

Porównanie wartości diagnostycznej pozytonowej emisyjnej tomografii oraz tomografii komputerowej w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca



Comparison of the diagnostic value of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal lymph node metastatic involvement in patients with non-small cell lung cancer

Mariusz Bella^{1,2}, Maciej Dancewicz^{1,2}, Joanna Świniarska², Przemysław Bławat^{1,2}, Janusz Kowalewski^{1,2}

¹Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Nowotworów, *Collegium Medicum*, Bydgoszcz, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń
²Oddział Kliniczny Chirurgii Klatki Piersiowej i Nowotworów, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2008; 5 (3): 292–295

Streszczenie

Wstęp: U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) dokonuje się oceny węzłów chłonnych śródpiersia na podstawie tomografii komputerowej klatki piersiowej (TK). Wymiar węzła chłonnego powyżej 10 mm w osi krótkiej i wzmocnienie powyżej 20 j.H. po podaniu kontrastu sugerują zajęcie węzła chłonnego przez nowotwór. Nowym narzędziem diagnostycznym służącym ocenie węzłów śródpiersia jest pozytonowa emisyjna tomografia sprzężona z tomografią komputerową (PET-TK), która pozwala na ocenę intensywności metabolizmu glukozy w węzłach chłonnych.

Cel pracy: Porównanie wartości TK i PET-TK w przewidywaniu obecności zmian przerzutowych w węzłach chłonnych śródpiersia u chorych na NDRP.

Materiał i metody: Analizie retrospektywnej poddano 32 chorych na NDRP (26 mężczyzn i 6 kobiet). U wszystkich chorych wykonano TK klatki piersiowej oraz PET-TK w celu oceny węzłów chłonnych śródpiersia. W przypadku podejrzenia zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia przez proces rozrostowy w którymkolwiek z badań obrazowych, diagnostykę uzupełniano mediastinoskopią (MDS) lub wideotorakoskopią (VT). Dokonano weryfikacji histopatologicznej węzłów chłonnych we wszystkich przypadkach. Dla obu badań obliczono ich czułość, swoistość, dokładność oraz dodatnią i ujemną wartość predykcyjną.

Wyniki: Cechy sugerujące przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia stwierdzono w TK u 11 chorych, a w PET-TK u 14 chorych, jednocześnie w obu badaniach u 9. Czუłość, swoistość, dokładność oraz dodatnia i ujemna wartość predykcyjna wyniosły dla PET-TK odpowiednio 91, 85, 87 oraz 78 i 94%, a dla TK 75, 90, 84%

Abstract

Background: Metastatic involvement of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) is routinely evaluated by computed tomography of the chest (CT). Short axis of a lymph node longer than 10 mm and its enhancement of at least 20 j.H. suggest metastatic involvement of the lymph node. A new diagnostic tool to evaluate mediastinal lymph nodes is positron emission tomography integrated with computed tomography (PET-CT), which enables the assessment of pathological glucose metabolism in lymph nodes.

Aim: To compare the value of PET-CT and TK for prediction of mediastinal lymph node metastatic involvement in patients with NSCLC.

Material and Methods: Thirty-two patients (26 males and 6 females) with NSCLC were retrospectively analyzed. To evaluate mediastinal lymph nodes all patients underwent CT and PET-CT. If metastatic involvement of the lymph nodes was suspected in any of the two imaging techniques, mediastinoscopy or videothoracoscopy was performed. In all cases pathological verification of lymph nodes was done. Sensitivity, specificity, accuracy and positive and negative predictive value were calculated for PET-CT and CT.

Results: Metastatic involvement of mediastinal lymph nodes was suspected in CT in 11 patients, in PET-CT in 14 and simultaneously in both in nine cases. Sensitivity, specificity, accuracy and positive and negative predictive value for PET-CT were 91, 85, 87% and 78 and 94% respectively and 75, 90, 84 and 85% respectively for CT. Therapeutic management initially

Adres do korespondencji: dr n. med. Mariusz Bella, Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Nowotworów, *Collegium Medicum*, ul. I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel. +48 52 374 357 lub +48 52 374 35 73, e-mail: mbella1@wp.pl

oraz 81 i 85%. Wynik PET-TK zmienił postępowanie terapeutyczne ustalone na podstawie wyniku TK w 2 przypadkach (6,3%).

Wnioski: W badanej grupie chorych na NDRP stwierdzono wyższą czułość oraz ujemną wartość predykcyjną PET-TK w porównaniu z TK w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia.

Słowa kluczowe: pozytonowa emisyjna tomografia, rak niedrobnokomórkowy płuc, przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia.

Wstęp

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. U mężczyzn pod względem umieralności zajmuje pierwsze miejsce, natomiast u kobiet ustępuje jedynie rakowi piersi [1].

Niezwykle ważnym elementem w podejmowaniu decyzji co do strategii leczenia raka płuca jest ocena stopnia jego zaawansowania, obejmująca między innymi ocenę zajęcia przez proces rozrostowy węzłów chłonnych śródpiersia. Złotym standardem w nieinwazyjnej ocenie węzłów chłonnych śródpiersia w raku płuca jest tomografia komputerowa klatki piersiowej (TK). Wymiar węzła chłonnego w osi krótkiej powyżej 1 cm oraz jego wzmocnienie po podaniu kontrastu o 20 j. Hausfelda przemawiają za zajęciem węzła chłonnego przez proces nowotworowy [2]. Od kilkunastu lat mamy jednak do dyspozycji nową metodę obrazowania, jaką jest pozytonowa emisyjna tomografia, obecnie sprzężona z tomografem komputerowym (PET-TK). Już w 1987 r. Nolop i wsp. [3] opisali teoretyczne podstawy diagnostyki raka płuca z użyciem tego badania, a pierwsze kliniczne doniesienia na ten temat pojawiły się w 1992 r. [4]. Po raz pierwszy znaczenie PET w diagnostyce zmian nowotworowych śródpiersia w niedrobnokomórkowym raku płuca przeanalizowano w 1994 r. [5].

PET wykorzystuje zjawisko wzmoczonego wychwyty i metabolizmu glukozy w komórkach nowotworowych, a podstawowym znacznikiem stosowanym w tym badaniu jest 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glukoza (¹⁸FDG).

Cel pracy

Celem pracy było porównanie wartości PET-TK w stosunku do TK w przewidywaniu przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Materiał i metody

Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej chorych diagnozowanych oraz leczonych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w Katedrze i Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej i Nowotworów *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu w latach 2004–2007.

Do ostatecznej oceny wybrano 32 kolejnych chorych, u których oprócz TK wykonano również PET-TK do oceny zaawansowania NDRP. Jako znacznika w badaniu PET-TK używano deoksyglukozy znakowanej izotopem fluoru ¹⁸F. Charakterystykę grupy badanej przedstawiono w tabeli I.

W przypadku podejrzenia zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia przez proces nowotworowy, w którymkolwiek

planned on the basis of CT was changed after PET-CT in two patients (6.3%).

Conclusions: PET-CT compared with CT had higher sensitivity and negative predictive value in evaluation of mediastinal lymph nodes in patients with NSCLC.

Key words: positron emission tomography, non-small cell lung cancer, metastatic mediastinal lymph nodes involvement.

z badań obrazowych diagnostykę uzupełniano mediastinoskopią lub wideotorakoskopią, podczas których usuwano podejrzone węzły chłonne śródpiersia i poddawano je ocenie histopatologicznej. Łącznie wykonano 9 mediastinoskopii oraz 4 wideotorakoskopie. W jednym przypadku mediastinoskopię wykonano u chorego z naciekiem na śródpiersie w celu wykluczenia zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia, pomimo braku jego ewidentnych cech w obu badaniach obrazowych. W dwóch przypadkach: u jednego mężczyzny oraz jednej kobiety, pomimo stwierdzenia cech zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia zarówno w TK, jak i PET-TK, nie wykonano ani mediastinoskopii, ani wideotorakoskopii, gdyż uznano, że lokalizacja węzłów chłonnych uniemożliwiła pobranie tkanek z użyciem tych technik inwazyjnych, a ponadto w obu tych przypadkach nie udało się ustalić cytopatologicznego charakteru zmian w płucach przed zabiegiem operacyjnym.

U wszystkich chorych ostatecznym badaniem weryfikującym trafność oceny węzłów chłonnych śródpiersia w badaniach TK i PET-TK było badanie histopatologiczne tychże węzłów chłonnych pobranych w czasie zabiegów diagnostycznych lub w trakcie zabiegów resekcji mięszu płucnego.

Po uzyskaniu wyników badań histopatologicznych węzłów chłonnych śródpiersia, używając niższych wzorów, obliczono czułość, swoistość, dokładność oraz dodatnią i ujemną wartość predykcyjną PET-TK oraz TK w ocenie zajęcia przez proces rozrostowy węzłów chłonnych śródpiersia u chorych na NDRP:

$$C = \frac{PD}{PD + FU}; S = \frac{PU}{PU + FD}; D = \frac{PD + PU}{LC}$$

$$DWP = \frac{PD}{PD + FD}; UWP = \frac{PU}{PU + FU}$$

C – czułość, S – specyficzność, D – dokładność, DWP – dodatnia wartość predykcyjna, UWP – ujemna wartość predykcyjna.

PD – wyniki prawdziwie dodatnie; PU – wyniki prawdziwie ujemne; FD – wyniki fałszywie dodatnie; FU – wyniki fałszywie ujemne; LC – liczba badanych.

Wyniki

Spośród 32 chorych, na podstawie wyników uzyskanych w PET-TK, przerzuty NDRP w węzłach chłonnych śródpiersia podejrzewano u 14 chorych, a przypadku TK u 11. Jednocześnie w obu badaniach obrazowych węzły chłonne były podejrzane o zmiany przerzutowe u 9 chorych.

Tab. I. Ogólna charakterystyka grupy badanej

Cecha	Wartość
Mężczyźni	26
Kobiety	6
Średni wiek	61,8 roku
Typ histopatologiczny nowotworu	
– rak płaskonabłonkowy	21
– rak gruczołowy	8
– rak niedrobnokomórkowy	3

Tab. II. Liczba wyników prawdziwie dodatnich, prawdziwie ujemnych, fałszywie dodatnich oraz fałszywie ujemnych dla TK i PET-TK w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia

Wynik	TK	PET-TK
Prawdziwie dodatnie	9	11
Prawdziwie ujemne	18	17
Fałszywie dodatnie	2	3
Fałszywie ujemne	3	1

Tab. III. Wartości czułości, swoistości, dokładności oraz dodatniej i ujemnej wartości predykcyjnej dla TK i PET-TK w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia

Cecha	TK	PET-TK
Czułość	75%	91,7%
Swoistość	90%	85%
Dokładność	84,4%	87,5%
Dodatnia wartość predykcyjna	81,9%	78,6%
Ujemna wartość predykcyjna	85,8%	94,5%

Wynik uzyskany w PET-TK był zgodny z wynikiem badania histopatologicznego w 28 przypadkach (87,5%), zaś wynik w TK w 27 (84,4%). U jednego chorego, pomimo negatywnych wyników obu badań obrazowych, w ostatecznym badaniu histopatologicznym stwierdzono przerzuty NDRP w jednej grupie węzłów chłonnych śródpiersia.

Liczbę wyników prawdziwie dodatnich, prawdziwie ujemnych oraz fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych dla PET-TK i TK przedstawiono w tabeli II. Wartości czułości, specyficzności, dokładności oraz dodatniej i ujemnej wartości predykcyjnej obu badań obrazowych przedstawiono w tabeli III.

U dwóch chorych (6,3%) wynik badania PET-TK zmienił sposób postępowania ustalony na podstawie TK. W jednym

przypadku u chorego z rakiem płaskonabłonkowym płuca prawego o zaawansowaniu cT2N1-IIB w TK i wstępnie zakwalifikowanego do leczenia operacyjnego w PET-TK stwierdzono obecność pojedynczego patologicznego węzła chłonnego 2L, który pobrano w trakcie mediastinoskopii i potwierdzono w nim przerzut NDRP. U chorego w leczeniu zastosowano chemioterapię z radioterapią. W drugim przypadku u chorej na raka gruczołowego płuca prawego na podstawie TK stopień zaawansowania nowotworu określono jako cT2N0-IB i wstępnie chorą zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. W badaniu PET-TK stwierdzono jednak nieprawidłowy metabolizm glukozy w węźle chłonnym przytchawicznym 3R. Po potwierdzeniu przerzutowego charakteru węzła chłonnego w mediastinoskopii, u chorej zastosowano chemioterapię neoadjuwantową, a następnie wykonano zabieg operacyjny.

Dyskusja

Obecność ognisk przerzutowych w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest czynnikiem złym rokowniczo [6]. Stąd istotnym elementem określania stopnia zaawansowania nowotworu u tych chorych jest ocena węzłów chłonnych śródpiersia celem wyboru właściwej strategii leczenia i uniknięcia niepotrzebnych torakotomii. Standardowym nieinwazyjnym badaniem w tym procesie jest tomografia komputerowa klatki piersiowej, jednak za badanie o większej wartości uznaje się obecnie pozytonową emisyjną tomografię [7]. Badanie to pozwala na dokładniejszą selekcję chorych na raka płuca do leczenia operacyjnego [8].

W naszym badaniu PET-TK wykazała się większą czułością i ujemną wartością predykcyjną, w porównaniu z TK, w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia. Nie stwierdzono jednak jej istotnej przewagi nad TK w odniesieniu do specyficzności, dokładności oraz dodatniej wartości predykcyjnej. Biorąc pod uwagę analizę przeprowadzoną przez Vansteenkiste [9] na podstawie prospektywnych prac porównujących PET z TK, obejmujących 50 i więcej chorych, całkowita czułość, swoistość oraz dokładność dla PET wyniosły odpowiednio 89% (67–93), 92% (82–97) oraz 90% (84–96), a dla TK odpowiednio 65% (20–86), 80% (43–90) oraz 75% (52–79) – nasze wyniki mieszczą się w podanych granicach.

Metaanaliza przeprowadzona przez Tolożę i wsp. [10] na temat oceny węzłów chłonnych śródpiersia u chorych na NDRP za pomocą TK objęła 20, a przy wykorzystaniu PET 18 prac. Dla TK zbiorcza czułość wyniosła 57% (49–65), a swoistość 82% (77–86), natomiast całkowita dodatnia wartość predykcyjna wyniosła 56% (26–84), a ujemna wartość predykcyjna 83% (63–93). Z kolei dla PET zbiorcza czułość wyniosła 84% (78–89), a swoistość 89% (83–93), natomiast dodatnia wartość predykcyjna wyniosła 79% (40–100), a ujemna wartość predykcyjna 93% (75–100). W przypadku TK zwraca uwagę duża rozpiętość wartości czułości i swoistości w analizowanych badaniach.

Przy porównaniu wyników naszych badań z wartościami średnich prezentowanych w powyższych metaanalizach, TK wykazało się stosunkowo dużą czułością oraz dodatnią wartością predykcyjną w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia.

Uzyskanie wysokich wartości tych wskaźników w naszym badaniu, w odniesieniu do TK, może wynikać z faktu, że analizowaliśmy już chorych poddanych wstępnej selekcji w innych ośrodkach, gdzie dokonywano wstępnej diagnostyki, jak również z faktu, że wszystkie wyniki TK były oceniane przez jednego radiologa na stałe współpracującego z naszym zespołem i posiadającego duże doświadczenie w obrazowej diagnostyce raka płuca za pomocą tomografii komputerowej.

Wart odnotowania jest fakt wysokiej ujemnej wartości predykcyjnej PET-TK uzyskanej w naszym badaniu (94,5%), co, jak podkreślają niektórzy autorzy, pozwala na rezygnację z wykonywania mediastinoskopii u chorych, u których wynik PET jest ujemny w odniesieniu do węzłów chłonnych śródpiersia [11, 12]. Z drugiej jednak strony, u jednego z naszych chorych, choć oba badania obrazowe nie wskazywały na zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia przez proces nowotworowy, w ostatecznym badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność raka w jednej z grup węzłów chłonnych śródpiersia.

PET-TK w naszym materiale zmieniła zaplanowane postępowanie lecznicze w sposób radykalny u dwóch chorych (6,3%) wstępnie zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego na podstawie rutynowych badań. W literaturze odsetek ten jest jednak znacznie wyższy przy wykorzystaniu PET w diagnostyce NDRP i waha się on od 20 do 41% [8, 13–15]. Wynika to jednak z faktu, że w tych badaniach oceniano za pomocą PET wszystkie aspekty stopniowania NDRP ujęte w klasyfikacji TNM i znaczny procent zmian w postępowaniu terapeutycznym wynikał ze stwierdzenia w badaniu PET przerzutów odległych.

Wnioski

pozytonowa emisyjna tomografia sprzężona z tomografem komputerowym wykazała większą czułość oraz ujemną wartość predykcyjną w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, w porównaniu z tomografią komputerową klatki piersiowej.

Praca przedstawiona i wyróżniona podczas IV Kongresu Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów, Warszawa, 12–14 czerwca 2008 r.

Piśmiennictwo

1. Kosacka M, Jankowska R. Epidemiologia raka płuca. *Pneumonol Alergol Pol* 2007; 75: 76-80.
2. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *Am J Roentgenol* 1985; 144: 261-265.
3. Nolop KB, Rhodes CG, Brudin LH, Beaney RP, Krausz T, Jones T, Hughes JM. Glucose utilization in vivo by human pulmonary neoplasms. *Cancer* 1987; 60: 2682-2689.
4. Gupta NC, Frank AR, Dewan NA, Redepenning LS, Rothberg ML, Mailliard JA, Phalen JJ, Sunderland JJ, Frick MP. Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1992; 184: 441-444.
5. Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer CR, White RI, Orringer MB. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994; 191: 371-377.
6. Shields TW. The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N2 disease) in non-small cell carcinoma of the lung. A commentary. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 48-53.
7. Birim O, Kaptepin AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 375-382.
8. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, van Velthoven PC, Comans EF, Diepenhorst JH, Verboom P, van Mourik JC, Postmus PE, Boers M, Teule GJ. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1388-1393.
9. Vansteenkiste JF. PET scan in the staging of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 42 (Suppl 1): S27-S37.
10. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 137S-147S.
11. Patz EF Jr, Lowe VJ, Goodman PC, Herndon J. Thoracic nodal staging with PET imaging with 18FDG in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1995; 108: 1617-1621.
12. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A, Deneffe GJ, Nackaerts KL, Verschakelen JA, Lerut TE, Mortelmans LA, Demedts MG. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2142-2149.
13. Malamitsi J, Valotassiou B, Iliadis K, Kosmidis P, Laspas F, Vasilaki M, Pipini E, Petounis A, Gogou L, Pagou M, Dalianis K, Efthimiadou R, Andreou J. Preliminary results on the role of PET/CT in initial staging, restaging, and management of lung cancer. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research* 2006; A569: 319-322.
14. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Hustinx R, Ghaye B, Radermecker M, Rigo P. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997; 10: 2529-2534.
15. Lewis P, Griffin S, Marsden P, Gee T, Nunan T, Malsey M, Dussek J. Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. *Lancet* 1994; 344: 1265-1266.