



Zalecenia

Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego dotyczące obrazowania rezonansu magnetycznego chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1

*Zbigniew Serafin, Magdalena Machnikowska-Sokołowska,
Elżbieta Zawada, Monika Bekiesińska-Figatowska,
Agata Hałabuda, Marta Bładowska, Grzegorz Wasilewski,
Dobromiła Barańska, Agata Szczurowska, Marek Karwacki,
Katarzyna Garus, Jan Styczyński*

dane do cytowania:

Serafin Z, Machnikowska-Sokołowska M, Zawada E, Bekiesińska-Figatowska M, Hałabuda A, Bładowska M, Wasilewski G, Barańska D, Szczurowska A, Karwacki M, Garus K, Styczyński. Zalecenia Polskiego Lekarskiego Towarzystwa Radiologicznego dotyczące obrazowania rezonansu magnetycznego chorych z nerwiakowłókniami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1. Polskie Lekarskie Towarzystwo Radiologiczne, 2024. Dostępne online pod adresem: <https://pltr.pl/pltr/wytyczne-pltr/>

Wstęp

Nerwiakowłóknikowatość typu 1 (*neurofibromatosis type 1*, NF1) to uwarunkowane genetycznie zaburzenie o złożonym obrazie klinicznym obejmującym zaburzenia ze strony wielu układów i narządów. NF1 należy do neurodermatoz, chorób nerwowo-skórnych (dawniej: fakomatozy), których główną cechą jest jednoczesne zajęcie układu nerwowego oraz skóry. Charakterystyczne są nieprawidłowości skórne oraz nerwowe, ale występują również zaburzenia w zakresie układów wzrokowego, kostnego, krążenia, dokrewnego, pokarmowego czy moczowego. NF1 jest zaburzeniem predysponującym do rozwoju różnych nowotworów. Rozpoznanie NF1 jest zazwyczaj rozpoznaniem klinicznym i opiera się na zaktualizowanych w 2021 r. kryteriach diagnostycznych (**Tabela 1**) [1].

U około 10-30% pacjentów z NF1 dochodzi do rozwoju nerwiakowłókników splotowatych (*plexiform neurofibroma*, PN), łagodnych guzów rosnących wzdłuż nerwów, mających skłonność do naciekania nerwów i splotów nerwowych, mogących wrastać do narządów wewnętrznych, kanału kręgowego, ucha środkowego, zniekształcających kości i deformujących różne okolice ciała. PN mogą osiągać bardzo duże rozmiary, uciskać ważne dla życia narządy i stwarzać zagrożenie dla życia. Ze względu na ich naturę biologiczną, nie ma możliwości radykalnej operacji PN, które dodatkowo zazwyczaj odrastają. U 10% pacjentów z PN na ich podłożu rozwijają się nowotwory złośliwe MPNST (*malignant peripheral nerve sheath tumor*) [2].

Dotychczas nie było żadnej skutecznej terapii dla pacjentów z PN. Kilka lat temu pojawił się selumetynib, pierwszy skuteczny lek w terapii pacjentów z NF1 [3]. Od 2024 r. selumetynib został wprowadzony na listę leków refundowanych w Polsce w ramach programu lekowego B.155 [4]. Lek jest zarejestrowany do terapii pacjentów w wieku od 3 do 18 lat, u których występują nieresekcyjne nerwiakowłókniki splotowate.

Celem niniejszych wytycznych jest ujednolicenie protokołu badania MR PN w przebiegu NF1 do celu leczenia w programie klinicznym. Protokół ma być **minimalnym** zestawem sekwencji i projekcji MR, które **muszą** się znaleźć w **każdym** badaniu tych chorych. W oczywisty sposób, w zależności od doświadczenia i potrzeb, każdy ośrodek może poszerzyć ten protokół o specyficzne dla siebie sekwencje. Niniejsze wytyczne nie dotyczą zmian w obrębie mózgowia i nerwów czaszkowych.

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne nerwiakowłókniakowości typu 1.

kryteria diagnostyczne rozpoznania NF1 dla osoby, u której rodzica nie zdiagnozowano NF1: wymagane minimum 2	
1)	co najmniej 6 plam typu „kawa z mlekiem” wielkości: – ≥ 5 mm u osoby przed okresem dojrzewania – ≥ 15 mm u osoby po okresie dojrzewania,
2)	piegowate nakrapianie pach i/lub pachwin,
3)	co najmniej 2 nerwiakowłókniki jakiegokolwiek typu lub co najmniej 1 PN,
4)	glejak drogi wzrokowej,
5)	co najmniej 2 guzki Lisha wykryte w badaniu lampą szczelinową lub co najmniej 2 nieprawidłowości naczyńiówki zdefiniowane jako jasne, niejednolite guzki zobrazowane za pomocą optycznej tomografii koherentnej (OCT) lub metodą odbicia w bliskiej podczerwieni (NIR),
6)	charakterystyczna zmiana kostna, taka jak dysplazja klinowa, przednio-boczne wygięcie kości piszczelowej lub staw rzekomy kości długich,
7)	heterozygotyczny wariant patogenny w genie NF1 obecny w 50% alleli w pozornie prawidłowej tkance, takiej jak krwinki białe,
dziecko rodzica spełniającego co najmniej 2 z wymienionych powyżej kryteriów może mieć rozpoznaną NF1, jeżeli spełnia co najmniej 1 kryterium	

Wolumetryczne badanie MR

Na części skierowań do badania chorych z NF1 może się znajdować pojęcie *wolumetrycznego MR*. Jest to nazwa przejęta wprost z rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie programu lekowego. Jako radiolodzy, powinniśmy rozumieć to jako zwykłe badanie MR z **wolumetryczną oceną guza**. Zdajemy sobie sprawę, że poszczególne ośrodki dysponują skanerami różnych marek i różnych generacji. Dlatego parametry szczegółowe takie, jak **czasy TE, TR, TI, FOV, matryce i NEX pozostawiamy do decyzji poszczególnych ośrodków**. Jednak ośrodki zaangażowane w program lekowy powinny samodzielnie zoptymalizować swoje protokoły pod kątem optymalnego czasu skanowania i kontrastu obrazu.

Niniejsze wytyczne są celowo ustalone na poziomie minimalnym, ale możliwym do spełnienia przez wszystkie pracownie MR. Wymagane jest skanowanie co najmniej 2D w projekcji poprzecznej (AX) i czołowej (COR). W celu uogólnienia przyjęto parametry dla dwóch grup chorych, które można ogólnie

zakwalifikować zgrubnie jako *dziecko* i *dorośli*. Kryterium różnicującym jest **120 cm wzrostu**, co wynika z możliwości zakresu badania w większości skanerów MR bez przekładania cewki. Wszystkie badania muszą obejmować skanowanie co najmniej jak w Tabelach 1 i 2.

Harmonogram obrazowania

1. Zakres pierwszego badania przy włączeniu do programu powinien być ustalony między radiologiem i klinicystą. Jeżeli znana jest okolica anatomiczna zajęta przez guz istotny klinicznie lub chory posiada poprzednie badania obrazowe, pozwalające na wskazanie zmiany targetowej, należy wykonać badanie, którego minimalne parametry przedstawiono w **Tabeli 2**.

Jeżeli natomiast chory ma liczne guzy i klinicysta nie może wskazać zmiany istotnej klinicznie, badanie MR powinno odbyć się w protokole skanowania całego ciała (*whole body*, WB). Wymagane sekwencje i grubości warstw zostały przedstawione w **Tabeli 3**. Uznajemy WB za obrazowanie przeglądowe, ale jego szeroki zakres umożliwia wyszukanie najbardziej zajętych okolic anatomicznych i skupienie się w kolejnych badaniach kontrolnych na konkretnych regionach ciała pacjenta [5].

Wygodnym rozwiązaniem jest zastosowanie obrazowania T1 3D, choć nie wszystkie aparaty MR dają taką możliwość. Wybór sekwencji pomiędzy SE i GRE pozostaje do decyzji ośrodka.

Tabela 2. Minimalne parametry skanowania podczas badań kontrolnych. Wymagane projekcje co najmniej STIR AX i COR lub AX i SAG oraz DWI AX.

	do 120 cm wzrostu	powyżej 120 cm wzrostu
głowa	warstwa 3 mm / 0 mm odstępu	warstwa 5 mm / 1 mm odstępu
kręgosłup	warstwa 3 mm / 0 mm odstępu	warstwa 3 mm / 0 mm odstępu
brzuch i miednica	warstwa 3 mm / 1 mm odstępu	warstwa 5 mm / 1 mm odstępu
kończyny	warstwa 6 mm / 1 mm odstępu	warstwa 8 mm / 1 mm odstępu
DWI w każdej okolicy	warstwa 5 mm / 1 mm odstępu	warstwa 5 mm / 1 mm odstępu

Tabela 3. Minimalne parametry skanowania całego ciała (WB).

	do 120 cm wzrostu	powyżej 120 cm wzrostu
COR STIR	warstwa 3 mm / 1 mm odstępu	warstwa 5 mm / 1 mm odstępu
COR T1	warstwa 3 mm / 1 mm odstępu	warstwa 5 mm / 1 mm odstępu
COR T1 +C	warstwa 3 mm / 1 mm odstępu	warstwa 5 mm / 1 mm odstępu
DWI, b 800	warstwa 6 mm / 0 mm odstępu	warstwa 6 mm / 0 mm odstępu

2. W badaniu wyjściowym należy wyznaczyć co najmniej 1 zmianę targetową (patrz poniżej). Jednak ze względu na możliwość transformacji złośliwej, w ocenie każdego kolejnego badania obowiązuje co najmniej subiektywna ocena braku progresji pozostałych guzów.
3. Kolejne badania kontrolne zmiany targetowej należy wykonywać z częstością zależną od decyzji klinicysty (**Tabela 2**). Nie ma potrzeby stosowania środka kontrastującego w rutynowej kontroli. Natomiast jeżeli dochodzi do progresji wielkości guza lub do pojawienia się restrykcji dyfuzji, wskazane jest dodanie sekwencji po podaniu środka kontrastującego – **Tabela 4**.
4. Przy tranzykcji między wiekiem dziecka i dorosłym (około 18 roku życia) należy wykonać badanie całego ciała o parametrach jak w **Tabeli 3**.

Tabela 4. Minimalne parametry skanowania podczas badań kontrolnych w przypadku podejrzenia transformacji złośliwej. Wymagane projekcje co najmniej AX i COR lub AX i SAG.

	do 120 cm wzrostu	powyżej 120 cm wzrostu
T1	warstwa 3 mm / 1 mm odstępu	warstwa 5 mm / 1 mm odstępu
T1 +C	warstwa 3 mm / 1 mm odstępu	warstwa 5 mm / 1 mm odstępu

Wyznaczanie zmiany targetowej

Pomiar objętości PN często bywa zadaniem niezwykle trudnym ze względu na nieregularny kształt i niejednorodny sygnał tych guzów. Dlatego należy pamiętać, że celem pomiarów nie jest dokładne ustalenie objętości guza, które może być niezwykle czasochłonne. Statystyka podpowiada, że powtarzalność pomiarów jest ważniejsza niż ich precyzja, ponieważ istotą oceny PN jest wykrycie ich

wzrostu lub regresji. Innymi słowy to, że za każdym razem popełniamy ten sam błąd pomiaru, nie wpływa na naszą ocenę względnej zmiany objętości guza.

Ustalenie zmiany, która ma być mierzona w kolejnych badaniach MR (zmiana targetowa) jest niezwykle istotnym etapem obserwacji chorych. Generalnie, należy wybrać zmianę **łatwą** radiologicznie do obserwacji. Cechy „idealnej” zmiany targetowej opisano w wytycznych REiNS [6]:

1. Zmiana **najbardziej istotna klinicznie**. Oznacza to guz, który ze względu na swoją lokalizację i wielkość może powodować objawy kliniczne, np. w postaci ucisku struktur naczyniowych lub nerwowych. W przypadku wykrycia kilku zmian istotnych klinicznie należy wybrać kilka targetów. Program nie narzuca liczby wybranych targetów.
2. Guz ma wielkość **co najmniej 3 cm** w jednej z osi i powinien mieć objętość **co najmniej 3 cm³**. Unikamy w ten sposób błędów pomiaru wynikających z pozycjonowania pacjenta i ustawienia warstw skanowania.
3. Zmiana dobrze odgraniczona od otoczenia, dobre różnicowanie z węzłami chłonnymi. Ta uwaga ponownie ma znaczenie dla powtarzalności naszego pomiaru.
4. Guz izolowany, co ma znaczenie w przypadku progresji i łączenia (*zlewania się*) zmian.
5. Należy unikać ustalania jako targetowe zmian leczonych lokoregionalnie (np. radioterapia lub częściowa resekcja). Program lekowy dopuszcza włączanie takich guzów, jednak ich ocena bywa trudna.
6. W miarę możliwości wyklucza się zmiany małe, w okolicach podatnych na artefakty ruchowe (przestrzeń przygardłowa, przepona, krezka, kończyny). W miarę możliwości wyklucza się również zmiany w okolicy implantów metalicznych, które w różnych aparatach mogą powodować różnej wielkości artefakty podatności.
7. W przypadku dużych i nieregularnych zmian można rozważyć pomiar częściowy, w zakresie stałych struktur anatomicznych, np. *fragment guza pomiędzy trzonem kości piętowej, ścięgnem Achillesa i kością piszczelową*. Niektóre PN mają budowę policykliczną. W takiej sytuacji wydzielony guzek również może być zmianą targetową.
8. W przypadkach wątpliwych wybór zmiany targetowej należy skonsultować z klinicystą.

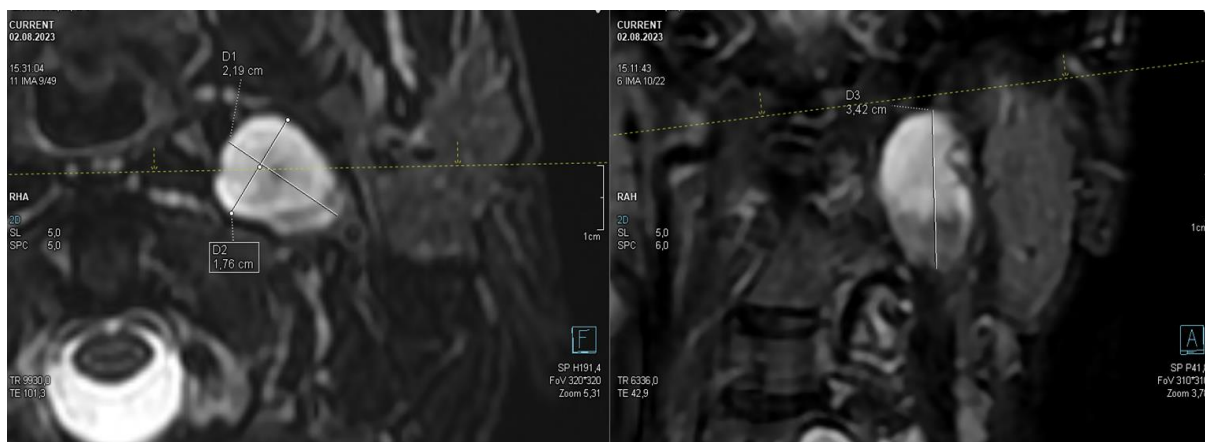
Wyżej wymienione cechy są oczywiście w pewnym stopniu subiektywne, ale celem wyjściowego badania jest między innymi ustalenie targetu, którego pomiary objętości będą możliwie powtarzalne pomiędzy radiologami, skanerami MR i zakładami radiologii.

Należy pamiętać, że celem badania jest wykrycie progresji PN lub transformacji złośliwej, które wykluczają z udziału w programie lekowym. W przypadku chorych z NF1 można się spodziewać nierównomiernej odpowiedzi guzów na leczenie. Przy każdym badaniu należy zatem ocenić wszystkie zmiany, a nie tylko targetową. Jeżeli radiolog subiektywnie oceni, że guz inny niż targetowy uległ progresji, należy cofnąć się do badania wyjściowego i na nowo ustalić target. Oczywiście, powinno być to odnotowane w wyniku badania.

Technika pomiaru objętości zmian

Pomiar objętości PN ma za zadanie wykryć zmianę wielkości guza w stosunku do **badania wyjściowego**. Stąd wybór zmiany targetowej i dokładność jej pomiaru jest tak istotna. Trzy wymiary wybranej zmiany powinny być zmierzone w dwóch prostopadłych do siebie osiach: dwa w projekcji poprzecznej i jeden w projekcji czołowej lub strzałkowej – **Rycina 1**.

Rycina 1. Sposób pomiaru zmiany targetowej.



Obliczenie objętości guza powinno się opierać na uproszczonym wzorze na objętość elipsoidy (V):

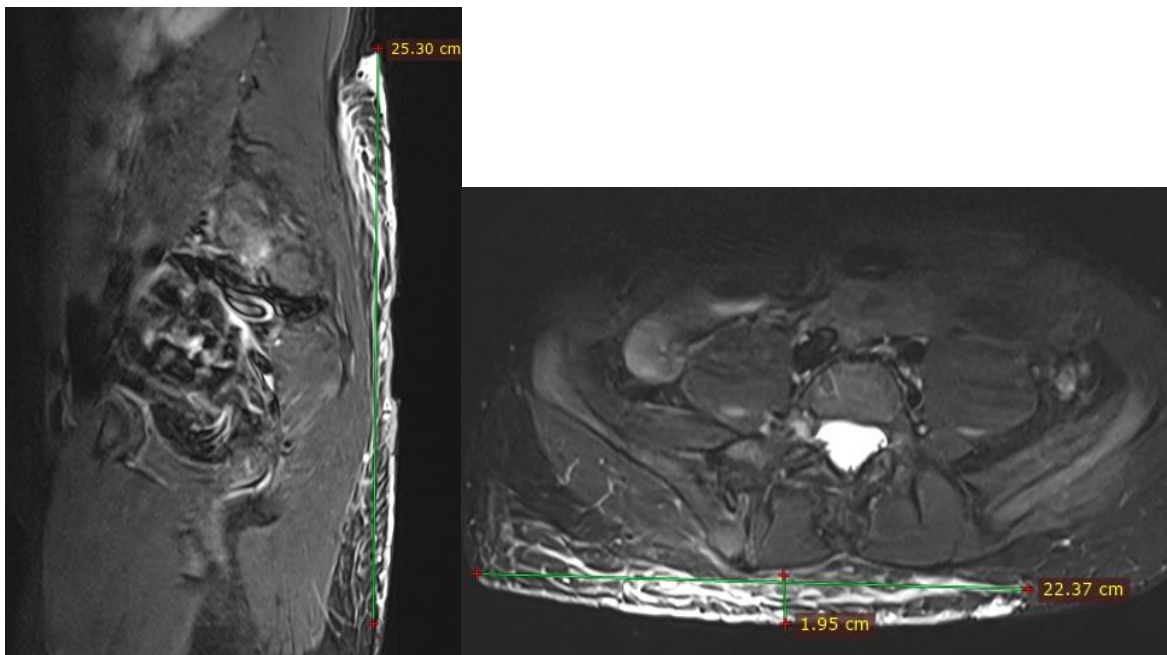
$$V = a \cdot b \cdot c \cdot 0,52$$

gdzie a, b i c to w/w trzy wymiary guza w dwóch projekcjach w cm.

Dla ułatwienia pracy polecamy internetowe kalkulatory, np. <https://pcheng.org/calc/ellipsoid>. Należy pamiętać, żeby w systemach brytyjskich i amerykańskich stosować kropkę zamiast przecinka dla

oznaczenia miejsc dziesiętnych. Jeżeli mamy do czynienia z PN silnie rozproszonym w tkankach miękkich (**Rycina 2**), musimy się pogodzić z faktem, że ocena objętości guza będzie obarczona dużym błędem. Należy w takim przypadku zmierzyć cały obszar w jakimkolwiek stopniu zajęty przez PN, a kolejnych badaniach poza oceną objętości trzeba zasugerować również subiektywną ocenę ew. progresji. Ostateczna decyzja na temat kontynuacji leczenia należy do klinicysty. Konieczne jest zapisanie obrazów z pomiarami w systemie PACS, aby znalazły się na płycie pacjenta i umożliwiły podobny sposób mierzenia w kolejnym badaniu w, być może, innym ośrodku.

Rycina 2. Pomiar PN silnie rozproszonego w tkankach miękkich.



Podejrzenie transformacji złośliwej

Liu i wsp. na podstawie przeglądu systematycznego zaproponowali dość ogólne kryteria transformacji PN do spektrum złośliwych nowotworów osłonek nerwów obwodowych (*malignant peripheral nerve sheath tumors*, MPNST) – Tabela 4 [7].

Przedstawione kryteria transformacji złośliwej są niezwykle subiektywne, ale nie znamy na razie ostrego kryterium różnicowania PN i MPNST. Zatem na potrzeby programu klinicznego należy przyjąć, że:

- 1) wątpliwe guzy należy wyjaśnić na poziomie pierwszego badania, z użyciem biopsji włócznie,

- 2) w trakcie obserwacji każdy guz wykazujący PD powinien być uznany za podejrzany,
- 3) w trakcie obserwacji każdy guz wykazujący zmianę morfologii zgodnie z Tabelą 3 powinien być uznany za podejrzany.

W przypadku stwierdzenia zmiany podejrzanej należy wykonać badanie z użyciem środka kontrastującego, porównać obraz z wyjściowym badaniem MR i omówić przypadek z klinicystą pod kątem wdrożenia diagnostyki histopatologicznej.

Tabela 5. Różnicowanie łagodnych i złośliwych nowotworów osłonek nerwów obwodowych.

cecha	PN	MPNST
wielkość zmiany	zmiany niewielkie	zmiany duże
zarysy	dobrze odgraniczone	zatarte
sygnał w T2WI	wysoki sygnał na obwodzie i niski w centrum	obrzęk wokół guza
wzmocnienie kontrastowe	centralne	centralne i obwodowe (naciek)
transformacja torbielowata	pojedyncze ogniska	martwica lub krwawienie
cechy restrykcji dyfuzji	zazwyczaj brak	zazwyczaj obecne

Podsumowanie

Sednem powtarzanych badań MR u chorych z PN w przebiegu NF1 jest wykrycie progresji guzów. Przedstawiony protokół badania MR **musi** być wykonany przy każdej wizycie. Rozszerzenie protokołu pozostaje do uznania radiologa. Należy jednak pamiętać, że u chorych z NF1 w programie terapeutycznym badania MR są wykonywane bardzo często przez wiele lat. W większości przypadków mnożenie sekwencji prowadzi do nieuzasadnionego przedłużania znieczulenia i bezcelowego podawania środka kontrastującego. W omówionym protokole najważniejszy jest wybór zmiany targetowej łatwej do pomiaru, ale w uzasadnionych przypadkach wybór targetu musi być cofnięty.

Piśmiennictwo

1. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021; 23(8): 1506-13.
2. Cannon A, Chen MJ, Li P, et al. Cutaneous neurofibromas in Neurofibromatosis type I: a quantitative natural history study. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 31.
3. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2020; 382(15): 1430-42.
4. Program lekowy B.155 "Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1)". Ministerstwo Zdrowia. 2024.
5. Ahlawat S, Fayad LM, Khan MS, et al. Current whole-body MRI applications in the neurofibromatoses: NF1, NF2, and schwannomatosis. *Neurology* 2016; 87(7 Suppl 1): S31-9.
6. Dombi E, Ardern-Holmes SL, Babovic-Vuksanovic D, et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology* 2013; 81(21 Suppl 1): S33-40.
7. Liu J, Huang J-N, Wang M-H, et al. Image-based differentiation of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in Neurofibromatosis Type 1. *Front Oncol* 2022; 12: 898971.