

Artur Szlubowski¹, Jarosław Kuźdzał¹, Juliusz Pankowski², Anna Obrochta², Jerzy Soja¹, Jolanta Hauer¹, Marcin Kołodziej¹, Marcin Zieliński¹

¹Oddział Torakochirurgii i Pracowni Bronchoskopii Samodzielnego Publicznego Specjalistycznego Szpitala Chorób Płuc w Zakopanem
Ordynator oddziału: dr hab. med. Marcin Zieliński

²Pracownia Patomorfologii Samodzielnego Publicznego Specjalistycznego Szpitala Chorób Płuc w Zakopanem
Kierownik pracowni: dr med. Juliusz Pankowski

Przezoskrzelowa biopsja węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk płuca pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej w czasie rzeczywistym w diagnostyce raka płuca i sarkoidozy

Ultrasound guided transbronchial needle aspiration as a diagnostic tool for lung cancer and sarcoidosis

Abstract

Introduction: The aim of the study was to assess the diagnostic yield of ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in mediastinal or hilar adenopathy in: 1) staging of non-small cell lung cancer (NSCLC) (97); 2) other malignant neoplasms including: small cell lung cancer (SCLC), metastatic neoplasms and Hodgkin's disease (16); 3) NSCLC recurrence (7); 4) sarcoidosis and other non-malignant diseases (29).

Material and methods: Real time EBUS-TBNA was performed under local anaesthesia and sedation in 149 consecutive patients — 237 biopsies in groups of lymph nodes: subcarinal (7) — 107, all paratracheal (2R, 2L, 4R, 4L) — 86, hilar (10R, 10L) — 41 and interlobar (11R, 11L) — 3. A mean axis of punctured node was 15 mm (range: 7–42 mm). All negative results were verified by transcervical extended bilateral mediastinal lymphadenectomy (TEMLA), mediastinoscopy or thoracotomy.

Results: Lymph node biopsy was technically successful in 92% and was diagnostic in 55% of lung cancer patients and in 85.7% of sarcoidosis patients. In NSCLC staging sensitivity of EBUS-TBNA was 88.7%, specificity 100%, accuracy 92.8% and NPV 83.3% (89.7%, 100%, 94.9% and 90.9% per biopsy), and in the whole group it was 91.5%, 98.7%, 94.6% and 87.3% respectively. In 7.2% of NSCLC staging patients with false negative results of EBUS-TBNA (mainly subcarinal) there was observed partial involvement of metastatic lymph nodes, mean 34.3% (range 10–50%), confirmed by TEMLA.

Conclusion: The diagnostic value of EBUS-TBNA is very high in lung cancer, NSCLC staging and sarcoidosis.

Key words: endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration, transcervical extended bilateral mediastinal lymphadenectomy, non-small cell lung cancer staging, sarcoidosis

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 229–236

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy była ocena skuteczności diagnostycznej przezoskrzelowej biopsji węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk płuca pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej w czasie rzeczywistym (EBUS-TBNA) w: 1) ocenie stopnia zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) (97); 2) rozpoznawaniu przerzutów nowotworów złośliwych w tym: drobnokomórkowego raka płuca (SCLC), ziarnicy złośliwej i innych (16); 3) wznowach NSCLC (7); 4) sarkoidozie i innych chorobach nienowotworowych (29).

Materiał i metody: U kolejnych 149 chorych wykonano w znieczuleniu miejscowym i płytkiej sedacji 237 EBUS-TBNA następujących grup węzłów chłonnych: rozwidlenia tchawicy (7) — 107, przytchawicznych (2R, 2L, 4R, 4L) — 86, wnękowych (10R, 10L) — 41 i międzypłatowych (11R, 11L) — 3. Wymiar poprzeczny biopsowanych węzłów chłonnych wynosił

Adres do korespondencji: Artur Szlubowski, Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Szpital Chorób Płuc, ul. Gładkie 1, 34–500 Zakopane, tel.: (018) 201 54 94, faks: (018) 201 46 32, e-mail: artondo@mp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 6.09.2007 r.
Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 0867–7077

7–42 mm (średnio 15 mm). U chorych na NSCLC i z ujemnym wynikiem EBUS-TBNA wykonywano weryfikującą operacyjną obustronną rozszerzoną limfadenektomię śródpiersiową (TEMLA), a w innych przypadkach mediastinoskopię bądź limfadenektomię sródoperacyjną.

Wyniki: Skuteczność diagnostyczna EBUS-TBNA w grupie chorych na raka płuca lub inny nowotwór złośliwy wyniosła 55%, a na sarkoidozę — 85,7%. Materiał diagnostyczny uzyskano w 92% nakłuć. Czulość metody EBUS-TBNA w ustalaniu stopnia zaawansowania NSCLC (cecha N) wyniosła 88,7%, swoistość — 100%, dokładność — 92,8% i NPV — 83,3%, natomiast biorąc pod uwagę liczbę biopsji: 89,7%, 100%, 94,9%, 90,9%. W całej grupie badanej wartości te wyniosły odpowiednio: 91,5%, 98,7%, 94,6% i 87,3%. U 7,2% chorych z grupy 1, u których uzyskano wyniki fałszywie ujemne EBUS-TBNA (głównie w gr. 7), przerzuty raka były obecne tylko w 10–50% (średnio 34,3%) węzłów chłonnych, co potwierdzono operacyjnie metodą TEMLA.

Wniosek: Metoda EBUS-TBNA jest bardzo skuteczna w ocenie stopnia zaawansowania NSCLC i w sarkoidozie.

Słowa kluczowe: przezoskrzelowa biopsja pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej, obustronna rozszerzona limfadenektomia śródpiersiowa, ocena stopnia zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca, sarkoidoza

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 229–236

Wstęp

Przezoskrzelowa aspiracyjna biopsja igłowa wykonywana pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej w czasie rzeczywistym (EBUS-TBNA, *real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration*) jest to najnowsza technika wykonywania biopsji powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia, wnęki i węzłów międzypłatowych płuca. Badanie EBUS pozwala na bardzo dokładną lokalizację struktur zewnątrzoskrzelowych, w tym naczyń (także dzięki zastosowaniu funkcji *power doppler*), miąższu płucnego, a przede wszystkim węzłów chłonnych. Wykonanie biopsji pod kontrolą EBUS z zastosowaniem igieł o zmiennej długości 10–40 mm pozwala na dotarcie do zmian położonych w większej odległości od ściany oskrzela.

Bronchoskopowe sondy radialne USG zostały wprowadzone do nowoczesnej inwazyjnej pulmonologii w latach 90. XX wieku, jednak nie pozwalały na wykonanie biopsji w czasie rzeczywistym. Nadal się je wykorzystuje, zwłaszcza w diagnostyce zmian obwodowych wielkości powyżej 10 mm, do oceny głębokości nacieku nowotworowego ściany oskrzela czy innych struktur śródpiersia, zwłaszcza naczyń krwionośnych (cecha T) [1, 2]. Na początku XXI wieku w kilku ośrodkach pulmonologicznych i torakochirurgicznych w Niemczech, Danii, Japonii i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej wprowadzono bronchoskopowe sondy liniowe USG przeznaczone prawie wyłącznie do oceny węzłów chłonnych i umożliwiające wykonanie biopsji w czasie rzeczywistym przede wszystkim w celu oceny stopnia zaawansowania raka płuca. Odtąd obserwuje się ciągły wzrost zainteresowania tą metodą, dzięki której w różnych ośrodkach torakochirurgicznych znacznie ograniczono wykonywanie operacyjnych metod

eksploracji śródpiersia, w tym zwłaszcza mediastinoskopii [3–7]. Według aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Torakochirurgów (ESTS, *European Society of Thoracic Surgeons*) mediastinoskopia jest nadal „złotym standardem” oceny stopnia zaawansowania raka płuca [8].

Celem pracy była ocena przydatności EBUS-TBNA w diagnostyce powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia i wnęki płuca.

Materiał i metody

W okresie od stycznia 2007 do sierpnia 2007 roku u kolejnych 149 chorych wykonano 237 EBUS-TBNA węzłów chłonnych śródpiersia, a także wnęk i węzłów międzypłatowych w diagnostyce i ocenie zaawansowania raka płuca oraz chorób nienowotworowych przebiegających z ich powiększeniem. Biopsje wykonywano w trakcie bronchofiberoskopii pod kontrolą EBUS, w znieczuleniu miejscowym i premedykacji dożylniej (fentanyl, 0,05–0,1 mg, midazolam 1–5 mg). Porównanie obrazów spiralnej tomografii komputerowej klatki piersiowej (TK) wykonanej rutynowo przed badaniem z rzeczywistym obrazem USG śródpiersia i wnęk pozwoliło na wybranie optymalnego miejsca nakłucia. Do badania stosowano wideobronchofiberoskop typu BF-UC160F-OL8 o średnicy zewnętrznej 6,9 mm, kanale roboczym 2,0 mm, przedniej skośnej optyce 35° z liniową głowicą USG. Obrazowanie o częstotliwości 7,5 Hz pozwala na penetrację tkanek na głębokość 20–50 mm (procesor USG EU-C60) (*Olympus Medical Systems Corporation, Tokio, Japonia*). Badanie EBUS poprzedzono rutynowo klasyczną wideobronchofiberoskopią, gdyż wideobronchofiberoskop ultrasonograficzny nie jest aparatem przystosowanym do dokładnej oceny drzewa oskrzelowego. Do biopsji stosowano specjalnie przystosowane igły cytolo-

giczne 22 G typu NA-201SX-4022 z prowadnicą i znacznikiem umożliwiającym jej uwidocznienie w obrazie USG (*Olympus*).

Do badania EBUS kwalifikowano kolejnych chorych z powiększonymi węzłami chłonnymi, których wymiar w osi krótkiej przekraczał w TK 10 mm, natomiast wykonywano EBUS-TBNA wszystkich węzłów, których wymiar w obrazie USG wynosił co najmniej 7 mm w osi krótkiej (kryterium powiększenia węzłów chłonnych w obrazie EBUS wg Hertha i Yasufuku) [9, 10].

Biopsje wykonywano w następujących grupach chorych: 1) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) w celu oceny jego stopnia zaawansowania (cecha N); 2) z niezwyfikowanym guzem płuca, którego obraz budzi podejrzenie nowotworu złośliwego z jednoczesnym powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia lub wewnątrzplucnych, oraz 3) w celu oceny ewentualnej wznowy procesu nowotworowego po resekcji z powodu NSCLC, a także 4) przy klinicznym i radiologicznym podejrzeniu sarkoidozy I stopnia (tzw. postaci węzłowej), gruźlicy oraz innych chorób przebiegających z powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia. Wszystkie biopsje wykonywano przy prawidłowym obrazie drzewa oskrzelowego w miejscu biopsji, w większości przypadków w jednej okolicy odpowiadającej określonej grupie węzłowej, czasami w dwóch lub trzech okolicach. Po aspiracji materiału przy zastosowaniu strzykawek próżniowych wykonywano rozmazy cytologiczne, które następnie utrwalano w 96-procentowym roztworze alkoholu etylowego, po czym wykonywano ich barwienie hematoksyliną i eozyną, a następnie dokonywano oceny cytologicznej.

U chorych na NSCLC i z ujemnym wynikiem EBUS-TBNA wykonywano weryfikującą operacyjną obustronną rozszerzoną limfadenektomię śródpiersiową (TEMLA, *transcervical extended mediastinal lymphadenectomy*). Metoda ta polega na całkowitym obustronnym usunięciu wszystkich węzłów chłonnych śródpiersia z dostępu szyjnego (z wyjątkiem węzłów chłonnych więzadła płucnego [gr. 9]). Dzięki zastosowaniu specjalnego haka, unoszącego do góry mostek podczas zabiegu, istnieje możliwość dostępu do struktur śródpiersia i bezpiecznego usuwania węzłów chłonnych także po stronie lewej, czyli węzłów chłonnych: przednaczyńowych (gr. 3a), okienka aortalno-płucnego (gr. 5), okołoaortalnych (gr. 6) i okołoprzełykowych (gr. 8). Obustronne i całkowite usunięcie węzłów chłonnych śródpiersia może precyzyjnie zweryfikować skuteczność wcześniej wykonanych biopsji igłowych śródpiersia [11, 12]. U pozostałych

chorych z niezwyfikowanym guzem płuca i z ujemnym wynikiem biopsji wykonywano mediastinoskopię bądź limfadenektomię śródoperacyjną. W przypadku dodatniego wyniku badania cytologicznego nie kontynuowano dalszej diagnostyki inwazyjnej. W artykule przyjęto klasyfikację węzłów chłonnych śródpiersia według Mountain i Dresler [13].

Wyniki

Spośród 149 chorych, u których wykonano EBUS-TBNA, rozpoznanie ustalono u 86 chorych (57,7%) (tab. 1). W badanej grupie było 40 kobiet i 109 mężczyzn w wieku 24–78 lat (średnio: 56,7 roku). Średni czas zabiegu nie przekraczał 15 min. Nie zaobserwowano żadnych powikłań po zabiegach.

Ogółem wykonano 237 biopsji węzłów chłonnych: rozwidlenia tchawicy (gr. 7) — 107, przytchawicznych dolnych prawych (gr. 4R) — 44, przytchawicznych dolnych lewych (gr. 4L) — 33, przytchawicznych górnych prawych (gr. 2R) — 8, przytchawicznych górnych lewych (gr. 2L) — 1, węzkowych — 41 (w tym: prawych [gr. 10R] — 25 i lewych [gr. 10L] — 16), międzyplątowych — 3 (w tym płuca: prawego [gr. 11R] — 2 i lewego [gr. 11L] — 1).

Średni wymiar (w osi krótkiej węzła) biopsjowanych węzłów chłonnych wynosił 15 mm (7–42 mm).

U 43% chorych wykonywano biopsje dwóch, a nawet trzech grup węzłowych.

W 120 przypadkach nakłuć (50,6% wszystkich biopsji) ustalono rozpoznanie, natomiast materiał diagnostyczny, czyli cytologiczny obraz węzłów chłonnych uzyskano w 218 przypadkach nakłuć (92%).

Rak płuca i inne nowotwory złośliwe

Wykonanie EBUS-TBNA węzłów chłonnych śródpiersia lub węzła pozwoliło ustalić rozpoznanie u 66 spośród 120 chorych (55%), u których ostatecznie stwierdzono raka płuca, ziarnicę złośliwą lub przerzut innego nowotworu złośliwego. Łącznie w diagnostyce raka i innych nowotworów złośliwych wykonano 196 biopsji, z czego w 92 przypadkach nakłuć (46,9%) uzyskano komórki nowotworowe.

Ogółem czułość metody EBUS-TBNA w rozpoznawaniu przerzutu raka bądź innych nowotworów złośliwych w węzłach chłonnych śródpiersia, węzła i międzyplątowych płuca wyniosła 90,4%, swoistość 100%, dokładność 94,2%, a wartość predykcyjna wyniku ujemnego (NPV, *negative predictive value*) — 87%. Częstość występowania przerzutu raka płuca w grupie badanej (*prevalence*)

Tabela 1. Częstość ustalenia rozpoznania cytologicznego u badanych chorych z powiększonymi węzłami chłonnyymi metodą EBUS-TBNA oraz innymi metodami diagnostycznymi i operacyjnymi przy ujemnej EBUS-TBNA

Table 1. Diagnostic yield of EBUS-TBNA of enlarged lymph nodes and other bioptic and operative methods with negative result of EBUS-TBNA

Rozpoznanie Diagnosis	Liczba chorych Number of patients					Razem Total
	Inne metody przy ujemnym EBUS-TBNA Other methods with negative EBUS-TBNA					
	EBUS-TBNA	Mediastinoskopia Mediastinoscopy	Limfadenektomia śródpiercia TEMLA	TEMLA i limfadenektomia śródoperacyjna TEMLA and operative lymphadenectomy	Obserwacja kliniczno-radiologiczna Clinical-radiological follow up	
Gr. 1 Ocena stopnia zaawansowania NSCLC NSCLC staging	55 (36,9%)		20 (13,6%)	22 (14,7%)		97 (65,2%)
Gr. 2 Nowotwory złośliwe przerzutowe Metastatic neoplasms	6 (4,0%)	6 (4,0%)				12 (8,0%)
Rak drobnokomórkowy Small cell lung cancer	3 (2,0%)					3 (2,0%)
Ziarnica złośliwa Hodgkin's disease	1 (0,7%)					1 (0,7%)
Gr. 3 Wznowa raka niedrobnokomórkowego Recurrence of NSCLC	1 (0,7%)				6 (4,0%)	7 (4,7%)
Gr. 4 Gruźlica Tuberculosis	2 (1,3%)					2 (1,3%)
Sarkoidoza Sarcoidosis	18 (12,1%)	1 (0,7%)			2 (1,3%)	21 (14,1%)
Zmiany zapalne węzłów chłonnych Inflammatory changes of lymph nodes				3 (2,0%)	3 (2,0%)	6 (4,0%)
Razem Total	86 (57,7%)	7 (4,7%)	20 (13,6%)	25 (16,7%)	11 (7,3%)	149 (100%)

EBUS-TBNA (real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration) — ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa w czasie rzeczywistym; TEMLA (transcervical extended bilateral mediastinal lymphadenectomy) — operacyjna obustronna rozszerzona limfadenektomia śródpierciowa; NSCLC (non-small cell lung cancer) — rak niedrobnokomórkowy

wyniosła 60,9%, w tym odsetek występowania raka drobnokomórkowego (SCLC, *small cell lung cancer*) wynosił 1,7%.

Grupa 1. Ocena stopnia zaawansowania NSCLC

W ocenie stopnia zaawansowania NSCLC u 97 chorych wykonano 165 biopsji (69,6%).

W 55 przypadkach (56,7% chorych na NSCLC) stwierdzono cechy przerzutu w węzłach chłonnych śródpiersia bądź wnek, w tym u części chorych w dwóch lub trzech grupach węzłowych (77 biopsji dodatnich: gr. 7 — 36, gr. 4R — 12, gr. 4L — 9, gr. 2R — 3, gr. 2L — 1, gr. 10R — 7, gr. 10L — 7, gr. 11R — 1, gr. 11L — 1), co stanowi 46,7%.

Aż w 35 przypadkach (36,1% chorych na NSCLC) uzyskano wyniki prawdziwie ujemne (79 biopsji: gr. 7 — 33, gr. 4R — 18, gr. 4L — 15, gr. 2R — 4, gr. 10R — 6, gr. 10L — 2, gr. 11R — 1), co stanowi 47,9% biopsji. W badaniu cytologicznym stwierdzono w nich tylko zmiany odczynowe, co potwierdzono metodami operacyjnymi (u 35 chorych wykonano TEMLA, w tym u 20 limfadenektomię pozostałych węzłów chłonnych śródpiersia i wnek jednocześnie z anatomiczną resekcją płuca).

W 7 przypadkach (7,2% chorych na NSCLC), 9 EBUS-TBNA (5,4%) dało wyniki fałszywie ujemne, co potwierdzono metodą TEMLA u 5 chorych, a u 2 podczas pneumonektomii lewostronnej z limfadenektomią w następujących stacjach węzłowych: gr. 4R — 1, gr. 7 — 6, gr. 10L — 2.

Czułość metody EBUS-TBNA w ustalaniu stopnia zaawansowania NSCLC (cecha N) wyniosła 88,7%, swoistość — 100%, dokładność — 92,8%, a NPV — 83,3%.

Grupa 2. Chorzy z niezwyfikowanym guzem płuca, którego obraz budzi podejrzenie nowotworu złośliwego, z jednoczesnym powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia lub wnek

Wśród 16 chorych na inny nowotwór złośliwy niż NSCLC wykonano 20 EBUS-TBNA i ustalono rozpoznanie u 10 chorych (62,5%) (13 biopsji dodatnich, co stanowi 65%). Rozpoznano 3 przypadki SCLC (4 wyniki dodatnie w węzłach chłonnych: gr. 7 — 1, gr. 4R — 1, gr. 10R — 2). Ponadto rozpoznano 4 przypadki przerzutu raka płaskonabłonkowego przełyku (5 wyników dodatnich w węzłach chłonnych: gr. 7 — 4, gr. 4L — 1) oraz po 1 przypadku: przerzutu raka prostaty (gr. 4L — 1), przerzutu guza germinального jądra (gr. 4R — 1) i ziarnicy złośliwej (2 wyniki dodatnie w węzłach chłonnych: gr. 2R — 1, 4R — 1). U 6 cho-

rych (7 biopsji) uzyskano wyniki prawdziwie ujemne, co potwierdzono w kontrolnych mediastinoskopiach (2 przypadki międzybłoniaka złośliwego opłucnej — 3 biopsje: gr. 7 — 1, gr. 4R — 1, gr. 4L — 1; 2 przypadki raka gruczołu piersiowego — 2 biopsje: gr. 7 — 1, gr. 4R — 1 oraz po 1 przypadku raka płaskonabłonkowego przełyku — gr. 4L — 1 i raka prostaty — gr. 7 — 1).

Grupa 3. Ocena wznowy NSCLC

U 7 chorych, u których wykonano 11 biopsji, metodą EBUS-TBNA oceniano wznowę NSCLC w czasie 6–12 miesięcy po leczeniu operacyjnym. Wznowę raka wykryto u 1 chorego (2 biopsje: gr. 7 — 1, gr. 4R — 1). U pozostałych 6 chorych (9 biopsji: gr. 7 — 1, gr. 4R — 3, gr. 4L — 1, gr. 10R — 2 i gr. 10L — 2) wynik biopsji był ujemny, zaś brak wznowy potwierdził się późniejszą co najmniej 6-miesięczną obserwacją kliniczno-radiologiczną.

Grupa 4. Sarkoidoza i inne choroby nienowotworowe

W grupie 29 chorych, u których w TK klatki piersiowej stwierdzano izolowane powiększenie węzłów chłonnych, wykonano 41 EBUS-TBNA.

W grupie tej wśród 21 chorych, u których klinicznie i radiologicznie podejrzewano sarkoidozę, wykonano 30 biopsji węzłów (gr. 7 — 19, gr. 4R — 4, gr. 10R — 5, gr. 4L — 1 i gr. 10L — 1). Na podstawie EBUS-TBNA ustalono jej rozpoznanie u 18 chorych (85,7%) (25 biopsji dodatnich, co stanowi 83,3%). W badaniu cytologicznym wykonanych rozmazów stwierdzano obecność ziarniny gruzliczopodobnej, a wyniki hodowli mikrobiologicznej materiału pobranego w systemie Bactec TB 460 były ujemne. W 3 przypadkach nie ustalono rozpoznania sarkoidozy, w tym u 2 chorych w obserwacji 6-miesięcznej wystąpiła samoistna regresja wcześniej opisywanych zmian węzłowych, a tylko u jednego chorego trzeba było wykonać weryfikującą mediastinoskopię.

Spośród kolejnych 8 chorych (11 biopsji) ustalono rozpoznanie 2 przypadków gruźlicy (3 biopsje: gr. 4L — 2, gr. 10L — 1) na podstawie dodatniej hodowli w systemie Bactec TB 460 pobranego materiału. U 6 chorych (8 biopsji: gr. 7 — 3, gr. 4R — 1, gr. 10R — 2, gr. 4L — 1 i gr. 10L — 1) stwierdzono zmiany zapalne bądź pyliczne bioputowanych węzłów. U 3 chorych potwierdzono zapalne zmiany węzłów chłonnych podczas torakotomii wykonywanej z powodu współistniejących zmian w mięszu płucnym, natomiast u 3 chorych wystąpiła regresja kliniczno-radiologiczna wcześniej opisywanych zmian węzłowych.

Tabela 2. Skuteczność EBUS-TBNA w ocenie stopnia zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca dla poszczególnych grup węzłów chłonnych śródpiersia na podstawie liczby biopsji**Table 2. Results of EBUS-TBNA in non-small cell lung cancer staging in different groups of mediastinal lymph nodes based on number of biopsies**

Grupa węzłów chłonnych <i>Lymph node station</i>	Swoistość <i>Specificity (%)</i>	Czułość <i>Sensitivity (%)</i>	Dokładność <i>Accuracy (%)</i>	Wartość predykcyjna wyniku ujemnego <i>Negative predictive value (%)</i>
7 — rozwidlenia tchawicy <i>7 — subcarinal</i>	100	85,7	92,0	84,6
2R, 2L, 4R, 4L — przytchawicze <i>2R, 2L, 4R, 4L — paratracheal</i>	100	96,2	98,4	97,4
Wszystkie grupy <i>All groups</i>	100	89,7	94,9	90,9

Czułość metody EBUS-TBNA w całej badanej grupie 149 chorych wyniosła 91,5%, swoistość — 98,7%, dokładność — 94,6%, a NPV — 87,3%.

Omówienie

W ostatnich latach zaobserwowano rosnącą akceptację dla EBUS-TBNA, która jest metodą o dużej skuteczności diagnostycznej i małej inwazyjności. Zwolennicy metody EBUS uważają, że w najbliższej przyszłości może stać się złotym standardem w diagnostyce chorób płuc przebiegających z powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia, wypierając w wielu przypadkach mediastinoskopię oraz pozwalając uniknąć wykonywania bardziej inwazyjnych i droższych metod operacyjnych, takich jak: wideotorakoskopia, mediastinotomia przednia czy torakotomia [3, 4, 10, 14, 15]. Z powodu znikomego odsetka powikłań badanie można przeprowadzić w warunkach ambulatoryjnych [7, 16].

Nauka i nabywanie doświadczenia w samym obrazowaniu oraz technice EBUS-TBNA trwają dłużej niż w przypadku bronchofiberoskopii. Przed rozpoczęciem jej rutynowego wykonywania konieczne jest przeprowadzenie szkolenia bronchoskopistów w zakresie obrazowania USG struktur pozaoskrzelowych oraz samej techniki biopsji, co jest dużym ograniczeniem szerokiego stosowania tej metody. Jednak dzięki standaryzacji metody EBUS-TBNA skuteczność nie jest zależna od osoby wykonującej badanie w tak dużym stopniu jak w przypadku klasycznej TBNA (bez obrazowania w czasie rzeczywistym), której czułość waha się w szerokich granicach 24–89% [17–21]. Czułość EBUS-TBNA podawana przez różnych autorów waha się natomiast w węższych granicach 88–95% [4, 6, 9, 10]. W prezentowanym materiale czułość metody w całej grupie badanej wyniosła 91,5%, a w ocenie stopnia zaawansowania NSCLC (cecha N) — 88,7%.

Metoda EBUS-TBNA, podobnie jak klasyczna TBNA, umożliwia pobieranie materiału podczas jednej bronchofiberoskopii z kilku grup węzłowych: 2R, 2L, 3p, 4R, 4L, 7 a także: 10R, 10L, 11R i 11L, które są niedostępne lub trudno dostępne w mediastinoskopii i TEMPLA. Mimo że zwykle w obrazowaniu USG okolicy przytchawiczej, zwłaszcza lewej, napotykamy na większe trudności techniczne w porównaniu z okolicą rozwidlenia tchawicy czy wnęk, w naszym materiale uzyskano większą skuteczność diagnostyczną EBUS-TBNA w grupach węzłów przytchawicznych (tab. 2). Trudności w obrazowaniu okolic przytchawicznych wynikają najczęściej z powodu niecałkowitego przyłożenia i ustabilizowania sondy przy ścianie dystalnego odcinka tchawicy i ujść oskrzeli głównych, zwłaszcza po stronie lewej oraz z powodu przylegania węzłów chłonnych do dużych naczyń.

Mimo że dokonywano biopsji węzłów chłonnych ocenionych w badaniu TK jako powiększone, odsetek dodatnich wyników EBUS-TBNA w ocenie stopnia zaawansowania NSCLC wyniósł tylko 46,7%, co potwierdza tezę, że kryterium powiększenia węzłów chłonnych w TK jest niewystarczające do stwierdzenia ich przerzutowego charakteru [8, 10, 22, 23].

Obrazowanie okolicy wnęki płuca i węzłów międzypłatowych (N1) metodą EBUS może być decydujące w celu odpowiedniej kwalifikacji chorego do operacji torakochirurgicznej. W grupie badanej u 5 chorych z obwodowym guzem płuca i prawidłowym obrazem śródpiersia w TK, wstępnie kwalifikowanych do lobektomii, na podstawie obrazu USG stwierdzono szerzenie się nacieku raka na struktury wnęki płuca i tym samym konieczność wykonania pneumonektomii, w tym w 2 przypadkach ze względu na ograniczone wartości spirometryczne nie zakwalifikowano chorych do zabiegu operacyjnego. W 2 kolejnych przypadkach potwierdzono badaniem USG (podejrzany w TK) naciek na pień tętnicy płucnej.

Tabela 3. Pacjenci z fałszywie ujemnym wynikiem EBUS-TBNA, u których wykonano weryfikującą limfadenektomię śródpiersia i wnek**Table 3. Patients with false negative results of EBUS-TBNA verified by lymphadenectomy**

Pacjent <i>Patient</i>	Grupa węzłów chłonnych <i>Lymph node station</i>	Odsetek węzłów chłonnych objętych przerzutem raka do całkowitej liczby węzłów usuniętych podczas limfadenektomii <i>Percentage of metastatic lymph nodes to a total number of resected lymph nodes</i>
1.	7	3/9 (33%)
2.	7	1/4 (25%)
3.	7 i 10L	2/4 (50%) i 1/2 (50%)
4.	7	1/10 (10%)
5.	10L	1/5 (20%)
6.	4R i 7	4/6 (50%) i 2/4 (50%)
7.	7	1/5 (20%)

Niedostępne badaniem EBUS-TBNA są następujące grupy węzłów chłonnych: 3a, 5, 6, 8, 9. Z doświadczeń autorów pracy wynika, że trudno osiągalna badaniem jest też dolna i tylna część gr. 7 i 4L, co może być główną przyczyną niepowodzeń biopsji. W takich przypadkach cennym uzupełnieniem jest przezprzełykowa biopsja węzłów chłonnych śródpiersia pod kontrolą USG (EUS-FNA, *endoscopic ultrasound-fine needle aspiration*), szczególnie przydatna w ocenie grupy 4L, 7, 8 i 9. Dzięki EUS-FNA można też wykonać biopsję proksymalnej części węzłów chłonnych gr. 5 oraz ewentualnych zmian przerzutowych lewego nadnercza i lewego płata wątroby. Połączenie obu wymienionych metod endoskopowych lub EUS-FNA z mediastinoskopią pozwala na dokładniejszą ocenę śródpiersia i zwiększa skuteczność diagnostyczną [16, 24].

Wyniki fałszywie ujemne uzyskano tylko w grupie, w której oceniano stopień zaawansowania NSCLC (7,2%), a odsetek fałszywie ujemnych biopsji wyniósł zaledwie 5,4%. We wszystkich 7 przypadkach wyników fałszywie ujemnych, które stwierdzono głównie w gr. 7, przerzuty raka były obecne średnio w 34,3% węzłów chłonnych danej grupy, co potwierdzono operacyjnie (tab. 3). Podobną prawidłowość zaobserwowano przy ocenie skuteczności klasycznej TBNA, zależnej od liczby węzłów objętych przerzutem w określonej grupie [21].

Wartość NPV w ocenie stopnia zaawansowania NSCLC ustalona na podstawie kilkunastu największych badań wynosi dla EUS-FNA 73–83%, a dla EBUS-TBNA 85–96% [8, 10, 15, 25, 26]. W naszym materiale NPV w ocenie stopnia zaawansowania NSCLC dla EBUS-TBNA wynosi 83,3%. Jakkolwiek NPV obliczona na podstawie liczby biopsji wynosi aż 90,9%, nadal wydaje się

zasadne, aby przy ujemnym wyniku EBUS-TBNA kontynuować inwazyjną diagnostykę śródpiersia metodami operacyjnymi (tab. 2). Pozostaje jednak wątpliwość, czy należy w takich przypadkach wykonywać mediastinoskopię, która nie jest najlepszą metodą weryfikacji przezoskrzelowych biopsji igłowych [12, 27]. Gdyby jednak tak duża wartość NPV potwierdziła się w wieloosrodkowym badaniu prospektywnym z randomizacją w większej grupie chorych, należałoby wtedy rozważyć wykonywanie pierwotnego zabiegu resekcyjnego płuca bez konieczności poprzedzania go operacyjną oceną stopnia zaawansowania raka płuca. Takie postępowanie zwłaszcza przy prawidłowym obrazie śródpiersia w EBUS i EUS, a także w najdokładniejszym badaniu obrazowym, jakim jest pozytronowa tomografia emisyjna zintegrowana z TK (PET-CT, *positron-emission tomography*) może stać się przełomem w diagnostyce raka płuca. Według aktualnych wytycznych *American College of Chest Physicians* (ACCP) u chorych z niewielkim powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia i bez przerzutów odległych, niezależnie od wyniku badania PET, zaleca się potwierdzenie obecności przerzutów N2, 3 metodami inwazyjnymi traktowanymi równorzędnie: mediastinoskopią, EUS-FNA, EBUS-TBNA lub transtorakalną biopsją igłową (TTNA, *trans-thoracic needle aspiration*). Natomiast u chorych, u których wyniki wyżej wymienionych biopsji igłowych są ujemne, niezależnie od wyniku badania PET, należy wykonać weryfikującą mediastinoskopię [8, 15].

Zintegrowana PET-TK łączy zalety obydwu metod i jest techniką obrazowania cechującą się czułością — 79–96%, swoistością — 83–92%, NPV — 93–95%, jednak małą wartością predykcyjną wyniku dodatniego (PPV, *positive predictive value*) —

79–90% [22, 28, 29]. Stąd ACCP rekomenduje w swoich aktualnych wytycznych wykonywanie PET u każdego chorego przed planowanym leczeniem operacyjnym, „jeżeli badanie to jest dostępne” [23].

W prezentowanym materiale u 85,7% chorych z podejrzeniem sarkoidozy potwierdzono metodą EBUS-TBNA obecność ziarniny gruzliczopodobnej w badaniu cytologicznym. Już sam obraz USG powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia, nieukładających się w pakiet, lecz wyraźnie oddzielonych od siebie, o typowym układzie łańcuszkowym lub piramidowym, sugeruje sarkoidozę. Celowana biopsja węzła chłonnego ułatwia patologowi odnalezienie w preparacie licznych limfocytów, komórek nabłonkowych i olbrzymich Langhansa — typowych elementów ziarniniaków nieulegających martwicy. W ośrodku autorów pracy skuteczność EBUS-TBNA w rozpoznawaniu sarkoidozy jest o 25% większa niż klasycznej TBNA. Ponadto połączenie wszystkich bronchoskopowych technik biopsyjnych (w tym pobieranie wycinków błony śluzowej oskrzela, przezoskrzelowa biopsja miąższu płuca, klasyczna TBNA lub EBUS-TBNA) pozwoliło na niemal całkowite wyeliminowanie z diagnostyki tej choroby metod operacyjnych, takich jak mediastinoskopia czy wideotorakoskopia.

Wnioski

Wyniki badań autorów niniejszej pracy potwierdzają dużą skuteczność EBUS-TBNA w diagnostyce chorób przebiegających z powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk zwłaszcza w ocenie stopnia zaawansowania raka płuca i w sarkoidozie.

W ocenie stopnia zaawansowania raka płuca EBUS-TBNA powinna poprzedzać ewentualną dalszą eksplorację śródpiersia metodami operacyjnymi.

Piśmiennictwo

- Kurimoto N., Murayama M., Yoshioka S., Nishisaka T., Inai K., Dohi K. Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion. *Chest* 1999; 115: 1500–1506.
- Shannon J.J., Bude R.O., Orlens J.B. i wsp. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1424–1430.
- Herth F.J., Eberhardt R., Vilmann P., Krasnik M., Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* 2006; 61: 795–798.
- Krasnik M., Vilmann P., Larsen S.S., Jacobsen G.K. Preliminary experience with a new method of endoscopic with a new method of endoscopic transbronchial real-time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax* 2003; 58: 1083–1086.
- Larsen S.S., Krasnik M., Vilmann P. i wsp. Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. *Thorax* 2002; 57: 98–103.
- Rintoul R.C., Skwarski K.M., Murchison J.T., Wallace W.A., Walker W.S., Penman I.D. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 416–421.
- Yasufuku K., Chiyo M., Koh E. i wsp. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 50: 347–354.
- De Leyn P., Lardinois D., Van Schil P. i wsp. ESTS. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 357–361.
- Herth F.J., Ernst A., Eberhardt R., Vilmann P., Dienemann H., Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle-aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 910–914.
- Yasufuku K., Nakajima T., Motoori K. i wsp. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006; 130: 710–718.
- Kuźdzał J., Zieliński M., Papla B. i wsp. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy—the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 27: 384–390.
- Zieliński M. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy: results of staging in two hundred fifty-six patients with non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 4: 370–372.
- Mountain C.F., Dresler C.M. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718–1723.
- Tolosa E.M., Harpole L., Detterbeck F., McCrory D.C. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 1575–1665.
- Detterbeck F.C., Jantz M.A., Wallace M., Vansteenkiste J., Silvestri G.A. Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 202S–220S.
- Annema J.T., Versteegh M.L., Veselic M., Voigt P., Rabe K.F. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8357–8361.
- Harrow E.M., Oldenburg F.A. Jr, Lingenfelter M.S., Smith A.M. Jr Transbronchial needle aspiration in clinical practice. A five-year experience. *Chest* 1989; 96: 1268–1272.
- Herth F.J., Becker H.D., Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest* 2004; 125: 322–325.
- Mehta A.C., Kavuru M.S., Meeker D.P., Gephart G.N., Nunez C. Transbronchial needle aspiration for histology specimens. *Chest* 1989; 96: 1228–1232.
- Pirożyński M. Przezoskrzelowa aspiracyjna biopsja igłowa. *Bronchofiberoskopia. α-Medica Press.* 1999; 11: 128–130.
- Szłubowski A., Kuźdzał J., Soja J. i wsp. Przezoskrzelowa biopsja igłowa węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk w rozpoznawaniu, ocenie stopnia zaawansowania i wznowu raka płuca oraz w rozpoznawaniu chorób nienowotworowych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 5–12.
- Dwamena B.A., Sonnad S.S., Angobaldo J.O., Wahl R.L. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s—meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213: 530–536.
- Silvestri G.A., Gould M.K., Margolis M.L. i wsp. American College of Chest Physicians: Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 178S–201S.
- Annema J.T., Versteegh M.L., Veselic M. i wsp. Endoscopic ultrasound added to mediastinoscopy for preoperative staging of patients with lung cancer. *JAMA* 2005; 294: 931–936.
- Micames C.G., McCrory D.C., Pavey D.A., Jowell P.S., Gress F.G. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2007; 131: 539–548.
- Vilmann P., Krasnik M., Larsen S.S., Jacobsen G.K., Clementsen P. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005; 37: 833–839.
- Kuźdzał J., Zieliński M., Papla B. i wsp. The transcervical extended mediastinal lymphadenectomy versus cervical mediastinoscopy in non-small cell lung cancer staging. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 31: 88–94.
- Birim O., Kappetein A.P., Stijnen T., Bogers A.J. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 375–382.
- Gould M.K., Kuschner W.G., Rydzak C.E. i wsp. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 879–892.