trzonów kręgów C₄-C₇. Otoczony jest przez bardzo małą ilość tkanki tłuszczowej, przez co jego wyróżnienie z otaczających struktur bywa utrudnione.
- Odcinek piersiowy stopniowo oddalający się od kręgosłupa i modelowany na swoim przebiegu przez sąsiadujące narządy śródpiersia. Od góry przylega do tchawicy, następnie do łuku i części zstępującej aorty, lewego oskrzela

głównego i lewego przedsionka. Położenie blisko serca i dużych naczyń może powodować artefakty pulsacyjne w jego obrazowaniu.

- Krótki odcinek brzuszny pokryty otrzewną - część, która przechodzi przez przeponę, skręca w lewo i uchodzi do żołądka.

W badaniu TK identyfikację przełyku może ułatwić niewielka ilość powietrza, znajdująca się w jego świetle lub podanie doustnych środków kontrastowych. Grubość ściany przełyku mieści się w granicach 2-3 mm, natomiast jego zarysy powinny być gładkie i ostro odgraniczone od sąsiadujących struktur. Szerokość światła przełyku zależy od jego wypełnienia i napięcia błony mięśniowej. Błona śluzowa przełyku rzadko daje się wyróżnić, nawet w badaniu wykonanym po podaniu doustnych i dożylnych środków cieniujących.^{9,10}

1.3. Choroby przełyku

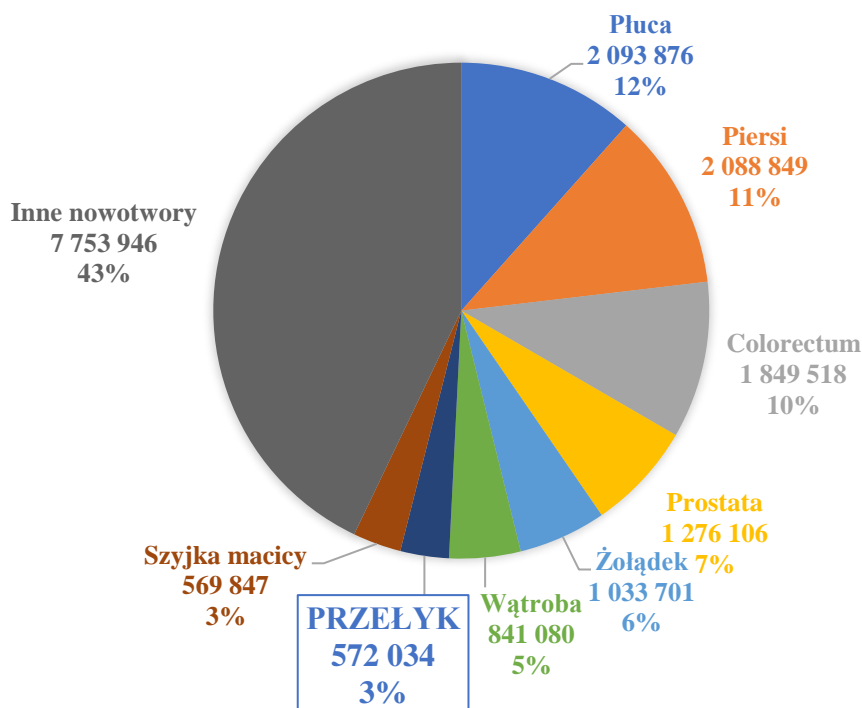
Przełyk jest miejscem występowania wielu schorzeń zróżnicowanych pod względem etiologii, przebiegu i obrazu klinicznego. Należą do nich:

- wady wrodzone przełyku, np. zarośnięcie i zwężenie przełyku, przetoki oskrzelowo-przełykowe, zdwojenia, pierścienie, przepukliny przełyku,
- zaburzenia motoryki przełyku – do chorób z tej grupy należą achalazja, rozlany skurcz przełyku i bolesne skurcze przełyku,
- chorobę refluksową przełyku (GERD – gastroesophageal reflux disease)
- nowotwory przełyku:
 - łagodne (brodawczaki, gruczolakoraki, mięśniaki, włókniaki, naczylniaki, nerwiaki, nerwiakowłókniaki),
 - złośliwe (rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak, GIST, czerniak, mięsaki, rakowiaki, chłoniaki),
- choroby infekcyjne o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej,
- uchyłki przełyku,
- żylaki przełyku,
- urazy,
- zmiany jatrogenne,
- wtórne schorzenia przełyku występujące w przebiegu chorób innych narządów i chorób systemowych, np. twardziny układowej, cukrzycy.^{9,10}

1.4. Charakterystyka nowotworów przełyku

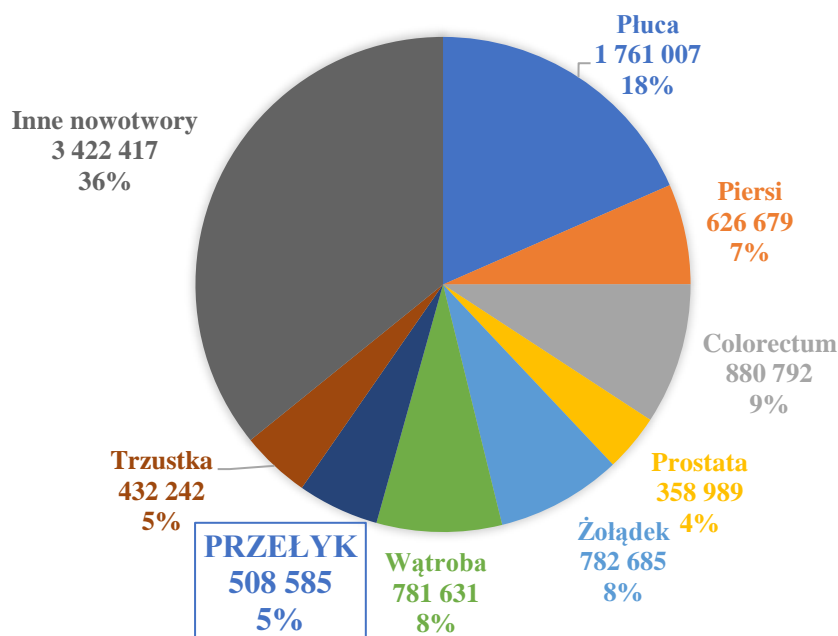
Szczególnym wskazaniem do stosowania MDCT jest rak przełyku, który według statystyk GLOBOCAN 2018¹¹ zajmuje siódme miejsce na liście najczęściej występujących na świecie nowotworów. W roku w 2018 zdiagnozowano 572 034 nowych przypadków raka przełyku (ponad 3% wszystkich rozpoznanych nowotworów) i stwierdzono 508 585 spowodowanych przez niego zgonów, co stanowi ponad 5% wszystkich zgonów z powodu chorób nowotworowych.

LICZBA NOWYCH PRZYPADKÓW NOWOTWORÓW W 2018 ROKU



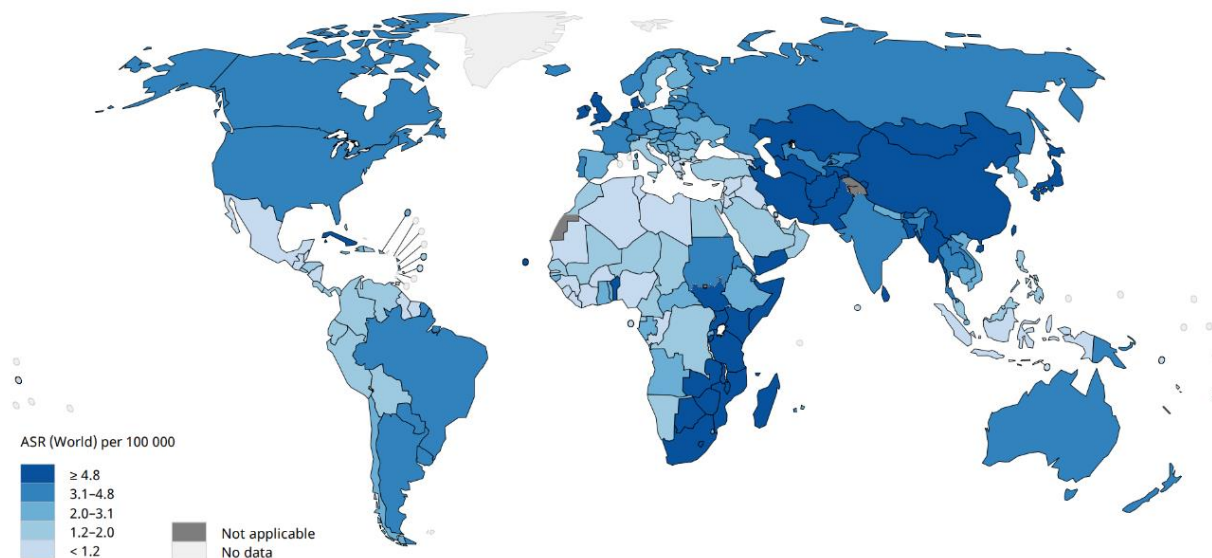
Rysunek 1. Wykres przedstawiający liczbę nowych przypadków raka w różnych lokalizacjach, w tym raka przełyku (pacjenci obu płci, wszystkie grupy wiekowe) w 2018 roku. Sporządzono na podstawie źródła: The Global Cancer Observatory (GCO) – interaktywna platforma internetowa [online] – dostęp w Internecie: <https://gco.iarc.fr/>.¹¹

LICZBA ZGONÓW Z POWODU NOWOTWORÓW W 2018 ROKU



Rysunek 2. Wykres przedstawiający liczbę zgonów spowodowanych przez raka w różnych lokalizacjach, w tym raka przełyku (pacjenci obu płci, wszystkie grupy wiekowe) w 2018. Sporządzono na podstawie źródła: The Global Cancer Observatory (GCO) – interaktywna platforma internetowa [online] – dostęp w Internecie: <https://gco.iarc.fr/>.¹¹

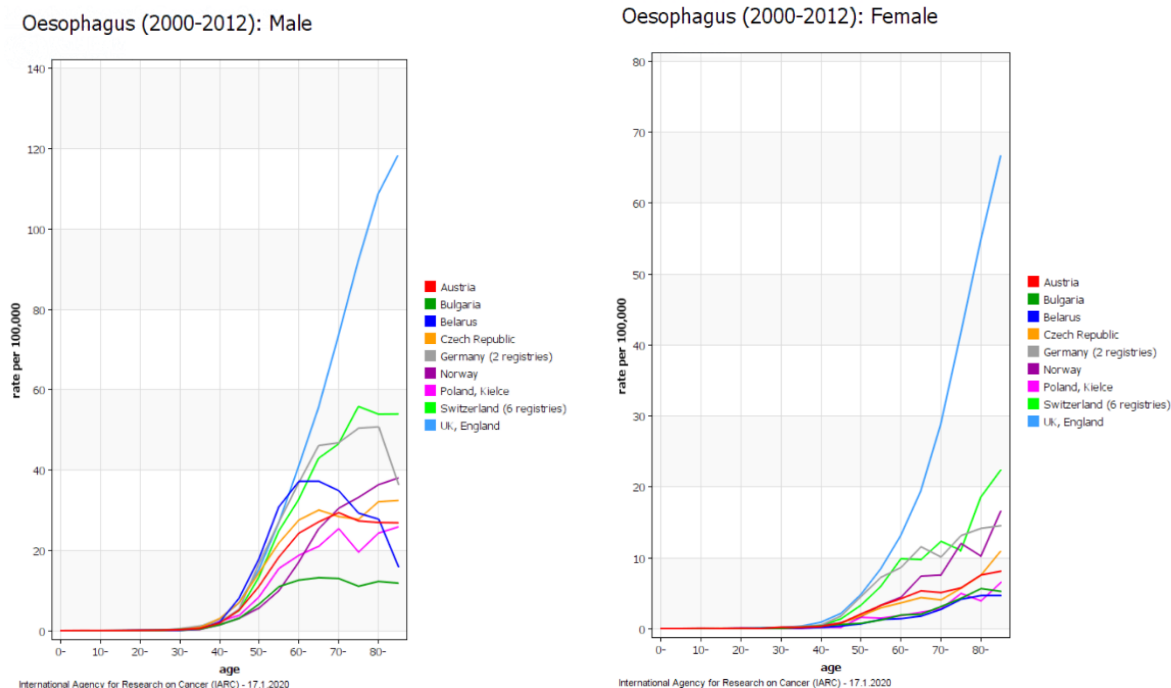
Około 80% wszystkich przypadków raka przełyku występuje w państwach słabo rozwiniętych, gdzie zapadalność wśród mężczyzn jest około trzykrotnie wyższa niż wśród kobiet. Jednak między poszczególnymi regionami świata widoczne są znaczące, nawet dwudziestokrotne, różnice w częstości jego występowania, z najniższą zachorowalnością dla mężczyzn w Zachodniej Afryce (0,8/100000) i dla kobiet w Polinezji/Mikronezji (0,2/100000), a najwyższą dla obu płci w Azji Wschodniej (odpowiednio 17/100000 i 7,8/100000). Regionalne wskaźniki śmiertelności ściśle odpowiadają wskaźnikom zachorowalności, co ilustruje wysoki wskaźnik śmiertelności, wynoszący 14,1 na 100 000, obserwowany u mężczyzn w Azji Wschodniej. Powody tak dużych różnic nie dla wszystkich regionów są znane, ale w znacznej mierze przypisuje się je m.in. zróżnicowanemu występowaniu czynników ryzyka, stosowaniu badań przesiewowych i metod diagnostycznych.^{12–14}



Rysunek 3. Mapa przedstawiająca szacowane współczynniki zapadalności na raka przełyku na świecie w 2018 roku (dla obu płci i wszystkich grup wiekowych). Źródło: GLOBOCAN 2018, Graph production: IARC – interaktywna platforma internetowa [online] – dostęp w Internecie: <http://gco.iarc.fr/today>, World Health Organization 2020.¹¹

W 2018 roku w Europie wykryto 52 964 nowe przypadki raka przełyku i odnotowano 45 061 nowych przypadków śmiertelnych, co stanowi odpowiednio 1,3% i 2,3% europejskiej populacji.¹²

Rak przełyku rzadko występuje u młodych ludzi (sporadycznie poniżej 40. roku życia). Ryzyko jego wystąpienia wzrasta wraz z wiekiem, osiągając szczyt w siódmej i ósmej dekadzie życia. Zdecydowaną większość pacjentów, około 70%, stanowią mężczyźni.^{14,15}



Rysunek 4. Wykresy przedstawiające zachorowalność na raka przełyku w zależności od wieku wśród mężczyzn (wykres po lewej) oraz wśród kobiet (wykres po prawej) w latach 2000-2012 w wybranych krajach Europy. Źródło: GLOBOCAN 2018, Graph production: IARC – interaktywna platforma internetowa [online] – dostęp w Internecie: <http://gco.iarc.fr/>, World Health Organization 2020.¹⁶

Wśród wszystkich złośliwych nowotworów przełyku ponad 95% stanowią rak płaskonabłonkowy (SCC) i gruczolakorak (AC).¹⁷ Patogeneza oraz czynniki ryzyka wystąpienia obu typów histologicznych nowotworów są odmienne. Na większe prawdopodobieństwo wystąpienia obu nowotworów ma wpływ przebyta radioterapia śródpiersia, niedobory żywieniowe oraz palenie tytoniu, które silniej koresponduje z częstością występowania raka płaskonabłonkowego.^{15,18}

Czynniki ryzyka zachorowania na raka płaskonabłonkowego i gruczolowego przełyku przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Czynniki ryzyka SCC i AC.^{6,18,19}

| Rak płaskonabłonkowy | Gruzołakorak |
|---|---|
| Stosowanie wyrobów tytoniowych | Objawowy GERD |
| Spożycie alkoholu | Przełyk Barretta |
| Mutacje enzymów odpowiedzialnych za metabolizm alkoholu | Otyłość |
| Achalazja | Stosowanie wyrobów tytoniowych |
| Przebyte oparzenie chemiczne (substancjami żrącymi) | Przebyta radioterapia w zakresie klatki piersiowej |
| Przebyta radioterapia w zakresie klatki piersiowej | Dieta uboga w warzywa i owoce |
| Niski status socjoekonomiczny | Podeszły wiek |
| Słaba higiena jamy ustnej | Płeć męska |
| Niedobory żywieniowe | Leki powodujące rozluźnienie dolnego zwieracza przełyku |
| Zespół Plummer-Vinson, genetycznie uwarunkowana hiperkeratoza dłoni i stóp (<i>tylosis</i>) | Występowanie rodzinne (rzadko) |

Wśród nowotworów przełyku dominuje **rak płaskonabłonkowy (SCC - squamous cell carcinoma)**, który stanowi około 90% wszystkich przypadków. Występuje częściej w regionach o najwyższym wskaźniku zachorowania na raka przełyku, które rozciągając się od Północnego Iranu, przez Azję Centralną aż po Azję Południowo-Wschodnią, tworzą tak zwany „pas raka przełyku”.²⁰ Czynniki ryzyka w tych regionach nie zostały jeszcze ostatecznie zdefiniowane, ale zalicza się do nich zły stan odżywienia, małe spożycie owoców i warzyw oraz picie napojów w wysokich temperaturach.^{18,21} Natomiast w większości krajów Europy Zachodniej i Ameryki Północnej zachorowalność na raka płaskonabłonkowego spada, co przypisuje się coraz mniejszemu użyciu wyrobów tytoniowych i alkoholu w tych krajach, czyli ograniczeniu narażenia na główne czynniki ryzyka występujące na tych obszarach.^{14,21,22}

Rak o zróżnicowaniu płaskonabłonkowym występuje trzy do czterech razy częściej u mężczyzn niż u kobiet.²³ Lokalizuje się przede wszystkim w górnym i środkowym odcinku przełyku. Jediną potwierdzoną zmianą prekursorową jest dysplazja płaskonabłonkowa, czyli

cytologiczne i architektoniczne nieprawidłowości błony śluzowej, ograniczone do nabłonka. W obrazie endoskopowym dysplastyczna błona śluzowa może być niezmieniona lub charakteryzować się zaczerwienieniem, obecnością nadżerek, drobnych polipów i guzków.²⁴ Natomiast w bardziej zaawansowanych stadiach raka płaskonabłonkowego obserwuje się nacieki i owrzodzenia ściany, które często zajmują cały obwód przełyku, prowadząc do zmniejszenia jego światła.

SCC we wczesnym etapie rozwoju zajmuje warstwę podśluzową przełyku i szerzy się wzdłuż jej przebiegu. Ze względu na brak błony surowiczej w szyjnej i piersiowej części przełyku szybko daje przerzuty do lokalnych węzłów chłonnych (dla części szyjnej- szyjne węzły chłonne, dla części piersiowej- śródpiersiowe i okołozółdkowe węzły chłonne). Przerzuty dla węzłów chłonnych trzewnych klasyfikuje się jako przerzuty odległe. Szerzenie się na sąsiadujące struktury może doprowadzić do powstania przetok, np. do tchawicy, a erozja ściany aorty może spowodować masywny krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Rozsiew krwiopochodny najczęściej dotyczy wątroby (rzadziej niż w przypadkach AC), kości, nadnerczy i płuc. Przy zastosowaniu do barwienia komórek złośliwych przeciwciał monoklonalnych w 40% przypadków SCC można wykryć zajęcie szpiku kostnego.^{14,21}

W większości zachodnich populacji od wczesnych lat siedemdziesiątych obserwuje się gwałtowny wzrost zachorowalności na **gruczolakoraka przełyku (AC – adenocarcinoma)**, którego przewagę obserwuje się w regionach z niższym wskaźnikiem zachorowalności (Stany Zjednoczone, większość państw Europy).

Na podstawie prowadzonych badań zidentyfikowano główne czynniki ryzyka jego wystąpienia, do których zalicza się chorobę refluksową przełyku, otyłość i palenie papierosów. Zauważono również zmniejszoną zachorowalność związaną ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych i zakażeniem *Helicobacter pylori* (szczepy CagA-pozytywne).²⁵

U mężczyzn występuje siedmiokrotnie większe ryzyko zachorowania na gruczolakoraka przełyku niż u kobiet, a przyczyny tej różnicy pozostają nieznanne.^{14,26,27}

Większość przypadków AC jest zlokalizowana w dystalnej części przełyku, w pobliżu połączenia żołądkowo-przełykowego, a w początkowym etapie ich patogenezy ważną rolę odgrywa przełyk Barretta. Zgodnie z wytycznymi American College of Gastroenterologists (AGC) podstawą do rozpoznania przełyku Barretta jest stwierdzenie w badaniu endoskopowym przesunięcia linii granicznej Z w stosunku do połączenia żołądkowo-przełykowego (poziom

proksymalnego końca fałdów żołądkowych) o co najmniej 1 cm i potwierdzenie metaplazji jelitowej w ocenie mikroskopowej pobranych w trakcie badania wycinków.²⁸ Uważa się, że do jego rozwoju w większości przypadków prowadzi nieprawidłowo leczony refluks żołądkowo-przełykowy (GERD), który wywołuje przewlekły stan zapalny. Na tej podstawie ustalono sekwencję procesów prowadzących do nowotworzenia gruczolakoraka: zapalenie przełyku – metaplazja – dysplazja – rak gruczołowy (esophagitis – metaplasia – dysplasia – adenocarcinoma sequence – EMDAS)^{29,30}.

U pacjentów z rozpoznaniem przełykiem Barretta w badaniu endoskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego wczesny gruczolakorak może przyjmować postać wrzodu, guzka, zmienionego wzoru błony śluzowej lub może nie dawać żadnych widocznych zmian. Natomiast wczesny gruczolakorak niezwiązany z przełykiem Barretta rozwija się pod postacią wrzodu, płytki (ang. plaque) lub guzka w pobliżu połączenia żołądkowo-przełykowego. W późniejszych stadiach AC prezentuje się jako owrzodzony, naciekający lub egzofityczny guz, z towarzyszącą stenozą lub nawet niedrożnością przełyku.^{14,17,21,24}

Podobnie do SCC, gruczolakorak na wczesnym etapie daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Częściej zajmuje również węzły chłonne trzewne i okołowątrobowe, co jest związane z jego umiejscowieniem w okolicy połączenia żołądkowo-przełykowego. Przerzuty odległe najczęściej lokalizują się wewnątrzbrzuszu – w wątrobie i otrzewnej.^{14,17,21}

Tabela 2. Charakterystyka poszczególnych typów raka przełyku.^{24,26}

| | Rak płaskonabłonkowy | Gruczolakorak |
|---|---|---|
| Stosunek zapadalności mężczyzn do kobiet | Mniejsza przewaga mężczyzn | Większa przewaga mężczyzn |
| Największa zapadalności | Wschodnia Azja | Stany Zjednoczone i niektóre kraje europejskie |
| Zmiana prekursorowa | Dysplazja płaskonabłonkowa | Przełyk Barretta |
| Najczęstsze lokalizacje | Górny i środkowy odcinek przełyku | Dystalny odcinek przełyku i połączenie żołądkowo-przełykowe |
| Główne czynniki ryzyka | Alkohol, palenie papierosów, niedobory żywieniowe | Choroba refluksowa przełyku, otyłość i palenie papierosów |

Rozwój raka przełyku przez dłuższy czas przebiega bezobjawowo lub z bardzo niecharakterystycznymi, wczesnymi objawami, takimi jak uczucie przeszkody przy przełykaniu czy pieczenie i pobolewanie w klatce piersiowej. Wzrost dolegliwości pojawia się, gdy dojdzie już do istotnego zwężenia światła przełyku. Należą do nich przede wszystkim dysfagia, zmniejszenie masy ciała, odynofagia, ból w klatce piersiowej promieniujący do pleców, krwiotłucie.^{24,31} Rozpoznany na tym etapie nowotwór jest już zwykle w zaawansowanym stadium klinicznym, co skutkuje krótkim czasem przeżycia pacjentów (średnio kilka miesięcy) oraz niskim średnim odsetkiem 5-letnich przeżyć na poziomie około 15-25%.¹⁸

Około 6-10% pacjentów jest bezobjawowych w chwili rozpoznania raka przełyku. Większość wczesnych nowotworów przełyku wykrywa się przypadkowo lub podczas badań kontrolnych u osób cierpiących z powodu GERD lub ze stwierdzonym przełykiem Barretta.^{17,31}

Do pozostałych nowotworów złośliwych, występujących bardzo rzadko, zalicza się raki neuroendokrynne (w tym raka drobnokomórkowego), mięsaka, chłoniaka oraz czerniaka.^{18,19}

1.4. Diagnostyka nowotworów przełyku

1. Gastroskopia i badanie histopatologiczne

Gastroskopia (panendoskopia, gastrofiberoskopia – GFS) uważana jest za złoty standard w diagnostyce raka przełyku.¹⁷ Polega na oglądaniu ścian górnego odcinka przewodu pokarmowego, w tym przełyku, żołądka, opuszki i części zstępującej dwunastnicy, przy pomocy wprowadzonego przez usta pacjenta endoskopu. Olbrzymią wartością tej metody jest możliwość pobierania w trakcie badania wycinków do badania histopatologicznego, na podstawie którego stawiane jest ostateczne rozpoznanie mikroskopowe. Dokładność tej metody szacuje się na ponad 90%, przy czym wzrasta ona niemalże do 100% wraz ze zwiększaniem ilości pobieranych w biopsji wycinków.³² Badanie cytologiczne o mniejszej wartości diagnostycznej wykonuje się przede wszystkim, gdy nie można zdobyć materiału do badania histologicznego.¹³

Wczesne objawy raka przełyku stwierdzone w gastroscopii, do których należą powierzchowne płytki, guzki lub owrzodzenia, widoczne są jedynie przy użyciu sprzętu endoskopowego wysokiej jakości. Mogą także wymagać użycia płynu Lugola do wybarwienia zdrowych tkanek (w SCC) lub zastosowania nowoczesnych technik poprawy obrazowania, jak na przykład NBI (ang. narrow band imaging) ułatwiające uwidocznienie miejsc o wzmożonym unaczynieniu. Bardziej zaawansowane zmiany w badaniu endoskopowym przyjmują postać nacieków powodujących zwężenie światła przełyku, często guzowatych, ułożonych koncentrycznie lub owrzodziałych.^{17,19}



Rysunek 5. Endoskopowy obraz raka przełyku (T3N1), Źródło: Case courtesy of Dr Matt A. Morgan, Radiopaedia.org, rID: 42133.

Wykrycie w trakcie badania endoskopowego niewielkich zmian w ścianie przełyku daje możliwość ich całkowitej resekcji. Do kryteriów, jakie powinien spełniać naciek kwalifikujący się do całkowitego usunięcia w czasie endoskopii, należą: średnica ≤ 2 cm, obejmowanie mniej niż 1/3 obwodu ściany przełyku i ograniczenie nacieku do błony śluzowej przełyku.¹⁷

Wykonujący badanie może określić dokładną lokalizację guza (odległość od siekaczy) oraz jego zasięg, w tym ocenić, czy doszło do zajęcia struktur gardła od strony proksymalnej lub czy naciek obejmuje połączenie żołądkowo-przełykowe i wpust żołądka od strony dystalnej.¹⁸ W dostępnym piśmiennictwie przedstawiono badania wykazujące, że długość nacieku może stanowić odrębny wskaźnik rokowniczy.³³

Przydatność endoskopii w ustalaniu rozległości nacieku ma pewne ograniczenia w przypadku, gdy guz zwęży światło przełyku w stopniu uniemożliwiającym przejście endoskopu. Niemożliwa jest wówczas również ocena znajdującego się dystalnie do zwężenia odcinka przełyku.

Badanie endoskopowe i histopatologiczne, mimo że są niezbędne do postawienia rozpoznania raka przełyku, są mniej przydatne w ocenie stopnia zaawansowania wykrytego nowotworu, gdyż nie pozwalają na ocenę grubości nacieku i zajęcia poszczególnych warstw ściany przełyku. Nie dają także możliwości rozpoznania nacieku okolicznej tkanki tłuszczowej i sąsiadujących narządów, ani wykrycia przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych czy też odległych organów.

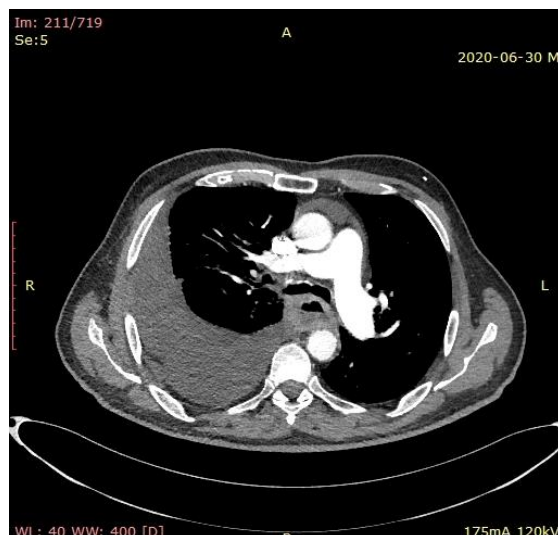
Gastroskopia z pobieraniem wycinków jest procedurą inwazyjną i może być przeciwwskazana u części pacjentów.¹⁵ Wśród ograniczeń do jej przeprowadzenia wymieniać można: świeży zawał serca, ostrą niewydolność oddechową, niedociśnienie i wstrząs (niezależnie od etiologii), masywne krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (gdy wskazane jest leczenie operacyjne), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, brak współpracy z pacjentem, podejrzenie perforacji przewodu pokarmowego.¹⁵

2. Wielowarstwowa tomografia komputerowa MDCT

Według najnowszych wytycznych opracowanych przez European Society for Medical Oncology (ESMO) w 2016 roku, a także zgodnie z uaktualnioną w 2017 roku przez American Joint Committee on Cancer (AJCC) i Union for International Cancer Control (UICC) klasyfikacją TNM dla nowotworów przełyku, jednym z podstawowych narzędzi diagnostycznych do przedoperacyjnej oceny zaawansowania raka przełyku jest tomografia komputerowa.^{13,34} Precyzyjne określenie stadium zaawansowania nowotworu jest kluczowe dla wyboru właściwej strategii postępowania terapeutycznego.

Badanie to jest także szeroko wykorzystywane jako kontrola po zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii czy chemioradioterapii, a także po operacyjnym usunięciu przełyku.³¹ Aby maksymalnie ograniczyć szkodliwe skutki promieniowania jonizującego przy wielokrotnie wykonywanych badaniach, celowe jest stosowanie jak najniższych dawek, czyli wprowadzenie protokołów low-dose CT.⁷

Zgodnie z wytycznymi ESMO w ramach oceny stopnia zaawansowania raka przełyku należy wykonać badanie TK szyi, klatki piersiowej i jamy brzusznej, które pozwala określić lokalizację i zakres zmian nowotworowych oraz ich relację z otaczającymi narządami, m.in. stosunek topograficzny do tchawicy, drzewa oskrzelowego, aorty czy lewego przedsionka serca, a także ewentualne naciekanie przestrzeni przedkręgowej.^{13,31,35} Ograniczeniem w ocenie cechy T jest natomiast dość słaba kontrastowość tkanek miękkich, przez co utrudnione jest obrazowanie inwazji poszczególnych warstw ściany przełyku, co wpływa przede wszystkim na badanie stopnia zaawansowania nacieków we wczesnych stadiach zaawansowania.³⁵ W piśmiennictwie pojawiło się jednak wiele prac, w których autorzy udowadniają, że wprowadzenie iteracyjnych protokołów obróbki obrazów przy zastosowaniu protokołów niskodawkowych znacznie polepszyło kontrastowość tkanek miękkich i zwiększyło możliwości oceny naciekania poszczególnych warstw ściany przełyku.^{7,36} Rekonstrukcje iteracyjne wykorzystują algorytm matematyczny, który rozpoczyna się od ustalenia współczynnika pochłaniania promieniowania na równym poziomie dla wszystkich elementów badanego obiektu. W kolejnym kroku algorytm porównuje założone wartości współczynnika z wartościami mierzonymi w czasie rzeczywistym, jednocześnie dokonując ciągłych korekt, aż do uzyskania zgodności pomiędzy wartościami zmierzonymi i wyznaczonymi.^{8,37,38}



Rysunek 6. Rak przełyku w przekroju porzecznym w badaniu TK, źródło: materiał własny.

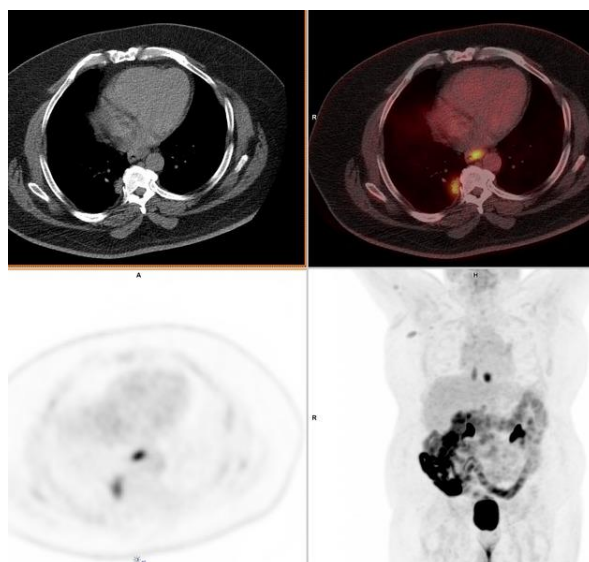
W badaniu z zastosowaniem MDCT możliwe jest także dokładne określenie lokalizacji i liczby węzłów chłonnych podejrzanych o obecność przerzutów.³¹ Głównym kryterium wykorzystywanym w ich ocenie jest wymiar w osi krótkiej. Węzły chłonne przekraczające w osi krótkiej długość 1 cm uważane są za zajęte przez proces nowotworowy. Dzięki zastosowaniu dożylnych środków kontrastowych w badaniach TK zwiększono dokładność oceny przerzutów odległych.³⁴

Tomografia komputerowa jako metoda nieinwazyjna, szeroko dostępna i stosunkowo tania może być w wielu ośrodkach jedynym dostępnym sposobem obrazowania zmian przełyku.³⁹ Szczególnie przydatna jest u pacjentów z przeciwwskazaniami do badań endoskopowych (np. brak współpracy ze strony pacjenta) lub biopsji (np. w przypadku aktywnego krwawienia z wrzodów, zaburzeń układu krzepnięcia lub u pacjentów niestabilnych).

3. Pozytonowa tomografia emisyjna

Pozytonowa tomografia emisyjna PET (ang. positron emission tomography) jest jedną z metod medycyny nuklearnej. Zasada jej działania oparta jest na akwizycji fotonów wysokoenergetycznego promieniowania elektromagnetycznego o energii 511 keV, które powstają w wyniku zderzenia i anihilacji par elektronów i pozytonów. Elektrony w tej reakcji pochodzą z tkanek i płynów ustrojowych pacjenta, natomiast pozytony powstają z rozpadu promieniotwórczego podawanego pacjentowi radiofarmaceutyku.^{40,41}

Najczęściej stosowanym radioznacznikiem w diagnostyce onkologicznej, w tym także ocenie raka przełyku, jest 18F-fluorodeoksyglukozy (18F-FDG) – pochodna glukozy zawierająca promieniotwórczy izotop 18 F. Związek ten w organizmie pacjenta ulega dystrybucji do tkanek i narządów w sposób charakterystyczny dla glukozy. Największy jego wychwyty widoczny jest w tkankach o zwiększonym metabolizmie, co charakteryzuje większość typów nowotworów i ich przerzutów. Dzięki detekcji promieniowania pochodzącego z przemian zgromadzonego radioznacznika przez kamery gamma oraz dzięki połączeniu badania PET z obrazowaniem w tomografii komputerowej (PET-TK) otrzymujemy przestrzenny rozkład obszarów o zwiększonym metabolizmie glukozy.^{41,42}



Rysunek 7. Gruczolakorak przełyku w badaniu PET-TK, źródło: Case courtesy of Dr Jayanth Keshavamurthy, Radiopaedia.org, rID: 71777.

W diagnostyce raka przełyku badanie PET-TK odgrywa rolę przy kwalifikacji pacjentów do radykalnego leczenia, zwłaszcza ezofagektomii, ponieważ umożliwia wykrycie lub wykluczenie przerzutów odległych.^{13,43} Dzięki objęciu badaniem całego ciała pacjenta możliwe jest wykrycie ognisk nowotworowych nawet w rzadkich, nieoczekiwanych lokalizacjach jak mózg, mięśnie szkieletowe, tkanka podskórna, tarczycza czy trzustka. Istnieją też doniesienia o przewadze tej metody nad badaniem TK w wykrywaniu przerzutów do ich najczęstszych lokalizacji, tj. do wątroby i kości.⁶

Ponadto, dzięki dostarczaniu danych o dokładnej lokalizacji zmian aktywnych metabolicznie, PET-TK może być także wykorzystywany w ustalaniu pola naświetleń w radioterapii.^{44,45}

Metoda PET-TK odgrywa niewielką rolę w określaniu cechy T w ocenie stopnia zaawansowania nowotworu, ponieważ nie dostarcza precyzyjnych informacji o stopniu zajęcia poszczególnych warstw ściany przełyku. Istotnym ograniczeniem jest też zwiększony wychwyty 18F-FDG w tkankach objętych procesem zapalnym, na przykład w przebiegu GERD, czy chorobach układowych, do których należy sarkoidoza, co może prowadzić do uzyskania wyników fałszywie dodatnich. Dodatkowym utrudnieniem jest niska czułość w wykrywaniu węzłów chłonnych zajętych procesem nowotworowym, zlokalizowanych w niewielkiej odległości od ogniska pierwotnego guza, tj. 3 cm lub mniej.^{6,43,46}

Badanie PET-TK należy do metod o ograniczonej dostępności w Polsce, mimo że liczba aparatów systematycznie wzrasta.^{13,31}

4. Ultrasonografia endoskopowa

Ultrasonografia endoskopowa (EUS) to rodzaj badania ultrasonograficznego przeprowadzanego z wnętrza przewodu pokarmowego, za pomocą niewielkiej sondy USG osadzonej na końcu specjalnego endoskopu. Pozwala precyzyjnie ocenić wielkość i głębokość nacieku nowotworowego, dzięki dokładnemu zobrazowaniu poszczególnych warstw ściany przełyku. Umożliwia także uwidocznienie tkanek i narządów leżących w sąsiedztwie przełyku, w tym również lokalnych węzłów chłonnych. Endoskop wyposażony jest także w zestaw do pobierania wycinków lub igłę biopsyjną, dzięki czemu znalezione w trakcie badania zmiany, nawet niewielkie, kilkumilimetrowe, można poddać badaniu cytologicznemu lub histopatologicznemu.^{10,15,19}

Wielu autorów uważa ultrasonografię endoskopową za najdokładniejszą metodę diagnostyczną do określania cechy T w ocenie stopnia zaawansowania raka przełyku.^{6,34,47} Jej przewaga nad pozostałymi metodami obrazowania polega na wysokiej przydatności w ocenie głębokości nacieku ściany nawet w przypadkach wykrycia nowotworów na bardzo wczesnym etapie zaawansowania. Przy użyciu nowoczesnych sond ultrasonograficznych o wysokiej częstotliwości (15 i 20 MHz) rozróżnić można stopień zaawansowania T1a od T1b, czyli precyzyjnie określić, czy zmiana nacieka blaszkę właściwą lub mięśniową błony śluzowej, czy obejmuje warstwę podśluzową. W przypadku braku zajętych węzłów chłonnych (N0) ma to decydujące znaczenie przy wyborze leczenia endoskopowego zamiast resekcji przełyku (ESD - endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa, EMR - endoskopowa mukozektomia), które cechuje potwierdzona skuteczność terapeutyczna oraz znacznie lepsza tolerancja leczenia ze strony pacjenta.^{6,13,34,47}



Rysunek 8. Gruczolakorak przełyku (T3N1) w badaniu EUS, źródło: Case courtesy of Dr Matt A. Morgan, Radiopaedia.org, rID: 42133.

Mimo że dokładność EUS w określaniu cechy T oceniana jest bardzo wysoko, na około 89%,^{13,48} badanie ma wiele ograniczeń w określeniu tego parametru. Przede wszystkim warunkiem wykonania badania jest możliwość przejścia endoskopem poniżej guza, co w przypadku rozległych nowotworów zwykle jest niemożliwe. Wynik badania jest też ściśle uzależniony od techniki wykonania, doświadczenia operatora i jego umiejętności interpretacji uzyskanych obrazów.^{6,35,39}

Ultrasonografia endoskopowa pozwala określić rozmiar, kształt, granice i echogeniczność regionalnych węzłów chłonnych, co umożliwia ocenę cechy N. Wiarygodność metody w tym przypadku jest dyskusyjna. W wykrywaniu przerzutów odległych (cecha M), z uwagi na swoje właściwości, metoda ta jest nieprzydatna.^{6,34}

Badanie EUS należy do procedur inwazyjnych i jak do innych badań endoskopowych istnieją do niego przeciwwskazania, co ogranicza jego kliniczne zastosowanie.³⁵ W Polsce wciąż niewiele pracowni wyposażonych jest w odpowiednią aparaturę i niewielu operatorów ma wystarczające doświadczenie, przez co dostępność do tego badania jest słaba, a koszty wysokie.^{31,39}

5. Badanie radiologiczne przełyku z kontrastem

Badanie radiologiczne przełyku z kontrastem polega na uwidocznieniu światła przełyku po doustnym podaniu środka cieniującego przy pomocy zdjęć RTG lub dzięki cyfrowemu zapisowi obrazów RTG wykonywanych w trakcie przechodzenia środka przez przełyk, w fazie głębokiego wdechu, a także po jego przejściu do żołądka. Można wykonać je techniką:

- a) Pojedynczego kontrastu – polega na doustnym podaniu pacjentowi pozytywnego środka cieniującego, przez co możliwa jest ocena światła i zarysów ścian przełyku.
- b) Podwójnego kontrastu – polega na doustnym podaniu pacjentowi niedużej ilości środka kontrastowego oraz gazu (jego źródłem mogą być doustne środki gazotwórcze lub powietrze włączane przez zgłębnik), co powoduje pokrycie cienką warstwą kontrastu powierzchni ścian przełyku, umożliwiając dużo dokładniejszą ocenę rzeźby błony śluzowej. Wymaga podania pacjentowi środków rozkurczowych (np. Buscopan, Glucagon).¹⁰

Badania wykonuje się w pozycji stojącej, leżącej, jak również w innych ułożeniach ciała pacjenta, zapewniających równomierne pokrycie kontrastem ścian przełyku.

Najlepszą jakość obrazów przewodu pokarmowego, w tym przełyku, uzyskuje się stosując jako środek kontrastowy nierozpuszczalne w wodzie sole barytu, które są najczęściej wykorzystywane w badaniach przełyku. Wyjątek stanowią pacjenci z podejrzeniem perforacji przewodu pokarmowego lub po operacjach przełyku, u których badanie wykonuje się przy użyciu rozpuszczalnych w wodzie związków jodu, które w przeciwieństwie do soli barytu nie wywołują silnych niepożądanych reakcji i są szybko wchłaniane w przypadku wydostania się poza światło przewodu pokarmowego.¹⁵



Rysunek 9. Rak przełyku w rentgenowskim badaniu kontrastowym z użyciem soli barytu, źródło: Case courtesy of Dr Bruno Di Muzio, Radiopaedia.org, rID: 4232.

Radiologiczne badania kontrastowe są często stosowane jako pierwszy etap diagnostyki u pacjentów z podejrzeniem raka przełyku.^{15,18} Pozwalają na uwidocznienie pasażu środka cieniującego przez przełyk, a także na ocenę zwężenia światła przełyku i zalegania kontrastu, pomiary długości i średnicy zwężenia w miejscu nacieku oraz uwidocznienie nierówności i owrzodzeń na zarysie błony śluzowej.³¹ Badania kontrastowe są obecnie coraz częściej zastępowane badaniami endoskopowymi i tomografią komputerową i nie zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych AJCC/UICC do pierwszoplanowych metod rozpoznawania i oceny stopnia zaawansowania raka przełyku.³⁴

6. Rezonans magnetyczny

Tomografia rezonansu magnetycznego (MR, MRI- magnetic resonance imaging) to technika obrazowania wykorzystująca zjawisko magnetycznego rezonansu jądrowego. Metoda jest bezpieczna i nieinwazyjna, jednak jak dotąd nie odgrywała znaczącej roli w diagnostyce raka przełyku.^{49,50} W wytycznych AJCC/UICC, jak i w rekomendacjach ECCO nie została ujęta do podstawowych metod w diagnostyce tego nowotworu.^{34,49}

Mimo że obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego zapewnia lepszą niż tomografia komputerowa kontrastowość tkanek miękkich, w dostępnej literaturze przeważają badania wykazujące przydatność MR w ocenie stadium zaawansowania nowotworów przełyku jako mniejszą lub zbliżoną do badania w tomografii komputerowej.⁵¹⁻⁵³ Technika cechuje się nieporównywalnie dłuższym czasem badania, mniejszą dostępnością i wyższym kosztem wykonania.⁵³ Wskazania do MR są obecnie ograniczone do pacjentów, którzy nie mogą być poddani badaniom w tomografii komputerowej (w przypadku konieczności ograniczania ekspozycji na promieniowanie jonizujące lub uczulenia na jodowe środki kontrastowe) czy ultrasonografii endoskopowej (ze względu na jej inwazyjność). MR stosuje się również w przypadkach, gdy rutynowo stosowane techniki nie dają jednoznacznych wyników, czy też znajdują się nieprawidłowości w narządach, dla których jest najdokładniejszym badaniem (np. zmiany w obrębie wątroby).^{49,53}

W ostatnich latach dokonał się znaczny postęp w obrazowaniu MR. Wprowadzenie nowych rozwiązań w technice badań pozwoliło na skrócenie czasu akwizycji sekwencji na wstrzymanym oddechu, co zmniejszyło wpływ artefaktów perystaltycznych na jakość obrazu. Dodatkowe zastosowanie dożylnych środków kontrastowych umożliwiło lepsze zróżnicowanie poszczególnych warstw ściany przewodu pokarmowego na obrazach.⁵³ Wraz z rozwojem

konwencjonalnego MR, poznano też nowe funkcjonalne parametry MR, jak obrazowanie zależne od dyfuzji (DWI). Przedmiotem zainteresowania badaczy zajmujących się tematem raka przełyku jest obecnie wykorzystanie ich w jego diagnostyce.⁵⁴⁻⁵⁶

Giganti i wsp. przeprowadzili prospektywne badanie, które miało na celu porównanie przydatności MR z obrazowaniem dyfuzyjnym, EUS, MDCT i PET-CT w przedoperacyjnej ocenie stadium zaawansowania raka przełyku. Wynika z niego, że MR z opcją DWI wykazuje największą swoistość (92%) i dokładność (83%) w ocenie cechy T. W ocenie cechy N metoda DWI-MR i EUS wykazały najwyższą czułość (100%), ale żadna z technik nie osiągnęła dostatecznej specyficzności. MR wykazał najwyższą dokładność (66%) w określeniu cechy N, jednak jego przewaga nad innymi metodami była znikoma. Otrzymane wyniki świadczą o tym, że badanie DWI-MR może stać się przydatnym narzędziem i cennym uzupełnieniem innych technik obrazowych w ocenie stadium zaawansowania raka przełyku w zakresie cech T i N.⁵⁴

Obecnie w literaturze dostępnych jest niewiele analiz potwierdzających powyższe wyniki. Wprowadzenie techniki DWI-MR do standardowego algorytmu diagnostycznego raka przełyku, czy zastąpienie nią innej dostępnej metody, wymaga przeprowadzenia większej liczby badań.⁵⁴

7. Inne badania

Warunkiem powodzenia leczenia pacjentów z rakiem przełyku jest dokładna i wnikliwa ocena stadium zaawansowania nowotworu oraz stanu ogólnego pacjenta, na podstawie której dokonuje się wyboru terapii. Do dodatkowych badań diagnostycznych przeprowadzanych w tym procesie należy bronchoskopia, która jest wskazana u pacjentów z nowotworem zlokalizowanym na wysokości lub powyżej ostrogi tchawicy, tzn. w odcinku szyjnym lub piersiowym górnym i środkowym przełyku. Głównym celem badania jest wykluczenie nacieku na struktury układu oddechowego – tchawicę i oskrzela.^{13,17,18,50} Dodatkowym wskazaniem do jego wykonania jest podejrzenie synchronicznych ognisk nowotworów w drogach oddechowych, zwłaszcza u pacjentów ze zdiagnozowanym SCC i przewlekłym paleniem tytoniu lub spożywaniem alkoholu w wywiadzie.^{13,31}

Pacjenci z rozpoznaniem AC w miejscowo zaawansowanym stadium (T3/T4), zlokalizowanym w okolicy połączenia przełykowo-żołądkowego, naciekającym wpust żołądka, wymagają przeprowadzenia zwiadowczej laparoskopii w celu wykluczenia przerzutów do otrzewnej, które stwierdza się u około 15% pacjentów. Taki rodzaj postępowania terapeutycznego może oszczędzić wykonywania u nich niepotrzebnego zabiegu operacyjnego.¹³

Proces diagnostyczny, decydujący o wyborze sposobu leczenia, nie może być ograniczony jedynie do określenia stopnia zaawansowania raka przełyku w skali TNM, lecz musi zostać uzupełniony badaniami ogólnego stanu zdrowia oraz oceną ryzyka medycznego związanego z leczeniem. Jest to ważne przede wszystkim u pacjentów, którzy mają zostać poddani operacji i/lub leczeniu skojarzonemu, ponieważ metody te z założenia niosą istotne ryzyko możliwych powikłań. Ocena ryzyka powinna obejmować między innymi badania krwi, wskaźniki funkcji wątroby, płuc, serca i nerek.^{13,31}

Nieodzownym elementem w ocenie stanu ogólnego jest sprawdzenie stanu odżywienia pacjenta i historii utraty masy ciała. Ze względu na późną rozpoznawalność raka przełyku, objaw utraty masy ciała dotyczy znacznej części chorych. Jest on czynnikiem ryzyka powikłań występujących po operacji oraz wiąże się z pogorszeniem jakości życia i niższymi odsetkami przeżywalności pacjentów z zaawansowanym procesem chorobowym. Zarówno ocena stanu odżywienia, jak i stosowanie wspomagania żywieniowego w przypadku stwierdzenia klinicznych cech ryzyka niedożywienia powinny być oparte na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN).¹³

W ostatnich latach wzrosła rola badań biomarkerów molekularnych, które dotyczą nieprawidłowości w genomie komórek nowotworowych. Ich poznanie pozwala na zastosowanie celowanego i spersonalizowanego leczenia, które wybiórczo hamuje konkretne mechanizmy molekularne, blokuje rozwój guza oraz powstawanie przerzutów.^{49,57,58} W diagnostyce przerzutowego gruczolaka przełyku rutynowe zastosowanie znalazła ocena statusu HER2. Badanie amplifikacji tego genu wykonuje się stosując testy fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) i testy immunohistochemiczne. Udowodniono, że włączenie monoklonalnych przeciwciał anti-HER2 pacjentom z HER2-dodatnim gruczolakiem przełyku przedłuża ich przeżycie.^{14,24,34,49,59}

1.5. Ocena miejscowego zaawansowania i przerzutów wg klasyfikacji TNM

Głównym wskazaniem do badania hydro-TK przełyku jest ocena stopnia zaawansowania nowotworów przełyku (staging).³ W tym celu wykorzystuje się stale ulepszaną przez American Joint Committee on Cancer (AJCC) i Union for International Cancer Control (UICC) klasyfikację TNM, na podstawie której określa się rokowanie i dalsze postępowanie terapeutyczne. W 2018 roku do użytku klinicznego została wprowadzona najnowsza, ósma edycja tych wytycznych.^{34,60–62}

W pierwszym etapie należy określić cechy nowotworu na podstawie skali TNM, która zawiera opis najistotniejszych w rozwoju nowotworu cech: T (*tumor*) - rozległość guza, N (*nodules*) - przerzuty w lokalnych węzłach chłonnych, M (*metastases*) - przerzuty odległe.

Tabela 3. Kategorie w ocenie zaawansowania raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego według ósmej edycji wytycznych AJCC/UICC.⁶⁰

| Kategoria | Kryteria |
|--------------------|--|
| Kategoria T | |
| Tx | Nie można ocenić guza pierwotnego |
| T0 | Nie stwierdzono guza pierwotnego |
| Tis | Dysplazja wysokiego stopnia (złośliwe komórki ograniczone przez blaszkę właściwą błony śluzowej); rak przedinwazyjny (in situ) |
| T1 | Guz nacieka blaszkę właściwą lub mięśniową błony śluzowej lub warstwę podśluzową |
| T1a* | Guz nacieka blaszkę właściwą lub mięśniową błony śluzowej |
| T1b* | Guz nacieka warstwę podśluzową |
| T2 | Guz nacieka warstwę mięśniową właściwą |
| T3 | Guz nacieka błonę surowiczą przełyku |
| T4 | Guz nacieka sąsiadujące struktury |
| T4a* | Guz nacieka opłucną, osierdzie, żyłę nieparzystą, przeponę lub otrzewną |
| T4b* | Guz nacieka inne sąsiadujące struktury, jak aorta, trzony kręgowce, tchawica |
| Kategoria N | |
| Nx | Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych |
| N0 | Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych |
| N1 | Przerzuty w 1–2 regionalnych węzłach chłonnych |
| N2 | Przerzuty w 3–6 regionalnych węzłach chłonnych |
| N3 | Przerzuty w 7 lub więcej regionalnych węzłach chłonnych |
| Kategoria M | |
| M0 | Brak przerzutów odległych |
| M1 | Obecne przerzuty odległe |

*Subkategorie

Według wytycznych AJCC i UICC cecha T określana jest na podstawie stopnia penetracji poszczególnych warstw ściany przełyku.³⁴ Obrazowanie za pomocą tomografii komputerowej nie zawsze daje taką możliwość.⁹ Z tego powodu na potrzeby niniejszej pracy zastosowano zmodyfikowaną klasyfikację TNM, stworzoną w oparciu o artykuł Ahmeda Ba-Ssalamaha i wsp. „Dedicated multi-detector CT of the esophagus: spectrum of diseases”³ oraz wytyczne z książki Mathiasa Prokopa i wsp. „Spiralna i wielorzędowa tomografia komputerowa człowieka”.⁹ Zasady klasyfikacji przedstawiono w rozdziale 3.2.2.

W drugim etapie, w zależności od oceny poszczególnych kategorii TNM, nowotworowi przypisuje się jeden ze stopni zaawansowania:

- stopień 0 – nowotwór przedinwazyjny CIS (carcinoma in situ),
- stopień I – wczesna faza rozwoju nowotworu,
- stopień II – nowotwór średnio zaawansowany,
- stopień III – nowotwór zaawansowany,
- stopień IV – obecne przerzuty odległe (bardzo zaawansowany nowotwór).

Najnowsze zalecenia wprowadzają nowy sposób stopniowania zaawansowania nowotworów przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego przedstawiając osobne klasyfikacje do oceny klinicznej (cTNM), patologicznej (pTNM) i po leczeniu neoadjuwantowym (ypTNM). Ze względu na różnice w rokowaniu dla poszczególnych typów histopatologicznych nowotworów (SCC i AC) zastosowano również osobne klasyfikacje kliniczne i patologiczne w zależności od typu nowotworu. Jedynie po leczeniu neoadjuwantowym klasyfikacja jest wspólna dla obu typów histopatologicznych raka.

Klasyfikacja kliniczna raka przełyku opiera się na danych z badania pacjenta, wynikach badań obrazowych oraz danych histopatologicznych uzyskanych zwykle na drodze biopsji. Klasyfikacja ta jest przydatna głównie do podejmowania decyzji o wstępnych etapach leczenia, jednak prognozowanie na jej podstawie pozostaje mało dokładne w porównaniu z klasyfikacją pTNM.

Klasyfikacja patologiczna określana jest na podstawie badania histopatologicznego usuniętych tkanek guza oraz węzłów chłonnych i znajduje zastosowanie przede wszystkim w nowotworach we wczesnych stadiach. W przypadkach zaawansowanych jest mniej przydatna z powodu coraz częstszego zastosowania w nich leczenia neoadjuwantowego zamiast wyłącznego leczenia operacyjnego. Tym niemniej prognozowanie na podstawie klasyfikacji pTNM jest obecnie najbardziej wiarygodne.

Wprowadzona przez AJCC osobna klasyfikacja ypTNM odnosi się do pacjentów, którzy w pierwszym etapie leczenia zostali poddani chemioterapii i/lub radioterapii. Zarówno wielkość pierwotnego guza, jak i stan węzłów chłonnych po takim leczeniu mogą ulec zmianie. Zmienia się również krzywa przeżycia i rokowanie w tej grupie pacjentów. Aktualnie klasyfikacja ta ma jednak ograniczone znaczenie.

Patologiczna ocena stopnia zaawansowania nowotworów (pTNM) uzupełniona jest również o lokalizację (L – ang. location) guza w obrębie przełyku (odcinek górny/środkowy/dolny) oraz o kategorię G (ang. grading), oznaczającą ocenę stopnia zróżnicowania nowotworu w ocenie histopatologicznej, która dostarcza informacji o inwazyjności nowotworu. Kolejna ósma klasyfikacja dokładnie definiuje kryteria dla raka płaskonabłonkowego i gruczolaka, na podstawie których można je przyporządkować do jednej z następujących kategorii:

- GX – nie można ocenić stopnia zróżnicowania,
- G1 – rak wysokozróżnicowany,
- G2 – rak średniozróżnicowany,
- G3 – rak niskozróżnicowany.^{34,60}

Najnowsze rodzaje klasyfikacji zostały przedstawione poniżej.^{34,60}

Tabela 4. Ocena kliniczna stopnia zaawansowania nowotworów przełyku (cTNM).^{34,60}

| Rak płaskonabłonkowy | | | |
|-----------------------------|-------|------|----|
| Stopień | cT | cN | cM |
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1 | N0-1 | M0 |
| II | T2 | N0-1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| III | T3 | N1 | M0 |
| | T1-3 | N2 | M0 |
| IVA | T4 | N0-2 | M0 |
| | T1-4 | N3 | M0 |
| IVB | T1-4 | N0-3 | M1 |
| Gruzołakorak | | | |
| Stopień | cT | cN | cM |
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1 | N0 | M0 |
| IIA | T1 | N1 | M0 |
| IIB | T2 | N0 | M0 |
| III | T2 | N1 | M0 |
| | T3-4a | N0-1 | M0 |
| IVA | T1-4a | N2 | M0 |
| | T4b | N0-2 | M0 |
| | T1-4 | N3 | M0 |
| IVB | T1-4 | N0-3 | M1 |

Tabela 6. Ocena zaawansowania nowotworów przełyku po leczeniu neoadjuwantowym (ypTNM).^{34,60}

| Stopień | ypT | ypN | ypM |
|-------------|------|---------|-----|
| I | T0-2 | N0 | M0 |
| II | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T0-2 | N1 | M0 |
| IIIB | T4a | N0 | M0 |
| | T3 | N1-2 | M0 |
| | T0-3 | N2 | M0 |
| IVA | T4a | N1-2, X | M0 |
| | T4b | N0-2 | M0 |
| | T1-4 | N3 | M0 |
| IVB | T1-4 | N0-3 | M1 |

Tabela 5. Ocena patologiczna stopnia zaawansowania nowotworów przełyku (pTNM).^{34,60}

| Rak płaskonabłonkowy | | | | | |
|-----------------------------|------|------|----|---------|----------------|
| Stopień | pT | pN | pM | pGrade | pLokalizacja |
| 0 | Tis | N0 | M0 | N/A | dowolna |
| IA | T1a | N0 | M0 | G1, X | dowolna |
| IB | T1b | N0 | M0 | G1, X | dowolna |
| | T1 | N0 | M0 | G2-3 | dowolna |
| | T2 | N0 | M0 | G1 | dowolna |
| IIA | T2 | N0 | M0 | G2-3, X | dowolna |
| | T3 | N0 | M0 | dowolny | Dolny |
| | T3 | N0 | M0 | G1 | Górny/środkowy |
| IIB | T3 | N0 | M0 | G2-3 | Górny/środkowy |
| | T3 | N0 | M0 | X | dowolna |
| | T3 | N0 | M0 | dowolny | X |
| | T1 | N1 | M0 | dowolny | dowolna |
| IIIA | T1 | N2 | M0 | dowolny | dowolna |
| | T2 | N1 | M0 | dowolny | dowolna |
| IIIB | T4a | N0-1 | M0 | dowolny | dowolna |
| | T3 | N1 | M0 | dowolny | dowolna |
| | T2-3 | N2 | M0 | dowolny | dowolna |
| IVA | T4a | N2 | M0 | dowolny | dowolna |
| | T4b | N0-2 | M0 | dowolny | dowolna |
| | T1-4 | N3 | M0 | dowolny | dowolna |
| IVB | T1-4 | N0-3 | M1 | dowolny | dowolna |
| Gruzołakorak | | | | | |
| Stopień | pT | pN | pM | pGrade | |
| 0 | Tis | N0 | M0 | N/A | |
| IA | T1a | N0 | M0 | G1, X | |
| IB | T1a | N0 | M0 | G2 | |
| | T1b | N0 | M0 | G1-2, X | |
| IC | T1 | N0 | M0 | G3 | |
| | T2 | N0 | M0 | G1-2 | |
| IIA | T2 | N0 | M0 | G3, X | |
| IIB | T1 | N1 | M0 | dowolny | |
| | T3 | N0 | M0 | dowolny | |
| IIIA | T1 | N2 | M0 | dowolny | |
| | T2 | N1 | M0 | dowolny | |
| IIIB | T4a | N0-1 | M0 | dowolny | |
| | T3 | N1 | M0 | dowolny | |
| | T2-3 | N2 | M0 | dowolny | |
| IVA | T4a | N2 | M0 | dowolny | |
| | T4b | N0-2 | M0 | dowolny | |
| | T1-4 | N3 | M0 | dowolny | |
| IVB | T1-4 | N0-3 | M1 | dowolny | |

1.6. Leczenie

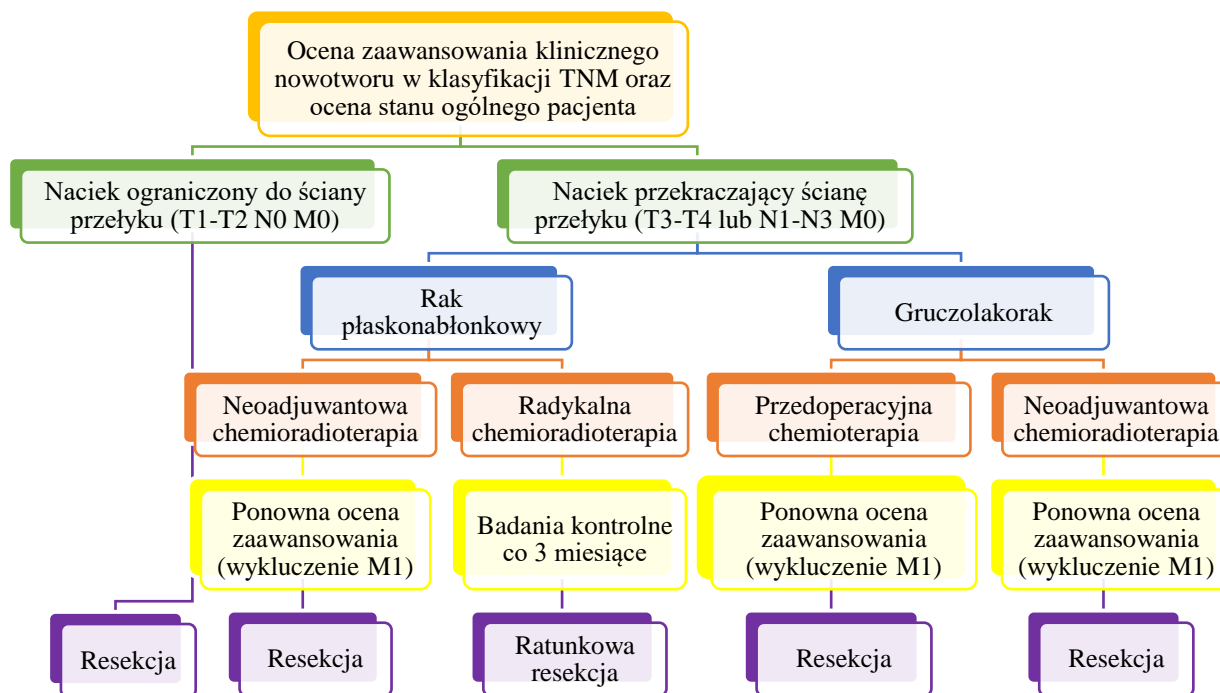
Rak przełyku w większości przypadków wiąże się ze złym rokowaniem, mimo wzrostu świadomości społecznej na temat nowotworów, identyfikacji grup wysokiego ryzyka oraz ciągłego udoskonalania metod diagnostycznych i leczniczych. U wielu pacjentów zostaje zdiagnozowany w zaawansowanym stadium nowotworu, przez co czas przeżycia chorych często nie przekracza kilku miesięcy, a średni odsetek pacjentów przeżywających 5 lat waha się między 5 a 25%.^{15,18,24,31}

Z tego powodu opieką nad chorymi z rakiem przełyku powinien zajmować się interdyscyplinarny zespół, a ich leczenie powinno być prowadzone wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach z dużym doświadczeniem.^{13,63}

Decyzje terapeutyczne należy podejmować w oparciu o precyzyjne określenie stadium zaawansowania nowotworu (do czego wykorzystuje się m.in. tomografię komputerową)¹³ oraz biorąc pod uwagę stan ogólny pacjenta: choroby towarzyszące, wydolność układu oddechowego i sercowo-naczyniowego oraz stan odżywienia. Wybierając odpowiednią metodę należy także respektować preferencje chorego, któremu powinno się przedstawić wszystkie dostępne opcje leczenia.^{17,31,63}

W zależności od oceny stanu chorego podejmuje się próby leczenia radykalnego lub leczenie paliatywne. Podstawowym kryterium jest obecność przerzutów odległych, które dyskwalifikują chorego do leczenia radykalnego.

Leczenie radykalne, podejmowane w przypadkach raka przełyku ograniczonego do narządu lub zaawansowanego lokoregionalnie, przedstawia poniższy schemat:¹³



Rysunek 10. Schemat leczenia raka przełyku w przypadku braku przerzutów odległych na podstawie pracy F. Lordicka i wsp. „Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.”¹³

Pacjenci z rakiem przełyku ograniczonym do narządu (T1-2 N0 M0), których stan sprawności umożliwia wykonanie rozległego zabiegu w znieczuleniu ogólnym, poddawani są pierwotnemu leczeniu operacyjnemu bez leczenia neoadjuwantowego.¹³ Wyjątek stanowią chorzy z naciekiem umiejscowionym w szyjnym lub szyjno-piersiowym odcinku przełyku (poniżej 5 cm od mięśnia pierścienno-gardłowego), u których leczeniem z wyboru jest radykalna chemioradioterapia (CRT) dająca porównywalne do leczenia operacyjnego efekty odległe, oszczędzając przy tym pacjentom okaleczenia związanego z zabiegami przeprowadzanymi w tej okolicy.¹⁹

U pacjentów z nisko zaawansowanym rakiem przełyku – z dysplazją dużego stopnia (Tis) lub naciekiem nowotworowym ograniczonym do błony śluzowej przełyku (T1a) – istnieje możliwość wdrożenia leczenia endoskopowego. Jest ono wskazane przede wszystkim u chorych, u których dodatkowo nie stwierdza się przerzutów w lokalnych węzłach chłonnych, cech inwazji limfowaskularnej (obecności komórek nowotworowych w otaczających naczyniach limfatycznych i krwionośnych) ani niskiego stopnia zróżnicowania w ocenie histopatologicznej (kategoria G).^{19,64}

Do technik endoskopowych stosowanych w terapii mniej zaawansowanych postaci raka przełyku należy endoskopowa resekcja podśluzówkowa – EMR (ang. endoscopic mucosal resection) i endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa – ESD (ang. endoscopic submucosal

dissection), niekiedy uzupełnione ablacją. Obie metody nie różnią się istotnie wskaźnikiem wyleczeń, zarówno między sobą jak i w porównaniu z resekcją chirurgiczną, natomiast obarczone są zdecydowanie mniejszą liczbą powikłań niż klasyczna operacja chirurgiczna.^{13,64,65}

W guzach pierwotnych obejmujących warstwę podśluzową (T1b) lub głębsze warstwy wykonuje się resekcję przełyku.^{19,64} Metodą z wyboru w przypadku stadium T1-2 N0 M0 pozostaje radykalna przezklatkowa resekcja przełyku metodą Ivora Lewisa z laparoskopową mobilizacją żołądka. U pacjentów, którzy nie wyrażają zgody na leczenie operacyjne lub mają do niego przeciwwskazania z powodu chorób współistniejących, zaleca się zastosowanie skojarzonej chemio- i radioterapii.¹³

Wybór terapii u pacjentów z rakiem przełyku o znacznym miejscowym lub lokoregionalnym zaawansowaniu, tzn. cT3–4 lub cN1–3 M0, zależy od histopatologicznego typu nowotworu:

- Leczenie raka płaskonabłonkowego przełyku u pacjentów, którzy kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego, można rozpocząć od zastosowania chemioradioterapii neoadjuwantowej, która powoduje zwiększenie odsetka radykalnych resekcji oraz przeżywalności. Zalecanym leczeniem jest obecnie karboplatyna z paklitakselem z równoczesną radioterapią (RT), a następnie operacja.

Drugą możliwością u chorych z SCC jest wdrożenie radykalnej chemioradioterapii z następczym uważnym nadzorem (badania kontrolne co 3 miesiące). U pacjentów, którzy uzyskają całkowitą odpowiedź na leczenie CRT, dodatkowe przeprowadzanie resekcji przełyku zmniejsza liczbę miejscowych niepowodzeń, ale nie poprawia przeżyć odległych. Jednak w razie niepełnej odpowiedzi na CRT lub progresji choroby terapię tę można uzupełnić operacją ratunkową.

- W przypadku pacjentów ze zdiagnozowanym gruczolakorakiem przełyku w odcinku środkowym lub dolnym, a także połączenia przełykowo-żołądkowego, rekomenduje się przeprowadzenie zabiegu operacyjnego, który wpływa na poprawę rokowania. Leczenie chirurgiczne powinno być poprzedzone neoadjuwantową chemioterapią z użyciem pochodnej platyny i fluoropirymidyny lub przedoperacyjną chemioradioterapią.^{13,19,63,66,67}

Wybierając sposób resekcji przełyku należy uwzględnić doświadczenie operatorów w danym ośrodku, lokalizację nacieku, a także dostępność narządu odtwórczego, który posłuży do przywrócenia ciągłości przewodu pokarmowego. Wybrana metoda powinna zapewniać

onkologiczny radykalizm zabiegu, uwzględniać ryzyko operacyjne, a także pozwalać na optymalny zakres resekcji przełyku (totalny lub subtotalny). W chirurgii onkologicznej przełyku wykorzystuje się dostęp operacyjny przezklatkowy (TTE), przezrozworowy (THE) i torakoskopowy (TSE).^{19,68}

Do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego wykorzystuje się narządy zastępcze, takie jak żołądek, okrężnica i jelito cienkie. Rekomenduje się ich zespalanie z kikutem przełyku szyjnego (*esophagogastrostomia*) lub dolnym gardłem (*pharyngogastrostomia*) na szyi po lewej stronie, ewentualnie w klatce piersiowej. Drogi przeprowadzenia w okolicę szyi narządów odtwórczych obejmują zamostkowe (przez śródpiersie przednie – preferowane, lub tylne) i przedmostkowe pod skórą.^{19,68}

Ważnym elementem zabiegu chirurgicznego jest towarzysząca resekcji przełyku limfadenektomia. Przekazywane do badania patomorfologicznego usunięte węzły chłonne dostarczają informacji o stadium zaawansowania w kategorii pN, a ich zajęcie jest złym czynnikiem rokowniczym. Resekcja opiera się na nowej regionalnej mapie węzłów chłonnych przedstawionej przez AJCC w ósmej edycji wytycznych dotyczących raka przełyku.³⁴

Optymalna limfadenektomia powinna dostarczyć wystarczającej liczby węzłów do precyzyjnego określenia stadium raka (im mniej zaawansowany nowotwór, tym więcej należy dostarczyć do badania węzłów chłonnych), oraz zapewnić pacjentowi najkorzystniejszy efekt terapeutyczny tego zabiegu. Obecnie przyjmuje się strategię maksymalnie wydłużającą przeżycie pacjentów, polegającą na usuwaniu 10 węzłów chłonnych w przypadku raków pT1, 20 węzłów w przypadku pT2 i około 30 w przypadku pT3.^{34,69}

Po odbytych leczeniu rekomenduje się obserwację pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję po zastosowaniu chemioradioterapii (bez operacji). Badania kontrolne, obejmujące gastroskopię z biopsją i tomografię komputerową, odbywają się co 3 miesiące. Celem badań jest wczesne wykrycie wznowy i w uzasadnionych przypadkach przeprowadzenie operacji ratunkowej.

Zaleca się również, by pozostali pacjenci, którzy odbyli terapię, pozostali pod opieką multidyscyplinarnego zespołu, który powinien wspierać ich w przystosowaniu się do życia w nowych okolicznościach oraz pomóc w radzeniu sobie ze skutkami ubocznymi leczenia. W trakcie wizyt kontrolnych wskazana jest ocena objawów choroby, stanu odżywienia pacjenta oraz zapewnienie mu wsparcia psychicznego i społecznego. Jednakże precyzyjny schemat nadzoru nie został ustalony.^{13,63}

Leczenie paliatywne podejmowane jest u pacjentów z rozsianym rakiem przełyku (stadium M1). Głównym celem jest poprawa komfortu ich życia i zwalczanie dolegliwości związanych z chorobą przez odtwarzanie lub utrzymywanie drożności przełyku, uśmierzanie dolegliwości bólowych i odpowiednie leczenie żywieniowe. Decyzje terapeutyczne należy dostosować do indywidualnej sytuacji klinicznej.^{31,70}

Do metod miejscowego leczenia paliatywnego należą:

- Radioterapia, która umożliwi uzyskanie częściowej regresji guza, przez co redukuje dysfagię i dolegliwości bólowe. Zastosowanie znajduje zarówno wewnątrzprzełykowa brachyterapia, jak i teleradioterapia, czyli napromienianie z pól zewnętrznych.³¹
- Metody endoskopowe pozwalające na udrożnienie zamkniętego przez guz światła przełyku. Należą do nich m.in. protezowanie, rozszerzanie mechaniczne, laseroterapia, metody termiczne (koagulacja beamerem argonowym), terapia fotodynamiczna, ostrzykiwanie etanolem.^{19,31,63}
- Leczenie operacyjne stosowane głównie w przypadkach, gdy nie można przeprowadzić udrażniania światła przełyku przy pomocy powyższych metod lub istnieje szybka potrzeba podaży pokarmów z powodu postępującego wyniszczenia. Do wykonywanych zabiegów należą m.in. zespolenia omijające czy zakładanie przetok do karmienia do żołądka (PEG) lub do jelita cienkiego.⁶³

Ponadto u pacjentów z chorobą przerzutową można zastosować wielolekową chemioterapię, która należy do metod leczenia systemowego. Najlepsze efekty jej wdrożenia, w postaci wydłużenia czasu przeżycia i poprawy jakości życia, obserwuje się u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, cierpiących na gruczolakoraka przełyku. W tych przypadkach często wykorzystuje się dwu- lub trzylekowe schematy leczenia dla raka żołądka z solami platyny, fluoropirymidyną oraz antracykliną lub taksoidem. Natomiast w przypadku raka płaskonabłonkowego nie udowodniono tak dużej skuteczności wielolekowej chemioterapii w leczeniu paliatywnym, dlatego leczeniem z wyboru u tych pacjentów może być monochemioterapia lub wyłącznie leczenie objawowe (ang. BSC – best supportive care).^{13,19}

Dodatkowo w przypadku pacjentów z rozsianym rakiem gruczołowym połączenia żołądkowo-przełykowego, u których wykryto nadekspresję HER-2, do paliatywnego leczenia pierwszego rzutu powinien zostać włączony trastuzumab, który ma udowodniony wpływ na wydłużenie czasu przeżycia tych chorych.^{14,63}

Rozdział 2

Założenia i cele pracy doktorskiej

Wielorzędowa tomografia komputerowa jest metodą obrazowania powszechnie dostępną w większości ośrodków w Polsce. Dążenie producentów aparatów do obniżania dawek promieniowania w czasie badania daje możliwość rozszerzania wskazań do stosowania tej techniki w rozpoznawaniu i diagnostyce wielu chorób. Dodatkowo wykorzystanie iteracyjnych algorytmów obróbki obrazów, polepszających jakość uzyskiwanych obrazów w badaniach z zastosowaniem protokołów niskodawkowych, umożliwiło wykorzystanie badania MDCT jako komplementarnej metody obrazowej służącej do rozpoznawania i oceny stopnia zaawansowania nowotworów. W przypadku raka przełyku, może być to szczególnie istotne dla pacjentów, u których przeprowadzenie gastrokopii i pobranie wycinków do badania histopatologicznego jest przeciwwskazane, a zastosowane metody leczenia wymuszają wielokrotne powtarzanie badań TK w celu oceny stopnia zaawansowania zmian nowotworowych przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie terapii oraz po jej zakończeniu.

Cele pracy:

1. Badanie dokładności diagnostycznej hydro-TK klatki piersiowej z zastosowaniem protokołów niskodawkowych i iteracyjnych w rozpoznawaniu schorzeń przełyku w porównaniu do wyników gastrokopii i badania histopatologicznego pobranych wycinków.
2. Badanie poziomu zgodności dwóch niezależnych radiologów w ocenie stopnia zaawansowania raka przełyku w klasyfikacji TNM na podstawie badania hydro-TK klatki piersiowej z zastosowaniem obniżonych dawek promieniowania i iteracyjnych algorytmów obróbki danych surowych (SAFIRE).
3. Analiza obrazu radiologicznego nowotworów przełyku w badaniu hydro-TK.
4. Analiza dawek promieniowania w badaniach hydro-TK z zastosowaniem niskodawkowego protokołu CARE Dose 4D.

Rozdział 3

Material i metody

Przeprowadzone badania mają charakter retrospektywny. Uzyskano zgodę na przeprowadzenie analiz od Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. Kierownik Kliniki Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej przy ul. M. Curie-Skłodowskiej 66 we Wrocławiu, prof. dr hab. n. med. Krzysztof Grabowski, wyraził zgodę na wykorzystanie w badaniu danych pacjentów ww. Kliniki.

3.1. Grupa badana

Grupę badaną stanowiło 65 pacjentów (44 mężczyzn i 21 kobiet) w wieku 40-91 lat (średnio 64,3 lata), którzy w latach 2015-2018 zostali poddani badaniu hydro-TK klatki piersiowej i jamy brzusznej w Pracowni Tomografii Komputerowej Zakładu Radiologii Ogólnej i Pediatricznej USK przy ul. Pasteura 5 we Wrocławiu. Chorzy zostali skierowani na badanie hydro-TK z Poradni Przyklinicznej Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej USK przy ul. M. Curie-Skłodowskiej 66 we Wrocławiu z powodu następujących wskazań:

- ocena stopnia zaawansowania raka przełyku (staging) w celu kwalifikacji do leczenia,
- różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych w obrębie przełyku stwierdzonych w badaniu endoskopowym,
- weryfikacja znalezionej w gastrokopii zmiany o niejasnym charakterze w obrębie przełyku,
- ocena odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe raka przełyku,
- ocena pod kątem wznowy u pacjentów leczonych z powodu raka przełyku,
- badanie kontrolne u pacjentów po paliatywnym protezowaniu przełyku z powodu raka przełyku,
- dysfagia, bóle nadbrzusza i klatki piersiowej,
- poszukiwanie nowotworu o niejasnym punkcie wyjścia,
- badanie kontrolne w przebiegu GERD, *oesophagitis chronica*,
- badanie kontrolne u pacjentów z rozpoznaniem przełykiem Barretta oraz dysplazją,
- przepuklina rozworu przełykowego,

- achalazja,
- stan po fundoplikacji (badanie kontrolne).

U wszystkich analizowanych pacjentów przed wykonaniem badania hydro-TK wykonano gastroskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego w ww. Klinice. Badania endoskopowe zostały przeprowadzone przez trzech chirurgów doświadczonych w wykonywaniu gastrokopii (powyżej ośmiu lat doświadczenia). U wszystkich badanych w trakcie endoskopii przeprowadzono biopsję z pobraniem powyżej 5 wycinków ze ściany przełyku, a następnie pobrany materiał przekazano do badania histopatologicznego.

Stężenie kreatyniny w surowicy oznaczone w ciągu maksymalnie 14 dni poprzedzających badanie hydro-TK wynosiło u wszystkich pacjentów poniżej 1,4 mg/dl.

Przed rozpoczęciem badania hydro-TK chorzy zostali poinformowani o ryzyku wynikającym z użycia dożylnych jodowych środków kontrastowych oraz z zastosowania metod diagnostycznych wykorzystujących promieniowanie rentgenowskie. Od wszystkich badanych pacjentów uzyskano świadomą, pisemną zgodę na wykonanie badania.

3.2. Metoda

Badanie tomografii komputerowej wykonano 64-rzędowym aparatem SOMATOM Definition AS + (Siemens Healthcare, Niemcy) z zastosowaniem zmodyfikowanego protokołu hydrografii TK, oraz z użyciem niskich dawek promieniowania (low-dose CT). W celu maksymalnego wypełnienia żołądka 15 minut przed rozpoczęciem badania wszystkim pacjentom podano doustnie ok. 1,5 litra wody, a tuż przed samym skanowaniem 0,25 litra wody w celu lepszego rozciągnięcia ścian przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego. Dla osłabienia motoryki przewodu pokarmowego zastosowano dożylnie 20 mg buskolizyny. Następnie za pomocą strzykawki półautomatycznej podano pacjentom dożylny jodowy środek kontrastowy (Ultravist 370; Bayer Healthcare) w dawce 1,5ml/kg m.c. z prędkością przepływu 3-3,5 ml/s i wykonano dwa skanowania z opóźnieniem wynoszącym odpowiednio 25 sek. i 50 sek.

Skanowanie zostało wykonane w pozycji leżącej na plecach w zakresie od górnego otworu klatki piersiowej do poziomu talerzy biodrowych. Parametry skanowania wynosiły odpowiednio: stałe napięcie wynoszące 120 kV i modulowane natężenie lampy za pomocą oprogramowania CARE Dose 4D (wartość referencyjna 110 mAs), czas obrotu lampy 0,5 sekundy, współczynnik skoku 0,8, kolimacja warstwy 128 x 0,6 mm.

Uzyskane dane surowe zostały zrekonstruowane przy pomocy iteracyjnego algorytmu rekonstrukcji obrazów SAFIRE (sinogram affirmed iterative reconstruction algorithm).

Następnie uzyskane obrazy zostały poddane retrospektywnej ocenie przez dwóch niezależnych radiologów, którzy dokonali ich opisu na dedykowanych konsolach roboczych bez uprzedniego wglądu do wyników wcześniejszych badań pacjentów (obrazowych, endoskopowych, histopatologicznych).

W tabeli 7 przedstawiono zastosowany w pracy protokół badania.

Tabela 7. Zastosowany protokół badania.¹

| Postępowanie przed rozpoczęciem skanowania | |
|--|--|
| Przygotowanie pacjenta | Bez stałych posiłków przez co najmniej 6 godzin przed badaniem |
| Kontrast doustny | ok. 1,5 l wody na 15 minut przed rozpoczęciem badania oraz 0,25 l wody tuż przed skanowaniem |
| Oslabienie motoryk przewodu pokarmowego | 20 mg buskolinizyny i.v. |
| Ułożenie pacjenta podczas badania | Pozycja leżąca na plecach |
| Parametry skanowania | |
| Zakres skanowania | Od wysokości górnego otworu klatki piersiowej do wysokości talerzy biodrowych |
| Czas obrotu lampy (RT - rotation time) | 0,5 s |
| Kolimacja warstwy (S.C. - slice collimation) N x SC (liczba czynny rzędów detektorów) | 128 x 0,6 mm |
| Współczynnik skoku (P – pitch) | 0,8 |
| Napięcie lampy | 120 kV |
| Natężenie referencyjne | 110 mAs |
| Rodzaj kontrastu | Ultravist 370; Bayer Healthcare |
| Podana objętość kontrastu | 1,5 ml/kg m.c. |
| Prędkość przepływu kontrastu | 3,0-3,5 ml/s |
| Opóźnienie skanowania | 25 s – faza tętnicza (staging), 50 s – faza wrotna |
| Wykorzystane metody postprocesingu | MPR, MIP, VR |

3.3. Analiza statystyczna

Otrzymane wyniki badań hydro-TK, wyniki badań endoskopowych i histopatologicznych wszystkich badanych pacjentów zostały porównane i poddane analizie statystycznej. Do przeprowadzenia testów i obliczeń użyto programów Microsoft Excel 2019 oraz STATISTICA v. 13 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK., USA).

W celu wykonania szczegółowych obliczeń zebrany materiał podzielono na następujące części:

1. Analiza grupy badanej.

Do opracowania charakterystyki pacjentów wykorzystano płeć, wiek oraz rozpoznanie zmian na podstawie badania endoskopowego i histopatologicznego. Zbadano, czy występuje związek między typem histopatologicznym nowotworu (SCC/AC) a płcią przy pomocy dokładnego testu Fishera.

2. Badanie dokładności diagnostycznej hydro-TK klatki piersiowej z zastosowaniem niskich dawek promieniowania w rozpoznawaniu chorób przełyku.

W tej części porównano wyniki hydro-TK przełyku opracowane przez bardziej doświadczonego z dwóch badających radiologów z wynikami badania gastrokopowego z oceną histopatologiczną pobranych w jej trakcie wycinków. Badania endoskopowe i histopatologiczne, które stanowią złoty standard w diagnostyce raka przełyku, potraktowano jako metodę referencyjną. Obliczono czułość, swoistość, dokładność rozpoznania, błąd klasyfikacji, predykcję dodatnią i ujemną oraz ujemny iloraz wiarygodności przy pomocy poniższych wzorów:

| | |
|--|---------------------------------------|
| Czułość testu | $Sensitivity = TP/(TP + FN)$ |
| Swoistość testu | $Specificity = TN/(FP + TN)$ |
| Dokładność rozpoznania | $ACC = (TP + TN)/(TP + FP + FN + TN)$ |
| Błąd klasyfikacji | $ERR = (FP + FN)/(TP + FP + FN + TN)$ |
| Predykcja dodatnia | $PPV = TP/(TP + FP)$ |
| Predykcja ujemna | $NPV = TN/(FN + TN)$ |
| Ujemny iloraz wiarygodności LR ⁻ | $(1 - czułość)/swoistość$ |
| Dodatni iloraz wiarygodności LR ⁺ | $czułość/(1 - swoistość)$ |

3. **Badanie poziomu zgodności dwóch radiologów w ocenie stopnia zaawansowania nowotworów przełyku w klasyfikacji TNM.**

W tej części dwóch niezależnych radiologów, ślepych na wyniki poprzednich badań, retrospektywnie oceniło stopień zaawansowania nowotworów przełyku w klasyfikacji TNM w wykonanych badaniach hydro-TK. Otrzymane wyniki porównano w celu ustalenia stopnia zgody między ekspertami obliczając wartość współczynnika Kappa Cohena (κ) z wagami kwadratowymi i błędami standardowymi dla Kappa. Wykonano również testy niezależności (dokładny test Fischera – dwustronny i test chi-kwadrat Pearsona).

4. **Analiza obrazu radiologicznego nowotworów przełyku w badaniu hydro-TK.**

W opisie nowotworów przełyku uwzględniono:

- a. lokalizację guza – w zależności od umiejscowienia w odcinku:
 - górnym - przełyk w odcinku szyjnym aż do dolnej granicy żyły nieparzystej,
 - środkowym - od dolnej granicy żyły nieparzystej do dolnej granicy żyły płucnej dolnej,
 - dolnym - od dolnej granicy żyły płucnej dolnej do żołądka, włączając połączenie przełykowo-żołądkowe,
- b. maksymalną grubość ściany przełyku w miejscu występowania nacieku,
- c. długość guza w przekroju strzałkowym,
- d. morfologię nacieku (koncentryczny/guzowaty),
- e. zarys zewnętrzny ściany przełyku w miejscu nacieku (świadczący o przekraczaniu ściany przełyku przez nowotwór),
- f. zajęcie sąsiadujących narządów,
- g. objęcie przez guza wpustu żołądka (w przypadku guzów występujących w dystalnej części przełyku).

Dane te odniesiono do histologicznego typu nowotworu, płci pacjentów, występowania przerzutów lokalnych oraz stopnia zaawansowania nowotworu w klasyfikacji TNM, porównując z oceną bardziej doświadczonego radiologa. Na tej podstawie obliczono korelacje występujące między poszczególnymi cechami. W tym celu zastosowano testy niezależności: dokładny test Fischera – dwustronny, test chi-kwadrat Pearsona.

5. Analiza zastosowanych dawek promieniowania.

W tej części przeanalizowano dawki promieniowania, jakie otrzymali pacjenci w trakcie badania hydro-TK z użyciem niskodawkowego protokołu CARE Dose 4D. Uzyskane dane porównano z wynikami uzyskanymi u 30 pacjentów, u których przeprowadzono badanie TK z innych wskazań, tym samym aparatem, ale z zastosowaniem standardowej dawki promieniowania.

We wszystkich analizach wartość $p < 0,05$ była uznawana za wynik istotny statystycznie.

Rozdział 4.

Wyniki

4. 1. Analiza grupy badanej

Wśród 65 chorych, u których wykonano badanie hydro-TK pacjentów wyróżniono 44 (67,7%) mężczyzn i 21 (32,3%) kobiet w wieku od 40 do 91 lat. Średnia wieku wyniosła 64,3 lata, z odchyleniem standardowym równym 10,5 roku i medianą równą 65 lat. Ogólną charakterystykę pacjentów objętych badaniem przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Ogólna charakterystyka pacjentów.

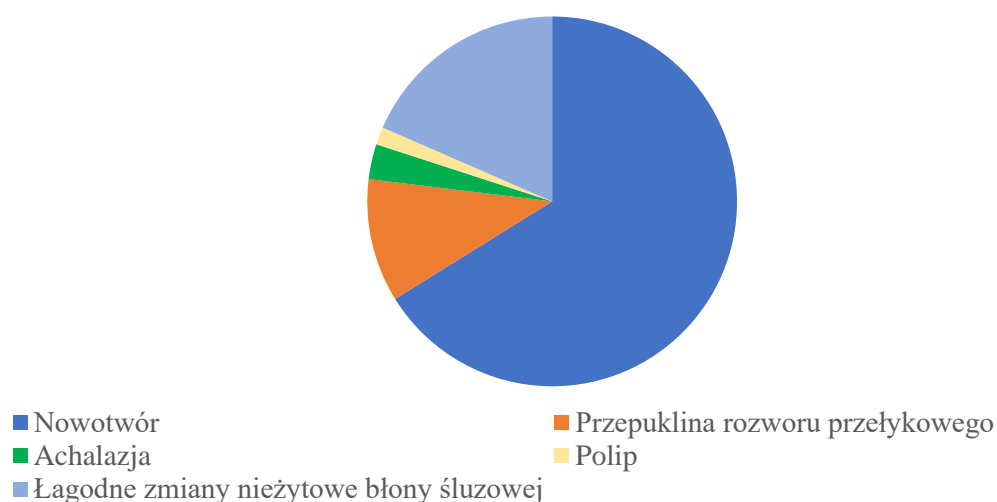
| Cecha (zmienna) | |
|---|-----------------|
| Wiek (rok życia): | |
| $M \pm SD$ | 64,3 \pm 10,5 |
| $Me [Q1; Q3]$ | 65 [57; 70] |
| $Min - Max$ | 40 - 91 |
| Płeć, n (%): | |
| Kobiety | 21 (32,3%) |
| Mężczyźni | 44 (67,7%) |
| Rozpoznanie*, n (%): | |
| Nowotwór | 43 (66,2%) |
| Przepuklina rozworu przełykowego | 7 (10,8%) |
| Achalazja | 2 (3,1%) |
| Polip | 1 (1,5%) |
| Łagodne zmiany nieżytowe błony śluzowej | 12 (18,5%) |
| Histopatologiczny typ nowotworu: | |
| SCC | 32 (74,5%) |
| AC | 9 (20,9%) |
| Rak śluzowokomórkowy | 1 (2,3%) |
| Guz ziarnistokomórkowy | 1 (2,3%) |

M – średnia; SD – odchylenie standardowe; Me – mediana (50%); $Q1$ – kwartył dolny (25%); $Q3$ – kwartył górny (75%); Min – wartość najmniejsza; Max – wartość największa; n – liczebność; (%) – odsetek

*Rozpoznanie ustalone na podstawie wyniku gastrokopii oraz badania histopatologicznego pobranych wycinków

U 43 (66,2%) pacjentów, wśród których znajdowało się 35 mężczyzn i 8 kobiet, w badaniu histopatologicznym wycinków pobranych endoskopowo z górnego odcinka przewodu pokarmowego, potwierdzono występowanie raka przełyku. U 10 (15,4%) pacjentów w gastrokopii rozpoznano: cechy przepukliny rozworu przełykowego – 7 (10,8%), achalazję – 2 (3,1%), polipa – 1 (1,5%). U pozostałych 12 (18,5%) chorych nie stwierdzono istotnych patologii, a jedynie łagodne zmiany nieżytowe błony śluzowej przełyku (zaczerwienienie, nadżerki, zmiany w przebiegu GERD).

Rozkład wyników badania endoskopowego z oceną histopatologiczną



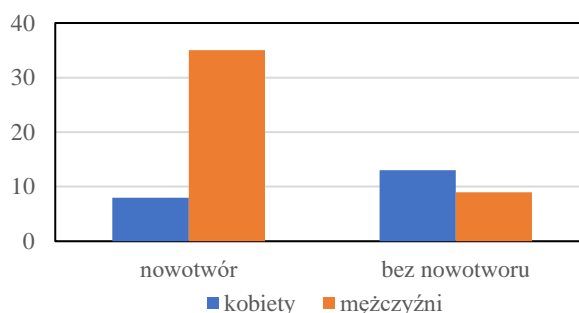
Rysunek 11. Wykres przedstawiający rozkład wyników badania endoskopowego z oceną histopatologiczną.

W grupie 43 pacjentów z potwierdzonym rakiem przełyku znalazło się ponad 4-krotnie więcej mężczyzn, natomiast wśród pacjentów, u których nie wykryto nowotworu, przeważały kobiety, stanowiąc 59% grupy. Występowanie nowotworu u obu płci przedstawiono za pomocą wykresu na rys. 12 oraz w tabeli 9.

Tabela 9. Liczbowy i procentowy rozkład występowania raka przełyku w zależności od płci.

| Płeć | nowotwór | | brak nowotworu | |
|-----------|----------|----|----------------|----|
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % |
| Kobiety | 8 | 19 | 13 | 59 |
| Mężczyźni | 35 | 81 | 9 | 41 |

Rozpoznanie nowotworu w zależności od płci



Rysunek 12. Wykres przedstawiający liczbę rozpoznanych raków przełyku w zależności od płci.

Średnia wieku wyniosła 64 lata i nie różniła się dla pacjentów z rozpoznaniem złośliwym nowotworem oraz pacjentów z łagodnymi schorzeniami lub bez stwierdzonych zmian przełyku.

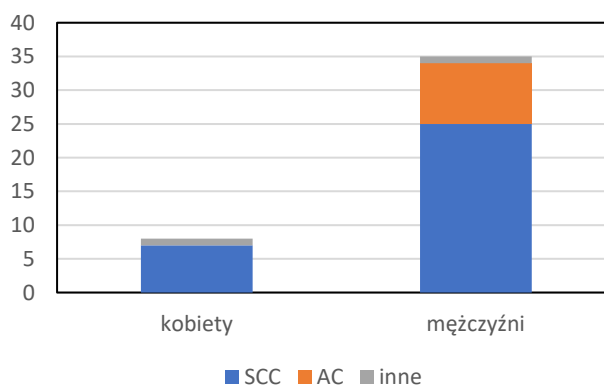
W grupie 43 chorych z potwierdzonym nowotworem przełyku rozkład nowotworów w zależności od budowy histologicznej przedstawia się następująco:

- 74,5% - SCC,
- 20,9% - AC,
- 4,6% - inne nowotwory.

Nie stwierdzono żadnego przypadku AC przełyku wśród 8 kobiet z potwierdzonym guzem złośliwym przełyku, u 7 z nich rozpoznano SCC, a u jednej guza ziarnistokomórkowego. W grupie 35 badanych mężczyzn z potwierdzonym rakiem przełyku u 25 rozpoznano SCC, u 9 stwierdzono AC, a u jednego – raka śluzowokomórkowego.

Wyniki rozkładu typów histopatologicznych nowotworów ilustruje rys. 13.

Rozkład typów nowotworów w zależności od płci



Rysunek 13. Wykres przedstawiający rozkład typów nowotworów w zależności od płci.

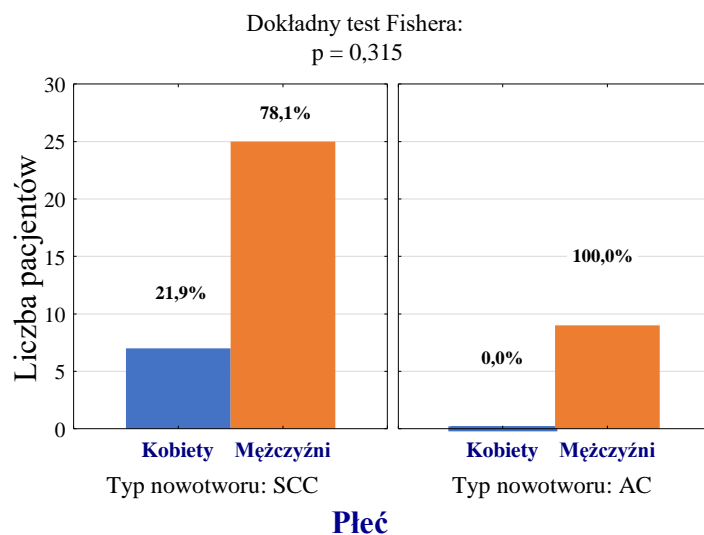
W kolejnej analizie statystycznej wykorzystano dokładny test Fishera w celu zbadania związku między typem histopatologicznym nowotworu (SCC/AC) a płcią. Otrzymano wynik $p = 0,315$, który nie potwierdza występowania między nimi korelacji.

Gruźlakoraka zaobserwowano wyłącznie u mężczyzn, jednak różnica wskaźników struktury występowania gruczolakoraka, z uwagi na małą liczbę kobiet, nie była statystycznie istotna (0,0% vs 26,5%; $p = 0,137$). Na podstawie badania nie można więc wnioskować o związku typu nowotworu z płcią.

Poddane analizie dane oraz ich wyniki przedstawiono w tab. 10. i na rys. 14.

Tabela 10. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się typem nowotworu i płcią oraz wynik testu niezależności.

| Płeć | Typ nowotworu | | | | Wynik testu niezależności |
|-----------|---------------|------|----------|-------|---------------------------|
| | SCC | | AC | | |
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % | |
| Kobiety | 7 | 21,9 | 0 | 0,0 | $p = 0,315$ |
| Mężczyźni | 25 | 78,1 | 9 | 100,0 | |
| RAZEM | 32 | 78,0 | 9 | 22,0 | × |



Rysunek 14. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się typem nowotworu i płcią oraz wynik testu niezależności.

4.2. Badanie dokładności diagnostycznej hydro-TK klatki piersiowej z zastosowaniem niskich dawek promieniowania w rozpoznawaniu chorób przełyku.

W kolejnym kroku zrealizowano pierwszy z głównych celów pracy, sprawdzając dokładność diagnostyczną niskodawkowego badania hydro-TK klatki piersiowej w rozpoznawaniu schorzeń przełyku. W tym celu porównano wyniki badań hydro-TK z wynikami gastrokopii i badania histopatologicznego pobranych wycinków. Badanie histopatologiczne uznano za złoty standard.

Trafność diagnozy stawianej w hydro-TK oszacowano na podstawie obliczeń wartości wskaźników trafności diagnostycznej testu, uzyskując następujące wyniki - 94,5% chorych ze zmianami przełyku potwierdzonymi wynikami badań histopatologicznych uzyskało potwierdzenie diagnozy w badaniu hydro-TK (czułość testu). U wszystkich 12 pacjentów, u których wykluczono istotne zmiany przełyku w badaniu endoskopowym i histopatologicznym, badanie hydro-TK również dało negatywny wynik (swoistość testu równa 100%). Dokładność rozpoznania w badaniu hydro-TK została wyliczona na 95,4%.

Dodatkowo oszacowano przewidywaną częstość choroby przełyku u osób z dodatnim wynikiem badania hydro-TK (predykcja dodatnia - PPV), która wyniosła 100% oraz prawdopodobieństwo wykluczenia choroby u pacjentów z wynikiem ujemnym badania hydro-TK na podstawie badania weryfikacyjnego (predykcja ujemna - NPV), uzyskując wynik 80%. Błąd klasyfikacji wyniósł 4,6%. Otrzymane wyniki świadczą o dużej wiarygodności badania hydro-TK w rozpoznawaniu chorób przełyku.

Zdolność wyniku hydro-TK do zmiany prawdopodobieństwa obecności chorób przełyku określono za pomocą wskaźnika wiarygodności (LR). Na podstawie otrzymanej wartości LR określono stopień, w jakim dany wynik zmienia podejrzenie występowania choroby przełyku. W tych przypadkach nie można ustalić dodatniego ilorazu wiarygodności LR^+ , ponieważ liczba fałszywie dodatnich wyników wynosi 0 i w konsekwencji swoistość wynosi 1 (100%). Ujemny iloraz wiarygodności LR^- wyniósł 0,057. Znajomość wartości LR dla danego testu (hydrografii TK) umożliwia określenie klinicznego znaczenia danego wyniku testu w procesie diagnostycznym. Przyjmuje się, że wyniki testów diagnostycznych związane z LR^- wynoszącym około 0,1 i poniżej są decydujące. Wyniki od 0,1 do 0,2 są bardzo przydatne, od 0,2 do 0,5 są czasem przydatne, a od 0,5 do 2 zwykle nie zmieniają istotnie prawdopodobieństwa obecności lub braku danej choroby. W przeprowadzonych badaniach dla

hydrografii TK wskaźnik wiarygodności LR^- był niższy od 0,1, co bardzo dobrze świadczy o zastosowanym teście.

W tabeli 11 przedstawiono macierz klasyfikacji, na podstawie której przeprowadzono badania oceny trafności diagnostycznej oraz zebrano otrzymane wyniki.

Tabela 11. Macierz klasyfikacji - trafność testu diagnostycznego schorzeń przełyku.

| Test badany Hydrografia TK | Stan faktyczny - „Złoty standard” Endoskopia i badanie histopatologiczne | | |
|--|---|---------------------|-------------------------------|
| | (+) | (-) | Ogółem |
| (+) | 50 (TP) | 0 (FP) | 50 (TP + FP) |
| (-) | 3 (FN) | 12 (TN) | 15 (FN + TN) |
| | 53 (TP + FN) | 12 (FP + TN) | 65 (TP + FP + FN + TN) |
| TP – wyniki prawdziwie dodatnie, FP – wyniki fałszywie dodatnie, FN – wyniki fałszywie ujemne, TN – wyniki prawdziwie ujemne | | | |
| Czułość testu = $(50/53) \times 100 = 94,3\%$ | | | |
| Swoistość testu = $(12/12) \times 100 = 100,0\%$ | | | |
| Dokładność rozpoznania ACC = $(62/65) \times 100 = 95,4\%$ | | | |
| Błąd klasyfikacji ERR = $(3/65) = 4,6\%$ | | | |
| Predykcja dodatnia PPV = $(50/50) = 100,0\%$ | | | |
| Predykcja ujemna NPV = $(12/15) = 80,0\%$ | | | |
| Ujemny iloraz wiarygodności $LR^- = 0,057$ | | | |

4.3. Badanie poziomu zgodności dwóch radiologów w ocenie stopnia zaawansowania nowotworów przełyku w klasyfikacji TNM

Celem następnego etapu była realizacja drugiego głównego założenia pracy. Wyniki badań niskodawkowego hydro-TK przełyku przedstawiono do oceny dwóm niezależnym radiologom. Obaj badacze oceniali stopień zaawansowania wykrytych nowotworów według klasyfikacji TNM. W dysertacji poszczególne kategorie oceniano w oparciu o klasyfikację przedstawioną w tab. 12. Sporządzono ją na podstawie wytycznych zawartych w pracy Ahmeda Ba-Ssalama i wsp. pod tytułem „Dedicated multi-detector CT of the esophagus: spectrum of diseases”³ oraz wiadomości z książki Mathiasa Prokopa i wsp. „Spiralna i wielorzędowa tomografia komputerowa człowieka”.⁹

Tabela 12. Zastosowana w badaniu klasyfikacja stopnia zaawansowania raka przełyku (TNM staging) w badaniu tomografii komputerowej.^{3,9}

Kategoria T

- | | |
|-------------|--|
| T0 | Brak widocznych zmian w ścianie przełyku; otaczająca tkanka tłuszczowa niezmienniona |
| T1/2 | Naciek ściany przełyku powodujący jej pogrubienie i ulegający wzmocnieniu kontrastowemu o ostrych zarysach zewnętrznych; otaczająca tkanka tłuszczowa niezmienniona lub widoczna reakcja desmoplastyczna; brak zwężenia światła przełyku lub niewielkie zwężenie |
| T3 | Zwykle duży guz ulegający wzmocnieniu kontrastowemu i powodujący znaczne pogrubienie ściany przełyku o nieregularnym obrysie zewnętrznym, naciekający otaczającą tkankę tłuszczową; zwężenie światła przełyku umiarkowane lub znaczne |
| T4 | Naciek nowotworu na okoliczne narządy |

Kategoria N

- | | |
|-----------|---|
| N0 | Nie wykazano przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych |
| N1 | Przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych (szyjnych, śródpiersiowych, okołożołądkowych) przekraczające w osi krótkiej 1cm |

Kategoria M

- | | |
|-----------|--|
| M0 | Nie wykazano przerzutów odległych |
| M1 | Przerzuty odległe; przerzuty do węzłów chłonnych trzewnych |

Oszacowano poziom zgodności oceniających dwóch radiologów (*inter-rater reliability*), co pozwoliło określić regularność uzyskiwanych klasyfikacji. Do oceny zgodności dla klasyfikacji stopnia zaawansowania regionalnego guza (T), obecności przerzutów do lokalnych węzłów chłonnych (N) oraz przerzutów odległych (M) wykorzystano współczynnik Kappa Cohena (κ) uwzględniający decyzje przypadkowe (p_a). Współczynnik Kappa Cohena może przyjmować wartości przedziału $<-1; 1>$, przy czym dla wartości ujemnych uważa się, że zgodność oceniających jest niższa niż szansa ich zgodności przypadkowej, czyli brak zgodności, a dla wartości 0 zgodność oceniających jest na poziomie zgodności przypadkowej.

W pracy przyjęto kryteria poziomu zgodności w zależności od współczynnika Kappa, które przedstawia tab. 13.

Tabela 13. Interpretacja wartości przyjmowanych przez współczynnik Kappa.⁷¹

| Kappa | Interpretacja |
|--------------|----------------------|
| < 0,4 | Słaba |
| 0,4 – 0,59 | Umiarkowana |
| 0,60 – 0,74 | Dobra |
| 0,75 – 1,00 | Bardzo dobra |

W przeprowadzonych analizach statystycznych dla cechy T uzyskano współczynnik Kappa Cohena $\kappa = 0,966$ oraz wartość poziomu istotności $p < 0,0001$. Wynik taki, na poziomie istotności $\alpha = 0,05$, świadczy o zgodności opinii dwóch radiologów w ocenie regionalnego stopnia zaawansowania raka przełyku. Dane dotyczące klasyfikacji guzów przedstawiono w postaci tabeli kontyngencji licznosci obserwowanych – tab. 14. Ponieważ wielkość guza jest mierzona na skali porządkowej w tabeli 4 obliczono Kappa Cohena ważone (wagi kwadratowe).

Tabela 14. Liczebności klasyfikacji wielkości guzów (T) stwierdzone przez dwóch radiologów oraz wartość oszacowania współczynnika Kappa Cohena z wagami kwadratowymi i błędami standardowymi dla Kappa.

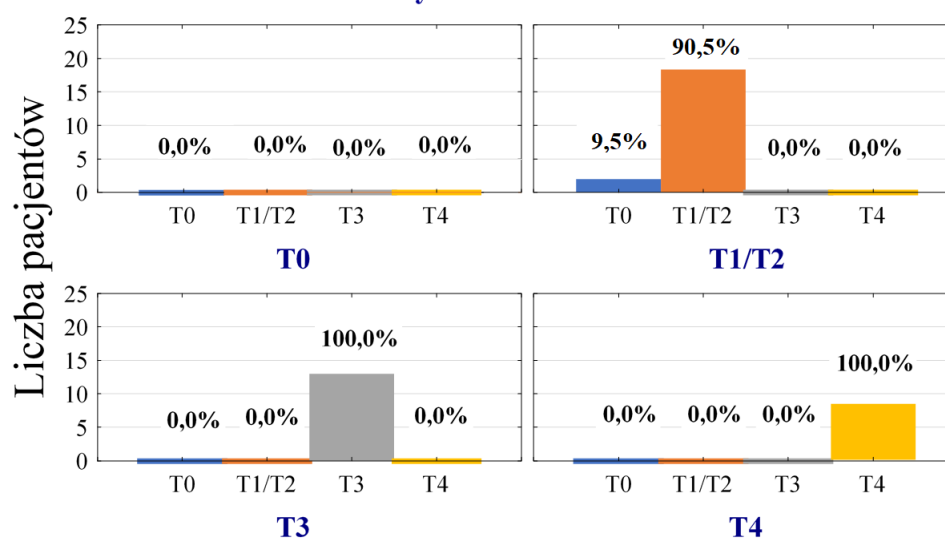
| Badacz 1 | Badacz 2 | | | |
|----------|----------|------|----|----|
| | T0 | T1/2 | T3 | T4 |
| T0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| T1/2 | 2 | 19 | 0 | 0 |
| T3 | 0 | 0 | 13 | 0 |
| T4 | 0 | 0 | 0 | 9 |

$N = 43$
 Współczynnik Kappa Cohena $\kappa = 0,966$
 $SE = 0,022$
 $p < 0,0001$

Test chi-kwadrat Pearsona:

$\chi^2 = 109,1$; $n = 9$; $p < 0,001$

Oceny badacza nr 1



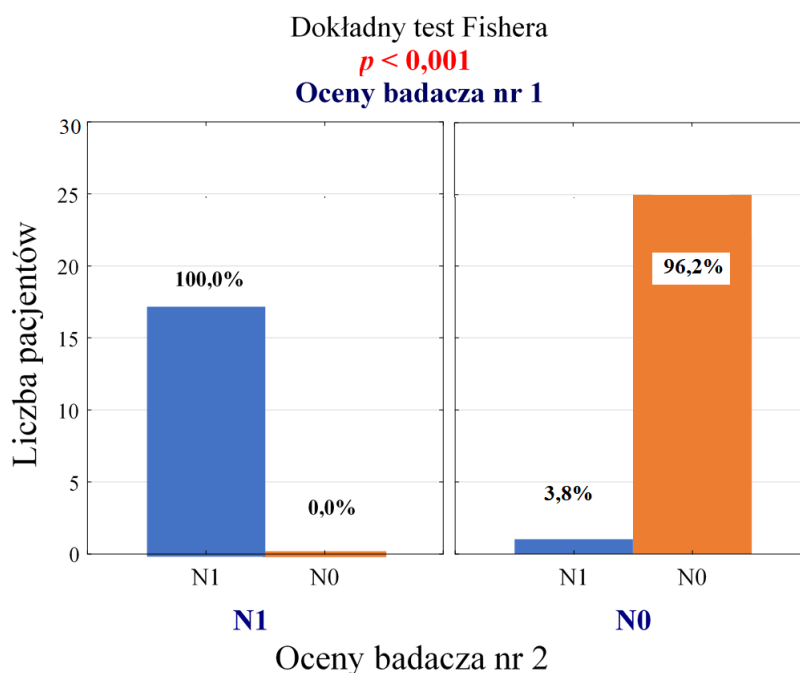
Rysunek 15. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się ocenami wielkości guza przez dwóch radiologów oraz wynik testu niezależności (test chi-kwadrat).

W badaniach przerzutów do lokalnych węzłów chłonnych (cecha N) także zaobserwowano istotną statystycznie, bardzo silną zależność między ocenami badacza 1 i 2. Otrzymano współczynnik Kappa Cohena $\kappa = 0,952$ oraz $p < 0,001$. Uzyskane na podstawie wykonanych analiz dane przedstawiono w tab. 15 i na rys. 16.

Tabela 15. Liczba klasyfikacji przerzutów do lokalnych węzłów chłonnych (N) stwierdzona przez dwóch radiologów oraz wartość oszacowania współczynnika Kappa Cohena z wagami kwadratowymi i błędami standardowymi dla Kappa.

| Badacz 2 | Badacz 1 | |
|----------|-----------|-----------|
| | N0 | N1 |
| N0 | 25 | 0 |
| N1 | 1 | 17 |

$N = 43$;
współczynnik Kappa Cohena $\kappa = 0,952$;
 $SE = 0,048$;
 $p < 0,001$

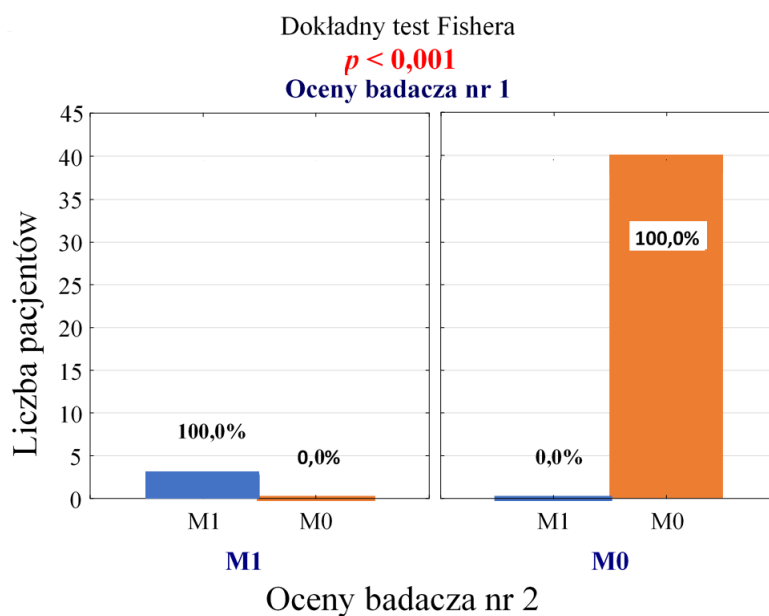


Rysunek 16. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się ocenami obecności przerzutów lokalnych dwóch radiologów oraz wynik testu niezależności (dokładny test Fishera - dwustronny).

U pacjentów z przerzutami odległymi (cecha M) badacze byli w 100% zgodni w swojej ocenie. Wyniki uzyskane w klasyfikacji obecności przerzutów odległych (M) przez dwóch radiologów zaprezentowano w tab. 16 i na rys. 17.

Tabela 16. Liczba klasyfikacji przerzutów odległych (M) stwierdzona przez dwóch radiologów oraz wartość oszacowania współczynnika Kappa Cohena z wagami kwadratowymi i błędami standardowymi dla Kappa.

| Badacz 2 | Badacz 1 | |
|---|-----------|----------|
| | M0 | M1 |
| M0 | 40 | 0 |
| M1 | 0 | 3 |
| <p>$N = 43$; współczynnik Kappa Cohena $\kappa = 1,000$ $SE = 0,000$; $p = 0,0000$</p> | | |



Rysunek 17. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się ocenami obecności przerzutów odległych dwóch radiologów oraz wynik testu niezależności (dokładny test Fishera - dwustronny).

4.4. Analiza obrazu radiologicznego nowotworów w badaniu hydro-TK

W ramach niniejszej pracy dodatkowo przeprowadzono analizę cech morfologicznych oraz umiejscowienia badanych nowotworów, a także wyliczono korelację między występowaniem poszczególnych typów histopatologicznych raka przełyku (SCC i AC) a ich lokalizacją, stopniem zaawansowania lokalnego i obecnością przerzutów lokalnych.

Najwięcej nacieków raka przełyku było zlokalizowanych w odcinku środkowym przełyku – 62,8%, w odcinku dolnym umiejscowionych było 34,9% guzów, w górnym odcinku występowało 11,6% przypadków raka przełyku. Wśród nacieków zlokalizowanych w dolnej części przełyku 7 obejmowało część brzuszną i wpust żołądka.

Morfologicznie nacieki najczęściej przyjmował postać koncentrycznego zwężenia przełyku – taki obraz występował u 65,1% chorych. U 18,6% pacjentów nowotwór opisywano jako guz wpuklający się do światła przełyku, natomiast u 9,3% nacieki nowotworowe miały formę zarówno koncentrycznego zwężenia jak i guzowatej masy wpuklającej się do światła przełyku. U 8 badanych nowotwór powodował całkowite lub prawie całkowite zamknięcie światła przełyku, natomiast u 3 (7%) nowotwór występował w postaci jedynie niewielkiego zgrubienia ściany przełyku.

Zewnętrzny obrys ściany przełyku był nieostry u 22 (51,2%) badanych i świadczył o przekraczaniu przez nacieki nowotworowe ściany przełyku, natomiast u 9 (20,9%) pacjentów stwierdzono brak pasm tkanki tłuszczowej między przełykiem a sąsiadującymi narządami i ich naciekanie przez ciągłość.

Średnia grubość nacieku w najgrubszym miejscu dla wszystkich nowotworów wyniosła 17 mm. U pacjentów z SCC średnia grubość wynosiła 18 mm, a u pacjentów z AC średnio 15 mm. Długość nacieku niezależnie o typu raka wyniosła średnio 68 mm, a w poszczególnych typach histopatologicznych była równa średnio 72 mm dla SCC i 50 mm dla AC.

Dane uzyskane z powyższych obserwacji przedstawia tabela 17.

Tabela 17. Charakterystyka kliniczna 43 pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem w badaniu histopatologicznym.

| Cecha (zmienna) | <i>n</i> (%) |
|---------------------------------------|----------------|
| Lokalizacja guza, <i>n</i> (%)*: | |
| Odcinek górny | 5 (11,6%) |
| Odcinek środkowy | 27 (62,8%) |
| Odcinek dolny | 15 (34,9%) |
| Budowa guza: | |
| Koncentryczny | 28 (65,1%) |
| Guzowaty | 8 (18,6%) |
| Koncentryczny, guzowaty | 4 (9,3%) |
| Zgrubienie | 3 (7,0%) |
| Zarys zewnętrzny ściany: | |
| Ostry | 21 (48,8%) |
| Nieostry | 22 (51,2%) |
| N0 | 26 (60,5%) |
| N1 | 17 (39,5%) |
| M0 | 40 (93%) |
| M1 | 3 (7,0%) |
| Grubość nacieku w najszerszym miejscu | |
| <i>M</i> ± <i>SD</i> | 1,7 ± 1,2 |
| <i>Me</i> [<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>] | 1,5 [1,1; 1,7] |
| <i>Min</i> – <i>Max</i> | 0,7 – 7,0 |
| Długość nacieku | |
| <i>M</i> ± <i>SD</i> | 6,8 ± 2,7 |
| <i>Me</i> [<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>] | 6 [5; 8] |
| <i>Min</i> – <i>Max</i> | 2 – 15 |

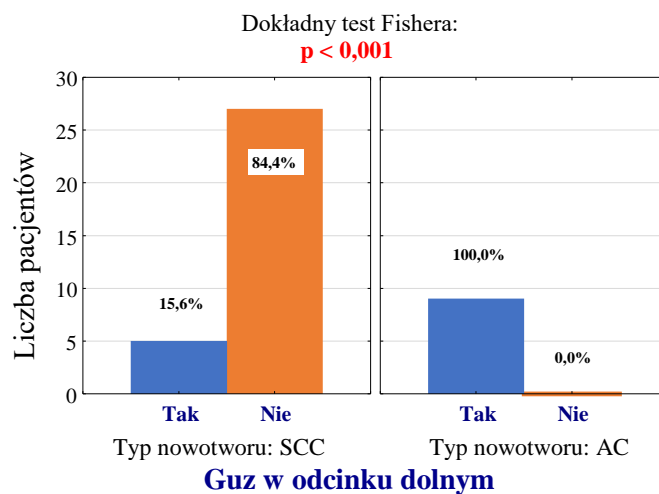
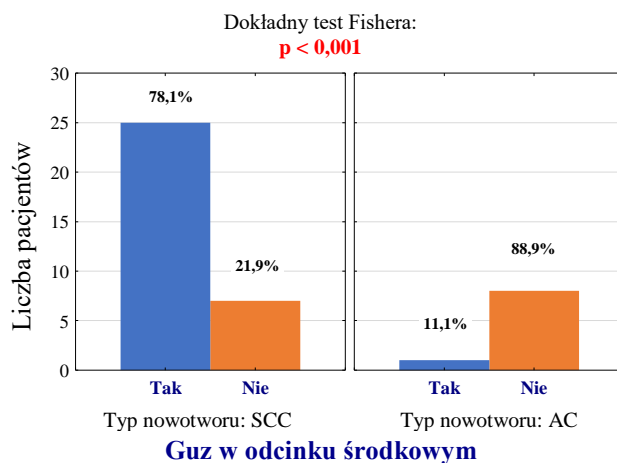
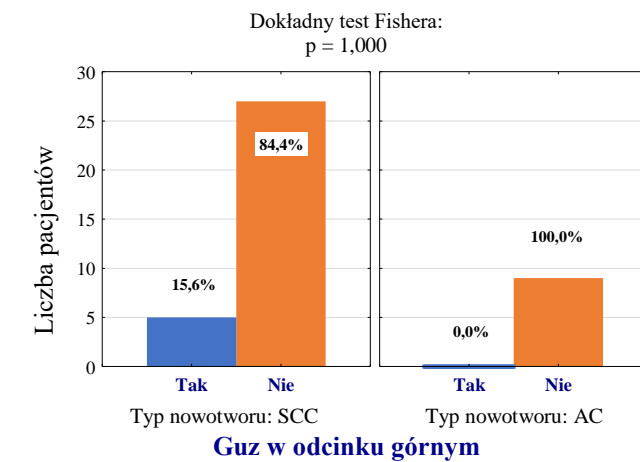
* odsetki nie sumują się do 100, ponieważ guzy występowały w więcej niż jednej lokalizacji

Korelacja między występowaniem AC i SCC a ich lokalizacją

Nowotwory typu SCC istotnie częściej występowały w środkowym odcinku przełyku – aż u 78,1% badanych, a nowotwory AC w 100% przypadków w odcinku dolnym. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie korelacji między typami nowotworów SCC i AC a lokalizacją w górnym odcinku przełyku ($p > 0,05$). Dane liczbowe oraz wyniki wykonanych testów dotyczących lokalizacji raka przełyku ilustruje tab. 18 i rys. 18.

Tabela 18. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się lokalizacją guza i typem nowotworu oraz wyniki testów niezależności (dokładny test Fishera - dwustronny).

| Lokalizacja* | Typ nowotworu | | | | Wynik testu niezależności |
|------------------|---------------|------|----------|-------|---------------------------|
| | SCC | | AC | | |
| | <i>N</i> | % | <i>n</i> | % | |
| Odcinek górny | 5 | 15,6 | 0 | 0,0 | $p = 1,000$ |
| Odcinek środkowy | 25 | 78,1 | 1 | 11,1 | $p < 0,001$ |
| Odcinek dolny | 5 | 15,6 | 9 | 100,0 | $p < 0,001$ |



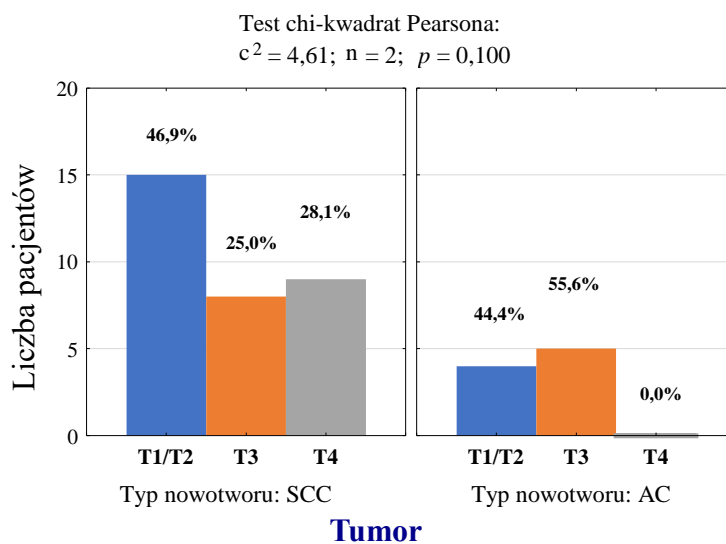
Rysunek 18 . Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się lokalizacją guza i typem nowotworu oraz wyniki testów niezależności (dokładny test Fishera - dwustronny).

Analiza związku między typem nowotworu (SCC/AC) a stopniem miejscowego zaawansowania nowotworu (cecha T)

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między stopniem miejscowego zaawansowania nowotworów typu SCC i AC. Guzy T4 występowały tylko w 28,1% przypadków raków płaskonabłonkowych. Wśród gruczolakoraków tak dużych guzów nie rozpoznano (0%), jednak różnica struktur jest nieistotna ($p = 0,072$) – patrz tab. 19 i rys. 19.

Tabela 19. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się typem nowotworu i wielkością guza oraz wynik testu niezależności.

| Tumor | Typ nowotworu | | | | Wynik testu niezależności |
|-------|---------------|------|----------|------|---------------------------|
| | SCC | | AC | | |
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % | |
| T1/T2 | 15 | 46,9 | 4 | 44,4 | $p = 0,100$ |
| T3 | 8 | 25,0 | 5 | 55,6 | |
| T4 | 9 | 28,1 | 0 | 0,0 | |
| RAZEM | 32 | 78,0 | 9 | 22,0 | |



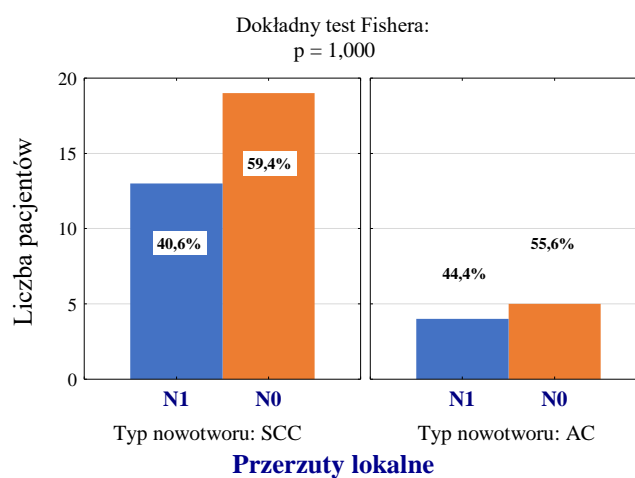
Rysunek 19. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się typem nowotworu i wielkością guza oraz wynik testu niezależności.

Analiza związku między typem nowotworu (SCC/AC) a obecnością przerzutów lokalnych

Nie zaobserwowano istotnego statystycznie związku między typem histopatologicznym nowotworu a częstością występowania przerzutów lokalnych ($p > 0,05$) – patrz tab. 20 i rys. 20.

Tabela 20. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się typem nowotworu i obecnością przerzutów lokalnych oraz wynik testu niezależności.

| Przerzuty lokalne | Typ nowotworu | | | | Wynik testu niezależności |
|-------------------|---------------|------|----------|------|---------------------------|
| | SCC | | AC | | |
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % | |
| N0 | 19 | 59,4 | 5 | 55,6 | $p = 1,000$ |
| N1 | 13 | 40,6 | 4 | 44,4 | |
| RAZEM | 32 | 78,0 | 9 | 22,0 | × |



Rysunek 20. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się typem nowotworu i obecnością przerzutów lokalnych oraz wynik testu niezależności.

4.5. Analiza zastosowanych dawek

W przeprowadzonych badaniach zastosowano protokół niskodawkowy CARE Dose 4D, który jest dostępny w aparatach SOMATOM Definition As+ firmy Siemens. Automatycznie moduluje on prąd lampy w zależności od wielkości pacjenta i zmian tłumienia promieniowania rentgenowskiego w określonych obszarach ciała w czasie rzeczywistym podczas każdego obrotu lampy, określając w ten sposób dawkę promieniowania.⁷² Dodatkowo w badaniach wykorzystano protokół iteracyjny SAFIRE, poprawiający jakość uzyskiwanych obrazów. Ustawiono stałą wartość napięcia prądu na 120 kV oraz wartość referencyjną natężenia na 110 mAs. Natężenia, które uzyskano w przeprowadzonych badaniach mieściły się w zakresie 49 – 105 mAs (średnio 73 mAs). Dzięki zastosowaniu protokołu CARE Dose 4D osiągnięto wartości CTDIvol w zakresie 3,32 – 7,08 mGy (średnio 5,56 mGy) oraz DLP w zakresie 150-411 mGycm (średnio 286 mGycm).

Wartości badanych parametrów porównano z wynikami badań uzyskanymi w grupie 30 pacjentów Pracowni Tomografii Komputerowej Zakładu Radiologii Ogólnej i Pediatrycznej USK, u których wykonano badanie TK jamy brzusznej ze wskazań innych niż dla grupy badanej, tj. nie związanych z chorobami przełyku. Badania wykonano tym samym aparatem, stosując konwencjonalne dawki promieniowania: stałe napięciu prądu równe 120 kV oraz natężenie na poziomie 200 mAs. Wartości CTDIvol, które otrzymano, wyniosły 13,38 - 13,41 mGy (średnio 13,41 mGy), a wartości DLP mieściły w zakresie 583 – 807 mGycm (średnio 678 mGycm).

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21. Wartości CTDIvol i DLP w badaniach TK z zastosowaniem niskich i konwencjonalnych dawek promieniowania.

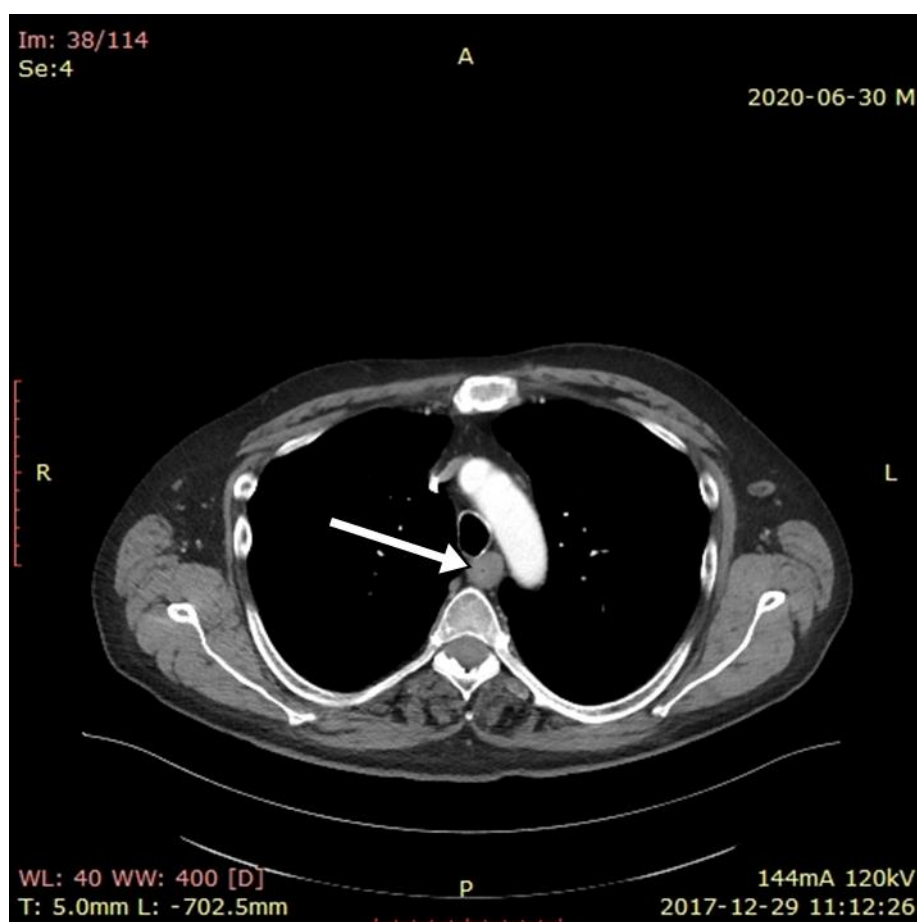
| | CTDIvol (mGy) | | DLP (mGycm) | |
|---|---------------|---------|-------------|---------|
| | zakres | średnia | zakres | średnia |
| TK z zastosowaniem niskich dawek | 3,32 - 7,08 | 5,56 | 150 - 411 | 286 |
| TK z zastosowaniem konwencjonalnych dawek | 13,38 - 13,41 | 13,41 | 583 - 807 | 678 |

Z zaobserwowanych danych wynika, że zastosowanie protokołu niskodawkowego zmniejszyło średnią dawkę promieniowania otrzymywaną przez pacjentów o 41,5% dla CTDIvol i 39,6% dla DLP przy uzyskaniu obrazów porównywalnej jakości. Jest to zgodne z doniesieniami z piśmiennictwa⁷ oraz zapewnieniami producenta, który wskazuje, że dawki promieniowania z zastosowaniem protokołu CARE Dose 4D powinny ulec zmniejszeniu o 40-50%.

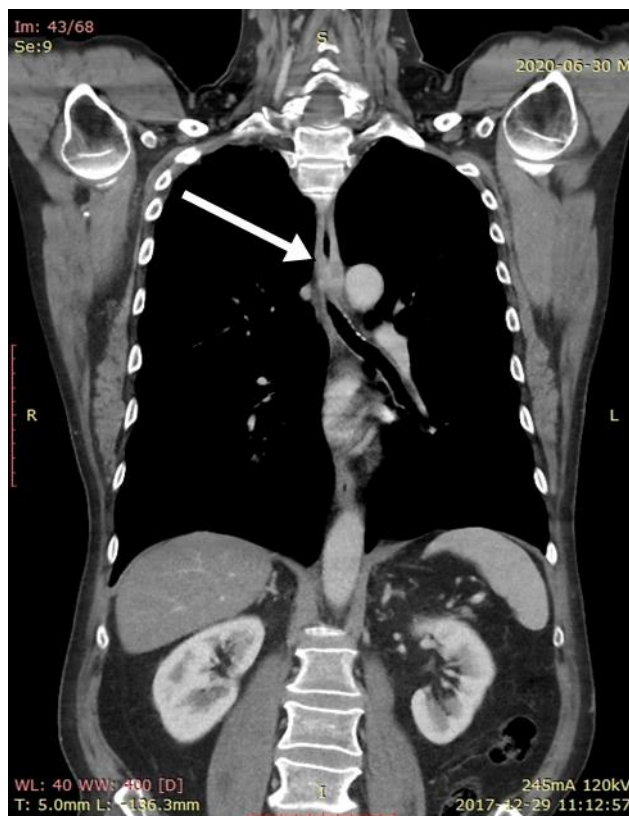
4.6. Prezentacja wybranych przypadków

Przypadek 1.

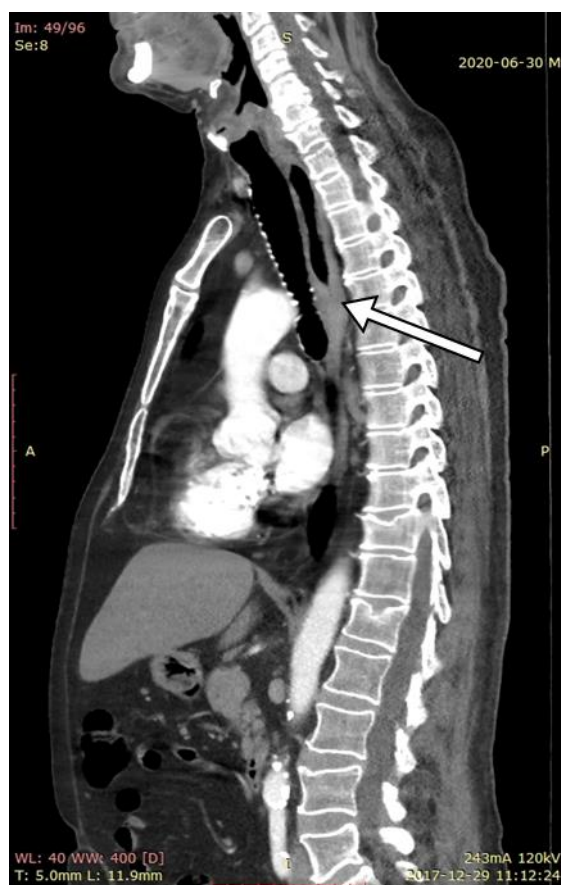
55-letni pacjent zgłosił się do Poradni Chirurgicznej z powodu utrzymującej się od kilku miesięcy dysfagii. Badanie hydro-TK klatki piersiowej wykazało obecność koncentrycznego, niejednorodnego zgrubienia ściany przełyku w odcinku piersiowym na wysokości łuku aorty grubości do 1 cm na odcinku długości około 4,5 cm. Zarys zewnętrzny ściany przełyku w opisywanym odcinku opisano jako ostry. Nie stwierdzono nacieku okolicznych struktur. Uwidoczniono okołoprzełykowe węzły chłonne wielkości do 0,6 cm. Na tej podstawie wysunięto podejrzenie raka przełyku w stadium T1/2 N0 M0. Gastroskopia i badanie histopatologiczne wycinków z przełyku potwierdziło obecność raka płaskonabłonkowego przełyku.



Rysunek 21. Rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium T1/2 N0 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju poprzecznym.



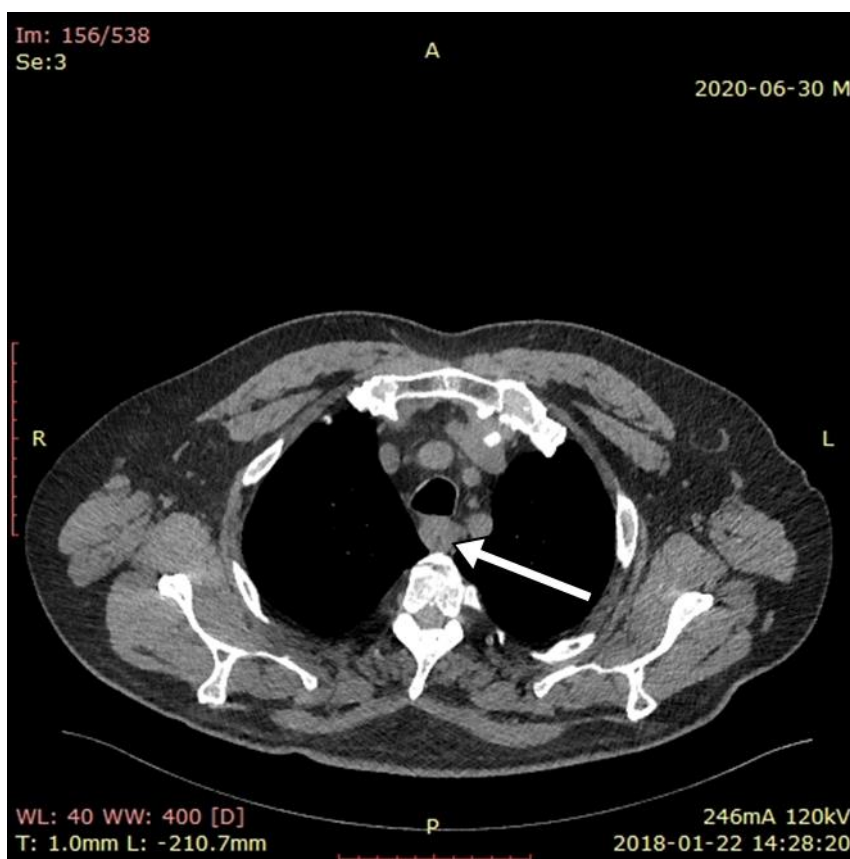
Rysunek 22. Rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium T1/2 N0 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju czołowym.



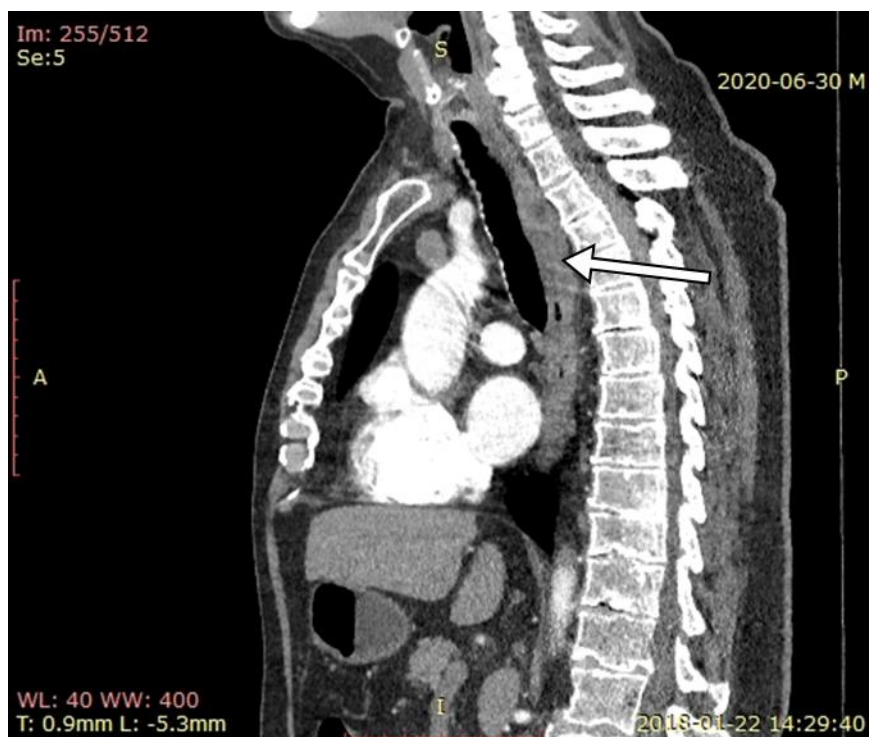
Rysunek 23. Rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium T1/2 N0 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju strzałkowym.

Przypadek 2.

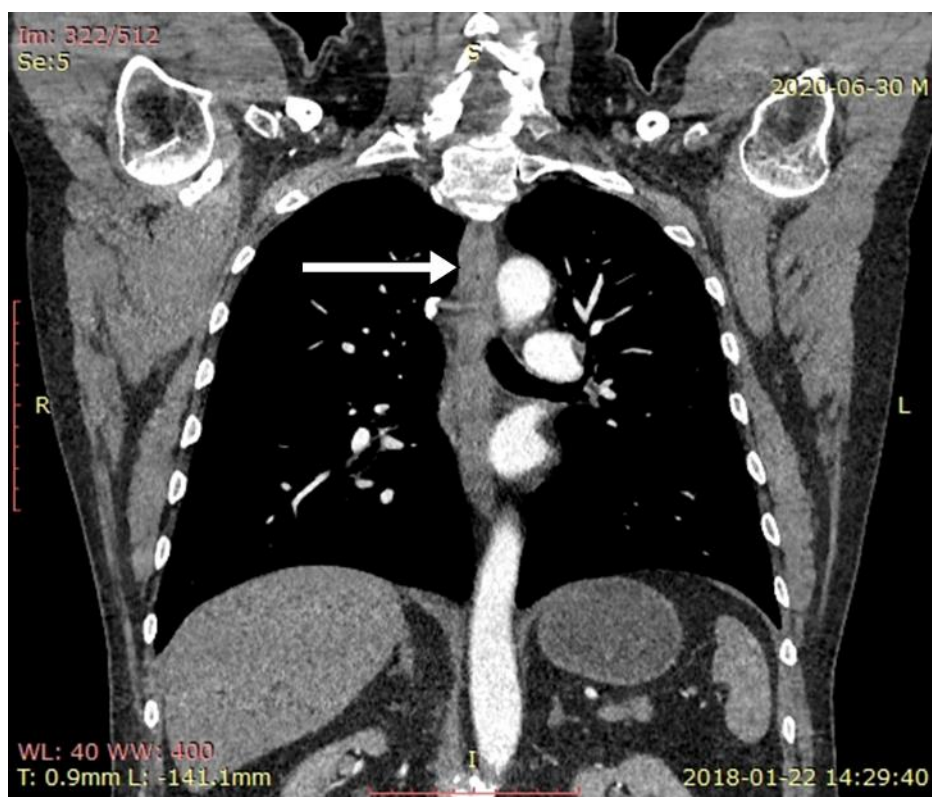
67-letni pacjent z dysfagią i odynofagią, u którego po badaniu endoskopowym i histopatologicznym postawiono rozpoznanie raka płaskonabłonkowego przełyku został skierowany na badanie hydro-TK klatki piersiowej w celu oceny stopnia zaawansowania raka przełyku. W badaniu TK uwidoczniono nieregularne, okrężne pogrubienie ściany przełyku do 1,1 cm na odcinku długości około 6 cm o nieostrym obrysie zewnętrznym, zlokalizowane w odcinku wewnątrzklatkowym przełyku, nieco poniżej górnego otworu klatki piersiowej. Nie wykazano cech nacieku na narządy śródpiersia. Uwidoczniono powiększone okołoprzełykowe węzły chłonne wielkości do 1,3 x 1,1 cm. Stwierdzono raka przełyku w stadium T3 N1 M0.



Rysunek 24. Rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium T3 N1 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju poprzecznym.



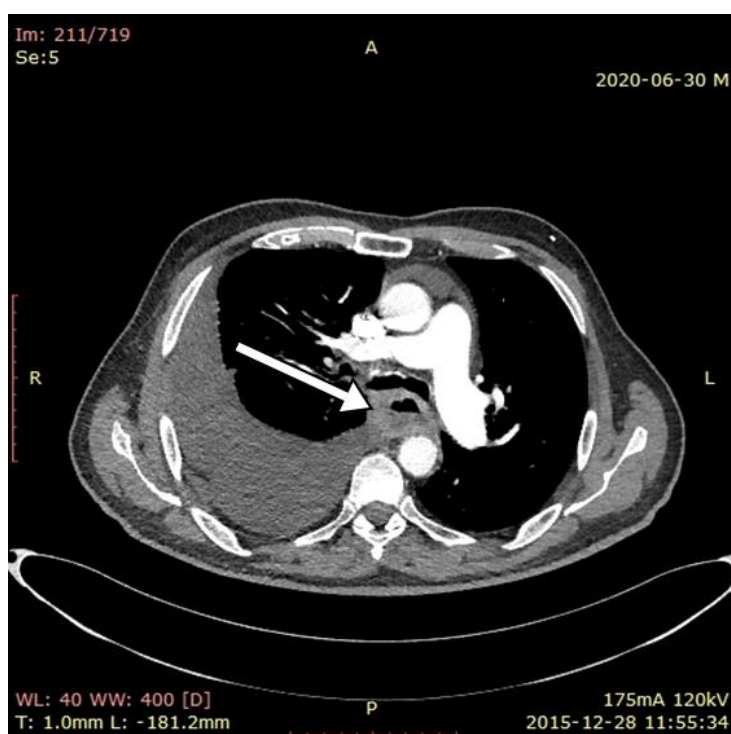
Rysunek 25. Rak płaskonabłonkowy przelyku w stadium T3 N1 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju strzałkowym.



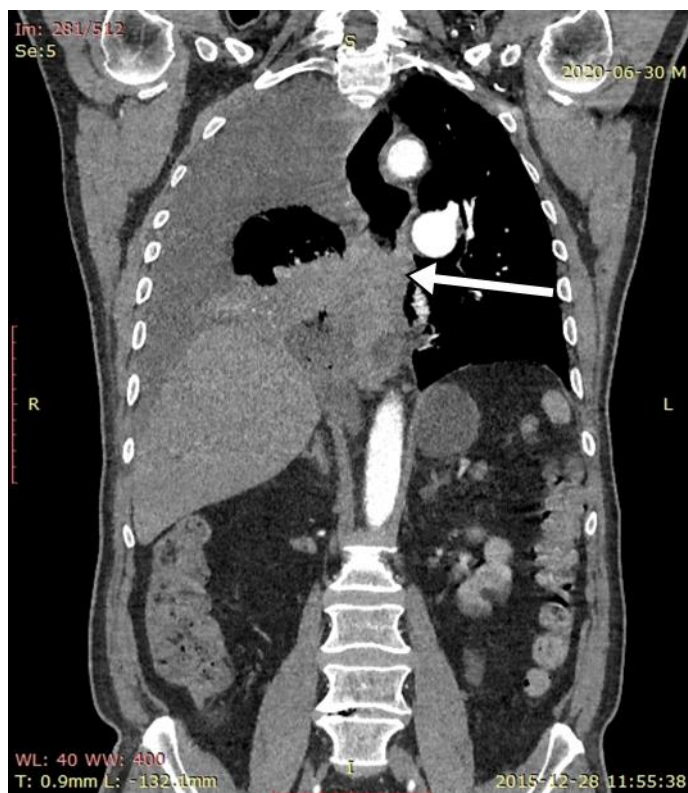
Rysunek 26. Rak płaskonabłonkowy przelyku w stadium T3 N1 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju czołowym.

Przypadek 3.

77-letni pacjent trafił do Poradni Chirurgicznej z powodu nasilającej się dysfagii, bólu w klatce piersiowej i znacznego ubytku masy ciała. Z uwagi na nieprawidłowości w badaniu RTG klatki piersiowej i w badaniu gastroskopowym zostało przeprowadzone u niego badanie hydro-TK klatki piersiowej, w którym uwidoczniono duży uchyłek przełyku wypełniony treścią o wymiarach około 6,2 x 5,5 cm, zlokalizowany nadwpustowo po stronie prawej. W badaniu wykazano również koncentryczne pogrubienie ściany przełyku na wysokości rozwidlenia tchawicy. Naciek przekraczał granice ściany przełyku szerząc się na oskrzele pośrednie prawe (powodując zmiany niedodmowe płata dolnego prawego płuca), osierdzie, a także spływ żył płucnych. Bezpośrednio przylegał także do ściany aorty piersiowej (na odcinku szerokości około 2,7 cm) oraz do trzonu kręgu Th8 (na odcinku szerokości około 3 cm). Uwidoczniona masa naciekała również przednią ścianę uchyłka, powodując jej pogrubienie do 1,6 cm. Proksymalny odcinek przełyku uległ znacznemu poszerzeniu. Orientacyjne wymiary uwidocznionego nacieku wynosiły 7,6 x 7,3 x 6,5 cm. Nie wykazano nacieku połączenia przełykowo-żołądkowego i wpustu żołądka. Uwidoczniono liczne okołoprzełykowe węzły chłonne wielkości do 1,9 x 1,3 cm. Na tej podstawie stwierdzono nowotwór przełyku w stadium T4 N1 M0. Histopatologicznie rozpoznano raka płaskonabłonkowego przełyku.



Rysunek 27. Rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium T4 N1 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju poprzecznym.



Rysunek 28. Rak płaskonabłonkowy przelyku w stadium T4 N1 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju czołowym.



Rysunek 29. Rak płaskonabłonkowy przelyku w stadium T4 N1 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju strzałkowym.

Rozdział 5.

Omówienie i dyskusja

Rak przełyku jest nowotworem związanym ze złym rokowaniem dla pacjentów.^{20,49} Wpływa na to m.in. brak wczesnych i specyficznych objawów mogących sugerować zachorowanie oraz szybkie rozprzestrzenianie się związane z brakiem błony surowiczej w szyjnym i piersiowym odcinku przełyku¹. Z tego powodu stanowi on dla klinicystów trudne wyzwanie, zarówno pod względem diagnostyki, jak i leczenia. Wybór odpowiedniej strategii terapeutycznej u pacjentów z rakiem przełyku jest ściśle uzależniony od stadium zaawansowania nowotworu. Takie postępowanie odgrywa coraz ważniejszą rolę w kontekście dokonujących się postępów w leczeniu neoadjuwantowym i niechirurgicznym.⁷³

Dokładne przedoperacyjne określenie stopnia zaawansowania raka przełyku jest kluczem do indywidualizacji terapii, która ma na celu uniknięcie operacji u pacjentów, którzy nie odniosą z niej długotrwałych korzyści. Umożliwia także identyfikację grupy chorych, u których rokowanie można poprawić dzięki przedoperacyjnej neoadjuwantowej chemioterapii i radioterapii. Mimo że najlepsze efekty leczenia obserwuje się obecnie po zastosowaniu leczenia chirurgicznego, jest ono wskazane wyłącznie u chorych z ograniczoną chorobą miejscową i bez odległych przerzutów.^{1,74}

Tomografia komputerowa stanowi jedną z podstawowych metod wykorzystywanych w stajingu raka przełyku. Jak każda z technik diagnostycznych związana jest z pewnymi ograniczeniami, jednak wraz z jej rozwojem i wprowadzaniem kolejnych innowacji są one stopniowo eliminowane. Powstanie wielowarstwowej tomografii komputerowej oraz wdrożenie nowoczesnych metod obróbki obrazów sprawiło, że uzyskano znaczną poprawę jakości obrazowania górnego odcinka przewodu pokarmowego. Powoduje to coraz szersze wykorzystywanie tej techniki w badaniach przełyku z różnych wskazań.^{3,75-77}

W prezentowanej pracy doktorskiej analiza niskodawkowych badań hydro-TK oraz ich weryfikacja z badaniami histopatologicznymi wykazała, że na podstawie obrazów uzyskanych w hydro-TK prawidłowo rozpoznano zmiany w obrębie przełyku u 94,3% badanych, w tym dla raka przełyku odsetek prawidłowych rozpoznań wyniósł aż 93%. Wyniki te świadczą o dużej przydatności tej metody w diagnostyce schorzeń przełyku. Podobne obserwacje opisali inni autorzy, między innymi Ba-Ssalamaha i wsp.³ W swojej publikacji zaprezentowali szerokie

spektrum chorób przełyku, które mogą być diagnozowane w wielorzędowej tomografii komputerowej z zastosowaniem doustnego kontrastu w postaci wody z dodatkiem musujących granulek oraz dożylnego środka kontrastowego. Wśród tych schorzeń wyróżnili nowotwory złośliwe przełyku, jak rak i chłoniak, łagodne guzy przełyku, jak mięśniak gładkokomórkowy (*leiomyoma*), a także zmiany nienowotworowe, jak achalazja, pęknięcia, przetoki, zapalenie, przepukliny, uchyłki oraz żylaki. W opinii autorów głównym wskazaniem do wykonywania tego badania jest ocena stopnia zaawansowania raka przełyku. Wymienili oni zalety hydro-TK, które pozwalają na całościową ocenę tego nowotworu w klasyfikacji TNM. Zwrócili uwagę między innymi na objęcie badaniem dużego obszaru ciała, krótki czas badania, możliwość wykorzystania nowoczesnych rekonstrukcji wielopłaszczyznowych i 3D, a także uzyskania informacji zarówno o nieprawidłowościach w ścianie przełyku jak i poza nią. W badaniach Ba-Ssalamaha zastosowano jednak standardowe dawki promieniowania, przez co objętościowy tomograficzny wskaźnik dawki (CTDIvol) wyniósł średnio 17,1 mGy, czyli trzykrotnie więcej niż w materiale niniejszej pracy, w której CTDIvol wyniosło średnio 5,56 mGy. Tak znaczne obniżenie dawki promieniowania przy uzyskaniu wysokiej jakości obrazów może uzasadniać wprowadzenie protokołów niskodawkowych do rutynowego postępowania, zwłaszcza u chorych, u których konieczne jest wielokrotne powtarzanie badania TK oraz poddawanych neoadjuwantowej radioterapii.

Podobne spostrzeżenia wynikają z pracy Wang'a i wsp.⁷, poświęconej niskodawkowej tomografii komputerowej. Badacze wykonali badanie hydro-TK u 239 pacjentów wykorzystując aparat SOMATOM Definition Flash firmy Siemens, podobnie jak w przeprowadzonych badaniach własnych. Tak jak w protokole zastosowanym w niniejszej pracy wykorzystali oni połączenie systemu kontrolującego dawkę promieniowania CARE Dose 4D oraz iteracyjnych algorytmów rekonstrukcji obrazów SAFIRE. Poddali analizie ich wpływ na jakość obrazowania jelita cienkiego, oceniając w tym celu parametry obiektywne (CNR, CTDI, CCR, SSDE) oraz stosując subiektywny wizualny system oceny jakości obrazu. Na podstawie otrzymanych wyników autorzy wykazali, że połączenie CARE Dose 4D i SAFIRE zmniejsza dawkę promieniowania o średnio 74,85% przy zachowaniu jakości obrazu.⁷ Zwrócili jednak uwagę na wciąż niejasny wpływ różnych warunków obrazowania i stosowania technik postprocesingu na dokładność rozpoznań, przez co wyrazili opinię, że należałoby kontynuować badania nad stosowaniem tej metody.

Jednym z głównych celów niniejszej rozprawy było oszacowanie poziomu zgodności dwóch radiologów (*inter-rater reliability*) w klasyfikowaniu stopnia zaawansowania raka przełyku w skali TNM. W tym celu obliczono współczynnik Kappa Cohena. W badanym materiale dla kategorii T uzyskano wynik $\kappa = 0,966$, świadczący o bardzo dobrej zgodności obu badaczy. Wskazuje to na możliwość jednoznacznej oceny miejscowego stadium zaawansowania raka przełyku w badaniu hydro-TK. Potwierdzenie tych wyników można znaleźć w literaturze.^{1,3} Ahmed Ba-Ssalama i wsp. zbadali przydatność hydrografii wielorzędowej tomografii komputerowej w ocenie kategorii T w raku przełyku.¹ Obrazy uzyskane w badaniu hydro-TK wykonanym przed i po operacji u 131 pacjentów zostały ocenione przez dwóch niezależnych radiologów oraz porównane z wynikami badania histopatologicznego materiału usuniętego w trakcie operacji. Uzyskano bardzo dobrą zgodność między oceniającymi – wskaźnik κ ważony na poziomie 0,93 i κ nieważony o wartości 0,89. Wyniki uzyskane przez obu badaczy świadczą o wysokiej czułości badania hydro-TK (95%) oraz o jego wysokiej dodatniej wartości predykcyjnej (96%) w ocenie cechy T. Została ona właściwie oceniona przez badaczy u 76,3% i 68,7% pacjentów odpowiednio dla badacza 1 i 2.

Przydatność dynamicznej TK w przedoperacyjnej ocenie nowotworów przełyku została także omówiona w pracy polskiego zespołu pracującego pod przewodnictwem Czekajskiej-Chehab.⁷⁸ Autorzy przeprowadzili skanowanie w tomografii komputerowej u 93 pacjentów z potwierdzonym rakiem przełyku, a następnie porównali otrzymane wyniki z informacjami uzyskanymi w trakcie operacji i w badaniu histopatologicznym. Na podstawie zebranego materiału obliczyli dokładność TK w ocenie rozległości pierwotnego nacieku raka przełyku (kategoria T) na 68,8%. Najwyższą dokładność osiągnięto w przypadku najbardziej zaawansowanych raków przełyku w stadium T4 – 86,5%. Stwierdzono także wysoką zgodność (81,7%) między wynikami TK a śródoperacyjną oceną resekcyjności guzów.

Ocena kategorii T w badaniu hydro-TK napotyka pewne ograniczenia.^{3,73} Jedną z głównych przeszkód wynika ze słabej kontrastowości poszczególnych warstw ściany przełyku, przez co rozpoznawanie wczesnych nacieków nowotworów przełyku oraz różnicowanie ich ze zmianami niezłytowymi błony śluzowej może być utrudnione (w praktyce klinicznej do weryfikacji niejednoznacznych zmian wykorzystuje się najczęściej gastroscopię z biopsją). Z powodu opisanych trudności w niniejszej pracy zastosowano autorską klasyfikację TNM, w której nie rozróżniano stadium T1, charakteryzującego się zajęciem blaszki właściwej

lub mięśniowej błony śluzowej lub naciekaniem warstwy podśluzowej, od stadium T2, w którym dochodzi do inwazji warstwy mięśniowej właściwej.

Do klinicznej oceny kategorii T najnowsza, ósma edycja wytycznych AJCC/UICC zaleca jako metodę z wyboru endoskopową ultrasonografię przełyku. Pozwala ona na uwidocznienie poszczególnych warstw ściany przełyku, które prezentują się jako naprzemienne hiperechogeniczne i hipoechogeniczne pasma. Kluczową rolę dla oceny stadiów T1-3 pełni hipoechogeniczna, czwarta warstwa, czyli właściwa warstwa mięśniowa.³⁴ Autorzy powołując się na badania, które przeprowadził Kelly i wsp.⁷⁹ podają, że indeks wydajności EUS w rozróżnianiu raków w stadiach T1-2 od raków w stadiach T3-4 wynosi 0,89 dla raka przełyku i 0,91 dla raka połączenia żołądkowo-przełykowego.

EUS odgrywa ważną rolę we wstępnej ocenie stopnia zaawansowania raka przełyku ze względu na dużą dokładność w określaniu miejscowego zasięgu nowotworu. Metoda ta jest jednak mniej dokładna w ocenie stopnia zaawansowania nowotworu po przebytej radioterapii i chemioterapii.⁴⁷ Nie jest też wolna od innych ograniczeń, do których zaliczyć można brak możliwości oceny guzów zamykających światło przełyku.^{46,80}

Mając na uwadze ograniczenia EUS i TK Weaver i wsp. w swojej pracy⁸¹ zajęli się porównaniem oceny zgodności tych badań (każdej z metod z osobna oraz ich połączenia) z pooperacyjnymi wynikami oceny stopnia zaawansowania raka przełyku w badaniu histopatologicznym. Autorzy oszacowali zgodność tych metod z wynikami badania histopatologicznego przy pomocy ważonego współczynnika Kappa (κ_w), osiągając w kategorii T wynik $\kappa_w = 0,455$ dla badania TK oraz $\kappa_w = 0,604$ dla badania EUS. Najwyższy współczynnik zgodności z wynikami histopatologicznymi badacze otrzymali natomiast w przypadkach, w których TK i EUS wskazywały ten sam wynik ($\kappa_w = 0,613$). Na podstawie przeprowadzonych analiz autorzy podkreślili, że TK i EUS są komplementarnymi technikami w określaniu stopnia zaawansowania guzów przełyku, a badania obrazowe są niezbędne w celu wdrożenia postępowania ukierunkowanego na stopień zaawansowania choroby.

Prace nad oceną skuteczności tych metod są kontynuowane. W jednym z najnowszych doniesień z 2020 roku autorzy Shim i wsp.,⁸² przedstawiali porównanie dokładności badania EUS i TK w ocenie stopnia zaawansowania raka przełyku. We wnioskach podkreślili, że badanie EUS nie przewyższa TK klatki piersiowej w określaniu stopnia T w raku przełyku. Jednocześnie należy zaznaczyć przewagę badania hydro-TK w wykrywaniu przerzutów odległych, na przykład przerzutów do płuc czy wątroby (cecha M), co umożliwia pełną ocenę zaawansowania raka przełyku w skali TNM.

Poprawna ocena stopnia T za pomocą tomografii komputerowej wymaga spełnienia szeregu warunków, do których należy odpowiednie rozdęcie ścian przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego. Właściwe rozciągnięcie ścian uzyskuje się stosując różne rodzaje doustnych środków kontrastowych: pozytywne (roztwory baru i jodu), neutralne (woda, metyloceluloza) oraz negatywne (powietrze, dwutlenek węgla).^{2,5,76}

Pozytywne doustne środki kontrastowe nie sprawdziły się w ocenie tomograficznej górnego odcinka przewodu pokarmowego, ponieważ maskowały wzmocnienie ścian w miejscach zmian ogniskowych (uzyskane dzięki podaniu dożylnych środków kontrastowych), a także zakłócały proces obróbki danych w obrazowaniu 3D.^{76,83}

W prezentowanej pracy, a także w badaniach dostępnych w piśmiennictwie^{54,84,85}, wykorzystano protokół hydro-TK, w którym doustnym środkiem kontrastowym była woda. Jej użycie pozwala na rozciągnięcie ścian przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego oraz ułatwia wyraźne zobrazowanie wzorca wzmocnienia ich ścian. Ponadto do zalet metody z wykorzystaniem neutralnego środka kontrastowego należy zaliczyć bezpieczeństwo stosowania, łatwą dostępność oraz niski koszt.

Innym wariantem badania hydro-TK, przedstawionym m.in. w pracach Ba-Ssalamaha^{1,3} i Lee⁸⁶, jest doustne podanie pacjentowi przed skanowaniem wody z preparatami musującymi w postaci granulek (Duplostrast^{1,3}, Top effervescent-G granules⁸⁶). Farmaceutyki te uwalniają w świetle przełyku gaz stanowiący negatywny środek kontrastowy. Takie rozwiązanie wymaga dostępności odpowiednich preparatów farmakologicznych, bardzo dobrej współpracy z pacjentem oraz precyzyjnie dobranych czasów skanowania w celu uzyskania na obrazach maksymalnego rozciągnięcia ścian przełyku.⁸⁶

Alternatywną metodą dla zastosowania wody może być badanie EICT (ang. esophageal insufflation computed tomography), w którym do rozciągnięcia ścian przełyku stosuje się wdmuchiwanie strumienia powietrza przed rozpoczęciem skanowania. Zhou i wsp.⁵ wykonali badanie EICT u 120 pacjentów z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym przełyku w celu zbadania dokładności tej metody w przedoperacyjnej ocenie stopnia T. Z przeprowadzonych przez autorów badań wynika, że zastosowanie tej techniki poprawia zdolność tomografii komputerowej do oceny rozległości nacieku w stadiach T1/2 oraz T3. Wadą metody są niedogodności dla pacjenta związane z wprowadzaniem do żołądka sondy, przez którą podawane jest powietrze oraz konieczność ścisłej współpracy w czasie badania, ponieważ pacjent nie może wypuszczać powietrza w trakcie napełniania gazem żołądka.

Kolejnym warunkiem jaki należy spełnić, by właściwie ocenić stopień zaawansowania T w badaniu tomografii komputerowej, jest odpowiedni dobór czasów skanowania. Powinny one być ustalone w taki sposób, by uzyskać możliwie najlepsze uwidocznienie błony śluzowej przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego, a także ewentualnych zmian ogniskowych w wątrobie i pozostałych narządach.³

W badaniach własnych, zgodnie z zastosowanym protokołem, u wszystkich pacjentów wykonano skanowanie w fazie natywnej oraz po dożylnym podaniu środka kontrastowego z opóźnieniem 25 sekund (faza tętnicza) oraz 50 sekund (wczesna faza wrotna). Optymalne czasy opóźnień określono na podstawie wcześniejszych obserwacji własnych oraz danych z piśmiennictwa.^{1,54,87,88}

Ustalenie czasów opóźnień, które pozwolą na najlepsze zobrazowania zmian w obrębie przełyku, jest tematem prac Umeoki i wps.^{87,88} Autorzy porównali dokładność diagnostyczną uzyskaną w fazie tętnicznej oraz żylniej w badaniu MDCT w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania lokalnego raka przełyku z podaniem dożylnych środków kontrastowych. Zastosowali opóźnienie 35 sekund dla fazy tętnicznej oraz 65 sekund dla fazy żylniej. Ogólna dokładność w ocenie stopnia T w fazie tętnicznej była istotnie wyższa niż w fazie żylniej (68% vs 51%, $p < 0.01$). Lepsze rezultaty w fazie tętnicznej niż żylniej uzyskano także pod względem czułości w ocenie stopnia T1b – 71,4% vs 14,3%, co jest szczególnie istotne w ocenie wczesnych stopni zaawansowania raka przełyku, w których badanie tomografii komputerowej ma ograniczoną przydatność. Dalsze badania nad optymalizacją procedur tomografii komputerowej w ocenie raka przełyku mogą ujawnić kolejne zależności, których wykorzystanie wpłynie na poprawę obrazowania przy pomocy tej techniki.

Przedmiotem badań wielu autorów^{34,81,89} jest opracowanie i wybór optymalnej metody diagnostycznej do oceny regionalnych węzłów chłonnych (kategoria N). W wytycznych AJCC/UICC wymieniono EUS, TK i FDG-PET jako podstawowe techniki badawcze, które nie różnią się istotnie pod względem dokładności, czułości czy specyficzności. W pracy przedstawiono ograniczenia każdej z tych metod.³⁴ W dostępnej literaturze spotyka się publikacje zgodne z wynikami zawartymi w wyżej wymienionych wytycznych, jak i wskazujące na wyższość jednej z omawianych technik. Przykładem jest praca Lehmana i wps.⁸⁹, w której autorzy określili przydatność PET-TK z użyciem 18F-FDG do oceny węzłów chłonnych i porównali wyniki do wyników uzyskanych w TK i EUS u pacjentów

z gruczolakorakami połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka typu jelitowego. W przeprowadzonych analizach wykazali, że PET-CT nie poprawia ogólnej dokładności oceny stopnia N, ale cechuje się większą swoistością (91,3%) w porównaniu z EUS (60,8%) i TK (82,2%). W kolejnej pracy Weaver i wsp.⁸¹ porównali przydatność technik TK i EUS w ocenie stopnia N. Uzyskane wyniki są zbliżone dla obu metod: dla TK czułość wyniosła 79%, specyficzność – 84%, PPV – 90%, κ_w – 0,603, a dla badania EUS czułość była równa 91%, specyficzność – 68%, PPV – 83% , a κ_w – 0,610.

W prezentowanej rozprawie sprawdzono zgodność dwóch opisujących badania radiologów w ocenie cechy N u pacjentów z rakiem przełyku. Na podstawie przeprowadzonych analiz oceniono wartość współczynnika Kappa Cohena, która wyniosła 0,952. Tak silna zależność między ocenami badaczy potwierdza dużą przydatność niskodawkowego badania hydro-TK w ocenie przerzutów do lokalnych węzłów chłonnych.

Tomografia komputerowa jest wartościową metodą w wykrywaniu przerzutów odległych (kategoria M) we wstępnej ocenie stopnia zaawansowania raka przełyku.⁶ Badanie to obejmuje duży obszar ciała (od szyi po miednicę), co umożliwia wykrycie przerzutów do najczęstszych lokalizacji, takich jak wątroba, płuca i kości. Wykrycie przerzutów odległych ma zasadnicze znaczenie w określaniu operacyjności i planowaniu odpowiedniego leczenia. Według danych dostępnych w literaturze przerzuty odległe są wykrywane u 20-30% chorych badanych w początkowej fazie oceny zaawansowania choroby.⁹⁰

W grupie badanych pacjentów włączonych do niniejszej pracy jedynie u trzech chorych stwierdzono przerzuty odległe, co zostało zgodnie potwierdzone przez obu badaczy. Ze względu na małą liczbę pacjentów nie można na podstawie analiz własnego materiału wnioskować o przydatności metody do oceny kategorii M. Jednakże w piśmiennictwie oraz obowiązujących wytycznych tomografia komputerowa wymieniana jest jako podstawowa metoda służąca do badania rozsiewu raka przełyku.^{6,34,90,91} Czułość tomografii komputerowej z zastosowaniem dożylnego środka kontrastowego w wykrywaniu zmian złośliwych w wątrobie, wielkości > 1 cm oceniono w fazie wrotnej na 91%.⁹² Badanie TK cechuje się również wysoką czułością w wykrywaniu przerzutów raka przełyku do płuc (90%) oraz trzewnych węzłów chłonnych (69%).⁹³

Hong i wsp.⁶ w swojej pracy zwrócili uwagę na rosnącą częstość występowania mnogich ognisk raka pierwotnego związanych z rakiem przełyku i wymienili TK jako jedną z metod umożliwiających wykrycie synchronicznych nowotworów. Autorzy podkreślili także

wpływ palenia tytoniu i spożywania alkoholu na częstsze występowanie mnogich ognisk raka przełyku lub współistnienie raka przełyku z ogniskami raka w innych lokalizacjach (głowa, szyja, płuca, żołądek).

W niniejszej pracy poddano analizie występowanie odrębności między poszczególnymi typami histopatologicznymi raka przełyku (SCC/AC). Badając zależność typu histopatologicznego raka od jego lokalizacji w przełyku wykazano, że rak płaskonabłonkowy występował istotnie częściej w środkowym odcinku przełyku (78,1%), natomiast gruczolakorak w dolnym odcinku przełyku (100,0%). Wyniki te są zgodne z danymi dostępnymi w literaturze²⁴ i przytoczonymi we wstępie pracy informacjami (patrz tab. 2) na temat charakterystyki obu typów raka przełyku.

W omawianym materiale nie zaobserwowano natomiast istotnego statystycznie związku między typem histopatologicznym raka a częstością występowania przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (kategoria N). W badaniach zależności stadium zaawansowania lokalnego guza (kategoria T) od typu nowotworu także nie udało się wykazać istotnych statystycznie korelacji. W analizowanych danych nie znaleziono istotnych odrębności w obrazie radiologicznym raka płaskonabłonkowego i gruczolakoraka przełyku w badaniu hydro-TK. Za pomocą tej metody niemożliwe jest rozróżnienie poszczególnych typów histopatologicznych nowotworów przełyku.

W przedstawionej pracy badania hydro-TK u wszystkich pacjentów wykonano w ułożeniu na plecach. Jest to rutynowa pozycja do przeprowadzania badań TK klatki piersiowej, a jej wybór uzasadnia m.in. większy komfort badanych oraz zadowalająca jakość uzyskiwanych obrazów narządów klatki piersiowej. Takie ułożenie jest także wykorzystywane przez innych autorów badających użyteczność TK w ocenie raka przełyku.^{73,85,91,94}

W literaturze dostępne są także prace, w których stwierdzono poprawę dokładności diagnostycznej tomografii komputerowej w ocenie raka przełyku u pacjentów ułożonych na brzuchu.^{1,86} Przykładem są badania Lee i wsp., którzy dowiedli, że w pozycji na brzuchu ocena stopnia inwazyjności struktur otaczających w raku przełyku jest dokładniejsza niż u pacjentów w ułożeniu na plecach. Autorzy wykazali wzrost wartości diagnostycznej w określaniu lokalizacji raka przełyku u chorych w ułożeniu na brzuchu w porównaniu z ułożeniem na plecach. Obserwacja ta dotyczyła przede wszystkim chorych z rakiem przełyku we

wcześniejszych stadiach zaawansowania (T1 i T2). Dla raka o stopniu zaawansowania T3 i T4 takiej poprawy w obrazowaniu TK nie dowiedziono.⁸⁶

Analiza materiału badawczego zawartego w niniejszej pracy nie jest wolna od pewnych ograniczeń. Zaliczyć do nich należy brak możliwości porównania wyników uzyskanych w badaniu hydro-TK ze śródoperacyjną i pooperacyjną oceną histopatologiczną tkanek nowotworu. Ze względu na brak wglądu do tych badań w pracy wykorzystano dostępne w dokumentacji pacjentów wyniki gastroscopii oraz badania histopatologiczne pobranych w jej trakcie wycinków.

Kolejnym ograniczeniem w opracowaniu wyników była stosunkowo mała liczba pacjentów, a także relatywnie duży odsetek pacjentów w zaawansowanych stadiach nowotworów. Wynika to przede wszystkim z braku szeroko dostępnych badań screeningowych. Stąd nasuwa się wniosek o konieczności przeprowadzenia dalszych badań z udziałem większej liczby pacjentów z chorobą nowotworową przełyku, które pozwoliłyby zweryfikować uzyskane w pracy wyniki.

Istotnym ograniczeniem przeprowadzonych badań i ich wyników jest brak możliwości pomiaru obiektywnych parametrów jakości obrazów uzyskanych w badaniach niskodawkowych oraz z zastosowaniem konwencjonalnych dawek promieniowania. Wynika to z faktu, że u 30 pacjentów, u których wykonano badania ze standardowymi dawkami, były inne, niezwiązane z chorobami przełyku wskazania do przeprowadzenia badań niż u pacjentów, którzy zostali poddani badaniu hydro-TK z użyciem niskodawkowego protokołu CARE Dose 4D.

Dalszy rozwój niskodawkowych technik TK, polegający na wprowadzeniu nowszych metod obróbki obrazów (aparaty TK trzeciej generacji), może przyczynić się do szerszego zastosowania tego badania w diagnostyce schorzeń przełyku, szczególnie chorób nowotworowych. Prezentowane w rozprawie wyniki badań mogą stanowić wartościowy materiał porównawczy, tworząc bazę do dalszych analiz.

Rozdział 6.

Wnioski

Na podstawie otrzymanych wyników można postawić następujące wnioski:

1. Hydrografia TK z użyciem niskich dawek promieniowania oraz iteracyjnych algorytmów obróbki obrazów jest wartościową metodą w rozpoznawaniu schorzeń przełyku.
2. Metoda ta umożliwia jednoznaczną i kompletną ocenę stopnia zaawansowania raka przełyku w skali TNM, przez co może mieć wpływ na wybór odpowiedniego postępowania terapeutycznego.
3. U pacjentów z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia gastrokopii lub biopsji technika ta może być rozważana jako metoda z wyboru w celu rozpoznawania i oceny zaawansowania raka przełyku.
4. Na podstawie cech obrazu guza przełyku w badaniu hydro-TK nie można określić jego typu histopatologicznego.
5. Stosowanie protokołu CARE Dose 4D wraz z iteracyjnymi algorytmami obróbki obrazów znacznie zmniejsza narażenie pacjentów na promieniowanie i w opinii badaczy nie wpływa negatywnie na postawione rozpoznania. Należy przeprowadzić szerszej zakrojone badania i rozważyć obniżenie dawek używanych w rutynowej praktyce, zwłaszcza u pacjentów poddawanych wielokrotnym badaniom lub leczeniu z zastosowaniem promieniowania rentgenowskiego.

SPIS RYSUNKÓW

| | |
|--|----|
| Rysunek 1. Wykres przedstawiający liczbę nowych przypadków raka w różnych lokalizacjach, w tym raka przełyku (pacjenci obu płci, wszystkie grupy wiekowe) w 2018 roku. Sporządzono na podstawie źródła: The Global Cancer Observatory (GCO) – interaktywna platforma internetowa [online] – dostęp w Internecie: https://gco.iarc.fr/ . ¹¹ | 16 |
| Rysunek 2. Wykres przedstawiający liczbę zgonów spowodowanych przez raka w różnych lokalizacjach, w tym raka przełyku (pacjenci obu płci, wszystkie grupy wiekowe) w 2018. Sporządzono na podstawie źródła: The Global Cancer Observatory (GCO) – interaktywna platforma internetowa [online] – dostęp w Internecie: https://gco.iarc.fr/ . ¹¹ | 17 |
| Rysunek 3. Mapa przedstawiająca szacowane współczynniki zapadalności na raka przełyku na świecie w 2018 roku (dla obu płci i wszystkich grup wiekowych). Źródło: GLOBOCAN 2018, Graph production: IARC – interaktywna platforma internetowa [online] – dostęp w Internecie: http://gco.iarc.fr/today , World Health Organization 2020. ¹¹ | 18 |
| Rysunek 4. Wykresy przedstawiające zachorowalność na raka przełyku w zależności od wieku wśród mężczyzn (wykres po lewej) oraz wśród kobiet (wykres po prawej) w latach 2000-2012 w wybranych krajach Europy. Źródło: GLOBOCAN 2018, Graph production: IARC – interaktywna platforma internetowa [online] – dostęp w Internecie: http://gco.iarc.fr/ , World Health Organization 2020. ¹⁶ | 19 |
| Rysunek 5. Endoskopowy obraz raka przełyku (T3N1), Źródło: Case courtesy of Dr Matt A. Morgan, Radiopaedia.org, rID: 42133. | 24 |
| Rysunek 6. Rak przełyku w przekroju porzecznym w badaniu TK, źródło: materiał własny. | 27 |
| Rysunek 7. Gruczolakorak przełyku w badaniu PET-TK, źródło: Case courtesy of Dr Jayanth Keshavamurthy, Radiopaedia.org, rID: 71777. | 28 |
| Rysunek 8. Gruczolakorak przełyku (T3N1) w badaniu EUS, źródło: Case courtesy of Dr Matt A. Morgan, Radiopaedia.org, rID: 42133. | 30 |
| Rysunek 9. Rak przełyku w rentgenowskim badaniu kontrastowym z użyciem soli barytu, źródło: Case courtesy of Dr Bruno Di Muzio, Radiopaedia.org, rID: 4232. | 31 |
| Rysunek 10. Schemat leczenia raka przełyku w przypadku braku przerzutów odległych na podstawie pracy F. Lordicka i wsp. „Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.” ¹³ | 40 |
| Rysunek 11. Wykres przedstawiający rozkład wyników badania endoskopowego z oceną histopatologiczną. | 53 |
| Rysunek 12. Wykres przedstawiający liczbę rozpoznań raka przełyku w zależności od płci. | 54 |
| Rysunek 13. Wykres przedstawiający rozkład typów nowotworów w zależności od płci. | 54 |
| Rysunek 14. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się typem nowotworu i płcią oraz wynik testu niezależności. | 55 |
| Rysunek 15. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się ocenami wielkości guza przez dwóch radiologów oraz wynik testu niezależności (test chi-kwadrat). | 60 |

| | |
|--|----|
| Rysunek 16. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się ocenami obecności przerzutów lokalnych dwóch radiologów oraz wynik testu niezależności (dokładny test Fishera - dwustronny)..... | 61 |
| Rysunek 17. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się ocenami obecności przerzutów odległych dwóch radiologów oraz wynik testu niezależności (dokładny test Fishera - dwustronny)..... | 62 |
| Rysunek 18 . Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się lokalizacją guza i typem nowotworu oraz wyniki testów niezależności (dokładny test Fishera - dwustronny)..... | 66 |
| Rysunek 19. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się typem nowotworu i wielkością guza oraz wynik testu niezależności. | 67 |
| Rysunek 20. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się typem nowotworu i obecnością przerzutów lokalnych oraz wynik testu niezależności. | 68 |
| Rysunek 21. Rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium T1/2 N0 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju poprzecznym. | 70 |
| Rysunek 22. Rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium T1/2 N0 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju czołowym. | 71 |
| Rysunek 23. Rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium T1/2 N0 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju strzałkowym. | 71 |
| Rysunek 24. Rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium T3 N1 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju poprzecznym. | 72 |
| Rysunek 25. Rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium T3 N1 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju strzałkowym. | 73 |
| Rysunek 26. Rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium T3 N1 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju czołowym. | 73 |
| Rysunek 27. Rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium T4 N1 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju poprzecznym. | 74 |
| Rysunek 28. Rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium T4 N1 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju czołowym. | 75 |
| Rysunek 29. Rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium T4 N1 M0 w badaniu hydro-TK w przekroju strzałkowym. | 75 |

SPIS TABEL

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Czynniki ryzyka SCC i AC. ^{6,18,19} | 20 |
| Tabela 2. Charakterystyka poszczególnych typów raka przełyku. ^{24,26} | 22 |
| Tabela 3. Kategorie w ocenie zaawansowania raka przełyku i połączenia żołądkowo- przełykowego według ósmej edycji wytycznych AJCC/UICC. ⁶⁰ | 35 |
| Tabela 4. Ocena kliniczna stopnia zaawansowania nowotworów przełyku (cTNM). ^{34,60} | 38 |
| Tabela 5. Ocena patologiczna stopnia zaawansowania nowotworów przełyku (pTNM). ^{34,60} | 38 |
| Tabela 6. Ocena zaawansowania nowotworów przełyku po leczeniu neoadjuwantowym (ypTNM). ^{34,60} | 38 |
| Tabela 7. Zastosowany protokół badania. ¹ | 48 |
| Tabela 8. Ogólna charakterystyka pacjentów. | 52 |
| Tabela 9. Liczbowy i procentowy rozkład występowania raka przełyku w zależności od płci. | 53 |
| Tabela 10. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się typem nowotworu i płcią oraz wynik testu niezależności. | 55 |
| Tabela 11. Macierz klasyfikacji - trafność testu diagnostycznego schorzeń przełyku. | 57 |
| Tabela 12. Zastosowana w badaniu klasyfikacja stopnia zaawansowania raka przełyku (TNM staging) w badaniu tomografii komputerowej. ^{3,9} | 58 |
| Tabela 13. Interpretacja wartości przyjmowanych przez współczynnik Kappa. ⁷¹ | 59 |
| Tabela 14. Liczebności klasyfikacji wielkości guzów (T) stwierdzone przez dwóch radiologów oraz wartość oszacowania współczynnika Kappa Cohena z wagami kwadratowymi i błędami standardowymi dla Kappa. | 60 |
| Tabela 15. Liczba klasyfikacji przerzutów do lokalnych węzłów chłonnych (N) stwierdzona przez dwóch radiologów oraz wartość oszacowania współczynnika Kappa Cohena z wagami kwadratowymi i błędami standardowymi dla Kappa. | 61 |
| Tabela 16. Liczba klasyfikacji przerzutów odległych (M) stwierdzona przez dwóch radiologów oraz wartość oszacowania współczynnika Kappa Cohena z wagami kwadratowymi i błędami standardowymi dla Kappa. | 62 |
| Tabela 17. Charakterystyka kliniczna 43 pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem w badaniu histopatologicznym..... | 64 |
| Tabela 18 . Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się lokalizacją guza i typem nowotworu oraz wyniki testów niezależności (dokładny test Fishera - dwustronny)..... | 65 |
| Tabela 19. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się typem nowotworu i wielkością guza oraz wynik testu niezależności. | 67 |
| Tabela 20. Liczba (odsetek) pacjentów w grupach różniących się typem nowotworu i obecnością przerzutów lokalnych oraz wynik testu niezależności. | 68 |
| Tabela 21. Wartości CTDIvol i DLP w badaniach TK z zastosowaniem niskich i konwencjonalnych dawek promieniowania. | 69 |

PIŚMIENNICTWO

1. Ba-Ssalamah, A. *et al.* Accuracy of hydro-multidetector row CT in the local T staging of oesophageal cancer compared to postoperative histopathological results. *Eur. Radiol.* **21**, 2326–2335 (2011).
2. Kim, S. H. *et al.* Three-dimensional MDCT imaging and CT esophagography for evaluation of esophageal tumors: Preliminary study. *Eur. Radiol.* **16**, 2418–2426 (2006).
3. Ba-Ssalamah, A. *et al.* Dedicated multi-detector CT of the esophagus: Spectrum of diseases. *Abdom. Imaging* **34**, 3–18 (2009).
4. Hendee, W. R. & Edwards, F. M. ALARA and an integrated approach to radiation protection. *Semin. Nucl. Med.* **16**, 142–50 (1986).
5. Zhou, Y. *et al.* Low-dose spectral insufflation computed tomography protocol preoperatively optimized for T stage esophageal cancer-preliminary research experience Prospective Study. *World J Gastroenterol* **24**, 4197–4207 (2018).
6. Hong, S. J. *et al.* New TNM Staging System for Esophageal Cancer: What Chest Radiologists Need to Know. *RadioGraphics* **34**, 1722–1740 (2014).
7. Wang, L. *et al.* CARE Dose 4D combined with sinogram-affirmed iterative reconstruction improved the image quality and reduced the radiation dose in low dose CT of the small intestine. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **20**, 293–307 (2019).
8. Budzik, G. & Turek, P. Proces rekonstrukcji obrazów tomograficznych. *Probl. Nauk Stosow.* **4**, 57–64 (2016).
9. Schaefer-Prokop, C. & Jörgensen, M. Przewód pokarmowy. in *Spiralna i wielorzędowa tomografia komputerowa człowieka* (eds. Gołębiowski, M., Bekiesińska-Figatowska, M., Pasowicz, M. & Tarasów, E.) 537–585 (MediPage, 2007).
10. Pruszyński, B. & Leszczyński, S. Przełyk. in *Radiologia. Diagnostyka obrazowa Rtg, TK, USG, MR i medycyna nuklearna* (ed. Pruszyński, B.) 232–243 (Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2014).
11. Global Cancer Observatory (GCO) - interaktywna platforma internetowa [online]. *International Agency for Research on Cancer, World Health Organization* (2020). Available at: <http://gco.iarc.fr/>. (Accessed: 17th January 2020)
12. Cancer Today - interaktywna platforma internetowa [online]. *International Agency for Research on Cancer, World Health Organization* (2019). Available at: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_. (Accessed: 20th December 2019)

13. Lordick, F., Mariette, C., Haustermans, K., Obermannová, R. & Arnold, D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **27**, 50–57 (2016).
14. Yoshino, T. *et al.* Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann. Oncol.* **29**, 44–70 (2018).
15. Bartnik, W. & Strzeszyński, Ł. Choroby układu pokarmowego. in *Interna Szczeklika 2013 Podręcznik chorób wewnętrznych* (ed. Gajewski, P.) 819–1138 (Medycyna Praktyczna, 2013).
16. CI5plus: Cancer Incidence in Five Continents Time Trends - interaktywna platforma internetowa [online]. *International Agency for Research on Cancer, World Health Organization* (2020). Available at: http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Pages/graph1_sel.aspx. (Accessed: 17th January 2020)
17. Saltzman, J. R. & Gibson, M. K. Clinical manifestations and diagnosis and staging of esophageal cancer [online]. *UpToDate* (2018). doi:10.1007/s11920-014-0463-y
18. Jobe, B. A. *et al.* Oesophageal carcinoma. *Lancet* **381**, 400–412 (2013).
19. Polkowski, W. *et al.* Rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. in *Nowotwory układu pokarmowego* (eds. Potemski, P. & Polkowski, W.) 106–211 (Zalecenia PTOK, 2015).
20. Luo, L. N. *et al.* Evaluation of preoperative staging for esophageal squamous cell carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* **22**, 6683–6689 (2016).
21. Gibson, M. K. Epidemiology and pathobiology of esophageal cancer [online]. *UpToDate* (2020).
22. Castro, C. *et al.* Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Ann. Oncol.* **25**, 283–290 (2014).
23. Rustgi, A. K. & El-Serag, H. B. Esophageal carcinoma. *New England Journal of Medicine* **371**, 2499–2509 (2014).
24. Jain, S. & Dhingra, S. Pathology of esophageal cancer and Barrett's esophagus. *Ann. Cardiothorac. Surg.* **6**, 99–109 (2017).
25. Muro, K. *et al.* Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann. Oncol.* **30**, 34–43 (2019).
26. Thrift, A. P. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? *Cancer Epidemiology* **41**, 88–95 (2016).
27. El-Serag, H. B. *et al.* Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. *Gut* **63**, 220–9 (2014).

28. Shaheen, N. J., Falk, G. W., Iyer, P. G. & Gerson, L. B. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* **111**, 30–50 (2016).
29. Jankowski, J., Bennett, C. & Jankowski, J. A. Management of Barrett esophagus: A practical guide for clinicians based on the BADCAT and BoB CAT recommendations. *Pol. Arch. Med. Wewn.* **125**, 765–770 (2015).
30. Sharma, P., Sampliner, R. & Ilson, D. *Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma*. (Blackwell Publishing, 2006).
31. Guzel, Z. Advanced cancer of esophagus and esophago-gastric junction. Applicability and effectiveness of current treatment modalities. *Gastroenterol. Klin.* **3**, 17–35 (2011).
32. Graham, D. Y., Schwartz, J. T., Cain, G. D. & Gyorkey, F. Prospective Evaluation of Biopsy Number in the Diagnosis of Esophageal and Gastric Carcinoma. *Gastroenterology* **82**, 228–259 (1982).
33. Yendamuri, S. *et al.* Esophageal Tumor Length Is Independently Associated with Long- term Survival. *Cancer* **115**, 508–516 (2009).
34. Rice, T. W., Patil, D. T. & Blackstone, E. H. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann. Cardiothorac. Surg.* **6**, 119–130 (2017).
35. Wei, Y. *et al.* *Oesophageal carcinoma: Comparison of ex vivo high-resolution 3.0 T MR imaging with histopathological findings.* *Scientific Reports* **6**, (Nature Publishing Group, 2016).
36. Nie, P. *et al.* Impact of Sinogram Affirmed Iterative Reconstruction (SAFIRE) Algorithm on Image Quality with 70 kVp-Tube-Voltage Dual-Source CT Angiography in Children with Congenital Heart Disease. *PLoS One* **9**, 1–7 (2014).
37. Beister, M., Kolditz, D. & Kalender, W. A. Iterative reconstruction methods in X-ray CT. *Physica Medica* **28**, 94–108 (2012).
38. Klink, T. *et al.* Reducing CT radiation dose with iterative reconstruction algorithms: The influence of scan and reconstruction parameters on image quality and CTDI vol. *Eur. J. Radiol.* **83**, 1645–1654 (2014).
39. Rice, T. W. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET. *Chest Surg. Clin. N. Am.* **10**, 471–485 (2000).
40. Szurowska, E., Teodorczyk, J., Dziadziuszko, K., Romanowicz, G. & Lass, P. Pozytonowa tomografia emisyjna w onkologii z użyciem radiofarmaceutyków alternatywnych do 18F-fluorodeoksyglukozy. *Onkol. w Prakt. Klin.* **9**, 197–199 (2013).
41. Zanzonico, P. Positron Emission Tomography: A Review of Basic Principles, Scanner Design and Performance, and Current Systems. *Semin. Nucl. Med.* **34**, 87–111 (2004).
42. Gupta, R. & Rankin, S. C. CI REVIEW Staging of oesophageal cancer. *Cancer Imaging* **2**, 75–80 (2002).

43. Young Choi, J. *et al.* Improved Detection of Individual Nodal Involvement in Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus by FDG PET. *J. Nucl. Med.* **41**, 808–815 (2000).
44. MacManus, M. *et al.* Use of PET and PET/CT for Radiation Therapy Planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiotherapy and Oncology* **91**, 85–94 (2009).
45. Konski, A. *et al.* The integration of 18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography and endoscopic ultrasound in the treatment-planning process for esophageal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **61**, 1123–1128 (2005).
46. Yang, G. Y., Wagner, T. D., Jobe, B. A. & Thomas, C. R. The role of positron emission tomography in esophageal cancer. *Gastrointest. Cancer Res.* **2**, 3–9 (2008).
47. Lightdale, C. J. & Kulkarni, K. G. Role of endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of esophageal cancer. *Journal of Clinical Oncology* **23**, 4483–4489 (2005).
48. Rösch, T. Endosonographic Staging of Esophageal Cancer: A Review of Literature Results. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* **5**, 537–547 (1995).
49. Allum, W. *et al.* ECCO essential requirements for quality cancer care: Oesophageal and gastric cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **122**, 179–193 (2018).
50. Van Rossum, P. S. N. *et al.* Imaging strategies in the management of oesophageal cancer: What's the role of MRI? *Eur. Radiol.* **23**, 1753–1765 (2013).
51. Iyer, R. & Dubrow, R. Imaging of esophageal cancer. *Cancer Imaging* **4**, 125–32 (2004).
52. Takashima, S. *et al.* Carcinoma of the Esophagus: CT vs MR Imaging in Determining Resectability. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **156**, 297–302 (1991).
53. Hallinan, J. T. P. D. & Venkatesh, S. K. Gastric carcinoma: imaging diagnosis, staging and assessment of treatment response. *Cancer Imaging* **13**, 212–27 (2013).
54. Giganti, F. *et al.* Prospective comparison of MR with diffusion-weighted imaging, Endoscopic Ultrasound, MDCT and Positron Emission Tomography-CT in the preoperative staging of oesophageal cancer: results from a pilot study. *Br. J. Radiol.* 20160087 (2016). doi:10.1259/bjr.20160087
55. Sakurada, A. *et al.* Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in esophageal cancer. *Eur. Radiol.* **19**, 1461–1469 (2009).
56. Guo, L., Zhang, L. & Zhao, J. CT scan and magnetic resonance diffusion-weighted imaging in the diagnosis and treatment of esophageal cancer. *Oncol. Lett.* **16**, 7117–7122 (2018).
57. Baraniskin, A. *et al.* Clinical relevance of molecular diagnostics in gastrointestinal (GI) cancer: European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert discussion and recommendations from the 17th European Society for Medical Oncology (ESMO)/World Congress on Gastrointestinal. *Eur. J. Cancer* **86**, 305–317 (2017).

58. Nowe podtypy raka przełyku, powstaje atlas genomu raka. *Medycyna Praktyczna dla lekarzy - Onkologia [online]* (2017). Available at: <https://www.mp.pl/onkologia/aktualnosci/156771,nowe-podtypy-raka-przełyku-powstaje-atlas-genomu-raka,1>. (Accessed: 17th January 2019)
59. Bang, Y. J. *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **376**, 687–697 (2010).
60. Rice, T. W., Ishwaran, H., Ferguson, M. K., Blackstone, E. H. & Goldstraw, P. Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. *J. Thorac. Oncol.* **12**, 36–42 (2017).
61. Wang, W.-P., He, S.-L., Yang, Y.-S. & Chen, L.-Q. Strategies of nodal staging of the TNM system for esophageal cancer. *Ann. Transl. Med.* **6**, 77–77 (2018).
62. D'Journo, X. B. Clinical implication of the innovations of the 8th edition of the TNM classification for esophageal and esophago-gastric cancer. *J. Thorac. Dis.* **10**, 2671–2681 (2018).
63. Allum, W. H. *et al.* Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* **60**, 1449–1472 (2011).
64. Sgourakis, G., Gockel, I. & Lang, H. Endoscopic and surgical resection of T1a/T1b esophageal neoplasms: A systematic review. *World J Gastroenterol* **19**, 1424–1437 (2013).
65. Pech, O. *et al.* Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann. Surg.* **254**, 67–72 (2011).
66. van Hagen, P. *et al.* Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N. Engl. J. Med.* **366**, 2074–2084 (2012).
67. Kranzfelder, M., Schuster, T., Geinitz, H., Friess, H. & Büchler, P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br. J. Surg.* **98**, 768–783 (2011).
68. Szawłowski, A. W. Chirurgiczne wyzwania w leczeniu raka przełyku. *Reports Pract. Oncol. Radiother.* **8**, 166–167 (2003).
69. Rizk, N. P. *et al.* Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann. Surg.* **251**, 46–50 (2010).
70. Kowalczyk, M., Piątek, M., Imielska Zdunek, D. & Boratyn-Nowicka, A. Oesophageal cancer — case report and literature review. *Oncol Clin Pr.* **13**, 30–33 (2017).
71. Jarosz-Nowak, J. Modele oceny stopnia zgody pomiędzy dwoma ekspertami z wykorzystaniem współczynników kappa. *Mat. Stosow. Mat. dla społeczeństwa* **8**, 126–154 (2007).

72. Söderberg, M. Overview, practical tips and potential pitfalls of using automatic exposure control in CT: Siemens CARE Dose 4D. *Radiat. Prot. Dosimetry* **169**, 84–91 (2016).
73. Weaver, S. R. *et al.* Comparison of special interest computed tomography, endosonography and histopathological stage of oesophageal cancer. *Clin. Radiol.* **59**, 499–504 (2004).
74. Allum, W. H., Stenning, S. P., Bancewicz, J., Clark, P. I. & Langley, R. E. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J. Clin. Oncol.* **27**, 5062–5067 (2009).
75. Panebianco, V. *et al.* 3D CT protocol in the assessment of the esophageal neoplastic lesions: Can it improve TNM staging? *Eur. Radiol.* **16**, 414–421 (2006).
76. Park, H. S. *et al.* Three-Dimensional MDCT for Preoperative Local Staging of Gastric Cancer Using Gas and Water Distention Methods: A Retrospective Cohort Study. *Am. J. Roentgenol.* **195**, 1316–1323 (2010).
77. Cerfolio, R. J., Bryant, A. S., Ohja, B., Bartolucci, A. A. & Eloubeidi, M. A. The accuracy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration, integrated positron emission tomography with computed tomography, and computed tomography in restaging patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **129**, 1232–1241 (2005).
78. Czekajska-Chehab, E., Smajkiewicz, L. & Drop, A. Dynamic computed tomography assessment of local extent and resectability of esophageal carcinoma. *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska. Sect. D Med.* **57**, 29–38 (2002).
79. Kelly, S. *et al.* A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut* **49**, 534–539 (2001).
80. Lee, G. *et al.* Clinical implication of PET/MR imaging in preoperative esophageal cancer staging: Comparison with PET/CT, endoscopic ultrasonography, and CT. *J. Nucl. Med.* **55**, 1242–1247 (2014).
81. Weaver, S. R. *et al.* Comparison of special interest computed tomography, endosonography and histopathological stage of oesophageal cancer. *Clin. Radiol.* **59**, 499–504 (2004).
82. Shim, H. I. *et al.* Comparing the accuracy of EUS and CT in staging of esophageal cancer. *J. Clin. Oncol.* **38**, 286–286 (2020).
83. Kim, A. Y., Kim, H. J. & Ha, H. K. Gastric cancer by multidetector row CT: Preoperative staging. *Abdom. Imaging* **30**, 465–472 (2005).
84. Chen, T. W. *et al.* Quantitative assessment of first-pass perfusion of oesophageal squamous cell carcinoma using 64-section MDCT: initial observation. *Clin. Radiol.* **64**, 38–45 (2009).
85. Li, R. *et al.* Quantitative measurement of contrast enhancement of esophageal

- squamous cell carcinoma on clinical MDCT. *World J. Radiol.* **4**, 179–185 (2012).
86. Lee, J. E., Kim, Y.-H., Shin, H. H., Jeong, W. G. & Na, K. J. The Diagnostic Utility of Prone Position Chest CT for the Evaluation of Esophageal Cancer. *Chonnam Med. J.* **56**, 68–74 (2020).
 87. Umeoka, S. *et al.* Preoperative local staging of esophageal carcinoma using dual-phase contrast-enhanced imaging with multi-detector row computed tomography: Value of the arterial phase images. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **34**, 406–412 (2010).
 88. Umeoka, S. *et al.* Esophageal cancer: Evaluation with triple-phase dynamic CT - Initial experience. *Radiology* **239**, 777–783 (2006).
 89. Lehmann, K. *et al.* 18FDG-PET-CT improves specificity of preoperative lymph-node staging in patients with intestinal but not diffuse-type esophagogastric adenocarcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* **43**, 196–202 (2017).
 90. Kim, T. J., Kim, H. Y., Lee, K. W. & Kim, M. S. Multimodality Assessment of Esophageal Cancer: Preoperative Staging and Monitoring of Response to Therapy. *RadioGraphics* **29**, 403–421 (2009).
 91. Karmazanovsky, G. G. *et al.* Value of two-phase dynamic multidetector computed tomography in differential diagnosis of post-inflammatory strictures from esophageal cancer. *World J. Gastroenterol.* **21**, 8776–8786 (2015).
 92. Kuszyk, B. S. *et al.* Portal-phase contrast-enhanced helical CT for the detection of malignant hepatic tumors: Sensitivity based on comparison with intraoperative and pathologic findings. *Am. J. Roentgenol.* **166**, 91–95 (1996).
 93. Van Vliet, E. P. M., Steyerberg, E. W., Eijkemans, M. J. C., Kuipers, E. J. & Siersema, P. D. Detection of distant metastases in patients with oesophageal or gastric cardia cancer: A diagnostic decision analysis. *Br. J. Cancer* **97**, 868–876 (2007).
 94. Kumano, S. *et al.* T-staging of gastric cancer of air-filling multidetector-row CT: Comparison with hydro-multidetector-row CT. *Eur. J. Radiol.* **81**, 2953–2960 (2012).