

Znaczenie wybranych badań inwazyjnych śródpiersia oraz spiralnej tomografii komputerowej w diagnostyce i rokowaniu u kwalifikowanych do leczenia operacyjnego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca



Value of cervical mediastinoscopy, parasternal left mediastinotomy and spiral CT in NSCLC patients qualified to surgical treatment

Piotr Dziegielewski, Grzegorz Łapuć, Adam Cybulski, Cezary Gułaj, Wojciech Laudański, Jerzy Laudański

Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2010; 7 (3): 280–288

Streszczenie

Wstęp: Wyniki leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) nadal są niezadowalające. Stosowane metody diagnostyczne i lecznicze są mało skuteczne, istnieje więc potrzeba poprawy dotychczas wykorzystywanych schematów diagnostyczno-terapeutycznych.

Cel pracy: 1. Określenie wielkości błędu oceny zaawansowania chorych na NDRP przed badaniem inwazyjnym węzłów śródpiersia i po tym badaniu oraz po operacji leczniczej. 2. Analiza porównawcza operacyjnych metod diagnostycznych węzłów bez względu na ich rozmiar.

Materiał i metody: U 143 chorych na NDRP kwalifikowanych do leczenia operacyjnego wykonano spiralną tomografię komputerową (TK) i mediastinoskopię szyjną. U 10 chorych wykonano dodatkowo lewostronną mediastinotomię przymostkową. Do badań inwazyjnych kwalifikowano chorych z powiększonymi, jak i drobnymi węzłami śródpiersia w obrazie TK. Określono stadium choroby przed badaniem inwazyjnym i po nim (cTNM) oraz po operacji leczniczej (pTNM). Obliczono parametry jakościowe TK i badań inwazyjnych, a następnie porównano je.

Wyniki: Wartość metod inwazyjnych w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia była zawsze znacząco większa niż spiralnej TK, zarówno w przeliczeniu na pacjenta, jak i poszczególne stacje węzłowe, głównie ze względu na swą dużą dokładność (93%) i 100-procentową swoistość oraz wysoką negatywną wartość prognostyczną (92,3%) wobec wyników TK (odpowiednio: 39%, 29,5% i 74,5%). O ile TK okazała się dobrą metodą oceny cechy T, o tyle w przypadku cechy N2 wymaga ona uzupełnienia badaniem inwazyjnym, zwłaszcza u chorych na gruczolakoraka.

Wnioski: Tomografia komputerowa węzłów chłonnych śródpiersia u chorych na NDRP jest badaniem orientacyjnym, na

Abstract

Background: NSCLC patients still have bad prognosis among overall cancer disease cases. New approaches in diagnosis and treatment are insufficient as yet, and better TNM classification algorithms based on viable and invasive staging methods together are needed.

Aim: The aim was to evaluate mediastinoscopy together with parasternal mediastinotomy in mediastinal lymph nodes detection and comparison with spiral CT, measurement of clinical TNM patient down- and over-staging.

Material and methods: 143 consecutive NSCLC patients received chest CT, mediastinoscopy and 10 patients additionally parasternal left mediastinotomy, with enlarged and normal mediastinal lymph nodes as well. Clinical TNM staging before and after invasive staging was performed. We calculated and compared sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive value of CT and invasive procedures.

Results: Surgical methods were always much better than CT in mediastinal lymph nodes assessment on a “per patient” and “per nodal” station basis as well, mainly due to its high accuracy (93%), 100% specificity and high negative predictive value (92.3%) vs. TK results: 39%, 29.5%, 74.2% respectively. If CT is a sufficient tool for T status evaluation, then in N2 disease it should be completed with an invasive method.

Conclusions: Mediastinal CT is an unreliable method that must be accompanied by an invasive procedure. Patients in early NSCLC stages should more often have invasive evaluation of mediastinum due to 17% of micrometastases, especially in adenocarcinoma.

Key words: non-small cell lung cancer, mediastinoscopy, parasternal mediastinotomy, TNM classification, N2 disease.

Adres do korespondencji: dr n. med. Piotr Dziegielewski, Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Medycznego, ul. Swobodna 16/5, 15-756 Białystok, tel. +48 608 851 350, e-mail dziegel@o2.pl

podstawie którego nie można podejmować decyzji terapeutycznych. Chorzy we wcześniejszych stadiach zaawansowania NDRP, z niepowiększonymi węzłami śródpiersia, szczególnie w przypadku raka gruczołowego, powinni być częściej kierowani na mediastinoskopię z powodu występowania u nich mikrop przerzutów aż w 17% przypadków.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, klasyfikacja TNM, cecha N2.

Wstęp

Rak płuca wciąż zajmuje pierwsze miejsce w świecie pod względem liczby zachorowań i zgonów z przyczyn onkologicznych. Badania epidemiologiczne w poszczególnych krajach i statystyki ogólnosięwiatowe wykazują, że jedynie w przypadku tego nowotworu stosunek liczby zgonów do zachorowań w okresie 1 roku wszędzie oscyluje w pobliżu 0,9 i jest najgorszy wśród wszystkich nowotworów. W chwili ustalenia rozpoznania choroba w większości przypadków jest już tak zaawansowana, że niemożliwe jest jej skuteczne leczenie przyczynowe [1].

Do podstawowych metod diagnostycznych w raku płuca należą: tomografia komputerowa (TK) i bronchofiberoskopia. Natomiast o wyborze sposobu leczenia decydują: typ histologiczny raka, stan sprawności chorego, a przede wszystkim zaawansowanie choroby nowotworowej. W tym celu wykonuje się wiele badań, włącznie z wykorzystaniem badań inwazyjnych. Tylko te ostatnie umożliwiają histopatologiczną ocenę pobranego materiału.

Cel pracy

1. Określenie wielkości błędu w klinicznej ocenie zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) (ang. *clinical tumor, noduli, metastase* – cTNM) za pomocą TK i w badaniu inwazyjnym na podstawie weryfikacji dokonanej pooperacyjnym badaniem histopatologicznym (ang. *pathological tumor, noduli, metastase* – pTNM) oraz ocena wartości rokowniczej TK i badań inwazyjnych śródpiersia.

2. Ocena wartości badań inwazyjnych węzłów chłonnych śródpiersia górnego (mediastinoskopii szyjnej i mediastinotomii przymostkowej) w określaniu zaawansowania NDRP oraz analiza porównawcza ze spiralną TK.

Materiał i metody

Badaniami objęto 143 chorych na raka płuca leczonych w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytet Medyczny) w Białymstoku w okresie od 2001 do 2005 r., u których podczas kwalifikacji do operacji wykonano spiralną TK klatki piersiowej oraz inwazyjne badanie węzłów chłonnych śródpiersia górnego. U 96 chorych stwierdzono w TK powiększone węzły chłonne. Operacji leczniczej poddano 103 chorych (grupa I), pozostałych 40 (grupa II) – z różnych przyczyn nie operowano. Badania patomorfologiczne usuniętych w trakcie operacji tkanek wykonano zgodnie z zaleceniem Kolegium Patologów Amerykańskich. Histopa-

tologiczną klasyfikację raka płuca przeprowadzono w oparciu o kryteria przyjęte przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO) w 1999 r. [2, 3].

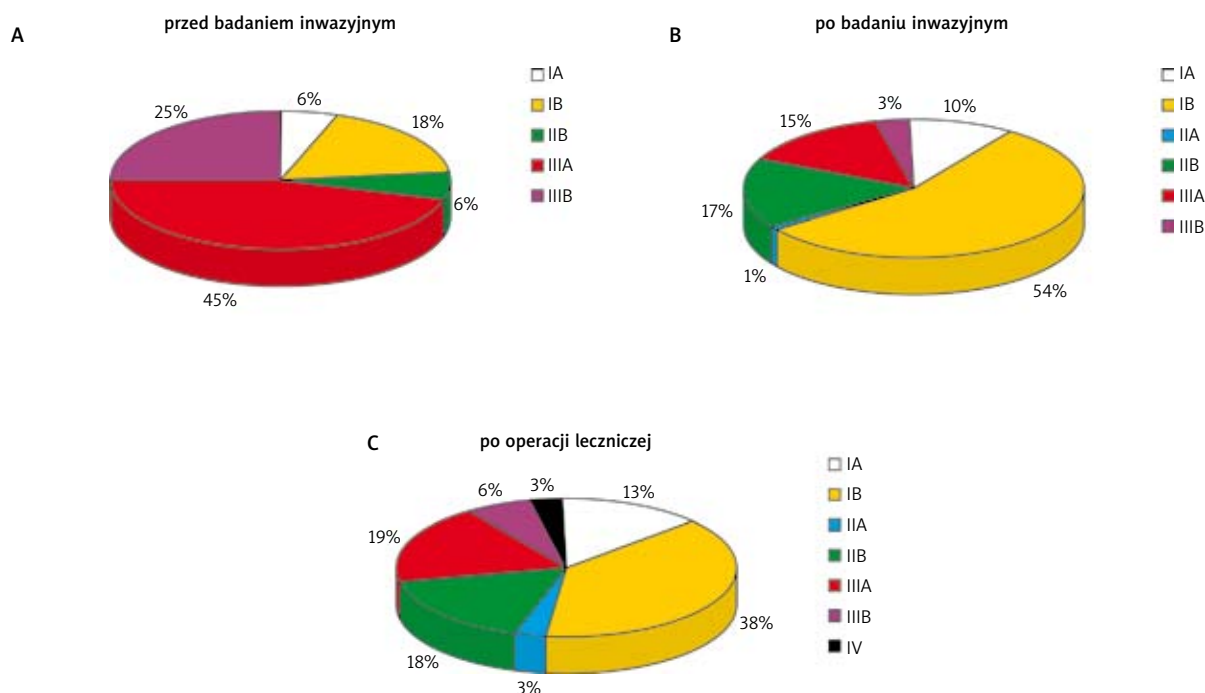
Chorzy byli diagnozowani i leczeni zgodnie z niżej przedstawionym schematem (ryc. 1). Parametry oceniające wartość spiralnej TK i badań inwazyjnych węzłów chłonnych śródpiersia zostały obliczone w oparciu o metodę Galena. Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej, wykorzystując pakiet SAS/STAT, wersja 8.02. Porównania parametrów badanych metod w przypadku prób zależnych wykonano z wykorzystaniem testu McNemara, wyliczając dla parametrów ilościowych średnią, a dla cech jakościowych – rozkład ilościowo-procentowy [4, 5].

Wyniki

Znaczna większość chorych (32/47; 68%) z ustalonym w oparciu o TK stadium IIIA klinicznego zaawansowania nowotworu po ujemnym wyniku badania inwazyjnego została przyporządkowana do niższych stadiów choroby, głównie do stadium IB. Natomiast z grupy 26 chorych zakwalifikowanych na podstawie TK do stadium IIIB aż 23 (88%) po badaniu inwazyjnym przeniesiono do niższych stadiów zaawansowania. Po operacji leczniczej zmiany w poszczególnych stadiach zaawansowania były już niewielkie (ryc. 1.).

W oparciu o test McNemara porównano wyniki badań inwazyjnych z wynikami spiralnej TK zarówno w przeliczeniu na pacjenta, jak i na poszczególne stacje węzłów śródpiersia górnego. Czulość TK wynosiła 68%, co wskazywało na fakt, że u ok. 1/3 chorych nastąpiło zaniżenie stopnia zaawansowania cechy N w przypadku niepowiększonych węzłów chłonnych. Czulość mediastinoskopii wyniosła 70,6%, a obu badanych metod inwazyjnych łącznie – 63%, a więc była zbliżona do czulości TK ($p = 0,065$). Natomiast dokładność badań inwazyjnych zawsze była znamienne wyższa w porównaniu z TK, zarówno w przeliczeniu na pacjenta, jak i na poszczególne stacje węzłów ($p \leq 0,001$). Ich swoistość zawsze równa była 100% wobec niskiej swoistości TK ($< 30\%$).

Pozytywna wartość predykcyjna badań inwazyjnych zawsze była równa 100%, natomiast ta sama wartość TK wynosiła 36,5% dla całej badanej populacji i tylko 23,6% dla grupy chorych operowanych, u których dokonano ostatecznej weryfikacji histologicznej. Negatywna wartość predykcyjna tomografii dla całej populacji chorych wyniosła 36,5%, ale w grupie I była dwukrotnie większa i wynosiła 74,2%. Dla obu badań inwazyjnych łącznie ujemna wartość predykcyjna (ang. *negative predictive value* – NPV) obliczo-



Ryc. 1A.–C. Zaawansowanie niedrobnokomórkowego raka płuca w grupie chorych leczonych operacyjnie po kolejnych etapach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

Tab. I. Porównanie wartości tomografii komputerowej i badań inwazyjnych w przeliczeniu na pacjenta w obrębie grup węzłowych śródpiersia

	TK (grupa I + II)	TK (grupa I)	MS + MT (grupa I)	MS (grupa I)	MT (grupa I)
TP [n]	35	17	12	12	0
TN [n]	31	23	84	86	7
FP [n]	61	55	0	0	0
FN [n]	15	8	7	5	2
czułość [%]	70	68	63,0	70,6	0,0
95% CI	(55,4; 82,2)	(46,5; 85)	(29,1; 70,9)	(41; 86,7)	(0; 84,2)
swoistość [%]	33,7	29,5	100,0	100,0	100,0
95% CI	(24,2; 44,4)	(19,7; 40,8)	(95,4; 100)	(95,8; 100)	(59; 100)
dokładność [%]	46,5	38,8	93,0	95,0	77,8
95% CI	(38,1; 55)	(29,4; 48,9)	(80,5; 93,8)	(87,8; 97,8)	(40; 97,2)
PPV [%]	36,5	23,6	100,0	100,0	–
95% CI	(26,9; 46,9)	(14,4; 35,1)	(73,5; 100)	(73,5; 100)	
NPV [%]	36,5	74,2	92,3	94,5	77,8
95% CI	(26,9; 46,9)	(55,4; 88,2)	(78,1; 93)	(86,2; 97,5)	(40; 97,2)

Wyniki dotyczą grupy I, za wyjątkiem TK, w której oceniono badanie podwójnie: zarówno obu grup (I + II), jak i grupy I. MS – mediastinoskopia; MT – mediastinotomia przymostkowa; TN (ang. true negative) – wyniki prawdziwie ujemne; TP (ang. true positive) – wyniki prawdziwie dodatnie; FN (ang. false negative) – wyniki fałszywie ujemne; FP (ang. false positive) – wyniki fałszywie dodatnie; PPV (ang. positive predictive value) – dodatnia wartość predykcyjna; NPV (ang. negative predictive value) – ujemna wartość predykcyjna; CI (ang. confidence interval) – przedział ufności; w badaniach inwazyjnych brak wyników FP

na w grupie I wynosiła 92,3%, przy czym dla mediastinoskopii – 94,5%, a dla mediastinotomii – 77,8% (tab. I i II).

Stwierdzono zależność dodatniej wartości predykcyjnej (ang. *positive predictive value* – PPV) i NPV tomografii, a także występowania dodatniej cechy N2 w pTNM od typu histologicznego nowotworu. W gruczolakoraku istniała znacznie wyższa częstość występowania przerzutów w powiększonych w TK węzłach chłonnych śródpiersia niż w przy-

padku pozostałych typów raka płuca. Także wyliczona dla tomografii wartość PPV była istotnie wyższa, a NPV – istotnie niższa w gruczolakoraku niż w raku płaskonabłonkowym i wielkomórkowym. Dlatego, o ile wysoka PPV przemawia za większą wiarygodnością TK w przypadku powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia w gruczolakoraku, niska NPV w tym typie raka sugeruje znacznie mniejszą wartość badania w przypadku węzłów niepowiększonych. W raku płasko-

Tab. II. Wartości *p* dla testu McNemara, porównującego wiarygodność metod w przeliczeniu na pacjenta oraz grupy węzłów chłonnych

	TK vs MS czułość	TK vs MS dokładność
w przeliczeniu na pacjenta	<i>p</i> = 0,065	<i>p</i> < 0,0001*
w przeliczeniu na grupy węzłów chłonnych		
2P	<i>p</i> = 1,0	<i>p</i> = 0,001*
4L	<i>p</i> = 1,0	<i>p</i> = 0,0004*
4P	<i>p</i> = 1,0	<i>p</i> < 0,0001*
7p	<i>p</i> = 1,0	<i>p</i> < 0,0001*

*różnice istotne statystycznie przy poziomie istotności *p* ≤ 0,05.

nabłonkowym, w którym obie wartości predykcyjne zachowywały się odwrotnie niż w gruczolakoraku, wysoka wartość NPV może być wskazaniem do kierowania chorych bez cech powiększenia w TK węzłów śródpiersia bezpośrednio do torakotomii, z pominięciem badań inwazyjnych, gdy niska wartość PPV bezwzględnie wymaga weryfikacji histologicznej powiększonych węzłów śródpiersia (tab. III).

Porównanie wiarygodności TK i mediastinoskopii w rozbiściu na poszczególne stacje węzłów wykazało, że wyraźnie czulsza okazała się ta ostatnia (dla węzłów grupy 2P – o 25%, dla 4L – o 33%, dla 4P – o 12,5% oraz dla grupy 7 – o 30%). Jednak, chociaż w przeliczeniu na poszczególne stacje wartości czułości były ok. 2 razy wyższe w mediastinoskopii, nie wykazano różnic istotnych statystycznie z powodu zbyt małych liczebności przebadanych grup węzłowych (tab. IV–VII).

Tab. III. Wartość tomografii komputerowej i występowanie dodatniej cechy N2 w pTNM w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego i typu histologicznego raka płuca

	Czułość [%]	Swoistość [%]	Dokładność [%]	PPV [%]	NPV [%]	pN2 (n = 21) [%]
Lokalizacja						
centralna (n = 65)	70,6	22,9	35,4	24,5	68,8	15 (23,1)
obwodowa (n = 38)	70,0	42,9	50,0	30,4	80,0	6 (15,8)
<i>p</i>	0,15	0,97	0,068	0,47	0,59	0,29
Typ histologiczny						
plano (n = 53)	71,4	27,9	34	13,9	85,7	7 (14,0)
adeno (n = 26)	69,2	15,4	42,3	45,0	33,3	11 (42,3)
macro (n = 19)	66,7	43,8	47,4	18,2	87,6	3 (15,8)
<i>p</i> [#]	1,0 [#]	0,26 [#]	0,55 [#]	0,03 ^{#*}	0,034 ^{#*}	0,003 ^{#*}

p – wartość *p* dla testu chi-kwadrat; *p*[#] – wartość *p* dla dokładnego testu Fishera; * – wyniki istotne statystycznie na poziomie istotności *p* ≤ 0,05.**Tab. IV.** Porównanie tomografii komputerowej i mediastinoskopii w wykrywaniu przerzutów w węzłach chłonnych stacji przytchawicznych górnych: 2L i 2P

	Stacja 2L			Stacja 2P		
	TK (grupa I + II)	TK (grupa I)	MS (grupa I)	TK (grupa I + II)	TK (grupa I)	MS (grupa I)
TP [n]	0	0	0	5	1	2
TN [n]	74	47	42	78	52	56
FP [n]	10	6	0	22	18	0
FN [n]	2	0	0	5	3	2
czułość [%]	0	–	–	50	25,0	50,0
95% CI	(0; 84,2)			(18,7; 81,3)	(0,63; 80,6)	(6,8; 93,2)
swoistość [%]	88,1	88,7	100	78	74,3	100,0
95% CI	(79,2; 94,2)	(77; 95,7)	(91,6; 100)	(68,6; 85,7)	(62,4; 84)	(93,6; 100)
dokładność [%]	86,1	88,7	100	75,5	71,6	96,7
95% CI	(76,9; 92,6)	(77; 95,7)	(91,6; 100)	(66,3; 83,2)	(59,9; 81,5)	(88,5; 99,6)
PPV [%]	0	0	–	18,5	5,3	100,0
95% CI	(0; 30,8)	(0; 45,9)		(6,3; 38,1)	(0,13; 26)	(15,8; 100)
NPV [%]	97,4	100	100	94	94,5	96,6
95% CI	(90,8; 99,7)	(92,5; 100)	(91,6; 100)	(86,5; 98)	(84,9; 98,9)	(88,1; 99,6)

TK – tomografia komputerowa; MS – mediastinoskopia; TN (ang. true negative) – wyniki prawdziwie ujemne; TP (ang. true positive) – wyniki prawdziwie dodatnie; FN (ang. false negative) – wyniki fałszywie ujemne; FP (ang. false positive) – wyniki fałszywie dodatnie; PPV (ang. positive predictive value) – dodatnia wartość predykcyjna; NPV (ang. negative predictive value) – ujemna wartość predykcyjna; CI (ang. confidence interval) – przedział ufności.

Tab. V. Porównanie wiarygodności tomografii komputerowej i mediastinoskopii w wykrywaniu przerzutów do węzłów stacji przytchawiczych dolnych: 4L i 4P

	Stacja 4L			Stacja 4P		
	TK (grupa I + II)	TK (grupa I)	MS (grupa I)	TK (grupa I + II)	TK (grupa I)	MS (grupa I)
TP [n]	2	1	3	12	5	6
TN [n]	72	55	61	65	47	88
FP [n]	29	18	0	51	43	0
FN [n]	9	5	3	7	3	2
czułość [%]	18,2	16,7	50,0	63,2	62,5	75,0
95% CI	(2,3; 51,8)	(0,4; 64,1)	(11,8; 88,2)	(38,4; 83,7)	(24,5; 91,5)	(34,9; 96,8)
swoistość [%]	71,3	75,3	100,0	56,0	52,2	100,0
95% CI	(61,5; 79,9)	(63,9; 84,7)	(94,1; 100)	(46,6; 65,2)	(41,4; 62,9)	(95,9; 100)
dokładność [%]	66,1	70,9	95,5	57,0	53,1	97,9
95% CI	(56,6; 74,7)	(59,6; 80,6)	(87,5; 99,1)	(48,2; 65,5)	(42,8; 63,2)	(92,7; 99,8)
PPV [%]	6,5	5,3	100,0	19,0	10,4	100,0
95% CI	(0,8; 21,4)	(0,13; 26)	(29,2; 100)	(10,3; 30,9)	(3,5; 22,6)	(54,1; 100)
NPV [%]	88,9	91,7	95,3	90,3	94,0	97,8
95% CI	(79,9; 94,8)	(81,6; 97,2)	(86,9; 99)	(81; 96)	(83,4; 98,7)	(92,2; 99,7)

TK – tomografia komputerowa; MS – mediastinoskopia; TN (ang. true negative) – wyniki prawdziwie ujemne; TP (ang. true positive) – wyniki prawdziwie dodatnie; FN (ang. false negative) – wyniki fałszywie ujemne; FP (ang. false positive) – wyniki fałszywie dodatnie; PPV (ang. positive predictive value) – dodatnia wartość predykcyjna; NPV (ang. negative predictive value) – ujemna wartość predykcyjna; CI (ang. confidence interval) – przedział ufności.

Tab. VI. Porównanie wiarygodności tomografii komputerowej i mediastinotomii przymostkowej lewostronnej w wykrywaniu przerzutów do węzłów okienka aortalno-płucnego i okołoaortalnych

	Stacja 5.			Stacja 6.		
	TK (grupa I + II)	TK (grupa I)	MT (grupa I)	TK (grupa I + II)	TK (grupa I)	MT (grupa I)
TP [n]	3	2	0	2	1	0
TN [n]	26	26	7	22	22	8
FP [n]	7	7	0	5	5	0
FN [n]	7	7	2	3	3	1
czułość [%]	30,0	22,2	0,0	40,0	25,0	0,0
95% CI	(6,7; 65,2)	(2,8; 60)	(0; 84,2)	(5,3; 85,3)	(0,6; 80,6)	(0; 97,5)
swoistość [%]	78,8	78,8	100,0	81,5	81,5	100,0
95% CI	(61,1; 91)	(61,1; 91)	(59; 100)	(61,9; 93,7)	(61,9; 93,7)	(63,1; 100)
dokładność [%]	67,4	66,7	77,8	75,0	74,2	88,9
95% CI	(51,5; 80,9)	(50,5; 80,5)	(40; 97,2)	(56,6; 88,5)	(55,4; 88,2)	(51,7; 99,7)
PPV [%]	30,0	22,2	–	28,6	16,7	–
95% CI	(6,7; 65,2)	(2,8; 60)	–	(3,7; 70,9)	(0,4; 64,1)	–
NPV [%]	78,8	78,8	77,8	88,0	88,0	88,9
95% CI	(61,1; 91)	(61,1; 91)	(40; 97,2)	(68,8; 97,5)	(68,8; 97,5)	(51,7; 99,7)

TK – tomografia komputerowa; MS – mediastinoskopia; TN (ang. true negative) – wyniki prawdziwie ujemne; TP (ang. true positive) – wyniki prawdziwie dodatnie; FN (ang. false negative) – wyniki fałszywie ujemne; FP (ang. false positive) – wyniki fałszywie dodatnie; PPV (ang. positive predictive value) – dodatnia wartość predykcyjna; NPV (ang. negative predictive value) – ujemna wartość predykcyjna; CI (ang. confidence interval) – przedział ufności.

Wśród 96 chorych z powiększonymi w TK węzłami śródpiersia tylko u 27 (28%) wykryto w nich przerzuty za pomocą badań inwazyjnych. Natomiast mediastinoskopia wykonana u 47 osób z niepowiększonymi w TK węzłami chłonnymi śródpiersia pozwoliła wykryć cechę N2 aż u 8 badanych (17%). Po terapii neoadjuwantowej, do której

zakwalifikowano łącznie 19 chorych, 12 powróciło do Kliniki w celu leczenia operacyjnego (tab. VIII; ryc. 2.).

Wartość TK jest jednak znacznie większa, gdy chodzi o informacje dotyczące guza pierwotnego. W grupie I, w której zweryfikowano cechę cT badaniem histopatologicznym po operacji (pT), analiza wyników wykazała, że

Tab. VII. Porównanie wiarygodności tomografii komputerowej i mediastinoskopii w wykrywaniu przerzutów do przedniej części węzłów podostrogowych (stacja 7.)

	TK (grupa I + II)	TK grupa I	MS (grupa I)
TP [n]	9	3	4
TN [n]	63	55	51
FP [n]	46	36	0
FN [n]	6	3	1
czułość [%]	60,0	50,0	80,0
95% CI	(32,3; 83,7)	(11,8; 88,2)	(28,4; 99,5)
swoistość [%]	57,8	60,4	100,0
95% CI	(47,9; 67,2)	(49,6; 70,6)	(93; 100)
dokładność [%]	58,1	59,8	98,2
95% CI	(48,9; 66,8)	(49,4; 69,6)	(90,5; 99,95)
PPV [%]	16,4	7,7	100,0
95% CI	(7,8; 28,8)	(1,6; 20,9)	(40; 100)
NPV [%]	91,3	94,8	98,1
95% CI	(82; 96,7)	(85,6; 98,9)	(89,8; 99,95)

TK – tomografia komputerowa; MS – mediastinoskopia; TN (ang. true negative) – wyniki prawdziwie ujemne; TP (ang. true positive) – wyniki prawdziwie dodatnie; FN (ang. false negative) – wyniki fałszywie ujemne; FP (ang. false positive) – wyniki fałszywie dodatnie; PPV (ang. positive predictive value) – dodatnia wartość predykcyjna; NPV (ang. negative predictive value) – ujemna wartość predykcyjna; CI (ang. confidence interval) – przedział ufności.

badanie obrazowe stosunkowo precyzyjnie określiło stopnie zaawansowania T1, T2 i T3, gdzie zgodność wyników z cechą pT wyniosła odpowiednio: 84,6, 82,0 i 70,0%. Niedoszacowanie w zakresie cechy T wyniosło 9,7%, a jej przeszacowanie – 10,7% (tab. IX).

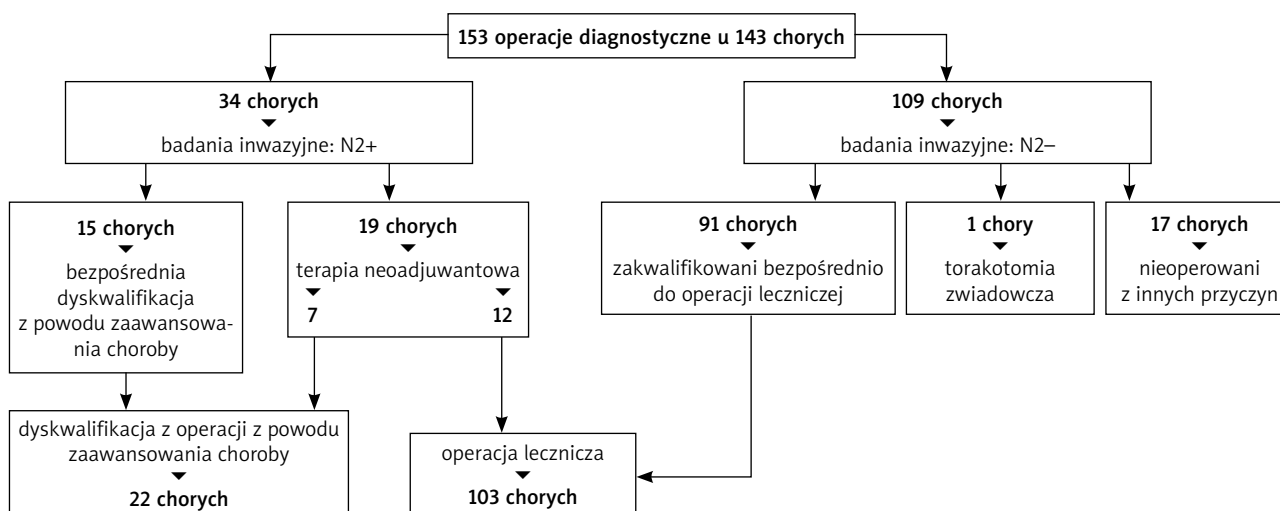
Dyskusja

Niewątpliwą zaletą inwazyjnych badań śródpiersia jest zdecydowanie bardziej wiarygodne niż w TK określenie cechy N w klasyfikacji TNM. W badaniach własnych porównanie wyników TK do ostatecznego badania histopatologicznego wykazało, iż zaniżenie stopnia cTNM w TK we wszystkich stadiach NDRP miało miejsce u 16,5%, a jego zawyżenie – aż u 55,3% chorych. Po badaniach inwazyjnych zawyżenie oceny zaawansowania zmniejszyło się do 17,5% chorych. Co prawda aż u 35 chorych (34,0%) miało miejsce niedoszacowanie stadium zaawansowania NDRP, jednak w większości przypadków z przyczyn niezależnych od badania inwazyjnego śródpiersia górnego (ryc. 1).

W 2004 r. Rocha i wsp., na podstawie oceny wyników leczenia 109 chorych, stwierdzili, że podwyższenie określonego w mediastinoskopii stopnia zaawansowania z N0/1 do N2 po operacji leczniczej występowało częściej u chorych z guzami pierwotnymi dolnych płatów płuc. Wiązali to

Tab. VIII. Występowanie przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia w badaniach inwazyjnych w zależności od wielkości węzłów w tomografii komputerowej

	grupa I (operowani)	grupa II (nieoperowani)	grupa I + II
ogółem	n = 103 (%)	n = 40 (%)	n = 143 (%)
chorzy z powiększonymi w TK węzłami chłonnymi (cN2/3 w TK)	n = 71	n = 25	n = 96
chorzy z dodatnim wynikiem badania inwazyjnego (cN2+ lub cN3+)	10 (14,0)	17 (68,0)	27 (28,0)
chorzy z ujemnym wynikiem badania inwazyjnego (cN0/1)	61 (86,0)	8 (32,0)	69 (72,0)
chorzy z niepowiększonymi w TK węzłami chłonnymi (cN0/1 w TK)	n = 32	n = 15	n = 47
chorzy z dodatnim wynikiem badania inwazyjnego (cN2+)	2 (6,2)	6 (40,0)	8 (17,0)
chorzy z ujemnym wynikiem badania inwazyjnego (cN0/1)	30 (93,8)	9 (60,0)	39 (83,0)

**Ryc. 2.** Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w badanej populacji

Tab. IX. Zaawansowanie guza pierwotnego w klasyfikacji klinicznej (cT) i patologicznej (pT) w grupie operowanych chorych (grupa I)

Cecha cT (n = 103)	Cecha pT (n = 103)	pT1 (n = 19) [%]	pT2 (n = 68) [%]	pT3 (n = 9) [%]	pT4 (n = 7)
cT1 (n = 13)		11 [84,6]	2	0	0
cT2 (n = 78)		7	64 [82,0]	1	6
cT3 (n = 10)		1	2	7 [70,0]	0
cT4 (n = 2)		0	0	1	1

z dodatkowym splotem chłonki z tych płatów przez stacje 7., 8. i 9., które są trudno (bądź w ogóle) dostępne ocenie w mediastinoskopii szyjnej. Dlatego u tych chorych zalecali szczególną czujność po ujemnym wyniku tego badania [6].

W analizie wykonanej w 2002 r. przez Eggelinga i wsp. badanie tomograficzne pozwoliło prawidłowo określić stopień N tylko u 64,4% chorych. Niedoszacowanie wystąpiło u 17,8% chorych, najczęściej u osób z rozpoznaniem gruczolakorakiem płuca, co można tłumaczyć brakiem wyraźnego powiększenia przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych śródpiersia w tym typie raka. Z kolei przeszacowanie wyników badania obrazowego w ocenie węzłów, które wyniosło również 17,8%, nie korelowało z typem histologicznym nowotworu. W sumie w oparciu o TK niewłaściwie sklasyfikowano 34% chorych w III stadium NDRP. Natomiast ujemny wynik mediastinoskopii w określeniu cechy N2 był zgodny z wynikiem operacji aż u 84,5% chorych: niedoszacowanie zmian w węzłach wystąpiło tylko u 15,5% badanych, a nie było wyników fałszywie dodatnich. Dodatni wynik badania inwazyjnego węzłów śródpiersia potwierdził się w ostatecznej weryfikacji histopatologicznej u 88,2% chorych (4 wyniki fałszywie ujemne na 34 chorych). Dane te świadczą o jedynie orientacyjnej roli TK w ocenie cechy N2 w NDRP [7].

W badaniach wykonanych w Klinice czułość TK dla węzłów chłonnych górnego śródpiersia w przeliczeniu na pacjenta wyniosła 70%, co związane było z faktem, że węzły niepowiększone także zawierały komórki raka. Z kolei swoistość i dokładność TK, a także jej wartości predykcyjne, zwłaszcza PPV, były bardzo małe: pomiędzy 23,6 a 38,8%. Niska swoistość i PPV tomografii, spowodowane stosunkowo wysokim odsetkiem wyników fałszywie dodatnich, powodują, iż badanie obrazowe wymaga weryfikacji patomorfologicznej przed dyskwalifikacją chorego z leczenia operacyjnego. Natomiast przyczyną wysokiego odsetka wyników fałszywie dodatnich jest fakt, że u chorych na raka płuca także nienowotworowo powiększone węzły chłonne mogą być mylnie określane jako węzły przerzutowe. Liczne doniesienia literaturowe również przemawiają za małą wartością TK w ocenie węzłów śródpiersia podczas kwalifikowania chorych do operacji leczniczej. Wykazały bowiem znaczną rozbieżność wyników oceniających jej wiarygodność: czułość – od 41 do 95%, swoistość – od 25 do 99% i dokładność – od 53% do 99%. Wielkości PPV wynosiły w tych pracach od 14 do 95%, NPV – od 79 do 96%. Po rozbięciu na stacje węzłowe czułość osiągnęła 77% jedynie w części przedniej grupy 7., natomiast w pozostałych stacjach węzłowych wartości zawierały się w przedziale od 22 do 67% i były znacznie niższe niż w badaniach inwazyjnych.

Powyższe dane sugerują małą wiarygodność TK w interpretacji przyczyny patologii węzła chłonnego śródpiersia i przemawiają za koniecznością weryfikacji badaniem histopatologicznym, zanim podejmie się decyzję dotyczącą wyboru metody leczenia [8–11].

Wartość TK jest jednak znacznie większa, gdy chodzi o informacje dotyczące guza pierwotnego. W grupie chorych, w której zweryfikowano cechę cT badaniem patomorfologicznym po operacji, analiza wyników wykazała, że badanie obrazowe stosunkowo precyzyjnie określiło stopnie zaawansowania T1, T2 i T3. Tak niedoszacowanie, jak i przeszacowanie w zakresie cechy T wyniosło u tych chorych tylko 10%. W badaniach Eggelinga i wsp. wiarygodność TK w ocenie guza pierwotnego była podobna: zgodność wyników w zakresie cech T1 i T2 wyniosła 79%, w obrębie cechy T3 – 85% i T4 – 73%. Łącznie przeszacowanie w zakresie cechy T wystąpiło u 8,7% chorych, a niedoszacowanie – u 11,6% [7].

Podobnie jak w przypadku TK, zbadano parametry jakościowe mediastinoskopii i mediastinotomii przymostkowej lewej, takie jak: czułość, swoistość i dokładność, oraz parametry rokownicze: PPV i NPV. Wykonana analiza wykazała, iż czułość badań inwazyjnych była zbliżona do czułości TK. Przeciętną wartość czułości badań inwazyjnych wiąże się z wybiórczym charakterem pobierania materiału do badań patomorfologicznych podczas operacji diagnostycznej, w przeciwieństwie do limfadenektomii wykonywanej podczas operacji resekcyjnej.

Czułość i NPV mediastinoskopii oceniane były w kilku pracach z ostatnich lat. Wartości ich wahały się od 69 do 89% i od 84 do 99%. Dillemans i wsp. w badaniu na ponad 500-osobowej grupie chorych stwierdził, że czułość badania (72%) była tylko nieco wyższa od czułości spiralnej TK (69%). W badaniach Staplesa i wsp., przeprowadzonych na grupie 151 osób, wykazano wyraźnie wyższą czułość badania inwazyjnego (79%) niż TK (61%). Z kolei w pracy Fibli i wsp. z 2006 r. czułość mediastinoskopii była bardzo wysoka i wyniosła aż 90,2% [8, 12, 13]. Natomiast swoistość i PPV badania inwazyjnego we wszystkich dotychczas opublikowanych pracach wyniosła 100% z powodu braku wyników fałszywie dodatnich. Z badań tych wynikało, że wiarygodność mediastinoskopii w ocenie węzłów śródpiersia u chorych na NDRP była wysoka, niekiedy porównywalna do wyników torakotomii. Dokładność mediastinoskopii w badaniach własnych, tak w przeliczeniu na chorego, jak i na poszczególne stacje węzłów chłonnych, była znacznie wyższa w porównaniu z TK. W przeliczeniu na pacjenta badanie inwazyjne było dokładniejsze o 56,2% (dokładność 95,0%; $p = 0,0001$), a w ocenie stacji węzłowych: w węzłach

stacji 2P – o 25% ($p = 0,001$), w 4L – o 27% ($p = 0,004$) oraz w 4P – o 45% i w grupie 7. – o 38% ($p = 0,0001$). Inni autorzy także wykazali przewagę dokładności mediastinoskopii (89%) nad dokładnością TK (71%); głównie ze względu na 100-procentową swoistość badania inwazyjnego i małą liczbę wyników fałszywie ujemnych [8]. Z kolei Staples i wsp. wykazali, że dokładność mediastinoskopii wyniosła 91% i była o 41% wyższa niż dokładność TK [12–15].

Swoistość badań inwazyjnych analizowanych w tej pracy, podobnie jak w danych literaturowych, zawsze równa była 100%, ponieważ w przeciwieństwie do TK w badaniu inwazyjnym wynik fałszywie dodatni jest niezmierną rzadkością. Dla porównań swoistości nie było więc możliwe oznaczenie wartości p ze względu na zerowy wynik wartości fałszywie dodatnich w badaniu inwazyjnym.

Także wartość PPV w badaniach inwazyjnych w całej populacji była równa 100% wobec 36,5% w TK. W grupie chorych leczonych operacyjnie PPV TK była jeszcze niższa, gdyż po ostatecznej weryfikacji histopatologicznej (pN) wzrosła ilość wyników fałszywie dodatnich w badaniu obrazowym. Wartość NPV była dwukrotnie niższa w TK niż w badaniach inwazyjnych i wyniosła w całej badanej populacji 36,5%, ale w grupie zweryfikowanej histopatologicznie (grupa I) wzrosła ponad dwukrotnie. Powyższe wyniki nie odbiegają od danych z innych ośrodków i potwierdzają wysoką wartość predykcyjną mediastinoskopii w porównaniu z TK [7, 8, 13–15].

W grupie chorych z powiększonymi w TK węzłami śródpiersia w badaniach inwazyjnych przerzuty stwierdzono u 28%, a w grupie z niepowiększonymi węzłami – u 17%. Natomiast Fibla i wsp. stwierdzili, że mediastinoskopia pozwoliła wykryć cechę N2 lub N3 aż u 38% chorych z powiększonymi węzłami i u 8,5% z niepowiększonymi. Rozpatrując więc czynniki wpływające na występowanie przerzutów, można sądzić, że wielkość węzłów chłonnych śródpiersia koreluje z częstością stwierdzanych w nich zmian przerzutowych [12]. Według niektórych autorów, częstsza obecność przerzutów w niepowiększonych węzłach śródpiersia ma miejsce w raku gruczołowym i wielkokomórkowym, które ze względu na obwodową lokalizację, niepowodującą niedodmy mięszu płuca, bardziej agresywną biologię oraz słabe działanie immunostymulujące mają większą tendencję do dawania przerzutów do węzłów, bez powodowania ich odczynowego lub zapalnego powiększenia [16, 17].

Powyższe dane sugerują tylko orientacyjne znaczenie TK w przedoperacyjnej ocenie węzłów chłonnych śródpiersia, głównie ze względu na liczne wyniki fałszywie dodatnie i ujemne – i to nie tylko u chorych we wczesnych stopniach zaawansowania guza pierwotnego. Do podobnych wniosków doszli ostatnio również badacze japońscy, którzy stwierdzili, że rozmiar węzła w TK nie może być jedynym czynnikiem w diagnozowaniu przerzutów do węzłów śródpiersia u chorych na NDRP [18].

W badaniach własnych zauważono także wpływ lokalizacji guza pierwotnego na parametry wiarygodności TK w ocenie węzłów śródpiersia, chociaż na granicy znaczenności statystycznej. Jedynie dokładność u chorych z obwo-

dowo umiejscowionym guzem była wyższa niż w guzach położonych centralnie. W pozostałych parametrach, pomimo że były wyższe w guzach obwodowych, nie stwierdzono znamiennych różnic. Natomiast Dillemans i wsp. oprócz wyższej dokładności, stwierdzili u tych chorych większą swoistość TK [8].

Daniels i wsp. wykryli w mediastinoskopii przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia u 10% chorych z niepowiększonymi węzłami w TK i zasugerowali, że mediastinoskopię należy wykonywać u wszystkich za wyjątkiem wczesnych stadiów raka płaskonabłonkowego [19]. Z kolei w analizie wykonanej przez De Leyna, Vansteenkiste'a i wsp., dotyczącej 235 chorych z niepowiększonymi w TK węzłami śródpiersia, przerzuty w węzłach stwierdzono u 10% znajdujących się w stopniu zaawansowania cT1N0, u 18% – w stopniu cT2N0 i aż u 31% – w cT3N0. Wykonanie mediastinoskopii u wszystkich tych chorych pozwoliło wykryć przerzuty w węzłach śródpiersia łącznie aż u 20% badanych [20]. W związku z tym, powyżsi autorzy, ale także inni: Ginsberg i wsp., Pearson i wsp., Suzuki i wsp., zalecają, by inwazyjną diagnostykę śródpiersia wykonywać rutynowo u wszystkich kwalifikowanych do leczenia operacyjnego chorych na NDRP [17, 21, 22].

Natomiast Fibla i wsp., w opublikowanej w 2006 r. analizie dotyczącej 47 chorych na NDRP z niepowiększonymi w TK węzłami chłonnymi śródpiersia, wykryli przerzuty tylko u 4 (8,5%). Doszli oni do wniosku, że przy kwalifikowaniu chorych do badań inwazyjnych należy jednak brać pod uwagę rozmiar węzłów chłonnych w TK. Nie polecają oni wykonywania mediastinoskopii w I stadium raka płaskonabłonkowego ze względu na bardzo rzadką obecność u tych chorych przerzutów w węzłach śródpiersia [12]. Do podobnych wniosków doszli także w 2002 r. badacze tureccy po analizie 79 chorych na NDRP z niepowiększonymi węzłami chłonnymi śródpiersia, których poddano mediastinoskopii, a następnie leczono chirurgicznie. W badaniu patomorfologicznym stwierdzili cechę N2 tylko u 7,6% operowanych chorych, więc uznali, że 92,4% z nich niepotrzebnie poddano mediastinoskopii [16]. Inni autorzy również stoją na stanowisku, by chorych z cechę N0 w TK od razu kierować na torakotomię z pominięciem badania inwazyjnego [23, 24]. Natomiast z analizy przeprowadzonej w 2005 r. przez zespół holenderski wynika, że można było uniknąć 17% niedoszczętnych operacji resekcyjnych u chorych ze stwierdzonymi po operacji przerzutami w węzłach N2 lub N3, gdyby częściej kwalifikować pacjentów do mediastinoskopii [25].

Reasumując: pewne jest, że w przypadku powiększenia w TK węzłów chłonnych śródpiersia u chorych na NDRP istnieje konieczność ich zweryfikowania badaniem histopatologicznym. Jak dotąd nie ma zgodności co do potrzeby wykonywania badań inwazyjnych w przypadku węzłów granicznej wielkości lub niepowiększonych. Jednak badania własne, a także niektóre analizy z ostatnich lat skłaniają do wniosku, że chociaż w większości ośrodków torakochirurgicznych mediastinoskopia u chorych z niepowiększonymi węzłami górnego śródpiersia nie jest jeszcze standardem,

ideałem byłaby patomorfologiczna ich ocena u wszystkich chorych zakwalifikowanych do operacji leczniczej.

Wnioski

Mediastinoskopia szyjna jest wartościową metodą oceny stopnia zaawansowania regionalnego raka płuca, znacznie przewyższającą spiralną TK, przede wszystkim z powodu wysokiej dokładności i swoistości badania inwazyjnego. Mediastinoskopia, dzięki wysokim wartościom predykcyjnym jest metodą, w oparciu o którą można podejmować kluczowe decyzje terapeutyczne. Spiralna TK, która z powodu niższych wartości predykcyjnych (zwłaszcza PPV) ma tylko orientacyjne znaczenie w przedoperacyjnej ocenie cechy N, ułatwia podjęcie decyzji o potrzebie wykonania badania inwazyjnego, jednak w przypadku cechy T nadal pozostaje wartościową, nieinwazyjną metodą badania. Ze względu na częste stwierdzanie przerzutów raka płuca w niepowiększonych węzłach chłonnych śródpiersia, szczególnie w gruczolakoraku, celowe wydaje się rozszerzenie wskazań do wykonywania badań inwazyjnych na wcześniejsze stadia klinicznego zaawansowania choroby u osób z tym typem raka. Natomiast wykonywanie badań inwazyjnych we wczesnych stadiach raka płaskonabłonkowego pozostaje dyskusyjne.

Wyniki pracy przedstawione i wyróżnione podczas IV Kongresu Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów, Warszawa, 12–14 czerwca 2008 r.

Piśmiennictwo

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-156.
2. Nash G, Hutter RV, Henson DE. Practice protocol for the examination of specimens from patients with lung cancer. Cancer Committee. Task Force on the Examination of Specimens from Patients with Lung Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 695-700.
3. Urschel HC, Cooper JD. Chirurgia klatki piersiowej – atlas techniki operacyjnej. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 1997.
4. Galen PS. Letter: Predictive values of laboratory tests. *Am J Cardiol* 1975; 36: 536-538.
5. Sobczyk M. Statystyka. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1996.
6. Rocha AT, McCormack M, Montana G, Schroiber G. Association between lower lobe location and upstaging for early-stage non-small cell lung cancer. *Chest* 2004; 125: 1424-1430.
7. Eggeling S, Martin T, Böttger J, Beinert T, Gellert K. Invasive staging of non-small cell lung cancer – a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 679-684.
8. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 37-42.
9. Gdeedo A, VanSchil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeek J, Van Marck E. Comparison of imaging TNM [(i)TNM] and pathological TNM [pTNM] in staging of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 224-227.
10. Quint LE, Francis IR, Wahl RL, Gross BH, Glazer GM. Preoperative staging of non-small-cell carcinoma of the lung: imaging methods. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 1349-1359.
11. Verschakelen JA, Bogaert J, De Wever W. Computed tomography in staging for lung cancer. *Eur Respir J Suppl* 2002; 35: 40s-48s.
12. Fibla JJ, Molins L, Simon C, Perez J, Vidal G. The yield of mediastinoscopy with respect to lymph node size, cell type, and the location of the primary tumor. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 430-433.
13. Staples CA, Müller NL, Miller RR, Evans KG, Nelems B. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology* 1988; 167: 367-372.
14. Detterbeck FC, DeCamp MM Jr, Kohman LJ, Silvestri GA; American College of Chest Physicians. Invasive staging. the guidelines. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): S167-S175.
15. Matin TA, Goldberg M. Surgical staging of lung cancer. *Oncology (Williston Park)* 1999; 13: 679-685.
16. Gürses A, Turna A, Bedirhan MA, Özlal T, Kocaturk C, Demir A, Özcan M, Ürer N. The value of mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal involvement in non-small-cell lung cancer patients with clinical NO disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50: 174-177.
17. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nishiwaki Y. Clinical predictors of N2 disease in the setting of a negative computed tomographic scan in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 593-598.
18. Takamochi K, Nagai K, Suzuki K, Yoshida J, Ohde Y, Nishiwaki Y. Clinical predictors of N2 disease in non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 1577-1582.
19. Daniels JM, Rijna H, Postmus PE, van Mourik JC. Mediastinoscopy as a standardized procedure for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 377-378.
20. De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuyppers P, Deneffe G, Van Raemdonck D, Coosemans W, Verschakelen J, Lerut T. Role of cervical mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 706-712.
21. Ginsberg RJ. Evaluation of the mediastinum by invasive techniques. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 1025-1035.
22. Pearson FG. Current status of surgical resection for lung cancer. *Chest* 1994; 106 (6 Suppl): 337S-339S.
23. Backer CL, Shields TW, Lockhart CG, Vogelzang R, LoCicero J 3rd. Selective preoperative evaluation for possible N2 disease in carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 337-343.
24. Daly BD, Mueller JD, Faling LJ, Diehl JT, Bankoff MS, Karp DD, Rand WM. N2 lung cancer: outcome in patients with false-negative computed tomographic scans of the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 904-910.
25. Smulders AS, Smeenk FW, Janssen-Heijnen ML, Wielders PL, de Munck DR, Postmus PE. Surgical mediastinal staging in daily practice. *Lung Cancer* 2005; 47: 243-251.