

Artur Szlubowski¹, Jarosław Kuźdzał², Jerzy Soja¹, Ewa Łączyńska¹, Jolanta Hauer²,
Piotr Kopiński³, Romana Tomaszewska⁴, Marcin Zieliński²

¹Oddział Pulmonologii i Pracownia Bronchoskopii Samodzielnego Publicznego Specjalistycznego Szpitala Chorób Płuc w Zakopanem
Ordynator Oddziału: lek. Ewa Łączyńska

²Oddział Torakochirurgii Samodzielnego Publicznego Specjalistycznego Szpitala Chorób Płuc w Zakopanem
Ordynator Oddziału: dr hab. med. Marcin Zieliński

³Katedra i Zakład Genoterapii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: dr med. Piotr Kopiński

⁴Katedra Patomorfologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. med. Jerzy Stachura

Przezoskrzelowa biopsja igłowa węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk w rozpoznawaniu, ocenie stopnia zaawansowania i wznowy raka płuca oraz w rozpoznawaniu chorób nienowotworowych

Transbronchial needle aspiration as a diagnostic method in lung cancer and non-malignant mediastinal adenopathy

Abstract

Introduction: The aim of the study was to assess the diagnostic yield of transbronchial needle aspiration (TBNA) in mediastinal or hilar adenopathy in: lung cancer, staging of NSCLC, sarcoidosis and other non-malignant diseases.

Material and methods: Transbronchial needle aspiration was performed in 347 consecutive patients — 402 biopsies in groups of lymph nodes: subcarinal (7) — 179, all paratracheal (2R, 2L, 4R, 4L) — 168 and hilar (10R, 10L) — 55, with no real-time imaging guidance, preceded by computed tomography (CT), using 22-gauge needles. All negative results in NSCLC patients were verified by transcervical extended bilateral mediastinal lymphadenectomy (TEMLA) and the remaining patients underwent mediastinoscopy or thoracotomy.

Results: TBNA technique was diagnostic in 67.1% of lung cancer patients and in 59.0% of patients with sarcoidosis. In the group of all lung cancer patients specificity was 100%, sensitivity 88.5%, accuracy 91.8% and negative predictive value 77.9% and in diagnosing of lymph nodes involvement in NSCLC was respectively 100%, 86.6%, 90.7% and 76.6%. The high diagnostic yield was comparable for all mediastinal groups. In 80% of NSCLC patients with false negative results of TBNA there was observed partial involvement of metastatic lymph nodes, confirmed by TEMLA.

Conclusions: The diagnostic value of TBNA is very high in diagnostics of lung cancer, NSCLC staging and sarcoidosis but much lower in lymphomas, tuberculosis and other non-malignant diseases.

Key words: transbronchial needle aspiration, transcervical extended bilateral mediastinal lymphadenectomy, lung cancer, sarcoidosis

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 5–12

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy była ocena skuteczności diagnostycznej przezoskrzelowej aspiracyjnej biopsji igłowej (TBNA) w chorobach przebiegających z powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk płuca w: raku płuca, ocenie stopnia zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC), sarkoidozie i innych chorobach.

Adres do korespondencji: Artur Szlubowski, Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Szpital Chorób Płuc w Zakopanem, ul. Gładkie 1, 34–500 Zakopane, e-mail: artondo@mp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 31.10.2006 r.
Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 0867–7077

Materiał i metody: U kolejnych 347 chorych wykonano 402 TBNA, poprzedzone tomografią komputerową klatki piersiowej, bez użycia dodatkowych technik obrazowania w czasie rzeczywistym, z zastosowaniem igieł 22-gauge następujących grup węzłów chłonnych: rozwidlenia tchawicy (7) — 179, przytchawicznych (2R, 2L, 4R, 4L) — 168 i wnękowych — 55. U chorych na NSCLC i z ujemnym wynikiem TBNA wykonywano weryfikującą operacyjną obustronną rozszerzoną limfadenektomię śródpiersiową (TEMLA), a w przypadku podejrzenia chorób nienowotworowych — mediastinoskopię bądź limfadenektomię śródoperacyjną.

Wyniki: Skuteczność diagnostyczna TBNA w grupie chorych na raka płuca wyniosła 67,1%, a na sarkoidozę — 59%. Czulość metody TBNA w rozpoznawaniu raka płuca wyniosła 88,5%, swoistość 100%, dokładność 91,8%, a wartość predykcyjna wyniku ujemnego — 77,9%, a w ustalaniu stopnia zaawansowania NSCLC (cecha N) wyniosła odpowiednio 86,6%, 100%, 90,7% i 76,6%. Duża skuteczność diagnostyczna TBNA była podobna we wszystkich biopsjowanych grupach węzłów chłonnych śródpiersia. U 80% chorych na NSCLC, u których uzyskano wyniki fałszywie ujemne TBNA przerzuty raka były obecne tylko w części węzłów chłonnych, co potwierdzono operacyjnie metodą TEMLA.

Wnioski: Przesoskrzelowa biopsja węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk jest bardzo skuteczną metodą w diagnostyce raka płuca i sarkoidozy oraz ocenie stopnia zaawansowania NSCLC, a w mniejszym stopniu w diagnostyce chłoniaków i gruźlicy.

Słowa kluczowe: przesoskrzelowa aspiracyjna biopsja igłowa, obustronna rozszerzona limfadenektomia śródpiersiowa, rak płuca, sarkoidoza

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 5–12

Wstęp

Przesoskrzelowa aspiracyjna biopsja igłowa (TBNA, *transbronchial needle aspiration*) jest to biopsja węzłów chłonnych śródpiersia lub wnęki płuca oraz zmian położonych podśluzówkowo i obwodowo w mięszu płucnym. W 1979 roku Oho i wsp. po raz pierwszy wykonali nakłucie węzłów chłonnych śródpiersia igłą wprowadzoną przez kanał bronchofiberoskopu [1]. W ostatnich 25 latach TBNA stała się uznaną metodą stosowaną w nowoczesnej inwazyjnej pulmonologii, przede wszystkim w diagnostyce raka i sarkoidozy [2, 3]. Aktualnie obserwuje się ciągły wzrost zainteresowania tą metodą, a także wzrost jej skuteczności w diagnostyce chorób śródpiersia, co wynika przede wszystkim z zastosowania coraz lepszych bronchofiberoskopów, różnych igieł biopsyjnych, technik obrazowania w czasie rzeczywistym, a przede wszystkim nabywania doświadczenia w technice wykonania biopsji. Bardzo rzadko TBNA obarczona jest ryzykiem wystąpienia groźnych dla życia krwawień. Z tego względu powinna być wykonywana w ośrodkach pulmonologicznych przez doświadczonych bronchoskopistów, z możliwością leczenia ewentualnych powikłań na oddziale torakochirurgicznym lub intensywnej opieki medycznej [3].

Celem pracy jest ocena przydatności klasycznej TBNA w diagnostyce powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk, bez użycia dodatkowych technik obrazowania w czasie rzeczywistym.

Materiał i metody

W okresie od stycznia 2003 do listopada 2006 roku u kolejnych 347 chorych wykonano 402 TBNA węzłów chłonnych śródpiersia lub wnęk

w diagnostyce, ocenie zaawansowania raka płuca oraz chorób nienowotworowych przebiegających z ich powiększeniem. Biopsje wykonywano w trakcie bronchofiberoskopii bez zastosowania dodatkowych technik obrazowania w czasie rzeczywistym, w znieczuleniu miejscowym i premedykacji dożylniej (fentanyl 0,05–0,1 mg, midazolam 1–5 mg). Dokładna analiza obrazów spiralnej tomografii komputerowej klatki piersiowej (CT, *computed tomography*) pozwoliła na wybranie optymalnego miejsca nakłucia. Do badań stosowano bronchofiberoskopy optyczne typu BF TE-2 oraz wideobronchofiberoskopy typu BF 1T160 firmy Olympus, wszystkie z kanałem biopsyjnym o średnicy 2,8 mm. W diagnostyce raka do biopsji wykorzystywano zamiennie igły cytologiczne typu MW-122 (22 g/13 mm) lub SW-121 (21 g/15 mm), a w diagnostyce chorób nienowotworowych — igły histologiczne typu MW-319 (21 g/19 g/15 mm). Do TBNA kwalifikowano kolejnych chorych z powiększonymi węzłami chłonnymi (w CT > 10 mm w osi krótkiej węzła). Biopsje wykonywano w następujących grupach chorych: z niezwyfikowanym guzem płuca, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) w celu oceny jego stopnia zaawansowania (cecha N) oraz w celu oceny ewentualnej wznowy procesu nowotworowego po resekcji z powodu NSCLC. Biopsje wykonywano także przy klinicznym i radiologicznym podejrzeniu sarkoidozy I stopnia, tak zwanej postaci węzłowej, gruźlicy i chłoniaków oraz innych chorób przebiegających z powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia. Wszystkie TBNA wykonywano przy prawidłowym obrazie drzewa oskrzelowego w miejscu biopsji, w większości przypadków w jednej okolicy, odpowiadającej określonej grupie węzłowej, rzadziej w dwóch okolicach.

Najczęściej jako technikę biopsji stosowano metodę pchnięcia (*pushing*), polegającą na wysunięciu igły poza bronchofiberoskop, wykonaniu pchnięcia całym aparatem wraz z wystającą („ufiksowaną”) igłą, a następnie aspiracji materiału i wykonaniu rozmazu cytologicznego. Rozmazy utrwalano w 96-procentowym roztworze alkoholu etylowego, po czym wykonywano ich barwienie hematoksyliną i eozyną. U chorych na NSCLC i z ujemnym wynikiem TBNA wykonywano weryfikującą, operacyjną, obustronną, rozszerzoną limfadenektomię śródpiersiową (TEMLA, *transcervical extended mediastinal lymphadenectomy*) [4], a w przypadku podejrzenia chorób nienowotworowych — mediastinoskopię bądź limfadenektomię śródoperacyjną. W artykule przyjęto klasyfikację węzłów chłonnych śródpiersia według *Union Internationale Contre Le Cancer* (UICC) [5].

Wyniki

Spośród 347 pacjentów, u których wykonano TBNA, rozpoznanie ustalono u 200 chorych (57,6%) (tab. 1). W badanej grupie były 142 kobiety i 205 mężczyzn w wieku 27–84 lat. Jako że u części chorych wykonywano biopsje dwu grup węzłowych, uzyskano rozpoznanie w 248 przypadkach nakłuć (61,7%). Ogółem wykonano 402 biopsje węzłów chłonnych: rozwidlenia tchawicy (gr. 7) — 179, przytchawicznych — 168: dolnych prawych (gr. 4R) — 118, dolnych lewych (gr. 4L) — 36, górnych prawych (gr. 2R) — 11, górnych lewych (gr. 2L) — 3, wnękowych — 55, w tym prawych (gr. 10R) — 35 i lewych (gr. 10L) — 20. Średni czas zabiegu nie przekraczał 10 minut.

U 157 spośród 249 chorych (63,1%) ze wstępnym rozpoznaniem guza płuca lub śródpiersia (ostatecznie zweryfikowanym jako rak), u których wykonano TBNA węzłów chłonnych śródpiersia lub wnęk, ustalono rozpoznanie raka lub określono stopień jego zaawansowania. Łącznie w diagnostyce raka wykonano 289 biopsji i uzyskano rozpoznanie w 194 przypadkach nakłuć (67,1%).

Spośród 182 chorych na NSCLC stwierdzono cechy przerzutu w węzłach chłonnych śródpiersia bądź wnęk u 110, w tym u części chorych w dwu grupach węzłowych, łącznie 133 wyniki dodatnie, co stanowi 61,6%.

U chorych na NSCLC ogółem wykonano 216 TBNA węzłów chłonnych: gr. 7 — 83, gr. 4R — 76, gr. 4L — 27, gr. 2R — 7, gr. 2L — 1, gr. 10R — 14, gr. 10L — 8.

Aż u 52 chorych (59 TBNA: gr. 7 — 26, gr. 4R — 23, gr. 4L — 9, gr. 2L — 1) uzyskano wyniki prawdziwie ujemne, co stanowi 74,7% wszystkich

biopsji ujemnych. W badaniu histopatologicznym stwierdzono w nich tylko zmiany odczynowe, co potwierdzono metodami operacyjnymi u wszystkich chorych (u 43 chorych wykonano TEMLA, a u 9 limfadenektomię śródpiersia jednocześnie z anatomiczną resekcją płuca). Jednak 20 biopsji (9,3%) w 20 przypadkach (11,0% chorych na NSCLC) dało wyniki fałszywie ujemne. U 18 chorych przy ujemnym wyniku TBNA stwierdzono cechy przerzutu raka metodą TEMLA, a u 2 chorych podczas pneumonektomii z limfadenektomią śródpiersia w następujących grupach węzłowych: gr. 7 — 10, gr. 4R — 5, gr. 4L — 3, gr. 10R — 1, gr. 10L — 1 (tab. 2).

Spośród 182 chorych na NSCLC aż u 45 (24,7%) ustalono rozpoznanie histopatologiczne łącznie ze stopniem zaawansowania (cecha N) tylko na podstawie samej TBNA węzłów chłonnych. Chorzy ci byli kwalifikowani do biopsji z niezwyfikowanym histopatologicznie obwodowym guzem płuca i radiologicznym podejrzeniem raka.

Ponadto u 26 chorych (14,3%) (29 biopsji) oceniano metodą TBNA wznowę NSCLC w okresie 6–12 miesięcy po leczeniu operacyjnym. Potwierdzono ją u 11 chorych (42,3%) (12 biopsji: gr. 7 — 3, gr. 4R — 6, gr. 10R — 2 i gr. 10L — 1). U 15 chorych (57,7%) (17 biopsji: gr. 7 — 7, gr. 4R — 6, gr. 4L — 1, gr. 10R — 2 i gr. 10L — 1) nie stwierdzono cech wznowy raka, co potwierdzono co najmniej roczną obserwacją kliniczno-radiologiczną.

Spośród 40 chorych na raka innego niż NSCLC wykonano 48 TBNA i ustalono rozpoznanie u 36 chorych (90%) (43 biopsje dodatnie, co stanowi 89,6%). Rozpoznano 25 przypadków raka drobno-komórkowego (30 wyników dodatnich w węzłach chłonnych: gr. 7 — 14, gr. 4R — 5, gr. 4L — 4, gr. 2R — 1, gr. 2L — 1, gr. 10R — 2 i gr. 10L — 3). Ponadto rozpoznano 4 przypadki złośliwego anaplastycznego nowotworu płuca (gr. 4R — 2, gr. 10R — 1, gr. 10L — 1), 3 przypadki raka niskozróżnicowanego płuca (gr. 7, gr. 4L, gr. 10L), 2 przypadki przerzutu raka nerki (gr. 2R, gr. 4R) oraz po 1 przypadku przerzutu: raka płaskonabłonkowego przełyku (gr. 7), raka gruczołowego macicy (gr. 7), raka jądra (gr. 4L), a także raka jelita grubego (gr. 4R). W 2 przypadkach nie rozpoznano raka drobno-komórkowego płuca (gr. 7, gr. 4L) oraz po 1 przypadku niskozróżnicowanego raka płuca (gr. 10L) i przerzutu raka nerki (gr. 4R). W 1 przypadku raka gruczołowego wpustu uzyskano wynik prawdziwie ujemny biopsji węzła chłonnego gr. 4L, co potwierdzono w kontrolnej mediastinoskopii.

Czułość metody TBNA dla wszystkich biop-towanych grup węzłów chłonnych śródpiersia

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

Rozpoznanie <i>Diagnosis</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>										Razem <i>Total</i>
	Inne metody przy ujemnym TBNA <i>Other methods with negative TBNA</i>										
	Mediastinoskopia <i>Mediastinoscopy</i>	Limfadenektomia śródpiersia <i>TEMLA</i>	Limfadenektomia śródooperacyjna <i>Operative lymphadenectomy</i>	VTS	TBLB	Biopsja błony śluzowej <i>Mucose biopsy</i>	Regresja radiologiczna <i>Clinico-radiological regression</i>	Brak zgody chorego <i>No patient's agreement</i>			
Rak niedrobnokomórkowy <i>Non-small cell lung cancer (NSCLC)</i>	110 (31,6%)	61 (17,7%)	11 (3,2%)								182 (52,5%)
Wznowa raka niedrobnokomórkowego <i>NSCLC relapse</i>	11 (3,2%)	1 (0,3%)					14 (4,0%)				26 (7,5%)
Raki przerzutowe <i>Metastatic neoplasms</i>	11 (3,2%)			1 (0,3%)							14 (4,0%)
Rak drobnokomórkowy <i>Small cell carcinoma</i>	25 (7,1%)										27 (7,7%)
Chłoniak <i>Malignant lymphoma</i>	2 (0,6%)										4 (1,2%)
Nerwiak <i>Neurillemoma</i>	1 (0,3%)										1 (0,3%)
Gruźlica <i>Tuberculosis</i>	2 (0,6%)										5 (1,4%)
Sarkoidoza <i>Sarcoidosis</i>	36 (10,4%)							8 (2,3%)			61 (17,6%)
Torbiel śródpiersia <i>Mediastinal cyst</i>	2 (0,6%)										2 (0,6%)
Grzybniak kropidlakowy <i>Aspergilloma</i>	1 (0,3%)										1 (0,3%)
Zmiany zapalne węzłów chłonnych <i>Inflammatory changes of lymph nodes</i>	3 (0,9%)	7 (2,0%)								6 (1,7%)	24 (6,9%)
Razem <i>Total</i>	200 (57,6%)	62 (18,0%)	21 (6,0%)	2 (0,6%)	8 (2,3%)	5 (1,4%)	32 (9,2%)	8 (2,3%)		5 (1,4%)	347 (100%)

Tabela 2. Pacjenci z fałszywie ujemnym wynikiem TBNA, u których wykonano weryfikującą limfadenektomię śródpiersiową (TEMLA)

Table 2. Patients with false negative results of TBNA verified by TEMLA

Grupa węzłów chłonnych <i>Lymph node group</i>	Odsetek liczby węzłów chłonnych objętych przerzutem raka do całkowitej liczby węzłów usuniętych podczas limfadenektomii <i>Percentage of metastatic lymph nodes of a total number of resected lymph nodes</i>									
7 — rozwidlenia tchawicy <i>(bifurcation of trachea)</i>	2/5 (40%)	6/12 (50%)	7/7 (100%)	4/6 (66,7%)	3/12 (25%)	3/4 (75%)	3/12 (25%)	9/12 (75%)	1/14 (7,1%)	13/15 (86,7%)
4R — przytchawicze dolne prawe <i>(lower right paratracheal)</i>	1/30 (3,3%)	6/6 (100%)	3/8 (37,5%)	3/7 (42,9%)	4/4 (100%)					
4L — przytchawicze dolne lewe <i>(lower left paratracheal)</i>	2/4 (50%)	8/8 (100%)	2/5 (40%)							
10R — wewnętrzne prawe <i>(right hilar)</i>	2/5 (40%)									
10L — wewnętrzne lewe <i>(left hilar)</i>	1/4 (25%)									

i węzeł w rozpoznawaniu raka płuca wyniosła 88,5%, swoistość 100%, dokładność 91,8%, a wartość predykcyjna wyniku ujemnego (NPV, *negative predictive value*) — 77,9%. Czułość metody TBNA w ustalaniu stopnia zaawansowania NSCLC (cecha N) dla grupy węzłów chłonnych rozwidlenia tchawicy i przytchawicznych wynosiła 86,6%, swoistość 100%, dokładność 90,7%, a NPV 76,6% (tab. 3).

W grupie 98 chorych, u których w CT klatki piersiowej stwierdzono izolowane powiększenie węzłów chłonnych, wykonano 113 TBNA. W grupie tej, spośród 61 chorych, u których podejrzewano klinicznie i radiologicznie sarkoidozę, wykonano 75 biopsji węzłów. Na podstawie TBNA ustalono jej rozpoznanie u 36 chorych (59%) (47 biopsji dodatnich, co stanowi 62,7%). Najczęściej wykonywano biopsje węzłów gr. 7 — 55, a także gr. 4R — 10 i gr. 10R — 10. Do biopsji używano igieł histologicznych, a w badaniu histopatologicznym pobranych mikrowycinków lub rozmazów cytologicznych stwierdzono obecność ziarniny grucznopodobnej. Ponadto u 13 chorych uzyskano prawidłowe utkanie węzła chłonnego z obecnością limfocytów — wśród nich rozpoznanie histopatologiczne sarkoidozy ustalono u 5 metodą biopsji błony śluzowej oskrzela, a u 8 chorych metodą przezoskrzelowej szczypcowej biopsji płuca (TBLB, *transbronchial lung biopsy*), mimo braku zmian śródmiąższowych ocenionych w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*). U 12 chorych wystąpiła samoistna regresja wcześniej opisywanych zmian węzłowych.

Spśród kolejnych 37 chorych (38 biopsji) rozpoznano po 2 przypadki ziarnicy złośliwej (gr. 7, gr. 4R), torbieli śródpiersia oraz gruźlicy na podstawie dodatniej hodowli w systemie Bactec pobranego materiału, a w 1 przypadku grzybniaaka krodplakowego.

U 24 chorych (25 biopsji: gr. 7 — 9, gr. 4R — 9, gr. 4L — 1, gr. 10R — 4 i gr. 10L — 2) stwierdzono zmiany zapalne bądź pylicze bioputowanych węzłów, co potwierdzono u 3 chorych, wykonując mediastinoskopię, a u 7 torakotomię zwiadowczą. U 6 chorych wystąpiła regresja kliniczno-radiologiczna wcześniej opisywanych zmian węzłowych, a 8 chorych nie wyraziło zgody na dalszą diagnostykę inwazyjną. Za pomocą TBNA nie udało się ustalić rozpoznania po 1 przypadku ziarnicy złośliwej (gr. 2R) i chłoniaka nieziarniczego (gr. 7), co potwierdzono metodą mediastinoskopii, oraz nerwiaka górnego śródpiersia (gr. 2R), którego rozpoznano i usunięto metodą torakotomii. Nie rozpoznano także 3 przypadków gruźlicy, mimo pobrania materiału do badań bakteriologicznych i histopatologicznych. W 2 przypadkach usunięto gruźliczaki okolicy przywęzłowej (gr. 10L — 2) metodą torakotomii, a u 1 chorego gruźlicę rozpoznano dopiero metodą wido-torakoskopii (VTS), z powodu pojawienia się wysięku w opłucnej, kilka tygodni po TBNA węzłów chłonnych gr. 7.

Omówienie

Przesoskrzelowa aspiracyjna biopsja igłowa (TBNA) z racji dużej skuteczności i małej inwa-

Tabela 3. Skuteczność TBNA w ocenie stopnia zaawansowania NSCLC i rozpoznawania raka płuca dla poszczególnych grup węzłów chłonnych śródpiersia
Table 3. Results of TBNA in NSCLC staging in different groups of mediastinal lymph nodes

Grupa węzłów chłonnych <i>Lymph node group</i>	Swoistość (%) <i>Specificity (%)</i>		Czułość (%) <i>Sensitivity (%)</i>		Dokładność (%) <i>Accuracy (%)</i>		Wartość predykcyjna wyniku ujemnego <i>Negative predictive value — NPV (%)</i>	
	Rak płuca i ocena stopnia zaawansowania raka niedrobnokomórkowego <i>Lung cancer and NSCLC staging</i>	Rak płuca i ocena stopnia zaawansowania raka niedrobnokomórkowego <i>Lung cancer and NSCLC staging</i>	Ocena stopnia zaawansowania raka niedrobnokomórkowego <i>NSCLC staging</i>	Rak płuca <i>Lung cancer</i>	Ocena stopnia zaawansowania raka niedrobnokomórkowego <i>NSCLC staging</i>	Rak płuca <i>Lung cancer</i>	Ocena stopnia zaawansowania raka niedrobnokomórkowego <i>NSCLC staging</i>	Rak płuca <i>Lung cancer</i>
7 — rozwidlenia tchawicy <i>(bifurcation of trachea)</i>	100	100	82,5	85,9	88,0	90,1	72,2	75,0
2R, 4R — przytchawicze górne i dolne prawe <i>(right upper and lower paratracheal)</i>	100	100	91,7	92,3	93,4	94,4	82,1	82,9
2L, 4L — przytchawicze górne i dolne lewe <i>(left upper and lower paratracheal)</i>	100	100	83,3	84,6	89,3	89,5	76,9	75,0
Razem <i>Total</i>	100	100	86,6	88,5	90,7	91,8	76,6	77,9

zyjności jest metodą mającą coraz większe znaczenie w diagnostyce chorób płuc przebiegających z powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia. Jednak skuteczność TBNA podawana przez różnych autorów waha się w szerokich granicach 23–71% [6–8].

Metoda ta pozwala niejednokrotnie uniknąć wykonywania nie tylko mediastinoskopii, ale także bardziej inwazyjnych i droższych metod operacyjnych, takich jak: VTS, mediastinotomia przednia czy torakotomia [9]. Ponadto TBNA umożliwia pobieranie materiału z miejsc niedostępnych w mediastinoskopii, na przykład wnęki płuca (gr. 10) [3]. Ocena radiologiczna zmian w śródpiersiu pozwala na wybór optymalnego miejsca nakłucia. Podczas jednej bronchoskopii można wykonać nakłucie kilku grup węzłów chłonnych. Z powodu znikomego odsetka powikłań badanie można przeprowadzić w warunkach ambulatoryjnych [8, 10]. Nauka i nabywanie doświadczenia w technice TBNA trwają zwykle dłużej niż w przypadku samej bronchofiberoskopii. Jednak doświadczenie bronchoskopisty oraz liczba samodzielnie wykonanych zabiegów odgrywają podstawową rolę w uzyskaniu dużej skuteczności metody [11, 12].

Rak płuca

W prezentowanym materiale wyłącznie dzięki TBNA węzłów chłonnych ustalono rozpoznanie histopatologiczne raka bądź jego stopień zaawansowania aż u 67,1% chorych, czułość metody w niniejszej pracy wyniosła 88,5%. Znaczącą większość wyników fałszywie ujemnych uzyskano w grupie, gdzie oceniano stopień zaawansowania NSCLC. Wyniki ujemne w tej grupie stanowiły 40,8%, z czego fałszywie ujemne to 8,7%. Według doświadczeń autorów prezentowanej pracy, przy ocenie stopnia zaawansowania NSCLC w przypadku ujemnego wyniku biopsji (NPV wyniosła 76,6%) powinno się zawsze kontynuować dalszą diagnostykę śródpiersia metodami operacyjnymi. Najważniejsze znaczenie ma tutaj ocena węzłów chłonnych śródpiersia N2 i N3. Do węzłów chłonnych śródpiersia według klasyfikacji Mountain i Dresler zaliczają się: śródpiersiowe najwyższe (gr. 1), przytchawicze górne i dolne (obustronnie) (gr. 2R, 4R, 2L, 4L), rozwidlenia tchawicy (gr. 7), okołoprzełykowe (gr. 8), okienka aortalno-płucnego (gr. 5), przednaczyniowe (gr. 3a), zatchawicze (gr. 3p), przedaortalne (gr. 6) oraz więzadła płucnego (gr. 9) [5]. Metodą TBNA można uzyskać dostęp do gr. 2, 4 i 7, czyli do tych samych grup, co w mediastinoskopii. Biopsję węzłów chłonnych gr. 2 wykonuje się rzadziej, ze względu na duże trudności techniczne związane z wygięciem końcówki fiberoskopu w górnej części tchawicy. Dostęp do wę-

złów chłonnych gr. 3, 5, 6 wiązały się z dużym prawdopodobieństwem nakłucia wielkich naczyń, natomiast grupa 8 znajduje się poza zasięgiem igieł biopsyjnych, nawet o długości 18 mm.

W prezentowanym materiale czułość metody TBNA w ocenie stopnia zaawansowania NSCLC dla węzłów przytchawiczych dolnych prawych (gr. 4R) była największa i wyniosła 91,7%, dokładność 93,4%, a dla węzłów rozwidlenia tchawicy (gr. 7) była nieco mniejsza i wyniosła odpowiednio 82,5% i 88,0%.

W 16 na 20 przypadków wyników fałszywie ujemnych, co stanowi 80%, przerzuty raka były obecne tylko w części węzłów chłonnych i to tych zlokalizowanych w większej odległości od zewnętrznej ściany oskrzela, co potwierdzono operacyjnie metodą TEMLA. Tak więc skuteczność TBNA w dużej mierze może zależeć od liczby węzłów objętych przerzutem w określonej grupie. Warto też nadmienić, że w 50% wyniki fałszywie ujemne stwierdzono w gr. 7. Lepsze wyniki uzyskiwane w okolicy przytchawiczej prawej niż rozwidlenia tchawicy mogą się wiązać z większym upakowaniem węzłów gr. 4R blisko ściany tchawicy, a ponadto według doświadczeń autorów niniejszej pracy TBNA gr. 4R nie przysparza większych trudności technicznych niż gr. 7 [10]. Co ciekawe, podobnie dobre wyniki osiągnięto w grupie przytchawiczej lewej (czułość 83,3%, dokładność 89,3%), uważanej za najtrudniejszą ze względu na rozległość lokalizacji (gr. 4L rozciąga się od wysokości szczytu łuku aorty wzdłuż dystalnej części tchawicy i całej długości oskrzela głównego lewego, często błędnie utożsamiana z gr. 5), a także niebezpieczeństwo nakłucia, a nawet uszkodzenia dużych naczyń. Podczas wykonywania mediastinoskopii właśnie w tej okolicy dochodzi najczęściej do uszkodzenia lewego nerwu krtaniowego wstecznego.

Spośród technik diagnostyki obrazowej za najdokładniejszą w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia uważa się obecnie pozytronową tomografię emisyjną (PET, *positron-emission tomography*) z użyciem 18-fluoro-2-dezoksyglukozy (18FDG-PET), zintegrowaną z CT. Jej przewaga nad CT wynika z tego, że w tej metodzie kryterium oceny stanowi nie wielkość węzła, a aktywność metaboliczna tkanki. Połączenie oceny aktywności metabolicznej tkanki za pomocą PET z charakteryzującą się lepszą rozdzielczością CT, określane jako zintegrowana PET-CT, łączy zalety obydwóch metod i jest techniką obrazowania cechującą się czułością 79–96%, swoistością 83–92%, wartością predykcyjną wyniku dodatniego (PPV, *positive predictive value*) 79–90% i NPV 93–95%, co było przedmiotem 5 największych metaanaliz [9, 13–16]. *American College of Chest Phy-*

sicians rekomenduje w swoich aktualnych wytycznych wykonywanie PET u każdego chorego przed planowanym leczeniem operacyjnym, „jeżeli badanie to jest dostępne” i zaleca też, aby w razie nieprawidłowego wyniku PET śródpiersia (ze względu na duży odsetek wyników fałszywie dodatnich) przeprowadzić przed operacją resekcyjną dalszą diagnostykę obejmującą badanie histologiczne zmienionych węzłów (w tym TBNA) [17].

Duże nadzieje wiąże się z wprowadzoną w ostatnich latach ultrasonografią wewnątrzoskrzelową, zwłaszcza w połączeniu z biopsją wykonaną w czasie rzeczywistym. W największym badaniu z randomizacją przeprowadzonym przez Hertha i wsp. czułość TBNA dla węzłów gr. 7 z użyciem EBUS lub bez wynosiła powyżej 90% i była porównywalna, natomiast dla innych grup TBNA wykonana pod kontrolą EBUS wynosiła 84% i była znamienne większa w porównaniu z klasyczną TBNA (58%) [18]. Shannon i wsp. nie odnotowali natomiast żadnej różnicy skuteczności między obiema metodami we wszystkich biopsjowanych grupach [19].

Metoda *Real-time CP-EBUS* (EBUS, *convex probe-endobronchial ultrasound*) pozwala na bardzo dokładną lokalizację zmian zewnątrzopłucnowych, w tym węzłów chłonnych, a zastosowanie igieł o długości 20–40 mm pozwala na dotarcie do zmian położonych w większej odległości od ściany oskrzela. Jednak ze względu na duży koszt badania i długi czas szkolenia w samej technice metodę tę stosuje się obecnie tylko w nielicznych ośrodkach pulmonologicznych i torakochirurgicznych. Skuteczność TBNA węzłów chłonnych śródpiersia pod kontrolą *Real-time CP-EBUS* według Hertha wynosi 93%, a w badaniach Larsena i wsp. oraz Yasufuku i wsp. nawet powyżej 94%, chociaż tylko 25% biopsji dotyczyło innych węzłów niż gr. 7 i gr. 4 [18, 20, 21]. Do wyników powyższych prac należy się jednak odnieść krytycznie z uwagi na brak wiarygodnych testów weryfikujących skuteczność biopsji oraz nadmierny odsetek dodatnich wyników biopsji, znacznie przewyższający dane z piśmiennictwa [22, 23]. Wydaje się, że tylko na podstawie wyników obustronnej pełnej limfadenektomii można zweryfikować każdą metodę biopsji [4].

Zachodzi pytanie, czy stosowania drogich i czasochłonnych metod biopsyjnych nie należałoby ograniczyć tylko do przypadków trudnych diagnostycznie, gdy węzły chłonne są wielkości granicznej, a nawet poniżej 10 mm, lub zlokalizowane w okolicy przytchawiczej lewej bądź wnękowej.

Sarkoidoza

W prezentowanym materiale u 59% chorych z podejrzeniem sarkoidozy potwierdzono metodą

TBNA obecność ziarniny gruźliczopodobnej w badaniu histologicznym. Ponadto u 21,3% chorych przy ujemnej TBNA (gdzie stwierdzono obecność limfocytów w węzłach chłonnych) rozpoznano sarkoidozę za pomocą biopsji błony śluzowej bądź TBLB. Potwierdza to spostrzeżenia Moralesa i wsp., którzy wykonując TBNA wraz z TBLB, zwiększyli odsetek rozpoznań sarkoidozy z 60 do 83% w I stadium choroby i z 76 do 86% w II stadium [24]. Większy odsetek rozpoznań, co potwierdzają także obserwacje autorów niniejszej pracy, można osiągnąć przy użyciu grubszych igieł, za pomocą których uzyskuje się znacznie więcej materiału, który może służyć zarówno do badań histologicznych, jak i cytologicznych. Wang i wsp., stosując igły (18 g), uzyskali potwierdzenie sarkoidozy w I stadium aż u 90% chorych. Tak duży odsetek rozpoznań wynika prawdopodobnie z faktu, że ziarniniaki są gęściej „upakowane” w węzłach chłonnych niż w mięszu płucnym [25].

W ośrodku autorów niniejszej pracy połączenie technik biopsyjnych pozwoliło na niemal całkowite wyeliminowanie diagnostyki inwazyjnej (operacyjnej) sarkoidozy.

Inne choroby

Mimo pobierania materiału z biopsji do badań histologicznych i bakteriologicznych udało się potwierdzić proces gruźliczy tylko w 2 przypadkach i to tylko przy użyciu badania bakteriologicznego w systemie Bactec. Podobnie tylko w połowie przypadków udało się rozpoznać chłoniaka. Spowodowane to jest brakiem możliwości pobrania wystarczająco dużych wycinków, niezbędnych do wykonania badań immunohistochemicznych, jakkolwiek istnieją pojedyncze doniesienia o możliwości rozpoznawania chłoniaków na podstawie badania bioptatów uzyskanych drogą TBNA, dzięki wykorzystaniu cytometrii przepływowej czy badań genetycznych [26]. Choć w 2 przypadkach rozpoznano torbiel śródpiersia, istniała konieczność wykonania torakotomii i usunięcia torbieli metodą operacyjną.

Wnioski

Przezoskrzelowa biopsja węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk bez użycia dodatkowych technik obrazowania w czasie rzeczywistym jest bardzo skuteczną, bezpieczną i tanią metodą w diagnostyce raka płuca i sarkoidozy.

W przypadku biopsji węzłów chłonnych przytchawiczych, zwłaszcza dolnych i rozwidlenia tchawicy skuteczność TBNA jest porównywalna ze skutecznością mediastinoskopii oraz *CP-Real time-EBUS*.

Piśmiennictwo

- Oho K., Kato H., Ogawa I., Hayashi N., Hayata Y. A new needle for transfiberoptic bronchoscope use. *Chest* 1979; 76: 492.
- Mehta A.C., Dasgupta A., Wang K.P. Transbronchial needle aspiration. W: Beamis J.F., Mathur P.N. (red.). *Interventional Pulmonology* 1999; 17: 241.
- Pirożyński M. Przezoskrzelowa aspiracyjna biopsja igłowa. *Bronchofiberoskopia. α-medica press* 1999; 11: 128.
- Kuzdzal J., Zielinski 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.
- Mountain C.F., Dresler C.M. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718–1723.
- 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.
- Patelli M. Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 73: 407–411.
- Soja J., Szlubowski A., Wasowski D., Kuzdzal J., Zielinski M., Sladek K. Transbronchial needle aspiration as a diagnostic method of mediastinal adenopathy. *Przegl. Lek.* 2005; 62: 102–104.
- Tolozza E.M., Harpole L., McCrory D.C. Non-invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 137S–146S.
- Cetinkaya E., Yildiz P., Altin S., Yilmaz V. Diagnostic value of transbronchial needle aspiration by Wang 22-Gauge cytology needle in intrathoracic lymphadenopathy. *Chest* 2004; 125: 527–531.
- Haponik E.F., Cappellari J.O., Chin R. Education and experience improve transbronchial needle aspiration performance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1998–2002.
- Hsu L.H., Liu C.C., Ko J.S. Education and experience improve the performance of transbronchial needle aspiration. *Chest* 2004; 125: 532–540.
- Birim O., Kappetein A.P., Stijnen T., Bogers A.J.J.C. 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.
- Dwamena B.A., Sonnad S.S., Angobaldo J., 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.
- Fischer B.M., Mortensen J., Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol.* 2001; 2: 659–666.
- Gould M.K., Kuschner W.G., Rydzak Ch.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.
- Silvestri G.A., Tanoue L.T., Margolis M.L., Barker J., Detterbeck F. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003; 123: 147S–156S.
- Herth F., Becker H.D., Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest* 2004; 125: 322–325.
- Shannon J.J., Bude R.O., Orens J.B. i wsp. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1424–1430.
- Larsen S.S., Vilmann P., Krasnik M. i wsp. Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer staging. *Lung Cancer* 2004; 48: 85–92.
- 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.
- Medina Gallardo J.F., Borderas Naranjo F., Torres Cansino M., Rodriguez-Panadero F. Validity of enlarged mediastinal nodes as markers of involvement by non-small cell lung cancer. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1210–1212.
- Prenzel K.L., Mönig S.P., Sinning J.M. i wsp. Lymph node size and metastatic infiltration in non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 463–467.
- Morales C.F., Patefield A.J., Strollo P.J. Jr, Schenk D.A. Flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1994; 106: 709–711.
- Wang K.P., Fuenning C., Johns C.J., Terry P.B. Flexible transbronchial needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1989; 98: 298–300.
- Ketani L., Chauncey J., Duque R. Combination of flow cytometry and transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal lymphoma. *Chest* 1985; 88: 936.