

lek. Ryszard Giersz

Rola badania PET/TK z użyciem ^{18}F -FDG
w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia
u chorych
z niedrobnokomórkowym rakiem płuca
w stopniu zaawansowania I do IIIA

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Rafał Czepczyński

Katedra Endokrynologii
Wydział Lekarski II
Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań 2019

Spis treści

1	Wstęp.....	3
1.1	Wprowadzenie	3
1.2	Epidemiologia raka płuca	4
1.3	Etiologia i patogenez raka płuca	5
1.4	Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania raka płuca	6
1.4.1	Obraz kliniczny	6
1.4.2	Postępowanie diagnostyczne.....	9
1.4.3	Klasyfikacja histopatologiczna raka płuca	17
1.4.4	Ocena stopnia zaawansowania NDRP	20
1.4.5	Badanie PET/TK w ocenie stopnia zaawansowania NDRP	23
1.5	Leczenie NDRP w stopniu zaawansowania I-III A	28
1.5.1	Leczenie chirurgiczne	28
1.5.2	Radioterapia radykalna.....	30
1.5.3	Radioterapia pooperacyjna.....	31
1.5.4	Chemioterapia przedoperacyjna	32
1.5.5	Chemioterapia pooperacyjna.....	32
1.6	Rokowanie w NDRP.....	34
2	Cele pracy.....	35
3	Materiał	36
4	Metody	37
4.1	Klasyfikacja i topografia grup węzłów chłonnych śródpiersia	37
4.2	Badania histopatologiczne i cytologiczne.....	41
4.3	Badanie PET/TK.....	43
4.4	Metody statystyczne	45
5	Wyniki.....	47
5.1	Grupa badana	47
5.2	Wartość diagnostyczna badania PET/TK w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia.....	52
5.2.1	Wartość diagnostyczna badania PET/TK w ocenie wszystkich grup węzłowych cechy N2.....	53
5.2.2	Wartość diagnostyczna badania PET/TK w ocenie poszczególnych grup węzłowych.....	56
5.2.3	Wartość diagnostyczna badania PET/TK w zależności od typu histologicznego NDRP.....	60
5.2.4	Wartość diagnostyczna badania PET/TK w ocenie choroby N2.....	62
5.2.5	Analiza czynników wpływających na oceny fałszywe	63
5.3	Wartość diagnostyczna badania PET/TK w ocenie stopnia zaawansowania NDRP	66
5.3.1	Wartość diagnostyczna badania PET/TK w ocenie cechy T	66
5.3.2	Wartość diagnostyczna badania PET/TK w ocenie cechy N	67
5.3.3	Wartość diagnostyczna badania PET/TK w ocenie klinicznego stopnia zaawansowania NDRP	69

5.4	Znaczenie parametru SUVmax węzłów chłonnych śródpiersia w ocenie ich stanu	71
5.4.1	Ocena parametru SUVmax grup węzłowych śródpiersia z największą liczbą ognisk przerzutowych (grupy 4R, 5, 7)	71
5.4.2	Ocena parametru SUVmax wszystkich grup węzłowych śródpiersia	74
5.4.3	Wyznaczenie punktu odcięcia parametru SUVmax węzłów chłonnych śródpiersia	75
5.5	Znaczenie wymiarów węzłów chłonnych śródpiersia w ocenie ich stanu	84
5.5.1	Ocena wymiaru krótkiego węzłów chłonnych śródpiersia	84
5.5.2	Ocena stosunku wymiaru krótkiego do długiego węzłów chłonnych śródpiersia	88
5.5.3	Wyznaczenie punktu odcięcia wymiaru krótkiego węzłów chłonnych śródpiersia.....	91
5.5.4	Wyznaczenie punktu odcięcia stosunku wymiaru krótkiego do długiego węzłów chłonnych śródpiersia	98
5.6	Korelacje parametru SUVmax przerzutowych węzłów chłonnych śródpiersia	102
5.6.1	Ocena korelacji parametru SUVmax przerzutowych węzłów grupy 4R	102
5.6.2	Ocena korelacji parametru SUVmax przerzutowych węzłów grupy 5	104
5.6.3	Ocena korelacji parametru SUVmax przerzutowych węzłów grupy 7	105
5.6.4	Ocena korelacji parametru SUVmax przerzutowych węzłów wszystkich grup	106
5.7	Znaczenie prognostyczne wyników badania PET/TK i badań mikroskopowych	108
5.7.1	Znaczenie prognostyczne cechy T	108
5.7.2	Znaczenie prognostyczne cechy N	109
5.7.3	Znaczenie prognostyczne parametru SUVmax guza pierwotnego	111
6	Dyskusja	113
6.1	Diagnostyka węzłów chłonnych śródpiersia	113
6.2	Wartość diagnostyczna PET/TK w określaniu stopnia zaawansowania węzłowego śródpiersia.....	114
6.3	Wyniki fałszywie ujemne w badaniu PET/TK.....	117
6.4	Wyniki fałszywie dodatnie w badaniu PET/TK.....	120
6.5	Wartość diagnostyczna parametru SUVmax guza pierwotnego i węzłów chłonnych śródpiersia.....	122
6.6	Znaczenie wymiarów guza pierwotnego i węzłów chłonnych śródpiersiowych	127
6.7	Ograniczenia badania	128
6.8	Zalecenia i rekomendacje.....	129
7	Wnioski.....	132
8	Strzeszczenie / Summary	133
9	Aneks	136
10	Piśmiennictwo	157
11	Spis rycin i tabel	173
12	Wykaz skrótów	180

1 Wstęp

1.1 Wprowadzenie

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Stanowi ok. 90% wszystkich nowotworów płuc [1]. Obecnie jest u obu płci najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych [1]. W związku z tymi alarmującymi danymi oraz niską skutecznością prowadzonych działań profilaktycznych i badań przesiewowych, bardzo ważne jest wczesne wykrywanie raka płuca i precyzyjne określenie jego stopnia zaawansowania pozwalające na kwalifikację do skutecznego leczenia [2].

W diagnostyce raka płuca i kwalifikacji do leczenia coraz większe znaczenie zyskuje pozytonowa tomografia emisyjna, ang. positron emission tomography (PET) w połączeniu z tomografią komputerową (PET/TK) [3, 4]. PET/TK coraz częściej wykorzystuje się w kwalifikacji chorych do radykalnego leczenia chirurgicznego, które jest najskuteczniejszą metodą terapii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Badanie to umożliwia nie tylko ocenę zaawansowania w samej klatce piersiowej (szczególnie węzłów cechy N2), ale również może ujawnić ogniska odległych przerzutów [1].

1.2 Epidemiologia raka płuca

Liczba zarejestrowanych zachorowań na raka płuca w Polsce w 2013 r. wynosiła 21 556, w tym 14 631 zachorowań wśród mężczyzn i 6 925 u kobiet [5]. Ryzyko zachorowania u mężczyzn jest około 3 razy większe niż u kobiet [5].

W ciągu ostatnich kilku lat obserwuje się stopniowe zmniejszanie się liczby zachorowań na raka płuca u mężczyzn, ale zwiększanie u kobiet [1].

Ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta z wiekiem. Szczyt zachorowań u mężczyzn przypada w ósmej dekadzie życia, a u kobiet na przełomie szóstej i siódmej dekady [5]. Średnia wieku zachorowania wynosi ok. 60 lat [1].

Rak płuca jest obecnie w Polsce przyczyną około 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15% u kobiet [6]. Współczynniki standaryzowane umieralności z powodu raka płuca w Polsce u mężczyzn i kobiet wynosiły w 2013 r. odpowiednio 48,1/100 000 i 18,3/100 000 [5].

1.3 Etiologia i patogeneza raka płuca

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są rakotwórcze substancje zawarte w dymie tytoniowym [5, 7]. Ryzyko rozwoju tego nowotworu zależy od wieku rozpoczęcia i stażu palenia (paczkolata) [2, 5]. U osób, które zaprzestały palenia, ryzyko zachorowania stopniowo się zmniejsza, by po kilkunastu latach znaleźć się na poziomie ok. dwukrotnie wyższym niż u osób niepalących [5]. Palenie papierosów zawierających niski poziom nikotyny jest związane z podobnym ryzykiem. Również stosowanie filtrów nie chroni przed zachorowaniem [5]. Także biernie palenie tytoniu wiąże się z wyższym ryzykiem w porównaniu z osobami nienarażonymi na dym tytoniowy. Ok. 20 - 50% osób „niepalących”, które chorują na raka płuca, to bierni palacze tytoniu [7]. Wyniki prospektywnych badań obywateli Stanów Zjednoczonych - American Cancer Society Cancer Prospective Study I & II wykazały, że względne ryzyko zachorowania u palących w porównaniu z niepalącymi wynosi 24 dla mężczyzn i 12,5 dla kobiet [8].

Innymi czynnikami ryzyka są narażenie na azbest, niektóre metale (nikiel, arsen, kadm, ołów), krzemionkę, promieniowanie jonizujące (w szczególności ekspozycja na radon - druga przyczyna raka płuca w krajach rozwiniętych) [9, 10]. Część z tych czynników może nasilać rakotwórcze działanie substancji zawartych w dymie tytoniowym [1].

Rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych [11]. Pod wpływem czynników rakotwórczych komórki te ulegają metaplastji i przemianie nowotworowej [1].

Rozwój raka płuca jest związany z wieloma zaburzeniami molekularnymi, m.in. z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych. Często dochodzi do zwiększenia aktywności protoonkogenów (K-ras i MYC) i zmniejszenia aktywności genów supresorowych (P53, RB i CDKN2) [1]. Niektóre cechy molekularne mają znaczenie rokownicze w zaawansowanym NDRP. Rokowanie jest lepsze, gdy obecna jest aktywująca mutacja w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, ang. epidermal growth factor receptor (EGFR) (ok. 10% chorych rasy kaukaskiej) [11].

1.4 Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania raka płuca

1.4.1 Obraz kliniczny

1.4.1.1 Objawy podmiotowe

W przypadku podejrzenia raka płuca badanie podmiotowe składa się z wywiadu w kierunku objawów choroby, oceny czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów i narażenia zawodowego [11].

Nowotwory płuca w bardzo wczesnych stadiach mogą nie powodować objawów i są czasami wykrywane przypadkowo w badaniach radiologicznych wykonanych z innych przyczyn [5]. Pojawiające się z czasem objawy można podzielić na 3 grupy: zależne od guza pierwotnego i miejscowego szerzenia się nowotworu, związane z przerzutami do odległych narządów i objawy ogólne (w tym zespoły paranowotworowe) [1, 5].

- 1) Objawy zależne od guza pierwotnego i miejscowego szerzenia się nowotworu:
 - a) kaszel - najczęstszy objaw (szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących) (> 50%),
 - b) duszność (30 - 40%),
 - c) ból w klatce piersiowej (25 - 35%),
 - d) krwioplucie (15 - 30%),
 - e) nawrotowe lub przedłużające się zapalenie płuc (15 - 20%),
 - f) chrypka - porażenie nerwu krtaniowego wstecznego,
 - g) zaburzenia połykania,
 - h) ból barku i zespół Hornera- guz w szczycie płuca,
 - i) zespół żyły głównej górnej - przy masywnym zajęciu śródpiersia,
 - j) ból opłucnowy - zajęcie opłucnej,
 - k) miejscowy ból klatki piersiowej - nacieczenie ściany klatki piersiowej,
 - l) zaburzenia rytmu serca - nacieczenie serca i osierdzia.
- 2) Objawy związane z przerzutami do odległych narządów:
 - a) ból, złamania patologiczne, objawy uciskowe - przerzuty do kości,
 - b) ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowania i osobowości - przerzuty do mózgowia,

- c) ból w nadbrzuszu, nudności, ubytek masy ciała, żółtaczka - przerzuty do wątroby.
- 3) Objawy ogólne:
- a) ból stawów,
 - b) ogólne osłabienie,
 - c) ubytek masy ciała,
 - d) podwyższenie ciepłoty ciała,
 - e) zaburzenia czucia powierzchownego,
 - f) objawy zakrzepowego zapalenia żył,
 - g) zespoły paranowotworowe związane z nieprawidłową czynnością hormonalną komórek nowotworowych (względnie rzadkie objawy takie jak zaburzenia krzepnięcia krwi, objawy neurologiczne lub uszkodzenia nerwów obwodowych, nieprawidłowy poziom elektrolitów w surowicy krwi, zmiany skórne czy ginekomastia (powiększenie gruczołów piersiowych u mężczyzn) [1, 5].

1.4.1.2 Objawy przedmiotowe

Objawy przedmiotowe mają związek z zaawansowaniem i lokalizacją ognisk nowotworu. W badaniu można m.in. stwierdzić:

- a) cechy nacieku, niedodmy lub płynu w jamie opłucnej [1, 5],
- b) objawy obecności płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca),
- c) objawy zespołu żyły głównej górnej (obrzęk twarzy, powiększenie obwodu szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych),
- d) powiększenie wątroby,
- e) ocenę masy ciała wobec wartości należytnej [1, 12].

Za znacznym zaawansowaniem choroby mogą przemawiać: powiększenie regionalnych i odległych węzłów chłonnych, powiększenie wątroby, objawy ogniskowe ze strony ośrodkowego układu nerwowego, neuropatie obwodowe lub bolesność uciskowa kości. Dość częstym objawem są palce pałeczkowate [11, 12].

Niezbędnym elementem diagnostyki jest również ocena masy ciała wobec wartości należącej [11]. Ocena stopnia sprawności stanowi bardzo ważny element wyboru metody leczenia. W Polsce obecnie najczęściej stosuje się skalę sprawności zaproponowaną przez Zubroda i przyjętą przez Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) i Światową Organizację Zdrowia, ang. World Health Organization (WHO) (tab. 1) [1, 11].

Tab. 1 Skala sprawności Zubroda-ECOG-WHO

stopień sprawności	definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	Zgon

1.4.2 Postępowanie diagnostyczne

1.4.2.1 Badania obrazowe

1) Radiogram (RTG) klatki piersiowej

Radiogram klatki piersiowej jest zwykle pierwszym badaniem obrazowym. Badanie należy wykonywać w dwóch projekcjach. W większości przypadków pozwala ujawnić zmiany chorobowe i ocenić wstępnie ich zasięg [3, 13].

Do typowych objawów radiologicznych raka płuca należą: cień okrągły, guz w miąższu płucnym, zmiana zarysu wnęki, zaburzenia powietrzności części płuca - odcinkowa rozedma lub niedodma związane ze zwężeniem dróg oddechowych (często powikłane procesem zapalnym), trudna diagnostycznie zapalna postać raka, powiększenie węzłów chłonnych wnękowych i śródpiersiowych, płyn w jamie opłucnej, uniesienie przepony w wyniku jej porażenia, zmiany wskazujące na bezpośrednie naciekanie lub przerzuty w kościach [1, 11].

Prawidłowy radiogram klatki piersiowej nie wyklucza obecności nowotworu, który może być umiejscowiony w okolicach o ograniczonej dostępności (szczyt płuca lub śródpiersie). U wszystkich chorych z podejrzanymi objawami należy wykonać tomografię komputerową (TK) [3, 11].

2) Tomografia komputerowa klatki piersiowej

Do oceny ogniska pierwotnego i węzłów chłonnych w obrębie klatki piersiowej podstawowym badaniem jest TK [1]. Jeśli nie ma przeciwwskazań, badanie powinno być wzmocnione podaniem dożylnego środka kontrastowego i obejmować całą klatkę piersiową (najlepiej od poziomu krtani, żeby ocenić również okolicę nadobojczykową) i jamę brzuszną z uwidocznieniem wątroby i nadnerczy. Najlepiej, jeśli jest wykonane przed bronchoskopią [1, 11].

TK ma jednak swoje ograniczenia. Nie zawsze pozwala rozpoznać ograniczone naciekanie śródpiersia, ściany klatki piersiowej, przepony lub zidentyfikować ognisko nowotworowe w niedodmowym miąższu płuca. Trudna jest również ocena przerzutów w śródpiersiowych węzłach chłonnych. Przyjęte powszechnie kryterium średnicy (lub wymiaru w osi krótkiej) węzła $> 1\text{cm}$ jako podejrzanego o obecność przerzutu wiąże się z dużym odsetkiem rozpoznań fałszywie dodatnich i ujemnych [1, 3].

U pacjentów z gruczolakorakiem płuca, u których rozważa się terapię radykalną, zaleca się obrazowanie mózgu ze względu na dużą częstość występowania przerzutów,

najlepiej z wykorzystaniem obrazowania metodą rezonansu magnetycznego, ang. magnetic resonance imaging (MRI). Jeśli badanie to nie jest dostępne, można wykonać TK głowy przed i po podaniu środka kontrastowego [1].

3) Pozytonowa emisyjna tomografia w skojarzeniu z TK (PET/TK)

Badanie coraz częściej stosowane w diagnostyce i ocenie stopnia zaawansowania raka płuca. Może być pomocne w przypadku obecności w mięszu płucnym pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy powyżej 1 cm. PET/TK ułatwia różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych oraz określa wskazania do wykonania innych badań lub do obserwacji. Umożliwia wykrycie przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia i pozwala określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy oraz ujawnić ogniska raka poza klatką piersiową. PET/TK jest pomocne w ocenie zasięgu nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalnym napromienianiem. Dzięki temu możliwa jest lepsza kwalifikacja chorych do radykalnego leczenia operacyjnego i dokładniejsze wyznaczenie obszaru napromieniania [14].

Badanie to potencjalnie daje możliwość uniknięcia badań inwazyjnych (biopsja węzłów podczas mediastinoskopii, pod kontrolą USG przez ścianę oskrzela, ang. endobronchial ultrasound (EBUS) lub przełyku, ang. esophageal ultrasound (EUS) w ocenie węzłów chłonnych śródpiersiowych. Wynik PET/TK może wpłynąć na lepsze zaplanowanie leczenia radykalnego lub odstąpienie od niego (np. torakotomii) w przypadku stwierdzenia przerzutów w określonych węzłach śródpiersiowych [15].

Głównym czynnikiem różnicującym nowotworowy charakter zmian w tym badaniu jest standaryzowana wartość wychwyty, ang. standardized uptake value (SUV), która zależy od wielu zmiennych (np. parametrów aparatury, glikemii, stanu zapalnego) [14]. Dlatego wskazane jest przeprowadzenie przez każde centrum porównania zgodności wyników badania PET/TK z pooperacyjnymi badaniami histopatologicznymi węzłów chłonnych [16, 17].

Z uwagi na możliwość uzyskania wyników fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych wyniki tego badania powinny być traktowane z ostrożnością [18, 19].

4) Badanie metodą rezonansu magnetycznego

Badanie rzadko wykorzystywane w diagnostyce raka płuca, ponieważ jego czułość i swoistość nie przewyższa TK. Przydatne w szczególnych sytuacjach, np. gdy nowotwór zlokalizowany jest w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa i w przypadku guza szczytu płuca (guza Pancoasta). Może określić stan okolicznych struktur, np. ściany klatki piersiowej, przepony lub dużych naczyń [20].

MRI mózgu jest najlepszym badaniem w celu wykluczenia przerzutów zwłaszcza przed planowanym leczeniem radykalnym (chorzy w stopniach II i III przed resekcją mięszu płucnego oraz chorzy w stopniu III przed skojarzoną radio-chemioterapią, pozostali chorzy jedynie w przypadku występowania podejrzanych objawów) [21].

5) Inne badania obrazowe

Ultrasonografia (USG) jest wykorzystywana celem oceny narządów jamy brzusznej (zwłaszcza wątroby i nadnerczy) i węzłów chłonnych nadobojczykowych i szyjnych pod kątem przerzutów. Pod kontrolą USG można wykonać biopsję podejrzanych ognisk [22].

Ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa i przezprzełykowa staje się obecnie metodą z wyboru w diagnostyce węzłów chłonnych śródpiersia [23].

Scyntygrafia kości jest wskazana u chorych z objawami sugerującymi przerzuty do układu kostnego [24].

1.4.2.2 Wybrane metody diagnostyki inwazyjnej raka płuca

1) Szczypczykowa biopsja bronchoskopowa, ang. bronchoscopic forceps biopsy (BFB)

Bronchoskopia umożliwia ocenę makroskopową zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzoskrzelowych. Zasięgiem swym badanie obejmuje oskrzela subsegmentarne. Szczypczykowa biopsja bronchoskopowa to badanie o dużej czułości i swoistości. Wyniki mogą być fałszywie ujemne, gdy bioptat zawiera masy martwicze, które niekiedy pokrywają powierzchnię guza. Metoda ta ma ograniczoną wartość w przypadku zmian obwodowych [25].

Podczas bronchofiberoskopii pobiera się także popłuczyny z drzewa oskrzelowego, wymazy szczoteczkowe i biopsje aspiracyjne cienkoigłowe, co czasem pozwala ustalić rozpoznanie w przypadku zmian niewidocznych w bronchoskopii [26].

Powikłania występują rzadko. Najczęstszym jest krwawienie z miejsca pobrania wycinków, zwykle ustające samoistnie [25].

2) Biopsja igłowa przez ścianę klatki piersiowej, ang. transthoracic needle aspiration (TTNA)

Wykonuje się ją pod kontrolą badań obrazowych. W przypadku zmian przylegających do ściany klatki piersiowej wykorzystuje się USG [27].

W przypadku innych lokalizacji biopsja transtorakalna wykonywana jest pod kontrolą obrazu TK. Zabieg można wykonać za pomocą igły cytologicznej lub histologicznej [28]. Wynik TTNA zależy od wielkości i umiejscowienia zmiany. Wg piśmiennictwa czułość metody wynosi 81 - 93%, a swoistość sięga 100% [29].

Do powikłań TTNA należą: odma opłucnowa, krwawienie do jamy opłucnej, krwioplucie. Ryzyko powikłań jest wyższe w przypadku zmian zlokalizowanych centralnie w miąższu płucnym i gdy używa się igły histologicznej. Po zabiegu konieczne jest wykonanie kontrolnego radiogramu klatki piersiowej [30].

3) Biopsja igłowa przezoskrzelowa pod kontrolą USG, ang. endobronchial ultrasound fine-needle aspiration (EBUS-FNA)

Zastosowanie wideobronchofiberoskopu wyposażonego w liniową głowicę ultrasonograficzną pozwala na wykonanie precyzyjnej biopsji przezoskrzelowej pod kontrolą USG. Wykorzystanie USG zapewnia większą dokładność badania i wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań niż zwykła biopsja igłowa przezoskrzelowa, ang. transbronchial needle aspiration (TBNA). Urządzenie wyposażone w funkcję "dopplera mocy", pozwala również na dokładne uwidocznienie naczyń, co podnosi poziom bezpieczeństwa badania. Igła używana do EBUS-FNA ma długość do 40mm. Dzięki temu, że jest wyraźnie dłuższa niż stosowana w TBNA, można wykonać głębsze biopsje. Jednak EBUS ze względu na rozmiar głowicy i większą sztywność nie zapewnia pełnej oceny drzewa oskrzelowego [31].

Badanie wykorzystuje się najczęściej w diagnostyce powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia, celem ustalenia stopnia zaawansowania NDRP [31, 32].

Czułość EBUS-FNA waha się w granicach 88 - 95%. Wyniki badania w dużej mierze zależą od doświadczenia lekarza wykonującego biopsję. Technikę tę cechuje duża skuteczność i mała inwazyjność. Obecnie metoda ta wypiera bardziej inwazyjną mediastinoskopię w diagnostyce powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia [33, 34].

Do powikłań dochodzi bardzo rzadko. Może wystąpić niewielkie krwioplucie, które zwykle ustępuje samoistnie [23].

4) Biopsja igłowa przezprzełykowa, ang. esophageal ultrasound fine-needle aspiration (EUS-FNA)

Do badania wykorzystuje się wideogastrofibroskop wyposażony w optykę skośną 55 stopni i liniową głowicę ultrasonograficzną. Biopsję wykonuje się pod stałą kontrolą USG. Igła ma zmienną długość (do 80 mm), dzięki czemu możliwe jest dotarcie do zmian znacznie oddalonych od ściany przełyku [35, 36].

EUS-FNA wykonuje się przede wszystkim w diagnostyce powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia, celem ustalenia stopnia zaawansowania NDRP. Ma zastosowanie również w diagnostyce zmian guzowatych w płucach, śródpiersiu, lewym płacie wątroby, lewym nadnerczu i trzustce. Badanie cechuje się dużą swoistością i czułością sięgającą 98% [37, 38].

Powikłania występują podobnie jak w badaniu EBUS-FNA [39].

5) Mediastinoskopia szyjna, ang. cervical mediastinoscopy (CM)

CM przeprowadza się w znieczuleniu ogólnym, w ułożeniu na wznak z przeprostem szyi. Przygotowując pole operacyjne, należy brać pod uwagę możliwość doraźnego wykonania sternotomii. Uwidacznia się tchawicę z niewielkiego łukowatego cięcia u podstawy szyi, około 1 cm powyżej wcięcia szyjnego mostka. Następnie preparuje się na tępo palcem kanał wzdłuż jej przedniej ściany, pod pniem ramiennogłowym. W wytworzoną przestrzeń wprowadza się mediastinoskop, który umożliwia uwidocznienie i pobranie węzłów chłonnych grup 2L, 2R, 4R, 4L i 7 [40].

Zastosowanie CM z torem wizyjnym (wideomediastinoskopii) poprawia widoczność w polu operacyjnym, dzięki czemu preparowanie węzłów chłonnych jest łatwiejsze i związane z mniejszym ryzykiem powikłań [41, 42].

W miarę upowszechniania się EBUS i EUS-FNA wskazania do wykonywania CM są coraz bardziej ograniczone. Wykorzystuje się ją do oceny stopnia zaawansowania NDRP, diagnostyki sarkoidozy i guzów śródpiersia [44, 45].

Przeciwwskazaniami do CM są zaburzenia krzepnięcia i dostępność mniej inwazyjnych metod diagnostycznych. Również przeciwwskazana jest w przypadku znacznego powiększenia tarczycy, przebytej tracheotomii, tętniaka łuku aorty, niemożności odchylenia głowy ze względu na zmiany w kręgosłupie. Względnymi przeciwwskazaniami są niewydolność krążenia, niewydolność oddechowa, stan po operacji w dolnej części szyi lub śródpiersiu [46, 47].

Średnia czułość w wykrywaniu przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia wynosi 81%, a wartość predykcyjna wyniku ujemnego, ang. negative predictive value (NPV) - 91% [48].

Powikłania zdarzają się bardzo rzadko, ale mogą być bardzo poważne i stanowić bezpośrednie zagrożenie życia. Należą do nich m.in. porażenie nerwu krtaniowego wstecznego, uszkodzenie dużych naczyń (pnia ramiennie-głowego, łuku aorty, żyły głównej górnej, tętnicy płucnej prawej), uszkodzenie tchawicy lub oskrzeli głównych [49, 50].

5) Rozszerzona mediastinoskopia szyjna, ang. extended cervical mediastinoscopy (ECM)

ECM przeprowadza się w takich samych warunkach jak CM. Rozszerzenie polega na wprowadzeniu mediastinoskopu w okolicę okienka aortalno-płucnego. Jest on wprowadzany między przednią powierzchnię łuku aorty a lewą żyłę ramiennie-głową. Wymaga to wypreparowania na tępo palcem i mediastinoskopem przestrzeni między tymi wielkimi naczyniami [51, 52].

Zabieg wykonuje się celem pobrania do badania histopatologicznego węzłów okienka aortalno-płucnego i okołoaortalnych (grupy 5 i 6) [53, 54]. Węzły te nie są dostępne podczas klasycznej CM. Celem ich pobrania wykorzystuje się również lewostronną wideotorakoskopię i mediastinotomię przednią [47]. Zabieg wykonuje się głównie u chorych ze zmianą pierwotną w płacie górnym płuca lewego, ponieważ guzy o tej lokalizacji dają najczęściej przerzuty do tej grupy węzłów [55, 56].

Przeciwwskazania do wykonania ECM są takie same jak w przypadku CM i dodatkowo stan po wszczepieniu pomostów aortano-wieńcowych [53].

Zabieg ten jest rzadko wykonywany ze względu na duże ryzyko poważnych powikłań takich jak uszkodzenie łuku aorty lub żyły ramiennie-głowej lewej [53, 57].

6) Wideotorakoskopia, ang. video-assisted thoracoscopic surgery (VATS)

Zabieg przeprowadza się w znieczuleniu ogólnym z selektywną wentylacją jednego płuca. Pacjent jest ułożony w pozycji bocznej. W przygotowaniach do zabiegu należy wziąć pod uwagę możliwość przeprowadzenia torakotomii. W wideotorakoskopii diagnostycznej (np. celem wycięcia węzłów chłonnych okienka aortalno-płucnego) wykonuje się 3 nacięcia długości około 1 cm. Pierwsze w VII przestrzeni międzyżebrowej w linii pachowej środkowej lub tylnej. Po umieszczeniu w nim portu (rurki o średnicy około 1 cm) wprowadza się kamerę. Dzięki jej zastosowaniu pozostałe 2 nacięcia i wprowadzenie portów wykonuje się pod kontrolą

wzroku. Wykonuje się je z tyłu i z przodu od kamery w V przestrzeni międzyżebrowej. Po umieszczeniu w nich portów służą do wprowadzania narzędzi. Pole operacyjne jest uwidocznione przy pomocy optyki czołowej lub 30-stopniowej o średnicy 2 mm, 5 mm lub 10 mm. Po zabiegu pozostawia się w jamie opłucnej jeden lub dwa dreny [58, 59].

Do diagnostycznych wskazań należy między innymi ocena węzłów chłonnych śródpiersia niedostępnych dla mediastinoskopii, zmian w okolicy opłucnej, obwodowych guzków płuca i rozsiaanych zmian śródmiąższowych płuc [60].

Przeciwwskazaniami do wykonania VATS są zaburzenia krzepnięcia, niewydolność oddechowa i krążenia, zarośnięcie jamy opłucnej, stan po przeciwstronnej pneumonektomii [61].

W diagnostyce węzłów śródpiersia zaletą VATS jest możliwość oceny węzłów, które nie są dostępne w klasycznej mediastinoskopii (grup 5, 6, 8, 9). Dodatkowo umożliwia ocenę powierzchni płuca i jamy opłucnej [62, 63].

Do najczęstszych powikłań należą krwawienie i przeciek powietrza [62, 64].

7) Torakotomia, ang. thoracotomy

Zabieg przeprowadza się w znieczuleniu ogólnym z selektywną wentylacją jednego płuca. Pacjenta układa się w pozycji bocznej. W celach diagnostycznych wykonuje się przednio-boczną lub tylną torakotomię z oszczędzeniem mięśni. Po ocenie wzrokowej i palpacyjnej pobiera się materiał do badania histopatologicznego [65].

W związku z rozwojem nowoczesnych technik diagnostyki przedoperacyjnej, torakotomię diagnostyczną wykonuje się coraz rzadziej [66].

Wykonuje się ją najczęściej w połączeniu z badaniem histopatologicznym śródoperacyjnym, gdy podejrzanej o tło nowotworowe zmiany w płucu nie udało się zdiagnozować metodami mniej inwazyjnymi lub celem oceny resekcyjności, jeśli badania obrazowe nie rozstrzygają wątpliwości [67].

Torakotomia prawie zawsze pozwala na ustalenie właściwego rozpoznania [67].

Powikłania występują częściej niż w przypadku mniej inwazyjnych metod diagnostycznych. Należą do nich niewydolność oddechowa, zaburzenia rytmu serca, incydenty wieńcowe, powikłania zakrzepowo-zatorowe, zakażenie miejsca operowanego, przedłużony przeciek powietrza [68].

Ze względu na duże ryzyko zabiegu, nie wykonuje się go, gdy jest możliwość wykorzystania mniej inwazyjnych metod lub gdy postawienie diagnozy nie ma wpływu na dalsze postępowanie [68, 69].

8) Ogólna zasada diagnostyki inwazyjnej

Zasadą diagnostyki i oceny stopnia zaawansowania NDRP jest stosowanie metod najmniej inwazyjnych [66]. W większości przypadków decyzja o diagnostyce węzłów chłonnych śródpiersia jest podyktowana podejrzeniem przerzutów powziętym na podstawie badań obrazowych. Obecnie preferowanym badaniem obrazowym jest PET/TK [70, 71].

Wybór metody weryfikacji węzłów chłonnych śródpiersia zależy również od ich lokalizacji. W pierwszej kolejności, jeśli to możliwe, zaleca się biopsję igłową metodami endoskopowymi [72].

W miarę nabywania doświadczenia w wykonywaniu wyżej wymienionych zabiegów, diagnostykę bardziej inwazyjną (np. mediastinoskopię) stosuje się coraz rzadziej [72].

1.4.3 Klasyfikacja histopatologiczna raka płuca

Podstawą rozpoznania raka płuca jest wynik badania histopatologicznego (preferowane) lub cytologicznego materiału uzyskanego z guza lub zmiany przerzutowej [73, 74].

Rak płuca stanowi niejednorodną pod względem histologicznym i klinicznym grupę nowotworów. Najszerzej przyjętą klasyfikacją jest podział ustalony przez WHO [74].

Histopatologiczna klasyfikacja raka płuca jest najważniejszym czynnikiem predykcyjnym i rokowniczym [74, 75].

Ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia podstawowy podział rozróżnia 2 typy: niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), ang. non-small cell lung carcinoma (NSCLC) stanowiący około 85% i drobnokomórkowy rak płuca (DRP), ang. small cell lung carcinoma (SCLC) stanowiący około 15%. Możliwe są również nowotwory złożone w części z NDRP i DRP (ang. combined small cell carcinoma) klasyfikowane, jako odmiana raka drobnokomórkowego [74].

DRP jest agresywnym nowotworem zaliczającym się do nowotworów neuroendokrynnych. Wiąże się z paleniem tytoniu i ekspozycją na promieniowanie jonizujące. W większości przypadków występuje w postaci rozsianej z zajęciem wielu narządów. Zwykle rozwija się centralnie zajmując śródpiersie. Pierwotny guz może nie uwidaczniać się w badaniach obrazowych. Typowe dla niego są zespoły objawów paranowotworowych związane z czynnością wydzielniczą nowotworu. W leczeniu DRP stosowana jest chemioterapia i radioterapia. Leczenie chirurgiczne bywa stosowane rzadko i w szczególnych sytuacjach, zawsze uzupełnione chemioterapią. Chorzy nieleczeni przeżywają zwykle do ok. 3 miesięcy. Leczeni w zależności od wyjściowego stadium zaawansowania klinicznego do ok. 24 miesięcy [76].

Wśród NDRP można wyróżnić 3 najczęściej występujące typy: płaskonabłonkowy, gruczołowy, wielkokomórkowy. Wśród rzadko występujących NDRP można m.in. wyodrębnić raka gruczołowo-płaskonabłonkowego i raka mięsakaowego [74].

Rak płaskonabłonkowy, ang. squamous cell carcinoma (SCC) w Polsce stanowi około 40% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca. Jest to nowotwór nabłonkowy rozwijający się z nabłonka oskrzelowego. Jest bardzo silnie związany z narażeniem

na dym tytoniowy - palacze stanowią 90% chorych na SCC. Występuje znacznie częściej u mężczyzn niż kobiet. Komórki SCC złuszcza się do światła dróg oddechowych, co ułatwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny. Nowotwór ten rozwija się stosunkowo wolno. Lokalizuje się najczęściej w dużych oskrzelach, co odpowiada radiologicznemu obrazowi guza centralnego (64%). W jego przebiegu często dochodzi do zwężenia światła oskrzeli z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym. Nierzadko powstaje centralna martwica guza przypominająca ropień płuca. Może być zlokalizowany też obwodowo pod postacią naciekającego guza lub wypełniającego pęcherzyki płucne (lepiej rokującą). Lokalizację w szczycie płuca określa się mianem guza Pancoasta, który może manifestować się naciekaniem żeber i triadą Hornera (zwężenie szpary powiekowej, zwężenie źrenicy oka i zapadnięcie gałki ocznej do oczodołu na skutek uszkodzenia unerwienia współczulnego oka). Rokowanie zależy m.in. od stopnia zaawansowania klinicznego i stopnia zróżnicowania histologicznego [77].

Gruczolakorak, ang. adenocarcinoma (AC) stanowi w Polsce około 30% pierwotnych nowotworów płuca. AC jest w mniejszym stopniu niż SCC związany z narażeniem na dym tytoniowy i stosunkowo często występuje u kobiet. W wielu krajach obserwuje się stopniowy wzrost udziału raków gruczołowych wśród pierwotnych nowotworów płuca [78, 79]. Najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych, czyli obwodowych częściach płuc. Może wzrastać w sposób napęczający strukturę pęcherzykową płuca bez naciekania podścieliska - gruczolakorak przedinwazyjny, ang. adenocarcinoma in situ (AIS) - dawniej zwany rakiem oskrzelikowo-pęcherzykowym. Jego wielkość nie przekracza 3 cm. W AIS wyróżnia się odmianę bez śródkomórkowego wytwarzania śluzu (ang. non-mucinous AIS) i rzadko spotykaną odmianę śluzotwórczą (ang. mucinous AIS). Wyodrębnia się również postać AC z minimalnym naciekaniem podścieliska, ang. minimally invasive adenocarcinoma (MIA), która również może wykazywać typ nieśluzowy i śluzowy. MIA charakteryzuje się bardzo dobrym rokowaniem - 100% przeżyć w przypadkach doszczętnie resekowanych. Często w odmianie śluzowej występują obszary zagęszczeń nowotworu, które mogą być przemieszane z obszarami niedodmy i zapalenia, co klinicznie może sugerować obraz zapalenia płuc. Mutacje EGFR (del746-750, L858R) stwierdza się częściej w AC niż w innych rakach płuca. Wiążą się one z niepaleniem tytoniu, płcią żeńską, podtypem AIS i brodawkowatym [80, 81].

Rak wielkokomórkowy, ang. large cell carcinoma (LCC) jest niezróżnicowanym NDRP. Najrzadszy (10%) spośród głównych typów raka płuca. Rozwija się prawie wyłącznie u palaczy. Zbudowany z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendokrynnego - odmiana wielkokomórkowego raka neuroendokrynnego, ang. large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC). Częściej występuje w obwodowych częściach płuc. Przebieg kliniczny jest podobny jak w AC [80].

Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (ang. adenosquamous carcinoma) składa się z dwóch komponentów: SCC i AC. Każdy musi stanowić przynajmniej 10% nowotworu. Wiąże się z paleniem tytoniu. Przeważa lokalizacja obwodowa. Przebieg kliniczny jest gorszy niż w innych NDRP [82].

Rak mięsakiowy (ang. sarcomatoid carcinoma) stanowi grupę nisko zróżnicowanych NDRP, których cechą jest zawieranie ognisk mięsaka lub przypominających różnicowanie mięsakiowe. Nowotwory te nieco częściej występują u mężczyzn. W większości rozwijają się obwodowo. Rokowanie jest gorsze niż u chorych z innymi typami NDRP [82].

1.4.4 Ocena stopnia zaawansowania NDRP

W okresie, w którym byli kwalifikowani do leczenia chorzy z NDRP oceniani w niniejszej pracy (lata 2012 i 2013) obowiązywała siódma edycja klasyfikacji TNM (ang. tumour, nodes, metastasis) z 2009 r.

Pierwsza wersja systemu TNM dla raka płuca pochodzi z 1968 r. i została opublikowana przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem, ang. The Union for International Cancer Control, fr. Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Siódma edycja została opublikowana na początku 2009 roku przez UICC i Amerykański Wspólny Komitet Raka, ang. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Jest ona uwieńczeniem międzynarodowego projektu zrealizowanego przez Międzynarodowe Towarzystwo do Badań nad Rakiem Płuca, ang. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Zebrane z wielu ośrodków na całym świecie dane zostały poddane zewnętrznej i wewnętrznej walidacji. Ograniczeniem tego projektu był retrospektywny charakter zbierania informacji [83, 84].

U pacjentów z NDRP kluczowe znaczenie ma dokładne określenie zasięgu choroby, czyli jej stopnia zaawansowania klinicznego i histopatologicznego, ponieważ ma to decydujący wpływ na wybór najbardziej skutecznej metody leczenia. Wiarygodna klasyfikacja jest również narzędziem dającym możliwość precyzyjnej oceny wyników leczenia i rokowania. Ponadto system TNM jest stosowany na całym świecie, co usprawnia wymianę informacji i doświadczeń pomiędzy poszczególnymi ośrodkami [85, 86].

System ten opiera się na charakterystyce trzech składowych:

- Cechy T - oceniającej zasięg guza pierwotnego, uwzględniający jego wielkość i stosunek do otaczających struktur;
- Cechy N - oceniającej zajęcie regionalnych węzłów chłonnych;
- Cechy M - oceniającej obecność przerzutów odległych.

Istnieją cztery rodzaje klasyfikacji TNM używane na różnych etapach rozpoznania i leczenia:

- Kliniczna, ang. clinical TNM (cTNM), która jest ustalana na podstawie informacji uzyskanych przed rozpoczęciem leczenia w badaniu fizykalnym i badaniach dodatkowych (w przypadku NDRP przede wszystkim TK i PET/TK, badań endoskopowych (bronchofiberoskopii, EBUS), biopsji (w tym mediastinoskopii i zabiegów pod kontrolą wideoendoskopii), a także

chirurgicznych zabiegów zwiadowczych oraz badania wysięku opłucnowego i osierdziowego [87];

- Śródoperacyjna, ang. surgical TNM (sTNM), która jest ustalana na podstawie klasyfikacji klinicznej i oceny w trakcie zabiegu operacyjnego;
- Patologiczna, ang. pathological TNM (pTNM), która jest ustalana na podstawie danych zebranych przed rozpoczęciem leczenia, uzupełnionych lub zmodyfikowanych o informacje z zabiegu operacyjnego i badania histopatologicznego. Dostarcza najdokładniejsze dane do oceny rokowania;
- W momencie nawrotu, ang. recurrent cancer TNM (rTNM) [86].

U chorych kwalifikowanych do leczenia o intencji radykalnej bezwzględnie konieczne jest określenie wielkości i lokalizacji guza pierwotnego oraz jego stosunku do okolicznych struktur anatomicznych (ściana klatki piersiowej, opłucna, przepona, serce, duże naczynia i przełyk), a także stanu regionalnych węzłów chłonnych [88, 89].

Obecnie w kwalifikacji do doszczętnej resekcji mięszu płucnego coraz częściej wykorzystuje się PET/TK. Badanie to umożliwia ocenę zaawansowania NDRP w klatce piersiowej (np. grupa węzłów N2) oraz może ujawnić ogniska odległych przerzutów [90].

W przypadku wątpliwości w ocenie kategorii T, N lub M, przyjmuje się cechę określającą mniejszą rozległość choroby [89].

Po dokonaniu oceny cech T, N i M i/lub pT, pN i pM poszczególne zestawienia przyporządkowuje się do stopnia zaawansowania (tab. 2, 3). Ustalony stopień zaawansowania ma bezpośredni wpływ na podjęcie decyzji o najskuteczniejszej terapii, dlatego ważne jest jego prawidłowe oszacowanie [90].

Tab. 2 Klasyfikacja TNM NDRP wg UICC z 2009 r.

cecha T	
TX	obecność komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, ale bez cech guza w badaniach radiologicznych klatki piersiowej i bronchoskopii
T1	guz o największym wymiarze ≤ 3 cm
T1a	guz o największym wymiarze ≤ 2 cm
T1b	guz o największym wymiarze $> 2-3$ cm
T2	zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, naciekanie opłucnej płuca, towarzysząca niedodma niezajmująca całego płuca
T2a	guz o największym wymiarze $> 3-5$ cm
T2b	guz o największym wymiarze $> 5-7$ cm
T3	guz > 7 cm naciekający jedno miejsce z wymienionych: ścianę klatki piersiowej, przeponę, osierdzie, opłucną śródpiersiową lub guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, lecz bez jej zajęcia lub guz z towarzyszącą niedodmą całego płuca lub zmiany satelitarne w obrębie tego samego płata co ognisko pierwotne
T4	guz naciekający śródpiersie, serce, wielkie naczynia, ostrogę główną, tchawicę, przełyk, kręgi, zmiany satelitarne po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne
cecha N	
N1	przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnąkowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych
N2	przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnąki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
cecha M	
M1	przerzuty odległe
M1a	zmiany satelitarne w przeciwległym płacie, rozsiew guzkowy lub wysięk w opłucnej lub osierdziu
M1b	obecność przerzutów do odległych narządów

Tab. 3 Stopnie klinicznego zaawansowania NDRP wg UICC z 2009 r.

stopień	cecha		
rak ukryty	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a,b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

1.4.5 Badanie PET/TK w ocenie stopnia zaawansowania NDRP

PET jest ważnym narzędziem w diagnostyce i ocenie stopnia zaawansowania NDRP. W ostatnich latach nastąpił szybki rozwój i rozpowszechnienie urządzeń stanowiących połączenie PET i rentgenowskiej tomografii komputerowej. Obecnie w praktyce klinicznej powszechnie stosuje się hybrydowe urządzenia obrazujące (PET/TK) [91, 92].

Ustalenie umiejscowienia żywych komórek nowotworu w organizmie chorego jest pożądane na wszystkich etapach diagnostyki i leczenia celem indywidualizacji postępowania. PET/TK znajduje zastosowanie w postawieniu wstępnego rozpoznania, ocenie zaawansowania, wczesnej i późnej ocenie odpowiedzi na leczenie, obserwacji po leczeniu i rozpoznaniu wznowy [93, 94].

1.4.5.1 Ogólne zasady badania PET

Badanie PET jest techniką medycyny nuklearnej, w której emitowaną cząstką jest pozyton (zbudowany z antymaterii i obdarzony dodatnim ładunkiem

„antyelektron”), który w wyniku zderzenia z elektronem ulega anihilacji z następującą emisją 2 wysokoenergetycznych (511 keV) fotonów promieniowania gamma. Fotony te są rejestrowane przez specjalną kamerę zbudowaną z pierścieni wykonanych z dużej liczby niewielkich kryształów, których zadaniem jest pochłanianie wyemitowanych przez źródło promieniotwórcze fotonów. Informacje o wykrytych fotonach pozwalają na obliczenie przestrzennego rozkładu znacznika w ciele chorego. Uzyskane w ten sposób obrazy można przedstawić w postaci przekrojów lub obrazów trójwymiarowych [95].

Podczas badania chory jest przesuwany wewnątrz pierścienia detektorów tak, żeby możliwe było zeskanowanie dużych obszarów ciała. Czas trwania procedury w przypadku stosowania najnowszych skanerów PET wynosi zwykle około 10 minut [95].

Zaletą badania PET jest jego duża czułość. To, co obserwuje się na uzyskanych obrazach, zależy od rodzaju znacznika i jego metabolizmu. Skanowanie całego ciała podczas badania PET umożliwia wykrycie aktywnych, nadmiernie gromadzących znacznik zmian. Ze względów praktycznych, związanych z czasem trwania badania, rutynowo nie skanuje się dystalnych odcinków kończyn dolnych [94, 95].

Oglądając obrazy uzyskane za pomocą PET można ocenić stężenie radioaktywnego znacznika w narządzie w sposób jakościowy. W praktyce klinicznej zwykle używa się wskaźnika zwanego standaryzowaną wartością wychwytu (SUV). Wartość tę definiuje się jako stosunek stężenia znacznika w danym obszarze do średniego stężenia znacznika w organizmie. Istnieją również jego inne wersje, uwzględniające beztłuszczową masę ciała lub powierzchnię zamiast masy ciała [94, 95].

Ogólny wzór:

$$\text{SUV} = \frac{\text{stężenie w tkance (MBq/ml)}}{\text{wstrzyknięta aktywność} / \text{masa ciała (MBq/g)}}$$

Ocena wartości SUV jest przydatna w diagnostyce i obserwacji po leczeniu chorych na nowotwory złośliwe, ale nie została ustalona wartość odcięcia, która precyzyjnie oddzielałaby wartość wychwytu związaną z procesem złośliwym od wartości charakterystycznych dla tkanek zdrowych [96].

Ocenianie wskaźnika SUV posiada też ograniczenia. Na jego wartość ma wpływ wiele czynników, m.in. zawartość tkanki tłuszczowej w ciele. W grupie chorych otyłych korzystne jest obliczenie beztłuszczowej masy ciała. [95].

Jednym z problemów związanych z badaniem PET jest krótki okres półtrwania izotopów emitujących pozytony. Fluor (^{18}F) jest powszechnie dostępnym emiterym stosowanym w PET, którego okres półtrwania nie jest zbyt krótki. Okres półtrwania tego izotopu wynosi 110 minut i umożliwia przetransportowanie znacznika na wiele kilometrów od miejsca jego wytworzenia (tj. do „ośrodków satelitarnych” wyposażonych w skaner PET/TK, ale nieposiadających cyklotronu) [91].

Czynnikiem, który znacznie ogranicza to badanie z klinicznego punktu widzenia jest mała rozdzielczość kamer PET, wynosząca około 6 - 8 mm. W związku z tym zmiany nieprzekraczające 1 cm mogą pozostać niezauważone. Mniejsze zmiany mogą uwidocznić się, jeśli stężenie znacznika w ich obrębie jest wysokie [93].

Kolejnym czynnikiem jest wysoki koszt tego badania. Kosztowna jest produkcja emiterych pozytonowych w cyklotronach, proces znakowania nimi nośników, ich transport i zakup kamery PET [91].

Najczęściej stosowanym znacznikiem w PET jest ^{18}F -fluorodeoksyglukoza, ang. ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG). Wykorzystuje się ją w ponad 95% procedur obrazowania molekularnego. Jest to cząsteczka glukozy, w której jedną grupę hydroksylową zastąpiono atomem fluoru (^{18}F). ^{18}F -FDG wprowadzana jest do komórek w ten sam sposób, jak glukoza. Ekspresja białek transportujących glukozę (zwłaszcza GLUT 1) umożliwia ^{18}F -FDG wniknięcie do komórki. Następnie podobnie jak glukoza, ^{18}F -FDG ulega fosforylacji przy udziale heksokinazy. Jej degradacja w obrębie komórki zatrzymuje się na drugim etapie. ^{18}F -FDG-6-fosforan nie jest metabolizowany przez izomerazę glukozofosforanową i może opuścić cytozol jedynie po ponownej hydrolizie do ^{18}F -FDG, zależnej od aktywności fosfatazy. Około 1 godziny po podaniu ^{18}F -FDG jego dystrybucja w organizmie ilustruje wychwyty glukozy w poszczególnych częściach ciała [97].

Metabolizm glukozy w większości, choć nie we wszystkich tkankach nowotworowych, jest większy niż w tkankach prawidłowych. Za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem fluorowanej deoksyglukozy, ang. fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) można zobrazować guzy pierwotne, wznowy i przerzuty wielu nowotworów litych [91].

Badanie przeprowadza się na czczo (hyperglikemia zmniejsza wychwyty ^{18}F -FDG przez komórki nowotworowe) i w spoczynku (minimalizowanie wychwyty znacznika przez mięśnie) [98, 99].

W porównaniu z innymi technikami obrazowania w przypadku NDRP FDG-PET odznacza się największą skutecznością we wstępnej ocenie zaawansowania tego nowotworu [91].

^{18}F -FDG jest mało przydatna w rozpoznawaniu przerzutów do mózgu ze względu na duży fizjologiczny wychwyty przez prawidłową korę mózgu [100].

Kolejnym ograniczeniem jest nieswoisty wychwyty tego znacznika przez zmiany zapalne i ziarninę. Zjawisko to może prowadzić do wątpliwości interpretacyjnych lub zawyżać ocenę stopnia zaawansowania nowotworu [101].

Na wychwyty ^{18}F -FDG wpływa ponadto stężenie zarówno insuliny, jak i glukozy we krwi. Dlatego wyniki obrazowania za pomocą FDG-PET u pacjentów nieprzestrzegających zaleceń lub chorych na cukrzycę mogą być zafałszowane. Ważne jest zaplanowanie odstępu czasowego pomiędzy podaniem leków przeciwcukrzycowych i wstrzyknięciem ^{18}F -FDG [98, 99].

Obecnie większość urządzeń PET jest połączona z TK. Urządzenia te dostarczają obrazy fuzyjne, które TK zwykle przedstawiają w odcieniach szarości, a wychwyty znacznika za pomocą kolorów. Te dwa obrazy są prawidłowo zarejestrowane, gdy chory i jego narządy pozostają w bezruchu. Artefakty związane z ruchem mogą powstawać np. w okolicy przepony. Żeby tego uniknąć w niektórych urządzeniach stosuje się techniki bramkowania, służące do zmniejszenia artefaktów związanych z oddychaniem [102, 103].

Istnieje pewien nieswoisty, fizjologiczny wychwyty ^{18}F -FDG w prawidłowych tkankach, różny u poszczególnych pacjentów. Wychwyty mózgowy ma charakter stały, ale serce, wątroba, drogi moczowe, jelita i wiele innych narządów może gromadzić znacznik w różnej ilości. Może to być mylące i powodować powstanie obrazów niejednoznacznych. Dlatego stosując urządzenia hybrydowe, można otrzymać lepszą medyczną interpretację uzyskanych obrazów. Połączenie PET z TK poprawia ogólną dokładność obrazowania [104, 105].

W związku z powyższymi ograniczeniami swoistość PET (około 78%) jest niższa niż czułość (około 96%) [91].

1.4.5.2 Zastosowanie badania PET/TK w ocenie NDRP

NDRP jest głównym wskazaniem do zastosowania badania FDG-PET. Wykorzystuje się je w diagnostyce wstępnej oraz ocenie zaawansowania nowotworu przed i po leczeniu [106].

Fuzyjne obrazy PET/TK są bardzo pomocne w lokalizowaniu nieprawidłowego wychwytu zwłaszcza w obrębie węzłów chłonnych śródpiersia oraz w różnicowaniu wychwytu fizjologicznego i nieprawidłowego (np. w drogach moczowych, jelitach i krtani) [93].

Badanie FDG-PET jest zalecane w ocenie zaawansowania NDRP, ze szczególnym uwzględnieniem oceny zaawansowania w obrębie śródpiersia. Jest to związane z większą czułością tego badania niż w przypadku metod konwencjonalnych. Ujemny wynik badania PET/TK w zakresie węzłów chłonnych śródpiersia pozwala na stwierdzenie, że choroba ma charakter miejscowy. Dodatni wynik badania PET/TK w zakresie tych węzłów może być związany z procesem zapalnym, co nakazuje wykonanie inwazyjnej diagnostyki (biopsja przezoskrzelowa lub przezprzełykowa pod kontrolą ultrasonografii, mediastinoskopia lub VATS) [107, 108].

Wskazaniem do wykonania badania PET/TK w ramach diagnostyki przed leczeniem są:

- Określenie stopnia zaawansowania NDRP u chorych, u których planowane jest radykalne leczenie chirurgiczne lub radioterapia;
- Różnicowanie litego guzka płuca - ocena jego charakteru;
- Określenie obszaru napromieniania u wybranych chorych na NDRP (np. rozległa niedodma mięszu płucnego), u których planowana jest radykalna radiochemioterapia lub radioterapia [109, 110].
- W przypadku nowotworów neuroendokrynych płuca celem badania jest określenie biologicznej złośliwości guza. Gromadzenie ^{18}F -FDG w obrębie guza wskazuje na większą agresywność choroby, co jest przydatne w wyborze odpowiedniego sposobu leczenia [111].

Małe guzki płuc stanowią ograniczenie zastosowania PET, ponieważ czułość tej metody istotnie zmniejsza się wraz ze zmniejszaniem się rozmiaru guzka poniżej 1 cm [112, 113].

Zastosowanie FDG-PET jest przydatne w wykrywaniu przerzutów przyczyniając się do zwiększenia ustalonego stopnia zaawansowania. PET/TK ujawnia obecność nieoczekiwanych przerzutów nawet u 20% chorych [114, 115].

Obrazowanie za pomocą FDG-PET w celu oceny efektywności leczenia ma wartość rokowniczą, ponieważ pozwala przewidywać wynik leczenia i czas przeżycia chorych, a także może być pomocne w ponownej ocenie zaawansowania po leczeniu. FDG-PET jest również skutecznym sposobem wykrywania wznowy. Badanie PET/TK jest wskazane u chorych po zakończonym leczeniu, jeśli TK wskazuje na możliwość nawrotu procesu nowotworowego (różnicowanie następstw przebytego leczenia i nawrotu nowotworu) [116, 117].

Badanie PET/TK z wykorzystaniem ^{18}F -FDG nie jest zalecane u chorych na NDRP, jeżeli wcześniej rozpoznano odległe przerzuty w ramach przesiewowych badań w kierunku wczesnego wykrywania raka płuca [118].

Wyniki fałszywie dodatnie są zwykle spowodowane zakażeniem. Fałszywie ujemny wynik FDG-PET jest prawdopodobny w przypadku gruczolakoraka przedinwazyjnego i rakowiaka [91, 119].

1.5 Leczenie NDRP w stopniu zaawansowania I-IIIa

Strategia leczenia raka płuca zależy od typu nowotworu, stopnia zaawansowania, stanu sprawności chorego oraz jego chorób współistniejących [120].

1.5.1 Leczenie chirurgiczne

U chorych na NDRP w stopniach zaawansowania I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIa (bez cechy N2 według TNM) leczeniem z wyboru jest pierwotna, doszczętna resekcja miąższu płucnego [120].

U chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IIIa z obecnością cechy N2 wyniki pierwotnego leczenia chirurgicznego są złe. Można je rozważyć u niektórych chorych w tej grupie z rozpoznanymi pojedynczymi przerzutami w węzłach chłonnych śródpiersia (ang. minimal N2 disease), pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii i uzyskania odpowiedzi w obrębie tych węzłów potwierdzonej histopatologicznie [121].

W chirurgicznym leczeniu raka płuca zalecaną metodą jest lobektomia lub jej odmiana - lobektomia mankietowa (ang. sleeve resection). Podczas lobektomii

mankietowej wraz z płatem jest usuwany fragment drzewa oskrzelowego proksymalnie i dystalnie od ujścia oskrzela płatowego, a pozostałe oskrzela zespała się z oskrzelem głównym. Zabieg ten pozwala na uniknięcie pneumonektomii (wycięcia płuca) [122].

U chorych w I stopniu zaawansowania i z guzem o średnicy poniżej 5 cm lobektomię można wykonać metodą wideotorakoskopową (VATS). Polega ona na anatomicznym wycięciu płata płuca pod kontrolą wideokamery z dostępu uzyskanego przez 3 małe nacięcia o średnicy 2 - 4 cm. Metoda ta pozwala na zmniejszenie bólu pooperacyjnego, skrócenie hospitalizacji i lepszą jakość życia po zakończeniu leczenia [123].

U chorych z ograniczoną rezerwą oddechową można rozważyć zabiegi oszczędzające miąższ płuca, ale są one obarczone wyższym ryzykiem wznowy miejscowej. Do tego typu zabiegów należy segmentektomia (wycięcie segmentu płuca) i wycięcie klinowe (usunięcie guza wraz z otaczającym miąższem bez przestrzegania struktur i granic anatomicznych). W tej grupie chorych alternatywę może stanowić stereotaktyczna radioterapia [124].

Pneumonektomia jest zabiegiem prowadzącym do kalectwa oddechowego i wykonuje się go w ostateczności, gdy lobektomia nie zapewnia doszczętności wycięcia. Zabieg ten można przeprowadzić u chorych bez istotnych obciążeń w stopniu sprawności 0 - 1 według ECOG/WHO. Pneumonektomia prawostronna w porównaniu z lewostronną jest związana z większą śmiertelnością i wyższym odsetkiem powikłań. W sytuacji naciekania rozwidlenia tchawicy można wykonać pneumonektomię mankietową. Polega ona na wycięciu płuca wraz z rozwidleniem tchawicy i zespoleniu oskrzela głównego pozostałego płuca z tchawicą [125].

Zgodnie z zasadami chirurgicznego leczenia NDRP należy usunąć guz z regionalnym układem chłonnym. Zaleca się wykonanie blokowej resekcji, czyli usunięcia płata płuca z guzem i wszystkich nacieczonych struktur w jednym preparacie. Marginesy odcięcia powinny być każdorazowo ocenione przez patologa (marginesy oskrzeli, naczyń i najdalszego węzła chłonnego) [120].

Resekcji musi towarzyszyć usunięcie węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia. Materiał pooperacyjny powinien zawierać przynajmniej 6 węzłów chłonnych z grup: N1 (3 węzły) i N2 (3 węzły). Wpływ rozległości limfadenektomii na wyniki leczenia chirurgicznego nie został ostatecznie ustalony, ale bardziej rozległe wycięcie układu chłonnego pozwala na pełniejsze określenie pooperacyjnego zaawansowania nowotworu i ułatwia kwalifikację do uzupełniającego leczenia [120].

Najważniejszymi czynnikami predykcyjnymi okołoperacyjnych powikłań są wyższy stopień zaawansowania według klasyfikacji TNM, większy zakres resekcji, prawostronna pneumonektomia, choroba niedokrwienna serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), palenie tytoniu, co najmniej 10% ubytek masy ciała, otyłość, wiek powyżej 80 lat [126, 127].

Wyniki leczenia operacyjnego zależą głównie od wyjściowego stopnia zaawansowania nowotworu. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji w stopniach zaawansowania według klasyfikacji TNM I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60 - 80%, 40 - 50%, 15 - 25% [128].

1.5.2 Radioterapia radykalna

Radykalną radioterapię u chorych na NDRP stosuje się w III stopniu zaawansowania. Można ją zastosować w I i II stopniu zaawansowania, jeżeli przeprowadzenie leczenia operacyjnego jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań medycznych lub niewyrażenia zgody przez chorego. Należy wówczas rozważyć radykalną, trójwymiarową konformalną radioterapię, ang. 3 dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) w dawce 66 - 76 Gy (dawki frakcyjne 1,8 - 2,0 Gy). Leczenie to można zastosować po dokładnej ocenie zasięgu nowotworu u chorych w dobrym stanie sprawności, bez istotnego ubytku masy ciała (powyżej 10%) i ograniczenia wydolności oddechowo-kръżeniowej [129].

Wyniki radykalnej radioterapii są niezadowolające. Pięcioletnie przeżycie w stopniu I i II uzyskuje około 20% chorych, a w stopniu III około 5 - 10%. W stopniu III na niewielką poprawę przeżycia pozwala zastosowanie chemio-radioterapii, ale jest to związane ze znacznym wzrostem ryzyka toksyczności [130].

3D-CRT pozwala na podanie jednorodnej dawki na obszar guza z jej szybkim spadkiem poza tym obszarem i jednocześnie umożliwia ograniczenie dawek na narządy krytyczne [131].

U chorych z obwodowym guzem T1 lub T2 według klasyfikacji TNM i bez przerzutów w węzłach chłonnych w badaniach obrazowych (TK lub PET/TK), którzy nie kwalifikują się do chirurgicznego leczenia z powodu ograniczenia wydolności oddechowej i/lub krръżeniowej, postępowaniem z wyboru jest radioterapia stereotaktyczna [129].

Radioterapia (radiochirurgia) stereotaktyczna, ang. stereotactic body radiotherapy (SBRT), ang. stereotactic radiosurgery (SRS) jest złożoną techniką, wymagającą zastosowania wyrafinowanej technologii. Konieczne jest całkowite unieruchomienie chorego w stosunku do znaczników i kontrola ruchów oddechowych. Zaletami tej techniki jest szybki spadek dawki poza guzem, brak napromieniania elektywnego i redukcja marginesów do niezbędnego minimum. W leczeniu tym stosuje się wysokie dawki frakcyjne (co najmniej 6 Gy), bez wymogu jednorodności dawki. Metoda ta pozwala uzyskać odsetek miejscowych wyleczeń porównywalny z leczeniem chirurgicznym [132].

Rola SBRT w guzach zlokalizowanych przywnękowo jest nadal przedmiotem badań. W tych sytuacjach jest stosowana rzadko, ponieważ wysokie dawki frakcyjne są związane z wysoką toksycznością [133].

Brachyterapia wewnątrzoskrzelowa, ang. endobronchial brachytherapy (EBT), jako samodzielne leczenie radykalne we wczesnych stopniach zaawansowania lub w skojarzeniu z radioterapią wiązkami zewnętrznymi (metoda eskalacji dawki całkowitej) jest stosowana rzadko. EBT jako wyłączną metodę leczenia samodzielnego stosuje się w przypadku guzków o średnicy do 0,5 cm zlokalizowanych w oskrzelach głównych i/lub w płacie dolnym/środkowym u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego z powodów nieonkologicznych [134].

1.5.3 Radioterapia pooperacyjna

Wyniki badań oraz ich metaanalizy wskazują, że radioterapia pooperacyjna w przypadku wczesnych stopni pI - pII prowadzi do pogorszenia przeżycia. W stopniu zaawansowania pIII jej wpływ na przeżycie jest niepewny. W stopniach zaawansowania pI - pIIIA zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotów miejscowych [135].

Uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej nie zaleca się w przypadku doszczętnego wycięcia nowotworu (margines chirurgiczny wolny od nowotworu) i stwierdzenia w mikroskopowym badaniu pooperacyjnym cechy pN0 lub pN1, pod warunkiem wiarygodnego oznaczenia cechy pN [136].

Głównym wskazaniem do stosowania radioterapii pooperacyjnej jest resekcja mikroskopowo niedoszczętna (obecność komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym) [137].

W uzupełniającej radioterapii stosuje się dawkę 55 - 65 Gy (dawka frakcyjna 1,8 - 2,0 Gy dziennie) z frakcjonowaniem konwencjonalnym i przy użyciu wiązki megawoltowej (4 - 15 MeV). Leczenie powinno się rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji [136, 137].

1.5.4 Chemioterapia przedoperacyjna

Celem przedoperacyjnej chemioterapii w NDRP jest wczesne zniszczenie mikroprzerzutów i zmniejszenie masy guza, co może umożliwić wykonanie doszczętej resekcji. Jej wadą jest opóźnienie leczenia operacyjnego i zwiększenie ryzyka pooperacyjnych powikłań [138].

Przedoperacyjną chemioterapię można zastosować u chorych w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2, którzy potencjalnie kwalifikują się do lobektomii. Przedoperacyjną chemioterapię u chorych w stopniu zaawansowania IIIA powinno się stosować jedynie na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu (torakochirurg, radioterapeuta, onkolog kliniczny, radiolog), po wiarygodnym określeniu stanu węzłów chłonnych śródpiersia (badania obrazowe, mediastinoskopia - cecha pN2) [138].

Do leczenia operacyjnego po chemioterapii kwalifikują się wyłącznie chorzy z potwierdzoną histologicznie całkowitą remisją przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia. Z wyboru wykonuje się lobektomię, ponieważ wykonanie pneumonektomii nie wydłuża przeżycia w porównaniu z leczeniem zachowawczym. Leczenie chirurgiczne można podjąć po ustąpieniu objawów hematologicznej toksyczności i/lub po około trzytygodniowej przerwie od podania ostatniego cyklu chemioterapii [139].

Przedoperacyjna chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią jest uzasadniona jedynie u chorych z guzem Pancoasta (nowotwór górnego otworu klatki piersiowej). Po jej zakończeniu u większości chorych możliwe jest wykonanie doszczętej resekcji. Postępowanie takie poprawia wskaźniki przeżycia [140, 141].

1.5.5 Chemioterapia pooperacyjna

Wyniki badań z losowym doбором chorych wskazują, że zastosowanie chemioterapii pooperacyjnej wiąże się ze zwiększeniem wskaźników 5-letniego przeżycia w granicach 0 - 15%. Znamienne korzyści z zastosowania chemioterapii pooperacyjnej dotyczą wyłącznie chorych w stopniu zaawansowania pII i pIIIA. Warunkiem kwalifikacji do tego leczenia jest osiągnięcie całkowitej rekonwalescencji,

dobry stan sprawności, zachowana wydolność ważnych narządów, nieobecność istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań medycznych do chemioterapii [142].

W wyjątkowych sytuacjach (tzw. "dodatni" margines chirurgiczny) można rozważyć sekwencyjną chemioterapię i radioterapię pooperacyjną. Jednak rutynowe stosowanie chemio-radioterapii pooperacyjnej nie jest uzasadnione [139].

U chorych w stopniu pIA chemioterapia pooperacyjna nieznacznie pogarsza rokowanie, natomiast w stopniu pIB ma nieokreślone znaczenie. Obecny stan wiedzy nie uzasadnia stosowania pooperacyjnej chemioterapii w stopniach pIA i pIB [143].

Ryzyko niepożądanych działań podczas chemioterapii pooperacyjnej jest wyższe u chorych powyżej 70 roku życia i u chorych poddanych pneumonektomii [142, 144].

1.6 Rokowanie w NDRP

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ponieważ rokowanie w raku płuca jest niekorzystne, chorzy leczeni radykalnie powinni być poddawani długotrwałej obserwacji, której celem jest wczesne wykrycie wznowy, powikłań leczenia i niezależnego nowotworu pierwotnego. W ciągu pierwszych 24 miesięcy po radykalnym leczeniu zaleca się wykonywanie badań RTG i TK klatki piersiowej naprzemiennie co 3 miesiące, przez kolejne 3 lata naprzemiennie w odstępach 6-miesięcznych, a następnie TK klatki piersiowej co 12 miesięcy. Nie ma wskazań do aktywnego poszukiwania bezobjawowych przerzutów w innych narządach (jama brzuszna, mózg) [11].

Odsetek 5-letnich przeżyć wszystkich chorych z NDRP niezależnie od stopnia zaawansowania wynosi około 10%. Ale wśród chorych z operacyjnym NDRP wynosi około 40%, podczas gdy z nieoperacyjnym NDRP tylko około 3% [1].

Jedyną skuteczną metodą leczenia chorych z NDRP jest doszczętna, anatomiczna resekcja. Jednak tylko około 20% chorych kwalifikuje się do leczenia operacyjnego. Wyniki leczenia chirurgicznego zależą głównie od stopnia zaawansowania nowotworu, dlatego niezmiernie ważnym elementem diagnostyki chorych z NDRP jest prawidłowe oszacowanie zaawansowania choroby wg klasyfikacji TNM. W ustaleniu stopnia zaawansowania i kwalifikacji chorych do leczenia operacyjnego duże znaczenie ma diagnostyka w zakresie węzłów chłonnych śródpiersia wykorzystująca również badanie hybrydowe PET/TK [1].

Niestety Polska nadal zalicza się do krajów, w których przeżycie chorych z rakiem płuca jednoroczne, jak i 5-letnie jest jednym z najkrótszych w Europie [145].

Niepokojącym zjawiskiem jest fakt, że rokowanie w raku płuca wciąż pozostaje niekorzystne i nie udaje się znacząco poprawić przeżycia. Nadzieje budzą liczne programy zmierzające do ograniczenia liczby osób palących i narażonych na działanie dymu tytoniowego, który jest najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuca [146, 147].

2 Cele pracy

Określenie znaczenia badania PET/TK w przedoperacyjnej ocenie węzłów chłonnych śródpiersia u pacjentów z NDRP w stadium I - IIIA poprzez:

1. Zbadanie wartości diagnostycznej PET/TK w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia w porównaniu z oceną mikroskopową,
2. Oszacowanie czułości, swoistości, dokładności, PPV i NPV badania PET/TK w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia,
3. Zbadanie znaczenia parametru SUVmax w diagnostyce przerzutowych węzłów chłonnych śródpiersia.

3 Materiał

Praca oparta jest na analizie retrospektywnej chorych z NDRP, diagnozowanych i leczonych w Wielkopolskim Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii (WCPiT) w Poznaniu, którzy w latach 2012 - 2013 mieli wykonane badanie PET/TK w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Euromedic/Affidea w Poznaniu. Do badania zakwalifikowano dorosłych chorych z NDRP w stopniu zaawansowania I - IIIA, określonego na podstawie badań histopatologicznych i cytologicznych. Czas między wykonaniem badania PET/TK a pobraniem węzła chłonnego do badania wynosił średnio 35 dni (mediana = 25 dni).

Z grupy badanej dyskwalifikowano chorych w przypadku:

- niepełnej dokumentacji,
- braku zgody na diagnostykę i leczenie inwazyjne,
- przeciwwskazań do inwazyjnej oceny węzłów chłonnych,
- wyższego stopnia zaawansowania NDRP w ocenie mikroskopowej niż IIIA,
- przebytej chemioterapii lub radioterapii przedoperacyjnej.

4 Metody

4.1 Klasyfikacja i topografia grup węzłów chłonnych śródpiersia

Tab. 4 Klasyfikacja i topografia węzłów chłonnych biorących udział w drenowaniu tkanki płucnej na podstawie IASLC [148] - wyróżniono grupy węzłowe cechy N2

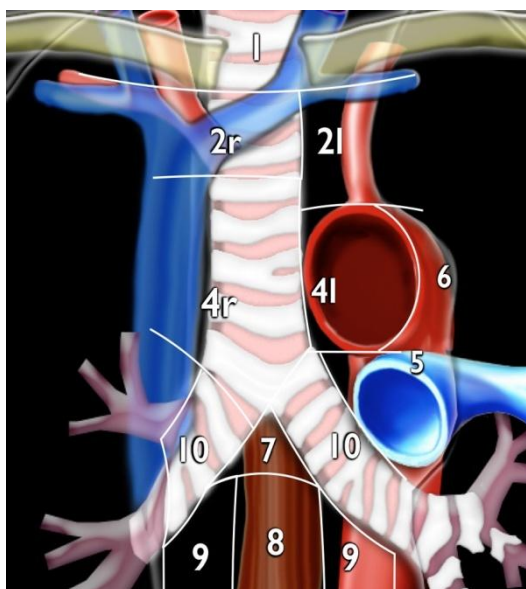
grupa węzłowa	opis	uwagi topograficzne
1 dolne szyjne	Węzły znajdujące się poniżej linii wyznaczonej przez dolny brzeg chrząstki pierścieniowatej oraz powyżej linii wyznaczonej przez obojczyki i górny brzeg rękoiści mostka. Zalicza się tutaj węzły leżące w dole nadobojczykowym, węzły związane z mięśniem pochyłym przednim (w tym węzły szczytu jamy pachowej) oraz dolne węzły mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego. Granicę między węzłami strony prawej i lewej stanowi linia środkowa tchawicy.	Leżą zazwyczaj płytko pod skórą, pokryte jedynie mięśniami szerokimi szyi. Węzły szczytu jamy pachowej znajdują się w okolicy przebiegu struktur splotu ramiennego.
2 prawa i lewa przytchawicze górne	Węzły te znajdują się w górnym śródpiersiu, ich górna granica sięga do poziomu szczytu płuca, dolna granica po stronie prawej jest wyznaczona przez poziom skrzyżowania tchawicy i dolny brzeg lewej żyły ramiennie-głowej, po stronie lewej dolna granica wyznaczona jest przez najwyższy punkt łuku aorty. Przyjmuje się, żeby do węzłów strony prawej zaliczać węzły położone przedtchawiczo.	Węzły tej grupy związane są przede wszystkim z przebiegiem gałęzi łuku aorty (grupa 2P), obu nerwów krtaniowych wstecznych oraz będącego w bliższej relacji do tchawicy nerwu błędnego prawego. Niekiedy boczna ściana tchawicy w górnym śródpiersiu krzyżowana jest przez małą tętnicę osierdziowo-przeponową.
3a przednaczyniowe	Nieparzysta grupa węzłów znajdujących się w górnym śródpiersiu bezpośrednio za mostkiem do przodu od tchawicy oraz gałęzi łuku aorty oraz spływu żył ramiennie-głowych i żyły głównej górnej.	Obszar śródpiersia do przodu od naczyń wypełniony jest przez grasicę bądź jej pozostałość. Poza gałęziami łuku aorty i żyłą główną górną węzły grupy 3a leżą w bliskim sąsiedztwie nerwu przeponowego prawego i tętnic piersiowych wewnętrznych w ich początkowym odcinku w klatce piersiowej.
3p zatchawicze	Węzły ciągnące się do tyłu od tchawicy od otworu górnego klatki piersiowej do rozwidlenia tchawicy.	Położone są w okolicy przetyku w jego śródpiersiowej części oraz żył międzyżebrowych górnych (dopływów układu żyły nieparzystej). po stronie prawej mogą sąsiadować z samą żyłą nieparzystą, a po lewej przebiega przewód piersiowy.

Tab. 4 Klasyfikacja i topografia węzłów chłonnych biorących udział w drenowaniu tkanki płucnej na podstawie IASLC [148] - ciąg dalszy

grupa węzłowa	opis	uwagi topograficzne
4 prawa i lewa przyczawicze dolne	Węzły te położone są przyczawiczo i przedtchawiczo. Ich górną granicę stanowi dolna granica węzłów 2. Dolna granica po stronie prawej wyznaczona jest przez dolny brzeg łuku żyły nieparzystej. po stronie lewej stanowi ją górny brzeg tętnicy płucnej lewej. Zasięg węzłów zaliczanych do grupy 4L ograniczony jest bocznie przez więzadło tętnicze. Przyjmuje się, żeby do węzłów strony prawej zaliczać węzły położone przedtchawiczo.	Po stronie prawej struktury najsilniej związane topograficznie z węzłami przyczawiczymidolnymi to przede wszystkim łuk żyły nieparzystej, nerw błędny prawy, splot płucny i gałąź górno-płatowa tętnicy płucnej prawej. Węzły te bezpośrednio przylegają również do łuku aorty i żyły głównej górnej. Struktury związane z węzłami 4L to tętnica płucna lewa, nerw krtaniowy wsteczny, rzadziej samnerw błędny lewy, splot płucny płuca lewego.
5 podaortalne	Węzły położone w oknie aortalno-płucnym, do boku od więzadła tętniczego.	Węzły te leżą w bezpośredniej bliskości tętnicy płucnej lewej i jej pierwszej gałęzi do płata górnego (odchodzącej we wnęce płucnej), w sąsiedztwie lewego nerwu błędnego i jego gałęzi - nerwu krtaniowego wstecznego, węzły 5 graniczą bezpośrednio z grupą 4L.
6 okołoortalne	Leżą do przodu i bocznie od aorty wstępującej i łuku aorty, poniżej linii wyznaczonej przez jego najwyższy punkt.	Topograficznie węzły te stanowią dolną kontynuację węzłów grupy 3a oraz 4L. Związane są z nerwem przeponowym lewym, z dopływem żyły ramiennie-głowowej lewej - żyłą międzyżebrową górną lewą. Czasami również opisuje się sąsiedztwo tych węzłów z pniem ramiennie-głowowym. Węzły te (z definicji) znajdują się również w okolicy okna aortalno-płucnego, w płaszczyźnie poprzecznej skierowane do przodu i w lewo od węzłów 5.
7 podostrogowe	Są to węzły znajdujące się poniżej ostrogi tchawicy, ale niezwiązane topograficznie z oskrzelami płatowymi ani z tętnicami płucnymi. Ich zasięg do dołu określa po stronie prawej poziom podziału oskrzela pośredniego, a po stronie lewej poziom podziału oskrzela głównego lewego.	Węzły te znajdują się do tyłu od wieńca serca, od dołu sąsiadują z osierdziem.

Tab. 4 Klasyfikacja i topografia węzłów chłonnych biorących udział w drenowaniu tkanki płucnej na podstawie IASLC [148] - ciąg dalszy

grupa węzłowa	opis	uwagi topograficzne
8 prawa i lewa okołoprzełykowe	Węzły znajdujące się obustronnie przy przełyku, w jego przebiegu w obrębie dolnego śródpiersia z wyłączeniem węzłów spełniających definicje przynależności do grupy 7. Ich dolną granicę stanowi przepona.	Węzły te związane ze ścianą przełyku. Sąsiadują ze splotem przełykowym, pniami błędnymi, po stronie prawej z żyłą nieparzystą, a po stronie lewej z aortą piersiową i jej gałęziami głównie do ściany klatki piersiowej.
9 prawa i lewa węzadła płucnego	Leżą w obrębie odpowiednio prawego i lewego więzadła płucnego po stronie prawej i lewej.	Węzły te topograficznie związane są przede wszystkim ze spływem żył płucnych dolnych.
10 prawa i lewa wnęki płucnej	Przylegają ściśle do struktur we wnęcie płucnej, oskrzela głównego oraz pni żył płucnych górnych oraz tętnic płucnych.	Związane głównie z oskrzelami głównymi oraz pośrednim, gałęziami tętnic płucnych oraz formowaniem żył płucnych górnych. Są kontynuacją do dołu węzłów grupy 4 po obu stronach i do boku węzłów 7.
11 prawa i lewa międzypłatowe	Leżą w sąsiedztwie odejścia oskrzeli płatowych.	Związane bezpośrednio z opłucną płucną.
12-14 prawe i lewe wewnątrzpłucne	Węzły płatowe, segmentowe i podsegmentowe związane z poszczególnymi rzędami oskrzeli	Związane z tkanką płucną, leżąc w jej obrębie.



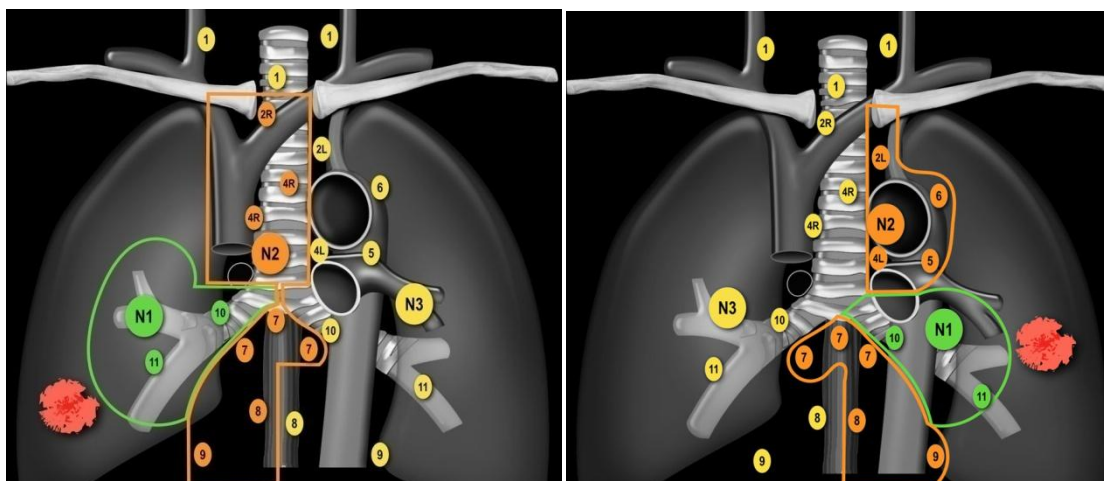
Ryc. 1 Uproszczony topograficzny podział lokalizacji grup węzłów chłonnych śródpiersia

Tab. 5 Ocena cechy N wg klasyfikacji TNM w NDRP [149]

cecha N	lokalizacja węzłów przerzutowych
N0	bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych
N1	zajęcie węzłów grupy 10-14 zlokalizowanych po stronie zmiany pierwotnej
N2	- dla zmiany pierwotnej po stronie prawej: zajęcie węzłów grup 2R, 3, 4R, 7, 8R, 9R - dla zmiany pierwotnej po stronie lewej: zajęcie węzłów grup 2L, 3, 4L, 5, 6, 7, 8L, 9L
N3	zajęcie węzłów śródpiersia znajdujących się po stronie przeciwnej do zmiany pierwotnej oraz każde zajęcie węzłów grupy 1 (niezależnie od strony)

Tab. 6 Grupy węzłów chłonnych zaangażowanych w odpływ chłonki z poszczególnych obszarów płuca wg Faries i wsp. [150]

płat płuca	grupy węzłowe
górny prawy	10R, 8R, 7, 4R
środkowy	10R, 7, 4R
dolny prawy	10R, 9R, 8R, 7
górny lewy	10L, 8L, 5, 4L
dolny lewy	10L, 9L, 8L, 4L, 2L



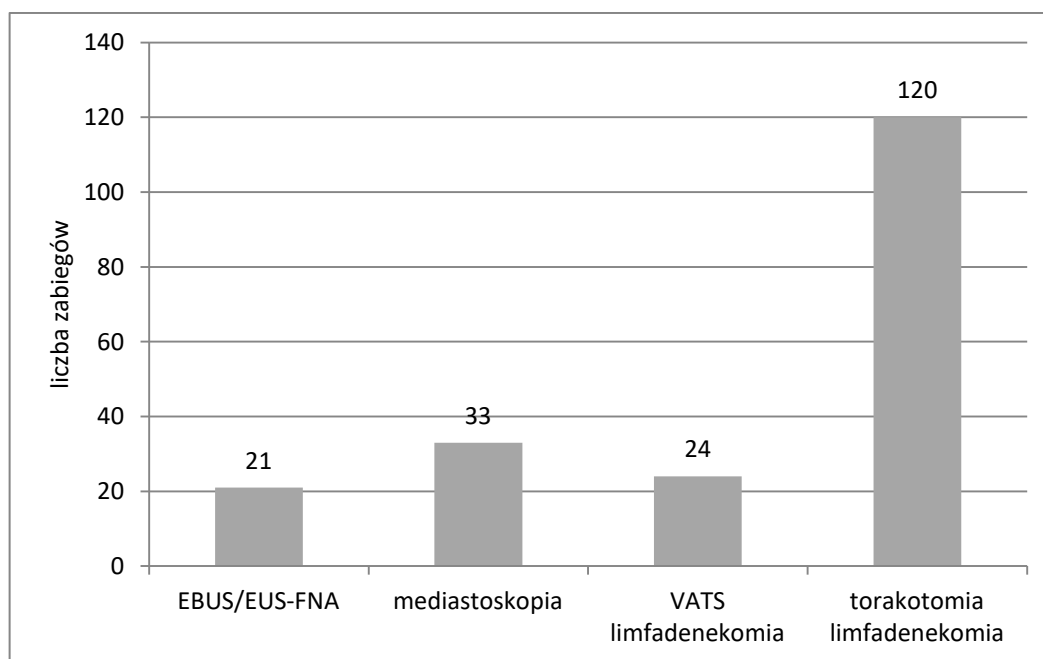
Ryc. 2 Schemat przedstawiający ocenę cechy N wg klasyfikacji TNM w zależności od lokalizacji guza pierwotnego i węzłów przerzutowych

4.2 Badania histopatologiczne i cytologiczne

Badania histopatologiczne i cytologiczne zostały wykonane w Pracowni Histopatologii WCPiT w Poznaniu.

Ocenie histopatologicznej i cytologicznej został poddany materiał uzyskany podczas:

1. Zabiegów małoinwazyjnych
 - EBUS/EUS-FNA,
 - mediastinoskopia.
2. Zabiegów operacyjnych z limfadenektomią śródpiersia
 - torakotomia,
 - wideotorakoskopia (VATS) (ryc. 3).



Ryc. 3 Rodzaj i liczba zabiegów w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia

U części chorych wykonywano więcej niż 1 zabieg diagnostyczny.

Pozyskany materiał był analizowany metodą badania histopatologicznego. Jedynie u 5 pacjentów wykonano tylko badanie cytologiczne bez oceny histopatologicznej; dotyczyło to materiału pobranego techniką EBUS/EUS.

Wszystkie zabiegi były wykonane przez zespoły torakochirurgiczne Oddziału/Kliniki Torakochirurgii WCPiT w Poznaniu.

Przypisanie materiału węzłowego do poszczególnych grup następowało na podstawie oznaczeń wykonanych przez zespół torakochirurgiczny i w trakcie badania histopatologicznego i cytologicznego.

Materiał tkankowy utrwalano w 10% roztworze formaliny, a materiał cytologiczny w 96% roztworze alkoholu etylowego.

Preparaty wybarwiano hematoksyliną i eozyną, a oceniano przy użyciu mikroskopu świetlnego.

4.3 Badanie PET/TK

Badania PET/TK były wykonywane w Pracowni Medycyny Nuklearnej Euromedic/Affidea w Poznaniu z użyciem skanera GE Discovery STE.

Chorzy byli poinformowani o konieczności pozostawania na czczo minimum 6 godzin przed badaniem oraz unikania wysiłku fizycznego. Bezpośrednio przed badaniem u chorych oznaczano glikemię. W przypadku wartości przekraczających 160 mg/dl badanie było przesuwane na inny dzień.

Do badania wykorzystywano radiofarmaceutyk ^{18}F -FDG o średniej aktywności 4 MBq/kg masy ciała. Akwizycję przeprowadzano w okresie 60 ± 10 minut po podaniu znacznika.

Obrazy PET rejestrowano w odcinku od szczytu głowy do połowy uda z czasem rejestracji 150 sekund na pole widzenia. Bezpośrednio przed rejestracją PET wykonywano tomografię komputerową z wykorzystaniem urządzenia TK o napięciu 140 kV, natężeniu 120 mA i grubości warstwy 3,75 mm.

Rekonstrukcja obrazów odbywała się automatycznie z użyciem algorytmu Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM) przy następujących parametrach: 28 podzbiorów, 2 iteracje, filtr o szerokości połówkowej FWHU = 6 mm.

Ocena wizualna była wspomagana oceną półilościową SUV_{max} , skorygowaną o procent tzw. suchej masy ciała, ang. lean body mass (lbm). Półilościowy parametr SUV matematycznie można przedstawić następująco [151]:

$$\text{SUV} = \frac{C_{\text{ROI}}}{A} \times \text{WT},$$

gdzie:

C_{ROI} - koncentracja znacznika w tkankach dla interesującego nas obszaru

ROI (ang. region of interest) wyrażona w $[\frac{\text{Bq}}{\text{g}}]$,

A - ilość wprowadzonej do organizmu radioaktywności wyrażona w [Bq],

WT - masa ciała pacjenta [g].

Wynik badania PET/TK ustalano na podstawie konsensusu oceny dwóch specjalistów medycyny nuklearnej i/lub radiologii (w tym przynajmniej jednego specjalisty medycyny nuklearnej). Obrazy fuzyjne PET/TK były oceniane w skali barwnej „GE”. Obrazy PET były oceniane w skali szarości.

Zgodnie z przyjętym w Zakładzie Medycyny Nuklearnej sposobem postępowania, węzły chłonne oceniane były wizualnie, w sposób jakościowy.

Jako węzły dodatnie w PET/TK interpretowane były węzły chłonne o aktywności ^{18}F -FDG wyraźnie wyższej niż otaczające tło. W interpretacji brano również pod uwagę obraz morfologiczny węzłów chłonnych. W przypadku nieznacznie zwiększonej aktywności ^{18}F -FDG w porównaniu do tła sugerowano podłoże zapalne, w szczególności, gdy w obrazie TK zachowana była prawidłowa struktura węzła chłonnego, z widoczną zatoką tłuszczową. Przy interpretacji nie stosowano żadnych punktów odcięcia dla parametru SUVmax lub dla wymiarów węzłów chłonnych. Wartości SUVmax i wymiarów węzłów chłonnych poszczególnych grup były odnotowywane w trakcie oceniania badania.

W trakcie przygotowywania niniejszej pracy, powtórnie retrospektywnie oceniono badania PET/TK z uwzględnieniem grup węzłów chłonnych, które były badane histopatologicznie w celu pozyskania wszystkich ocenianych parametrów. W przyporządkowaniu anatomicznym zmian węzłowych do poszczególnych grup wykorzystywano podział według IASLC [148].

4.4 Metody statystyczne

Analizowane parametry (SUVmax guza pierwotnego i węzłów chłonnych, wymiary i stosunek wymiarów węzłów chłonnych) opisano za pomocą średniej arytmetycznej, 95% przedziałem ufności odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej. Zgodność z rozkładem normalnym sprawdzono przy pomocy testu Shapiro-Wilka. W przypadku rozkładu normalnego do porównania dwóch grup stosowano test t-Studenta w modelu zmiennych niezależnych dla wariancji homogenicznych lub test Welcha dla wariancji heterogenicznych. W razie braku zgodności z rozkładem normalnym stosowano test nieparametryczny Manna-Whitneya. Parametry kategoryjne wyrażone na skali nominalnej opisano liczbą pacjentów w poszczególnych grupach i wyznaczono odpowiadające im wartości procentowe. Zależność tych parametrów badano w tabelach 2x2 testem χ^2 z poprawką Yatesa oraz testem dokładnym Fishera.

W celu stwierdzenia istnienia zależności między SUVmax węzłów chłonnych a SUVmax guza pierwotnego, wymiarem krótkim i stosunkiem wymiaru krótkiego do długiego węzłów chłonnych obliczono współczynnik korelacji nieparametrycznej Spearmana.

Do oceny zgodności badania PET/TK z badaniami mikroskopowymi w określaniu stopnia zaawansowania NDRP wg klasyfikacji TNM wyznaczono współczynnik zgodności W Kendalla.

Na podstawie wyniku histopatologicznego wyznaczono czułość, swoistość, wartość predykcyjną dodatnią, ang. positive predictive value (PPV) oraz wartość predykcyjną ujemną, ang. negative predictive value (NPV) badania PET/TK dla poszczególnych grup węzłów oraz dla wszystkich grup łącznie, stosując 95% przedziały ufności.

W oparciu o pojęcie czułości i swoistości testu diagnostycznego dla każdej wartości (punktu odcięcia) SUVmax i wymiarów węzłów chłonnych wyznaczono krzywą ROC (ang. Receiver Operating Characteristic). Następnie obliczono pole powierzchni pod krzywą AUC (ang. Area Under the Curve) i zbadano jego istotność. Dla parametrów, których AUC było istotne, wyznaczono optymalny punkt odcięcia przy pomocy minimalnej wartości jaką uzyskano z $FNR+FPR$ ($FNR = 1 - \text{czułość}$, $FPR = 1 - \text{swoistość}$).

W celu oceny zgodności cechy T, N oraz TNM w badaniach mikroskopowych i PET/TK wyznaczono współczynnik Kappa-Cohena.

Na podstawie informacji o czasie przeżycia (dla pacjentów zmarłych) i czasie obserwacji (dla pacjentów żyjących) wyznaczono krzywe Kaplana-Meiera w celu oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia. Do porównania dwóch krzywych Kaplana-Meiera użyto testu Log-rank, natomiast kilka krzywych Kaplana-Meiera porównano testem dla wielu prób. Test ten jest rozwinięciem testu Gehana, opartym na wartości statystyki Chi^2 .

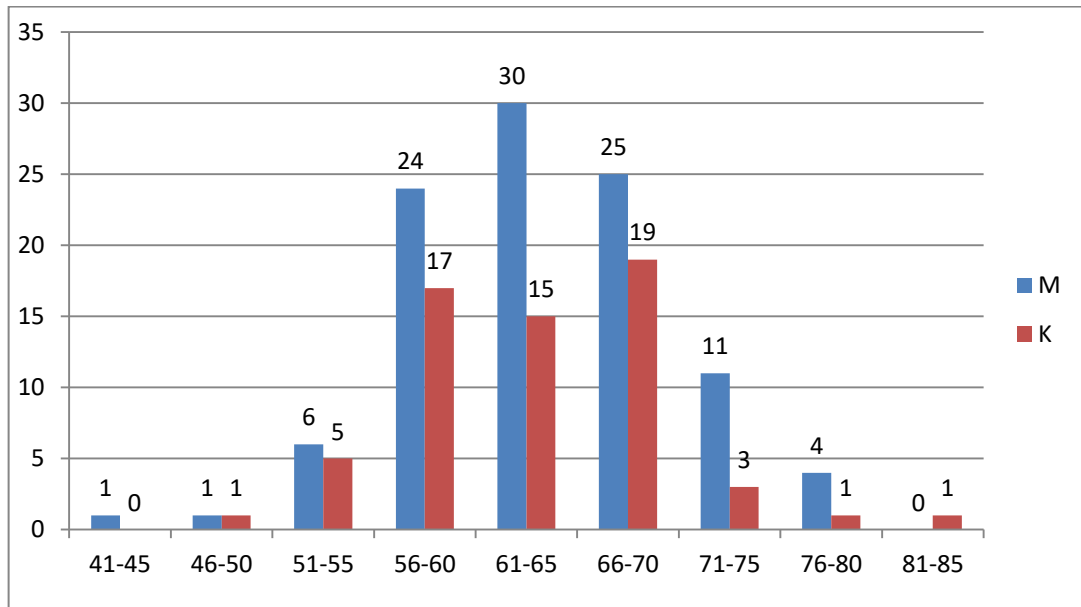
Przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$.

Do obliczeń zastosowano pakiet statystyczny Dell Statistica 2016 (data analysis software system), v 13 oraz PQStat v 1.6.8.

5 Wyniki

5.1 Grupa badana

Analiza dotyczyła 102 mężczyzn (62%) i 62 kobiet (38%) w wieku od 44 do 85 lat (ryc. 4). Średnia wieku pacjentów wynosiła 63,5 lat (mediana = 63 lata).



Ryc. 4 Liczebność grup wiekowych mężczyzn i kobiet

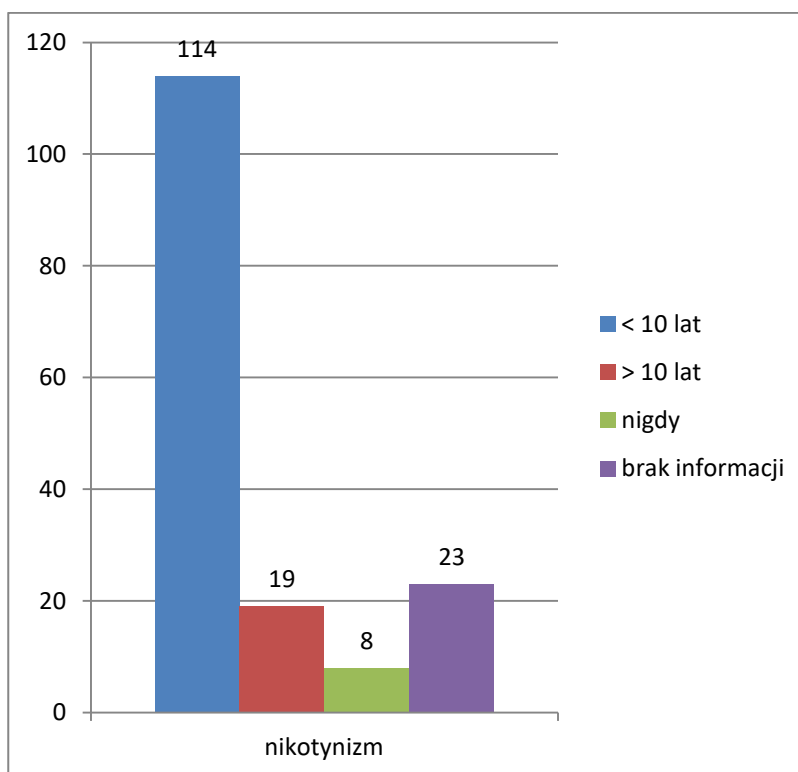
Na podstawie oceny mikroskopowej (cytologia, histopatologia) i badań obrazowych pacjenci mieli postawione rozpoznanie NDRP w stadiach zaawansowania wg klasyfikacji TNM od I do IIIA (tab. 7).

Tab. 7 Podział grupy badanej ze względu na stopień zaawansowania NDRP

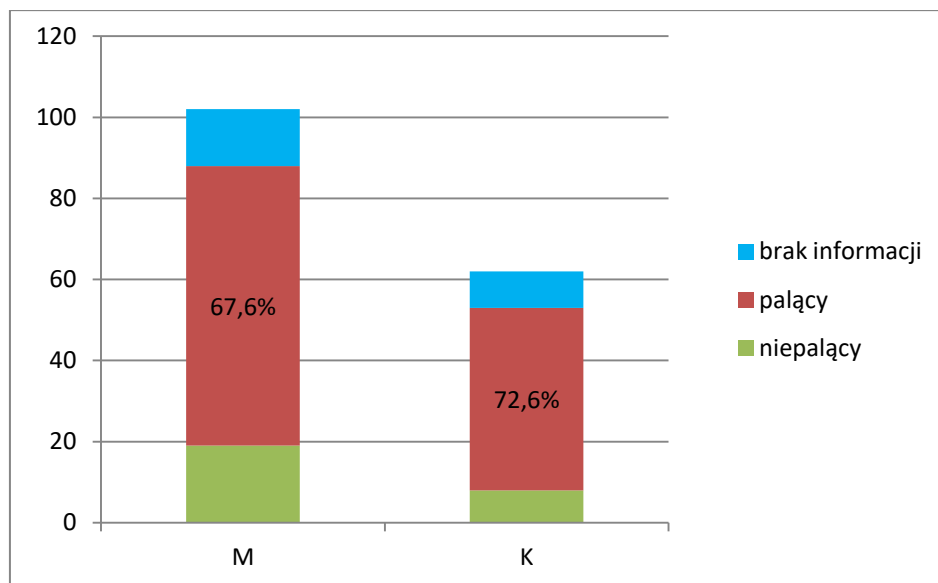
stopień zaawansowania wg TNM	n	%
IA	21	12,8
IB	38	23,2
IIA	36	22
IIB	15	9,1
IIIA	54	32,9

W grupie badanej 53 (32,3%) pacjentów miało rozpoznaną przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, 4 (2,4%) astmę oskrzelową, 23 (14%) cukrzycę typu 2. Wśród pacjentów chorych na POChP i astmę oskrzelową 24 (14,6%) osoby stosowały glikokortykosteroidy: 19 - wziewnie, 3 - doustnie, 2- wziewnie i doustnie. Wśród pacjentów chorych na cukrzycę typu 2: 9 (5,5%) osób pobierało metforminę, 7 (4,3%) stosowało insulinoterapię, 4 (2,4%) osoby były leczone metforminą i insuliną. U pacjentów z cukrzycą typu 2 średnia glikemia na czczo przed badaniem PET/TK wynosiła 129 mg/dl (74 - 165 mg/dl). 52% pacjentów z cukrzycą miało glikemię na czczo > 130 mg/dl. u pacjentów bez rozpoznanej wcześniej cukrzycy średnia glikemia na czczo przed badaniem PET/TK wynosiła 104,8 mg/dl (56 - 159 mg/dl). 15% pacjentów bez cukrzycy w wywiadzie miało glikemię na czczo > 130 mg/dl.

W wywiadzie nikotynowym: 114 pacjentów paliło papierosy w ciągu ostatnich 10 lat (69,5%), 19 (11,6%) rzuciło palenie więcej niż 10 lat przed postawieniem rozpoznania NDRP (niepalący przez ostatnie 10 lat), 8 (4,9%) nigdy nie paliło, u 23 (14%) nie odnotowano żadnej informacji na temat nikotynizmu w dokumentacji (ryc. 5, 6).



Ryc. 5 Nikotynizm - podgrupy pacjentów



Ryc. 6 Nikotynizm - podział ze względu na płeć

W grupie badanej ze względu na typ histologiczny NDRP wyodrębniono 7 podgrup (tab. 8).

Tab. 8 Typy histologiczne NDRP

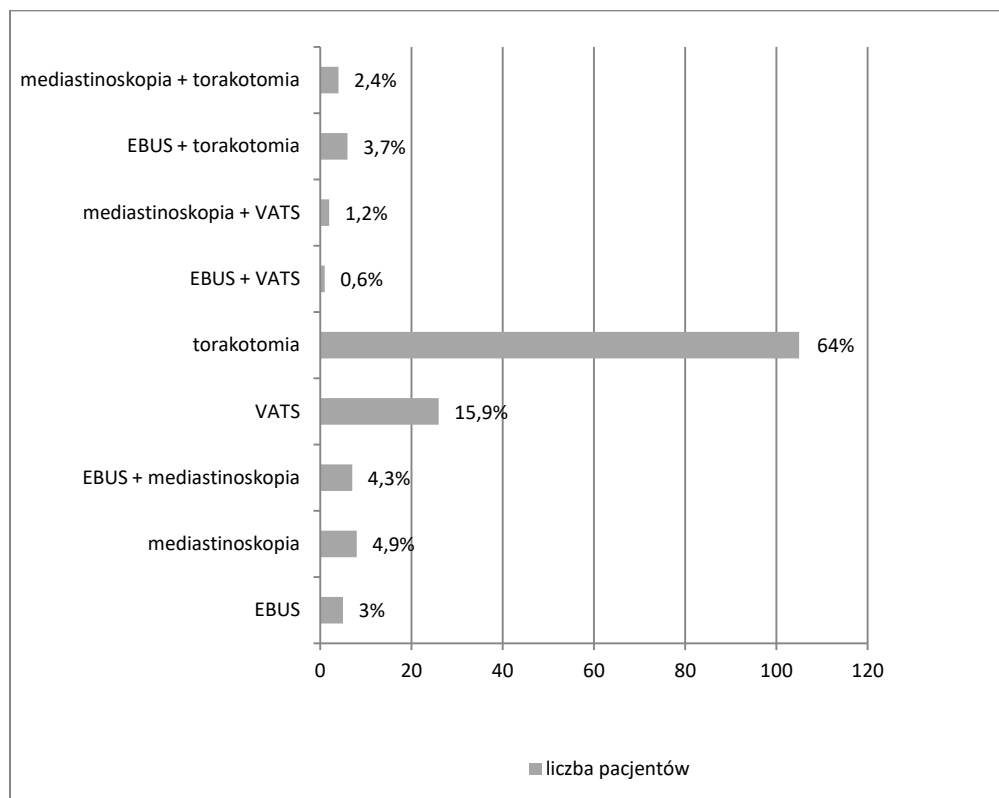
typ histologiczny	n	%
rak płaskonabłonkowy	76	46,3
rak gruczołowy	71	43,3
rak gruczołowy z minimalnym naciekaniem	1	0,6
typ mieszany (rak płaskonabłonkowy i gruczołowy)	3	1,8
rak wielkokomórkowy	5	3,0
rak wrzecionowatokomórkowy - mięsakorak	4	2,4
rak niedrobnokomórkowy	4	2,4

Na podstawie oceny tomografii komputerowej u 111 (67,7%) pacjentów guz pierwotny był zlokalizowany obwodowo, a u 53 (32,3%) centralnie. Najczęstszą lokalizacją zmiany pierwotnej był płat górny płuca prawego (35,4%) (tab. 9).

Tab. 9 Lokalizacje guza pierwotnego

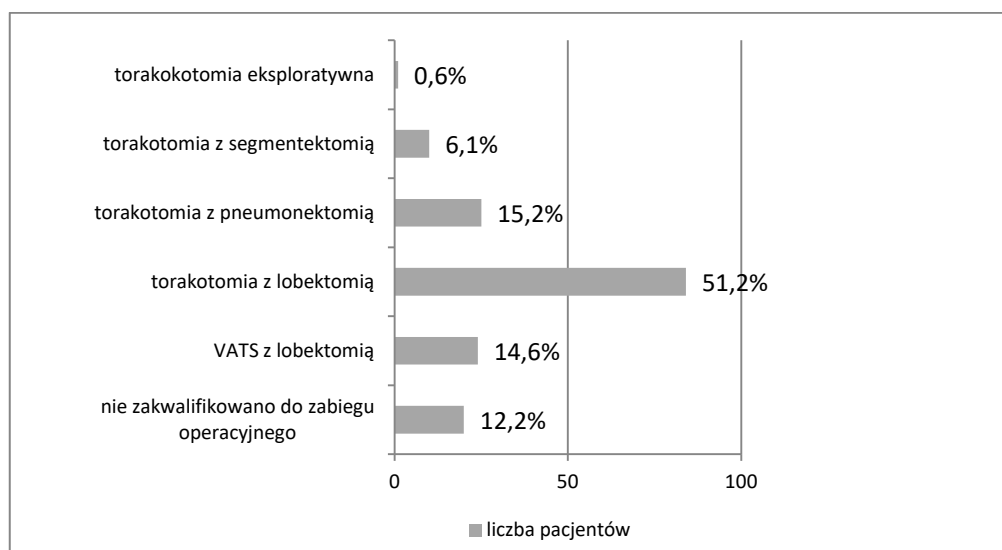
płat płuca	n	%
płat górny płuca prawego	58	35,4
płat środkowy	6	3,7
płat dolny płuca prawego	33	20,1
płat górny płuca lewego	43	26,2
płat dolny płuca lewego	24	14,6

U większości pacjentów (87,8%) pobierano węzły chłonne śródpiersiowe do badania histopatologicznego podczas procedur operacyjnych (VATS i torakotomia). Niektórym pacjentom wykonano więcej niż jeden zabieg diagnostyczny (ryc. 7).



Ryc. 7 Podgrupy pacjentów poddanych różnym procedurom biopsji węzłów chłonnych śródpiersiowych

Lobektomię z limfadenektomią (złoty standard leczenia operacyjnego) przeprowadzono u 108 pacjentów (65,8%) (ryc. 8).

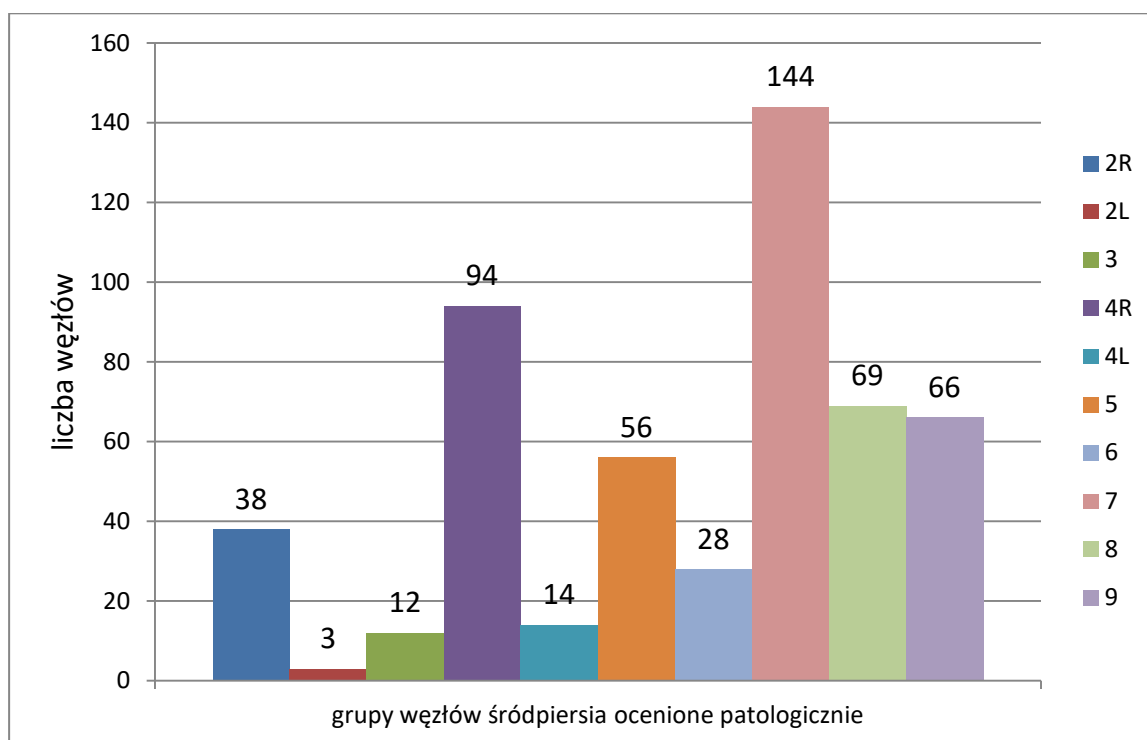


Ryc. 8 Podział pacjentów ze względu na przeprowadzone procedury operacyjne

5.2 Wartość diagnostyczna badania PET/TK w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia

Wartość diagnostyczną badania PET/TK oceniano w odniesieniu do wyników badań histopatologicznych i cytologicznych grup węzłów chłonnych śródpiersia.

W badaniach mikroskopowych u 164 chorych oceniono 524 grupy węzłowe. Do najliczniejszych grup przebadanych mikroskopowo należały węzły przytchawicze dolne prawe (4R) i podostrogowe (7) (ryc. 9).



Ryc. 9 Liczebność poszczególnych grup węzłowych ocenionych w badaniach mikroskopowych

5.2.1 Wartość diagnostyczna badania PET/TK w ocenie wszystkich grup węzłowych cechy N2

Tab. 10 Porównanie liczebności poszczególnych grup węzłów chłonnych śródpiersia ocenionych jako wolne od przerzutów w badaniach mikroskopowych i w PET/TK

grupy węzłowe	węzły chłonne wolne od przerzutów		
	ocena mikroskopowa	ocena metaboliczna	ocenione zgodnie
2R	36	37	36
2L	3	3	3
3	9	10	9
4R	77	78	73
4L	8	10	7
5	49	49	47
6	24	27	24
7	122	130	119
8	68	69	68
9	66	66	66

Tab. 11 Porównanie liczebności poszczególnych grup węzłów chłonnych śródpiersia ocenionych jako przerzutowe w badaniach mikroskopowych i w PET/TK.

grupy węzłowe	węzły chłonne przerzutowe		
	ocena mikroskopowa	ocena metaboliczna	ocenione zgodnie
2R	2	1	1
2L	0	0	0
3	3	2	2
4R	17	16	12
4L	6	4	3
5	7	7	5
6	4	1	1
7	22	14	11
8	1	0	0
9	0	0	0

Węzły chłonne ocenione jako przerzutowe znajdowały się w 62 grupach wg oceny mikroskopowej i w 71 grupach wg oceny metabolicznej w badaniu PET/TK (tab. 11). Z tych 71 grup węzłowych 26 (36,6%) nie poddano ocenie mikroskopowej. Można przyjąć, że te 26 grup węzłowych nie poddano ocenie mikroskopowej, ponieważ chirurg wykonujący zabieg uznał te węzły za negatywne z klinicznego punktu widzenia (fałszywie dodatnie w badaniu PET/TK) i odstąpił od ich usuwania lub pobierania z nich biopsji igłowej zabiegiem małoinwazyjnym.

Uwzględniając powyższe założenie, otrzymano czułość, swoistość, PPV, NPV i dokładność badania PET/TK odpowiednio 56,5%, 92,6%, 49,3%, 94,4% i 88,6% (tab. 12, 13).

Tab. 12 Porównanie wyników PET/TK z oceną mikroskopową 550 grup węzłowych u 164 pacjentów

n=550	ocena mikroskopowa		suma
	(+)	(-)	
PET/TK (+)	35	36	71
PET/TK (-)	27	452	479
suma	62	488	550

Tab. 13 Parametry statystyczne PET/TK sumarycznej oceny 550 grup węzłowych u 164 pacjentów

n=550	PET/TK	-95% CI	+95% CI
czułość	0,565	0,433	0,690
swoistość	0,926	0,899	0,948
PPV	0,493	0,372	0,614
NPV	0,944	0,919	0,963
dokładność	0,886	0,856	0,911

Jednak z uwagi na niepewność założenia, że węzły chłonne niezweryfikowane mikroskopowo były wolne od przerzutów, we wszystkich przedstawionych poniżej obliczeniach nie uwzględniano tych 26 grup węzłowych, a dokonana analiza dotyczy tylko i wyłącznie materiału zweryfikowanego mikroskopowo.

W związku z tym w analizie statystycznej brano pod uwagę tylko pozostałe 44 grupy węzłowe ocenione w badaniu PET/TK jako przerzutowe.

Porównując obie oceny 524 grup węzłowych (tab. 14), uzyskano w badaniu PET/TK 487 wyników prawdziwych:

- wyniki prawdziwie dodatnie dla 35 grup węzłowych (56,5% wszystkich wyników dodatnich w badaniach mikroskopowych),
- wyniki prawdziwie ujemne dla 452 grup węzłowych (97,8% wszystkich wyników ujemnych w badaniach mikroskopowych).

W przypadku 37 grup węzłowych w badaniu PET/TK uzyskano wyniki fałszywe:

- fałszywie ujemne dla 27 grup (43,5% wszystkich wyników dodatnich w badaniach mikroskopowych),
- fałszywie dodatnie dla 10 grup (2,2% wszystkich wyników ujemnych w badaniach mikroskopowych).

Tab. 14 Porównanie wyników PET/TK z oceną mikroskopową 524 grup węzłowych u 164 pacjentów

n=524	ocena mikroskopowa		suma
	(+)	(-)	
PET/TK (+)	35	10	45
PET/TK (-)	27	452	479
suma	62	462	524

W analizie statystycznej 524 grup węzłowych przebadanych mikroskopowo uzyskano czułość, swoistość, PPV, NPV i dokładność badania PET/TK odpowiednio 56,5%, 97,8%, 77,8%, 94,4% i 92,9% (tab. 15).

Tab. 15 Parametry statystyczne PET/TK sumarycznej oceny 524 grup węzłowych u 164 pacjentów

n=524	PET/TK	-95% CI	+95% CI
czułość	0,565	0,433	0,690
swoistość	0,978	0,961	0,990
PPV	0,778	0,629	0,888
NPV	0,944	0,919	0,963
dokładność	0,929	0,904	0,950

5.2.2 Wartość diagnostyczna badania PET/TK w ocenie poszczególnych grup węzłowych

W ocenie wartości diagnostycznej badania PET/TK, wykonano analizę statystyczną dla poszczególnych grup węzłowych: 2R, 3, 4R, 4L, 5, 6 i 7 (tab. 16 - 30). Dla grup 2L, 8 i 9 nie obliczono parametrów statystycznych ze względu na zbyt niską liczebność tych grup ocenionych w badaniach mikroskopowych.

Tab. 16 Porównanie wyników PET/TK z oceną mikroskopową węzłów grupy 2R

grupa 2R	ocena mikroskopowa		suma
	(+)	(-)	
PET/TK (+)	1	0	1
PET/TK (-)	1	36	37
suma	2	36	38

Tab. 17 Parametry statystyczne PET/TK w ocenie węzłów grupy 2R

grupa 2R (n=38)	PET/TK	CI -95%	CI +95%
czułość	0,500	0,011	0,989
swoistość	1,000	0,903	-
PPV	1,000	0,022	-
NPV	0,973	0,858	0,999
dokładność	0,974	0,862	0,999

Tab. 18 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową węzłów grupy 3

grupa 3	ocena mikroskopowa		suma
	(+)	(-)	
PET/TK (+)	2	0	2
PET/TK (-)	1	9	10
suma	3	9	12

Tab. 19 Parametry statystyczne PET/TK w ocenie węzłów grupy 3

grupa 3 (n=12)	PET/TK	CI -95%	CI +95%
czułość	0,667	0,008	0,906
swoistość	1,000	0,664	-
PPV	1,000	0,027	-
NPV	0,900	0,555	0,977
dokładność	0,833	0,516	0,998

Tab. 20 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową węzłów grupy 4R

grupa 4R	ocena mikroskopowa		suma
	(+)	(-)	
PET/TK (+)	12	4	16
PET/TK (-)	5	73	78
suma	17	77	94

Tab. 21 Parametry statystyczne PET/TK w ocenie węzłów grupy 4R

grupa 4R (n=94)	PET/TK	CI -95%	CI +95%
czułość	0,706	0,826	0,897
swoistość	0,948	0,955	0,986
PPV	0,750	0,476	0,927
NPV	0,936	0,857	0,979
dokładność	0,904	0,826	0,955

Tab. 22 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową węzłów grupy 4L

grupa 4L	ocena mikroskopowa		suma
	(+)	(-)	
PET/TK (+)	3	1	4
PET/TK (-)	3	7	10
suma	6	8	14

Tab. 23 Parametry statystyczne PET/TK w ocenie węzłów grupy 4L

grupa 4L (n=14)	PET/TK	CI -95%	CI +95%
czułość	0,500	0,118	0,882
swoistość	0,875	0,473	0,997
PPV	0,750	0,194	0,994
NPV	0,700	0,348	0,933
dokładność	0,714	0,419	0,916

Tab. 24 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową węzłów grupy 5

grupa 5	ocena mikroskopowa		suma
	(+)	(-)	
PET/TK (+)	5	2	7
PET/TK (-)	2	47	49
suma	7	49	56

Tab. 25 Parametry statystyczne PET/TK w ocenie węzłów grupy 5

grupa 5 (n=56)	PET/TK	CI -95%	CI +95%
czułość	0,714	0,290	0,963
swoistość	0,959	0,860	0,995
PPV	0,714	0,290	0,963
NPV	0,959	0,860	0,995
dokładność	0,929	0,827	0,980

Tab. 26 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową węzłów grupy 6

grupa 6	ocena mikroskopowa		suma
	(+)	(-)	
PET/TK (+)	1	0	1
PET/TK (-)	3	24	27
suma	4	24	28

Tab. 27 Parametry statystyczne PET/TK w ocenie węzłów grupy 6

grupa 6 (n=28)	PET/TK	CI -95%	CI +95%
czułość	0,250	0,006	0,806
swoistość	1,000	0,858	-
PPV	1,000	0,022	-
NPV	0,889	0,708	0,976
dokładność	0,893	0,718	0,977

Tab. 28 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową węzłów grupy 7

grupa 7	ocena mikroskopowa		suma
	(+)	(-)	
PET/TK (+)	11	3	14
PET/TK (-)	11	119	130
suma	22	122	144

Tab. 29 Parametry statystyczne PET/TK w ocenie węzłów grupy 7

grupa 7 (n=144)	PET/TK	CI -95%	CI +95%
czułość	0,500	0,282	0,718
swoistość	0,975	0,930	0,995
PPV	0,786	0,492	0,953
NPV	0,915	0,854	0,957
dokładność	0,903	0,842	0,946

Tab. 30 Porównanie parametrów statystycznych grup węzłowych 4R, 5, 7 i wszystkich grup łącznie

grupy węzłowe	czułość %	swoistość %	PPV %	NPV %	dokładność %
4R	70,6	94,8	75,0	93,6	90,4
5	71,4	95,9	71,4	95,9	92,9
7	50,0	97,5	78,6	91,5	90,3
2R, 2L, 3, 4R, 4L, 5, 6, 7, 8, 9	56,5	97,8	77,8	94,4	92,9

5.2.3 Wartość diagnostyczna badania PET/TK w zależności od typu histologicznego NDRP

Porównano ocenę mikroskopową i metaboliczną badania PET/TK węzłów chłonnych śródpiersia osobno dla 75 pacjentów z rakiem gruczołowym płuca, dla 89 pacjentów z rakiem płuca innym niż gruczołowy i dla 76 pacjentów z rakiem płaskonabłonowym (tab. 31 - 34).

Tab. 31 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową 239 grup węzłowych śródpiersia u 75 pacjentów z rakiem gruczołowym (AC)

AC	ocena mikroskopowa		suma
	(+)	(-)	
PET/TK (+)	22	6	28
PET/TK (-)	21	190	211
suma	43	196	239

Tab. 32 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową 286 grup węzłowych śródpiersia u 89 pacjentów z rakiem płuca innym niż gruczołowy

inny niż AC	ocena mikroskopowa		suma
	(+)	(-)	
PET/TK (+)	13	4	17
PET/TK (-)	7	262	269
suma	20	266	286

Tab. 33 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową 253 grup węzłowych śródpiersia u 76 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (SCC)

SCC	ocena mikroskopowa		suma
	(+)	(-)	
PET/TK (+)	11	2	13
PET/TK (-)	6	234	240
suma	17	236	253

Tab. 34 Parametry statystyczne PET/TK sumarycznej oceny 524 grup węzłów chłonnych śródpiersia u 164 pacjentów z podziałem na typy histologiczne NDRP

NDRP (n=524)	AC (n=239)	inny niż AC (n=287)	SCC (n=253)
czułość	0,512	0,650	0,647
swoistość	0,969	0,985	0,992
PPV	0,786	0,765	0,846
NPV	0,900	0,974	0,975
dokładność	0,887	0,962	0,968

5.2.4 Wartość diagnostyczna badania PET/TK w ocenie choroby N2

Na podstawie porównania ocen cechy N wg klasyfikacji TNM w badaniach mikroskopowych i PET/TK, uzyskano analizę statystyczną w ujęciu "na pacjenta" (tab. 35, 36).

Tab. 35 Porównanie oceny PET/TK z oceną mikroskopową cechy N u 164 pacjentów

zajęcie śródpiersia (N2/N3)	ocena mikroskopowa		suma
	(+)	(-)	
PET/TK (+)	31	6	37
PET/TK (-)	12	115	127
suma	43	121	164

Tab. 36 Parametry statystyczne PET/TK w ocenie cechy N u 164 pacjentów

n=164	PET/TK	-95% CI	+95% CI
czułość	0,721	0,563	0,847
swoistość	0,950	0,895	0,982
PPV	0,838	0,680	0,938
NPV	0,906	0,841	0,950
dokładność	0,890	0,832	0,934

5.2.5 Analiza czynników wpływających na oceny fałszywe

W analizie statystycznej różnych czynników, wykazano, że rak gruczołowy (AC), SUVmax guza pierwotnego i cecha N1 w PET/TK są czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia wyniku fałszywie ujemnego (FN) w badaniu PET/TK (tab. 37).

Tab. 37 Liczba wyników fałszywie ujemnych (FN) w badaniu PET/TK w zależności od różnych czynników

kryterium porównania	liczba i odsetek wyników fałszywie ujemnych	istotność statystyczna (wartość p)
typ histologiczny NDRP AC vs SCC	20 (8,4%) vs 6 (2,4%)	0,0029
wielkość guza pierwotnego ≤30 mm vs >30 mm	5 (3%) vs 22 (6,2%)	0,1169
guz pierwotny centralny vs obwodowy	8 (4,3%) vs 19 (5,6%)	0,5263
SUVmax guza pierwotnego ≤7 vs >7	23 (8,9%) vs 4 (1,5%)	0,0001
cecha N wg PET/TK N0 vs N1	6 (1,9%) vs 6 (6,6%)	0,0184
glikemia ≤125 mg/dl vs >125 mg/dl	20 (4,8%) vs 7 (6,7%)	0,4309
cukrzyca typ 2 vs brak	4 (5,3%) vs 23 (5,1%)	0,9622
przewlekłe choroby zapalne POChP/Astma vs brak	20 (5,8%) vs 7 (4%)	0,3868
nikotynizm w wywiadzie TAK vs NIE	17 (4,6%) vs 6 (7,6%)	0,2657
płeć K vs M	10 (5,2%) vs 17 (5,1%)	0,9841
wiek ≤60 l. vs >60 l.	8 (4,6%) vs 19 (5,4%)	0,7004
czas między badaniem PET/TK a pobraniem wężła do oceny mikroskopowej ≤25 dni vs >25 dni	15 (5,8%) vs 11 (4,4%)	0,4836

W analizie statystycznej różnych czynników nie wykazano istotnego statystycznie wpływu tych czynników na ryzyko wystąpienia wyniku fałszywie dodatniego (FP) w badaniu PET/TK (tab. 38).

Tab. 38 Liczba wyników fałszywie dodatnich (FP) w badaniu PET/TK w zależności od różnych czynników

kryterium porównania	liczba i odsetek wyników fałszywie dodatnich	istotność statystyczna (wartość p)
typ histologiczny NDRP AC vs SCC	6 (2,5%) vs 2 (0,8%)	0,1301
wielkość guza pierwotnego ≤30 mm vs >30 mm	2 (1,2%) vs 8 (2,3%)	0,4206
guz pierwotny centralny vs obwodowy	5 (2,7%) vs 5 (1,5%)	0,3248
SUVmax guza pierwotnego ≤7 vs >7	8 (2%) vs 1 (8,3%)	0,1346
glikemia ≤125 mg/dl vs >125 mg/dl	9 (2,2%) vs 1 (1%)	0,4217
cukrzyca typ 2 vs brak	2 (2,6%) vs 8 (1,8%)	0,6209
przewlekłe choroby zapalne POChP/Astma vs brak	4 (2,3%) vs 6 (1,7%)	0,6635
nikotynizm w wywiadzie TAK vs NIE	7 (1,9%) vs 1 (1,3%)	0,7090
płeć K vs M	5 (2,6%) vs 5 (1,5%)	0,3834
wiek ≤60 l. vs >60 l.	4 (2,3%) vs 6 (1,7%)	0,6368
czas między badaniem PET/TK a pobraniem wężła do oceny mikroskopowej ≤25 dni vs >25 dni	5 (1,9%) vs 3 (1,2%)	0,5085

W ocenie wpływu na występowanie wyników fałszywie ujemnych, najwyższą istotność statystyczną wykazano dla wartości SUVmax guza pierwotnego ($p = 0,0001$). W analizie statystycznej tego parametru dla wyników prawdziwie ujemnych (TN), fałszywie ujemnych (FN), prawdziwie dodatnich (TP) i fałszywie dodatnich (FP) w ocenie węzłów śródpiersiowych przez badanie PET/TK, wykazano istotną statystycznie różnicę między podgrupą z węzłami prawdziwie ujemnymi (TN) a podgrupą z węzłami fałszywie ujemnymi (FN) ($p = 0,0001$). Różnica między węzłami prawdziwie dodatnimi (TP) a fałszywie dodatnimi nie była istotna statystycznie (tab. 39).

Tab. 39 Porównanie wartości parametru SUVmax guza pierwotnego dla grup węzłowych ocenionych TN, FN, TP i FP w PET/TK

PET/TK vs ocena mikroskopowa	SUVmax guza pierwotnego				
	n	średni	mediana	odch. std	wartość p
TN	452	8,1	7,5	4,09	0,0001
FN	27	5,3	5,3	2,22	
TP	35	6,8	6,2	2,89	0,9346
FP	10	7,5	6,1	5,23	

5.3 Wartość diagnostyczna badania PET/TK w ocenie stopnia zaawansowania NDRP

5.3.1 Wartość diagnostyczna badania PET/TK w ocenie cechy T

Wykazano zgodność ocen cechy T w badaniach mikroskopowych i PET/TK (tabl. 40).

Tab. 40 Zgodność ocen cechy T w badaniach mikroskopowych i PET/TK - współczynnik zgodności Kappa Cohena $w=0,512$ (PU 0,409-0,616), $p<0,00001$.

PET/TK	pT1	pT2	pT3	pT4	suma
T1	27	18	2	0	47
T2	8	53	6	0	67
T3	3	18	11	2	34
T4	1	6	5	4	16
suma	39	95	24	6	164

Na podstawie obrazu mikroskopowego cechę T1 ustalono u 39 pacjentów. W badaniu PET/TK zgodnie z oceną mikroskopową ustalono cechę T1 u 27 pacjentów (27/39 - 69,2% ocen prawidłowych). W stosunku do oceny mikroskopowej cechę T zawyżono w badaniu PET/TK o 1 stopień (T2) u 8 pacjentów (8/39 - 20,5%), o 2 stopnie (T3) u 3 pacjentów (3/39 - 7,7%) i o 3 stopnie (T4) u 1 pacjenta (1/39 - 2,6%).

W badaniach mikroskopowych cechę T2 ustalono u 95 pacjentów. W badaniu PET/TK zgodnie z oceną mikroskopową ustalono cechę T2 u 53 pacjentów (53/95 - 55,8% ocen prawidłowych). W stosunku do oceny mikroskopowej cechę T zaniżono w badaniu PET/TK o 1 stopień (T1) u 18 pacjentów (18/95 - 18,9%), zawyżono o 1 stopień (T3) u 18 pacjentów (18/95 - 18,9%), zawyżono o 2 stopnie (T4) u 6 pacjentów (6/95 - 6,3%).

W badaniach mikroskopowych cechę T3 ustalono u 24 pacjentów. W badaniu PET/TK zgodnie z oceną mikroskopową ustalono cechę T3 u 11 pacjentów (11/24 - 45,8% ocen prawidłowych), zaniżono o 1 stopień (T2) u 6 pacjentów (6/24 - 25,0%), zaniżono o 2 stopnie (T1) u 2 pacjentów (2/24 - 8,3%), zawyżono o 1 stopień (T4) u 5 pacjentów (5/24 - 20,8%).

W badaniach mikroskopowych cechę T4 ustalono u 6 pacjentów. W badaniu PET/TK zgodnie z oceną mikroskopową ustalono cechę T4 u 4 pacjentów (4/6 - 66,7% ocen prawidłowych), a zaniżono o 1 stopień (T3) u 2 pacjentów (2/6 - 33,3%).

5.3.2 Wartość diagnostyczna badania PET/TK w ocenie cechy N

Wykazano zgodność ocen cechy N w badaniach mikroskopowych i PET/TK (tabl. 41).

Tab. 41 Zgodność ocen cechy N w badaniach mikroskopowych i PET/TK - współczynnik zgodności Kappa Cohena $w=0,512$ (PU 0,409-0,616), $p<0,00001$.

PET/TK	pN0	pN1	pN2	suma
N0	67	28	6	101
N1	10	10	6	26
N2	4	2	24	30
N3	0	0	7	7
suma	81	40	43	164

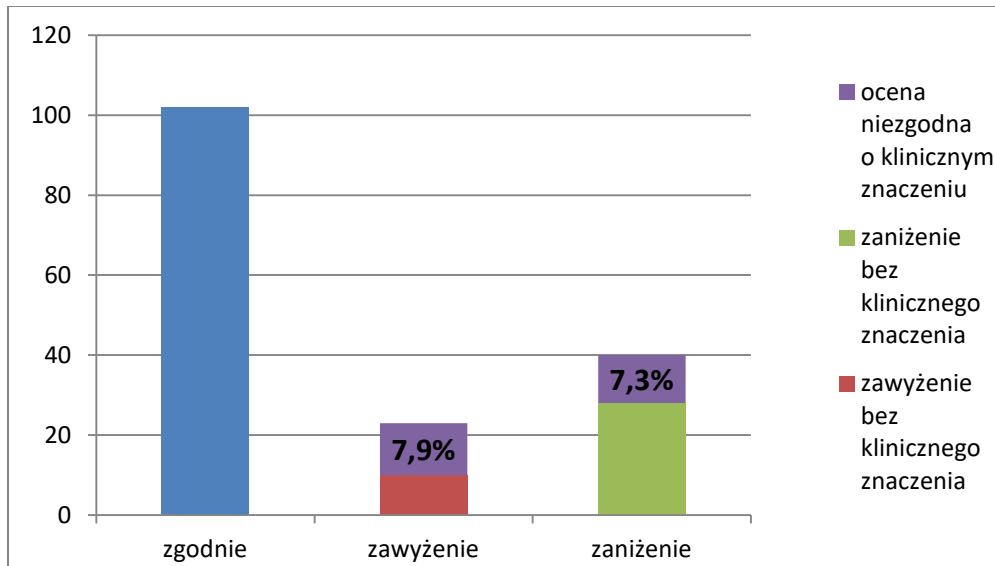
Na podstawie badań mikroskopowych cechę N0 ustalono u 81 pacjentów. W badaniu PET/TK zgodnie z oceną mikroskopową ustalono cechę N0 u 67 pacjentów (67/81 - 82,7% ocen prawidłowych). Natomiast u 10 pacjentów (10/81 - 12,3%) cechę N w badaniu PET/TK zawyżono o 1 stopień (N1), a u kolejnych 4 pacjentów (4/81 - 4,9%) zawyżono o 2 stopnie (N2).

W badaniach mikroskopowych cechę N1 ustalono u 40 pacjentów. W badaniu PET/TK zgodnie z oceną mikroskopową ustalono cechę N1 u 10 pacjentów (10/40 - 25% ocen prawidłowych), zaniżono o 1 stopień (N0) u 28 pacjentów (28/40 - 70%), zawyżono o 1 stopień (N2) u 2 pacjentów (2/40 - 5%).

W badaniach mikroskopowych cechę N2 ustalono u 43 pacjentów. W badaniu PET/TK zgodnie z oceną mikroskopową ustalono cechę N2 u 24 pacjentów (24/43 - 55,8% ocen prawidłowych), zaniżono o 1 stopień (N1) u 6 pacjentów (6/43 - 14%), zaniżono o 2 stopnie (N0) u 6 pacjentów (6/43 - 14%), a zawyżono o 1 stopień (N3) u 7 pacjentów (7/43 - 16,3%).

Ogólnie w badaniu PET/TK cechę N zaniżono u 40 pacjentów (40/164 - 24,4%), przy czym miało to znaczenie kliniczne u 12 pacjentów (12/164 - 7,3%). Do zawyżenia

cechy N doszło u 23 pacjentów (23/164 - 14%) i miało to znaczenie kliniczne w przypadku 13 pacjentów (13/164 - 7,9%) (ryc. 10). Znaczenie kliniczne stwierdzano wtedy, gdy ocena cechy N mogła wpłynąć na decyzje terapeutyczne.



Ryc. 10 Zgodność oceny cechy N w badaniach mikroskopowych i w PET/TK - znaczenie kliniczne

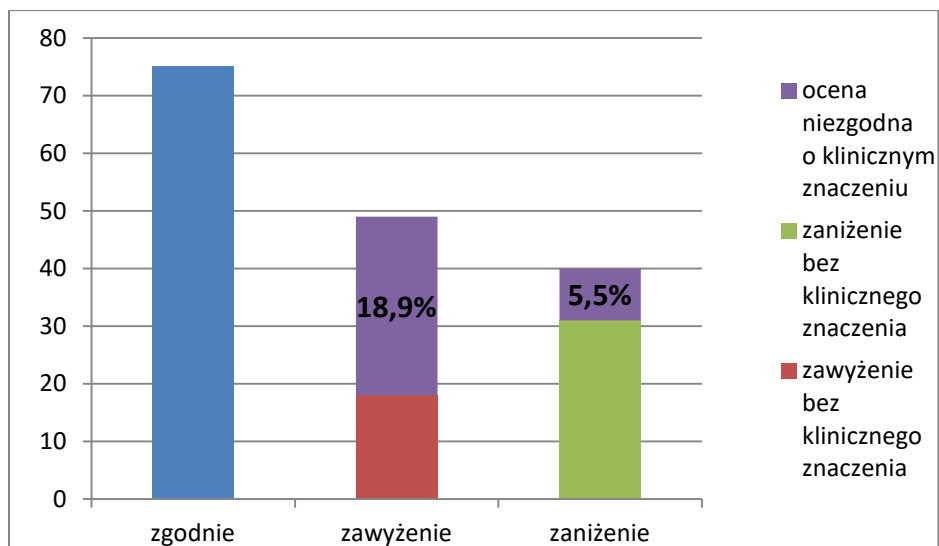
5.3.3 Wartość diagnostyczna badania PET/TK w ocenie klinicznego stopnia zaawansowania NDRP

Wykazano zgodność ocen stopnia zaawansowania NDRP wg klasyfikacji TNM w badaniach mikroskopowych i PET/TK (tabl. 42).

Tab. 42 Zgodność ocen stopnia zaawansowania NDRP wg klasyfikacji TNM na podstawie badań mikroskopowych i PET/TK - współczynnik zgodności Kappa Cohena $w=0,527$ (PU 0,443-0,611), $p<0,00001$.

PET/TK	pIA	pIB	pIIA	pIIB	pIIIA	suma
IA	14	10	6	0	1	31
IB	4	19	8	1	1	33
IIA	1	2	7	1	7	18
IIB	0	3	8	5	5	21
IIIA	1	4	7	7	30	49
IIIB	1	0	0	1	6	8
IV	0	0	0	0	4	4
suma	21	38	36	15	54	164

W badaniu PET/TK stopień zaawansowania NDRP wg klasyfikacji TNM zaniżono u 40 pacjentów (40/164 - 24,4%), w tym ze znaczeniem klinicznym u 9 pacjentów (9/164 - 5,5%). do zawyżenia stopnia zaawansowania wg TNM doszło u 49 pacjentów (49/164 - 29,9%), w tym ze znaczeniem klinicznym u 31 pacjentów (31/164 - 18,9%) (ryc. 11). Znaczenie kliniczne stwierdzano wtedy, gdy ocena stopnia zaawansowania klinicznego mogła wpłynąć na decyzje terapeutyczne.

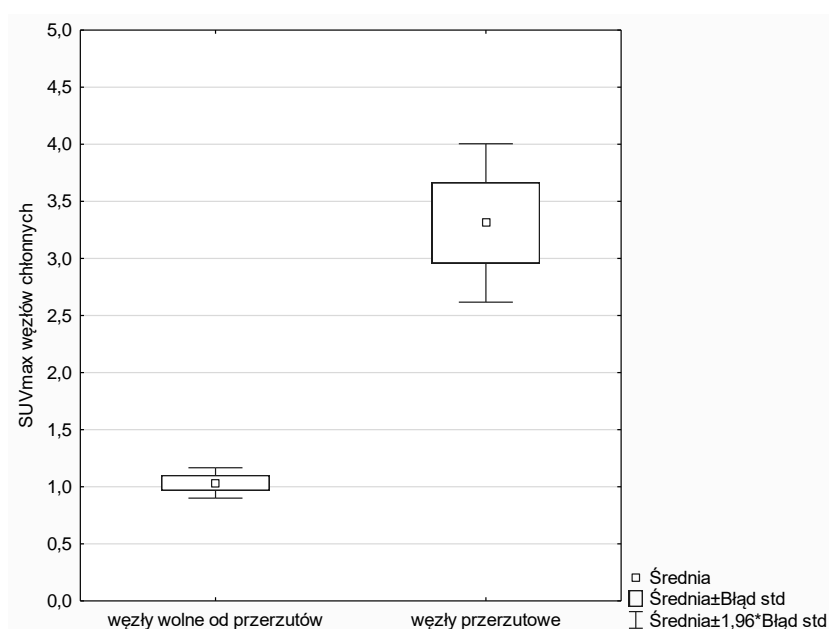


Ryc. 11 Zgodność oceny stopnia zaawansowania w badaniach mikroskopowych i w PET/TK - znaczenie kliniczne

5.4 Znaczenie parametru SUVmax węzłów chłonnych śródpiersia w ocenie ich stanu

5.4.1 Ocena parametru SUVmax grup węzłowych śródpiersia z największą liczbą ognisk przerzutowych (grupy 4R, 5, 7)

W grupie węzłowej 4R analizie poddano 92 grupy węzłowe. Średni SUVmax dla grup węzłowych wolnych od przerzutów ($n = 75$) wyniósł 1,1 (mediana = 0,9). W przypadku węzłów zajętych przez przerzuty ($n = 17$) odnotowano średni SUVmax 4,0 (mediana = 2,8). Różnica między obu podgrupami węzłów chłonnych była istotna statystycznie ($p = 0,00002$) (ryc. 12, tab. 43).

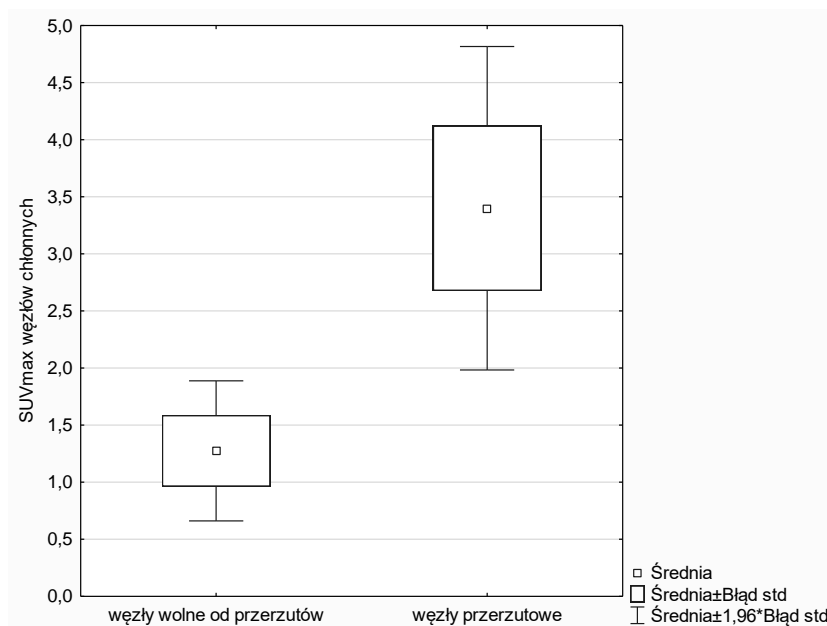


Ryc. 12 SUVmax węzłów chłonnych grupy 4R (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych (oś X)

Tab. 43 SUVmax węzłów chłonnych grupy 4R w zależności od obecności zmian przerzutowych ($p=0,00002$)

węzły n=92	n	średni SUVmax	CI -95%	CI +95%	mediana	odch. std
bez przerzutów	75	1,1	0,822	1,295	0,9	1,029
przerzutowe	17	4,0	2,277	5,665	2,8	3,295

W grupie węzłowej 5 analizie poddano 54 grupy węzłowe. Średni SUVmax dla grup węzłowych wolnych od przerzutów (n = 47) wyniósł 1,3 (mediana = 0,9). W przypadku węzłów zajętych przez przerzuty (n = 7) odnotowano średni SUVmax 3,4 (mediana = 2,6). Różnica między obu grupami węzłów chłonnych była istotna statystycznie (p = 0,00009) (Ryc. 13, Tab. 44).



Ryc. 13 SUVmax węzłów chłonnych grupy 5 (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych (oś X)

Tab. 44 SUVmax węzłów chłonnych grupy 5 w zależności od obecności zmian przerzutowych (p=0,00009)

węzły n=54	n	średni SUVmax	CI -95%	CI +95%	mediana	odch. std
bez przerzutów	47	1,3	0,645	1,904	0,9	2,145
przerzutowe	7	3,4	1,631	5,169	2,6	1,912

W grupie węzłowej 7 analizie poddano 132 grupy węzłowe. Średni SUVmax dla grup węzłowych wolnych od przerzutów (n = 110) wyniósł 1,0 (mediana = 0,9). W przypadku węzłów zajętych przez przerzuty (n = 22) odnotowano średni SUVmax 2,9 (mediana = 1,8). Różnica między obu grupami węzłów chłonnych była istotna statystycznie (p = 0,0002) (Ryc. 14, Tab. 45).



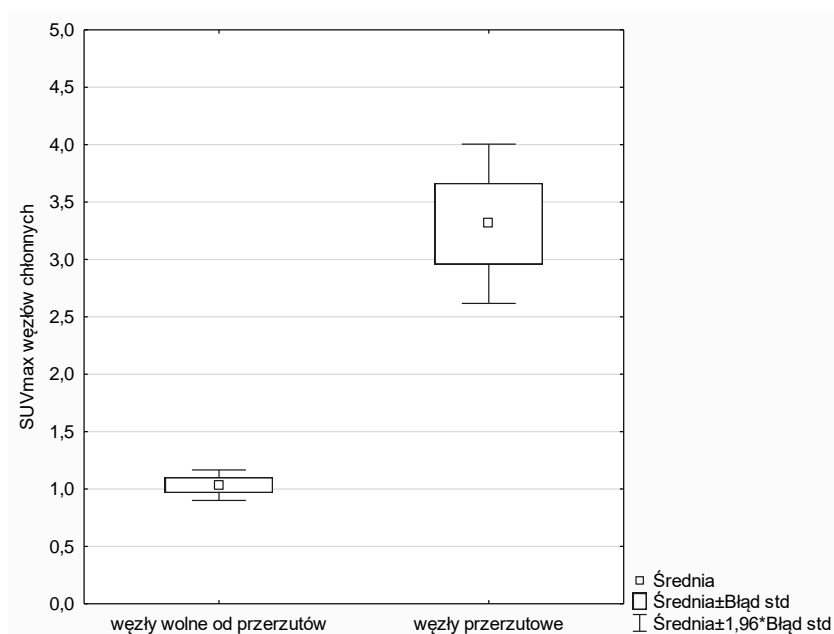
Ryc. 14 SUVmax węzłów chłonnych grupy 7 (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych (oś X)

Tab. 45 SUVmax węzłów chłonnych grupy 7 w zależności od obecności zmian przerzutowych (p=0,0002)

węzły n=132	n	średni SUVmax	CI -95%	CI +95%	mediana	odch. std
bez przerzutów	110	1,0	0,874	1,149	0,9	0,727
przerzutowe	22	2,9	1,738	4,135	1,8	2,703

5.4.2 Ocena parametru SUVmax wszystkich grup węzłowych śródpiersia

We wszystkich grupach węzłowych śródpiersia (2R, 2L, 3, 4R, 4L, 5, 6, 7, 8, 9) analizie poddano 419 grup węzłowych. Średni SUVmax dla grup węzłowych wolnych od przerzutów ($n = 358$) wyniósł 1,0 (mediana = 0,8). W przypadku węzłów zajętych przez przerzuty ($n = 61$) odnotowano średni SUVmax 3,3 (mediana = 2,2). Różnica między obu grupami węzłów chłonnych była istotna statystycznie ($p = 0,00001$) (Ryc. 15, Tab. 46).



Ryc. 15 SUVmax węzłów chłonnych wszystkich grup węzłowych śródpiersia (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych (oś X)

Tab. 46 SUVmax węzłów chłonnych wszystkich grup węzłowych śródpiersia w zależności od obecności zmian przerzutowych ($p=0,00001$)

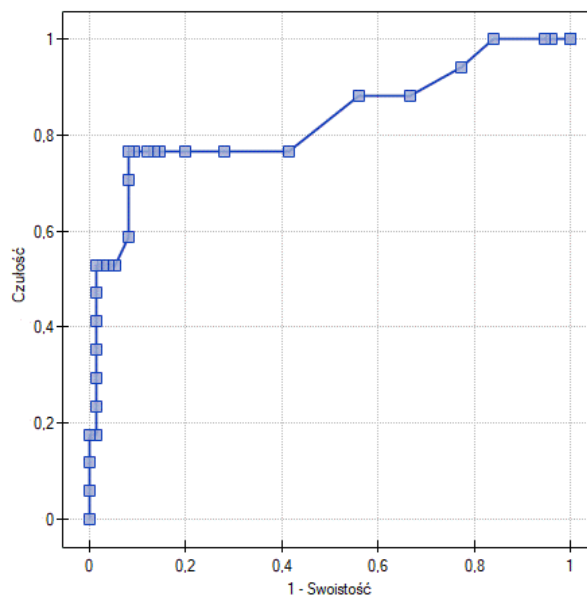
węzły n=419	n	średni SUVmax	CI -95%	CI +95%	mediana	odch. std
bez przerzutów	358	1,0	0,900	1,168	0,8	1,285
przerzutowe	61	3,3	2,604	4,019	2,2	2,764

5.4.3 Wyznaczenie punktu odcięcia parametru SUVmax węzłów chłonnych śródpiersia

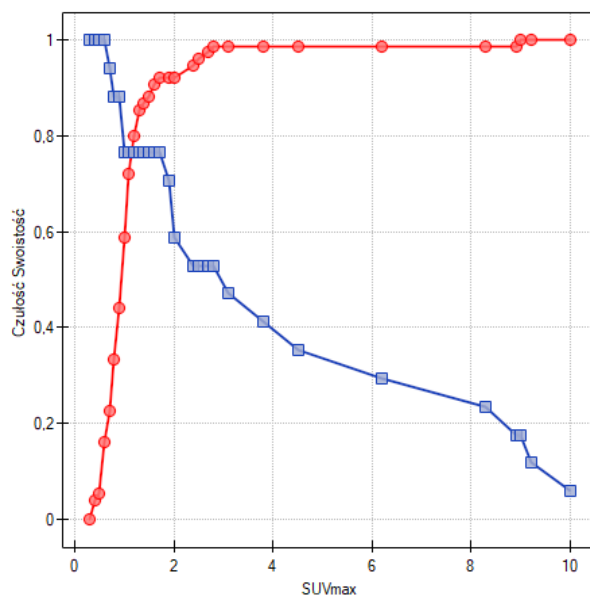
5.4.3.1 Wyznaczenie punktu odcięcia parametru SUVmax grup węzłowych z największą liczbą ognisk przerzutowych (grupy 4R, 5, 7)

Dla węzłów chłonnych grupy 4R punkt odcięcia wartości SUVmax na podstawie analizy krzywej ROC wyniósł 1,2 (ryc. 16, 17). Przy takim progu odcięcia SUVmax uzyskano czułość 76,5%, swoistość 80%, PPV 46,4%, NPV 93,8%. Przy punkcie odcięcia SUVmax 1,2 uzyskano 19 (20,7%) wyników fałszywych (15 fałszywie dodatnich i 4 fałszywie ujemne).

Minimum ocen fałszywych i minimum FNR+FPR uzyskano przy punkcie odcięcia SUVmax 1,7. Przy takim progu SUVmax uzyskano czułość 76,5%, swoistość 92%, PPV 68,4%, NPV 94,5%. Przy punkcie odcięcia SUVmax 1,7 uzyskano 10 (10,9%) wyników fałszywych (6 fałszywie dodatnich i 4 fałszywie ujemne).

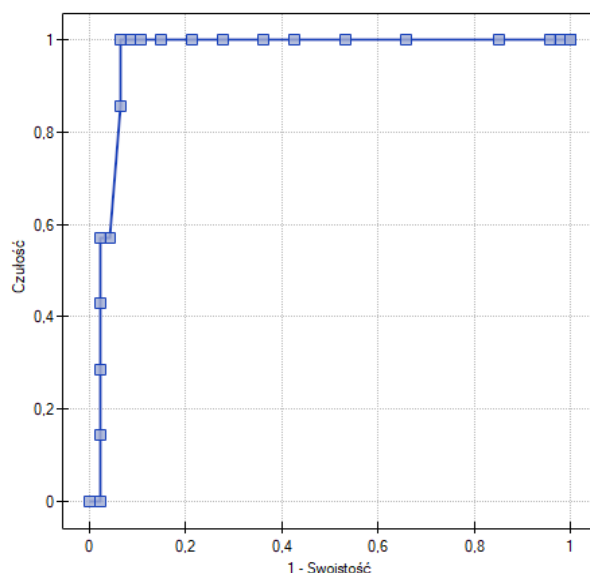


Ryc. 16 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów chłonnych grupy 4R w zależności od SUVmax - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,83 (95% CI 0,70-0,96), $p=0,00002$

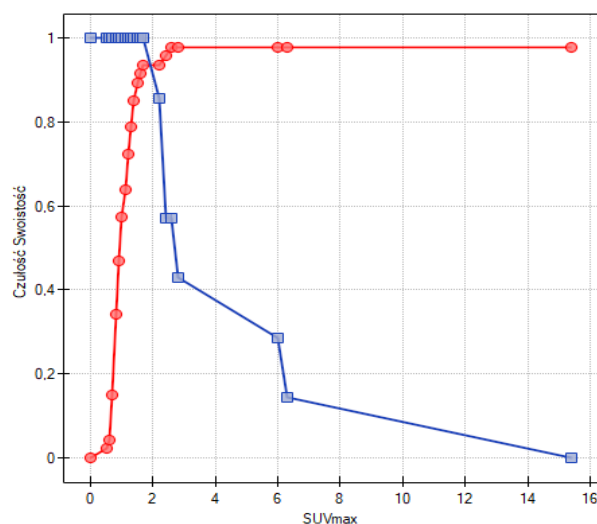


Ryc. 17 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia SUVmax (oś X) w ocenie węzłów grupy 4R

Dla węzłów chłonnych grupy 5 punkt odcięcia wartości SUVmax na podstawie analizy krzywej ROC wyniósł 1,7 (ryc. 18, 19). Przy takim progu SUVmax uzyskano czułość 100%, swoistość 93,6%, PPV 70%, NPV 100%. Przy punkcie odcięcia SUVmax 1,7 uzyskano również minimum FNR+FPR i minimum ocen fałszywych - 3 (5,6%) wyniki fałszywe (3 fałszywie dodatnie i 0 fałszywie ujemnych).



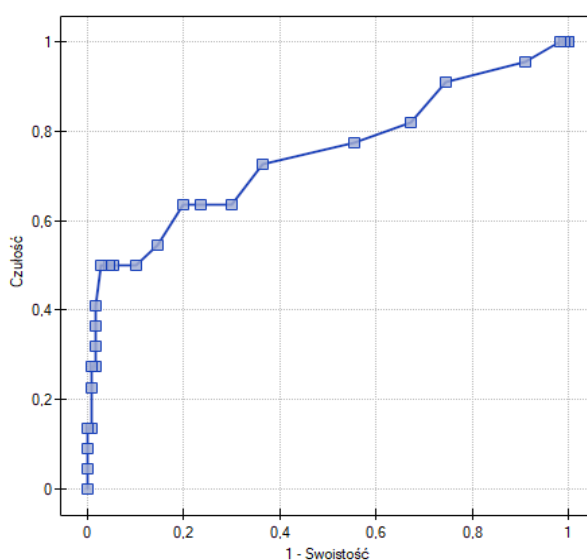
Ryc. 18 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów chłonnych grupy 5 w zależności od SUVmax - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,96 (95% CI 0,92-1,0), p=0,00009



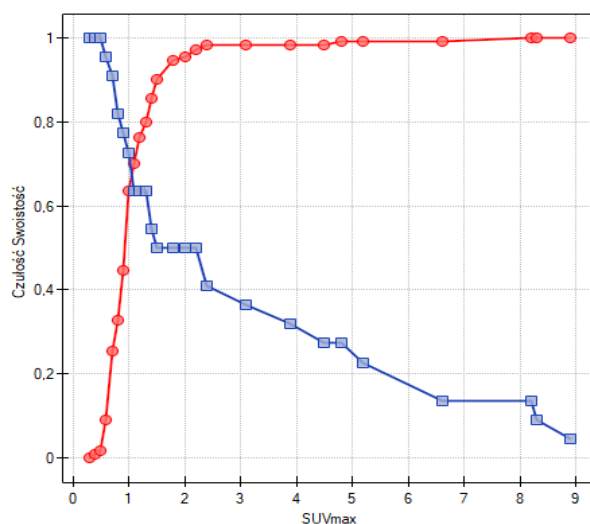
Ryc. 19 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia SUVmax (oś X) w ocenie węzłów grupy 5

Dla węzłów chłonnych grupy 7 punkt odcięcia wartości SUVmax na podstawie analizy krzywej ROC wyniósł 1,0 (ryc. 20, 21). Przy takim progu SUVmax uzyskano czułość 72,7%, swoistość 63,6%, PPV 28,5%, NPV 92,1%. Przy punkcie odcięcia SUVmax 1,0 uzyskano 46 (34,8%) wyników fałszywych (40 fałszywie dodatnich i 6 fałszywie ujemnych).

Minimum ocen fałszywych i minimum FNR+FPR uzyskano przy punkcie odcięcia SUVmax 2,2. Przy takiej wartości SUVmax uzyskano czułość 50%, swoistość 97,3%, PPV 78,6%, NPV 90,7%. Przy punkcie odcięcia SUVmax 2,2 uzyskano 14 (10,6%) wyników fałszywych (3 fałszywie dodatnie i 11 fałszywie ujemnych).



Ryc. 20 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów grupy 7 w zależności od SUVmax - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,75 (95% CI 0,61-0,88), $p=0,0002$



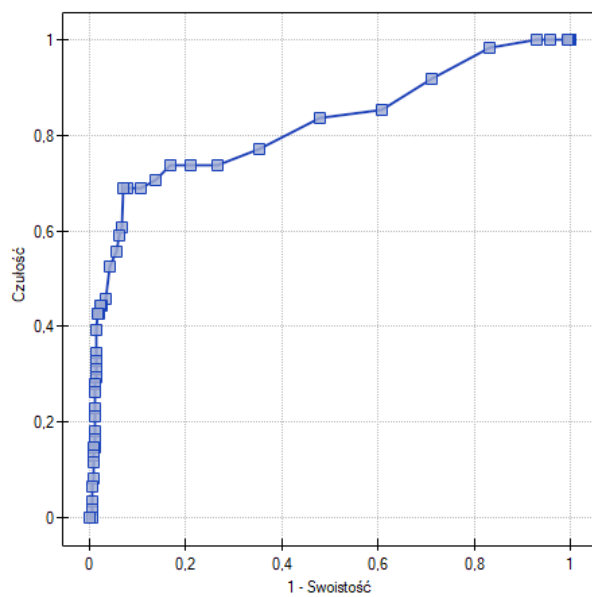
Ryc. 21 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia SUVmax (oś X) w ocenie węzłów grupy 7

5.4.3.2 Wyznaczenie punktu odcięcia parametru SUVmax wszystkich grup węzłowych śródpiersia

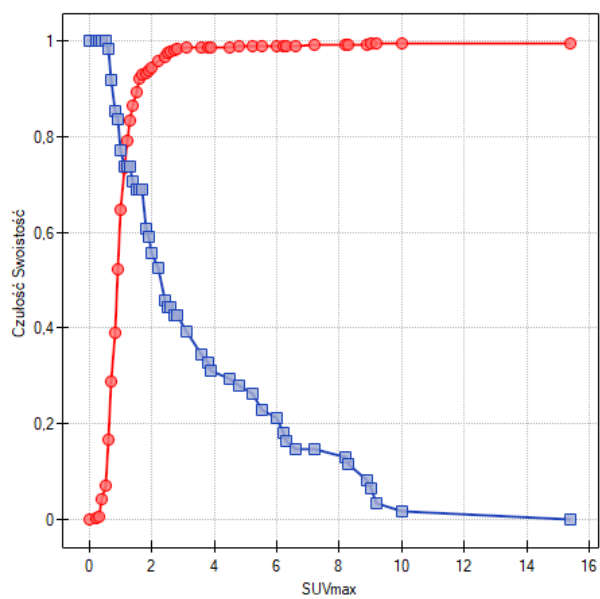
Dla wszystkich grup węzłowych śródpiersia punkt odcięcia wartości SUVmax na podstawie analizy krzywej ROC wyniósł 1,1 (ryc. 22, 23). Przy takim progu SUVmax uzyskano czułość 73,8%, swoistość 73,5%, PPV 32,1%, NPV 94,3%. Przy punkcie odcięcia SUVmax 1,1 uzyskano 111 (26,5%) wyników fałszywych (95 fałszywie dodatnich i 16 fałszywie ujemnych).

Minimum ocen fałszywych uzyskano przy punkcie odcięcia SUVmax 2,8. Przy takim progu SUVmax uzyskano czułość 42,6%, swoistość 98,3%, PPV 81,3%, NPV 91%. Przy punkcie odcięcia SUVmax 2,8 uzyskano 41 (9,8%) wyników fałszywych (6 fałszywie dodatnich i 35 fałszywie ujemnych).

Minimum FNR+FPR uzyskano przy punkcie odcięcia SUVmax 1,7. Przy takim progu SUVmax uzyskano czułość 68,3%, swoistość 93%, PPV 62,1%, NPV 94,6%. Przy punkcie odcięcia SUVmax 1,7 uzyskano 44 (10,5%) wyniki fałszywe (25 fałszywie dodatnich i 19 fałszywie ujemnych).



Ryc. 22 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym wszystkich grup węzłowych w zależności od SUVmax - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,82 (95% CI 0,75-0,89), $p < 0,000001$



Ryc 23 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia SUVmax (oś X) w ocenie wszystkich grup węzłów chłonnych śródpiersia

Tab. 47 Wyznaczone punkty odcięcia wartości SUVmax węzłów chłonnych w zależności od przyjętych kryteriów

grupy węzłowe	punkt odcięcia SUVmax węzłów chłonnych		
	analiza krzywej ROC	minimum ocen fałszywych	minimum FNR+FPR
4R	1,2	1,7	1,7
5	1,7	1,7	1,7
7	1,0	2,2	2,2
wszystkie	1,1	2,8	1,7

5.4.3.3 Wyznaczenie punktu odcięcia parametru SUVmax węzłów chłonnych śródpiersiadła różnych typów histologicznych NDRP

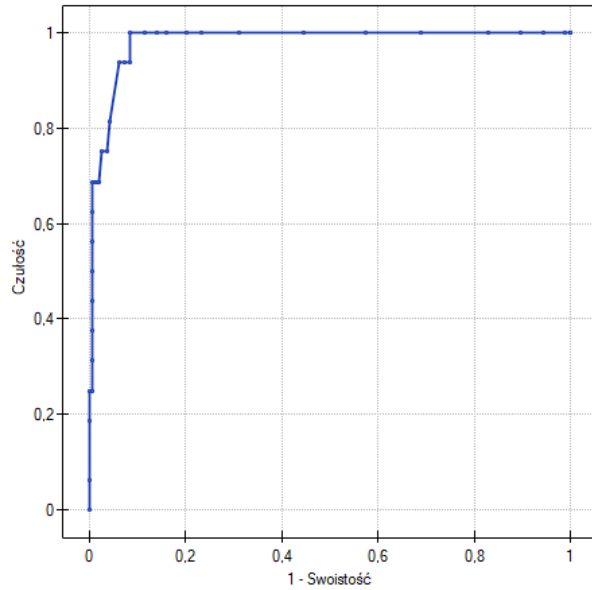
Wyznaczono punkty odcięcia wartości SUVmax węzłów chłonnych śródpiersia dla dwóch najliczniejszych typów histologicznych NDRP (SCC i AC).

Do podgrupy raka gruczołowego zaliczono również MIA i typ mieszany.

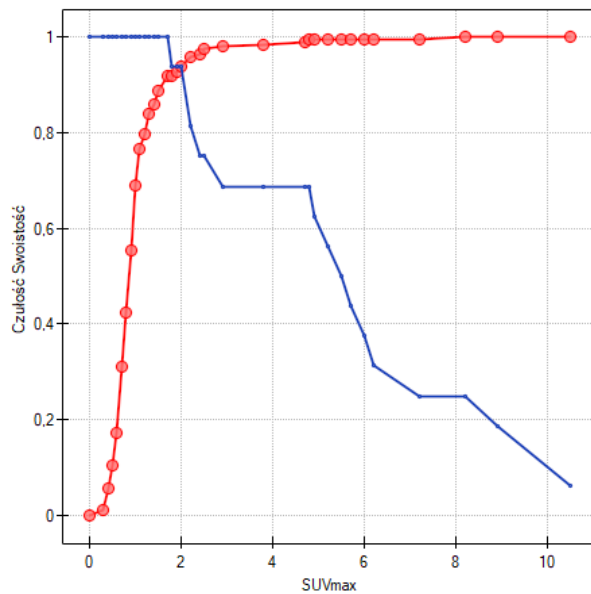
Dla grup węzłowych śródpiersia u pacjentów z SCC punkt odcięcia parametru SUVmax na podstawie analizy krzywej ROC wyniósł 2 (ryc. 24, 25). Przy takiej wartości odcięcia SUVmax uzyskano czułość, swoistość, PPV, NPV odpowiednio 93,8%, 93,8%, 55,6%, 99,5%. Przy punkcie odcięcia SUVmax 2 uzyskano 13 (6,2%) wyników fałszywych (12 fałszywie dodatnich i 1 fałszywie ujemny).

Minimum ocen fałszywych uzyskano przy punkcie odcięcia SUVmax 4,8. Przy takiej wartości odcięcia SUVmax uzyskano czułość 68,8%, swoistość 99,5%, PPV 91,7%, NPV 97,5%. Przy punkcie odcięcia SUVmax 4,8 uzyskano 6 (2,9%) wyników fałszywych (1 fałszywie dodatni i 5 fałszywie ujemnych).

Minimum FNR+FPR uzyskano przy punkcie odcięcia SUVmax 1,7. Przy takiej wartości odcięcia SUVmax uzyskano czułość, swoistość, PPV, NPV odpowiednio 100%, 91,7%, 50%, 100%. Przy punkcie odcięcia SUVmax 1,7 uzyskano 16 (7,7%) wyników fałszywych (wszystkie fałszywie dodatnie).



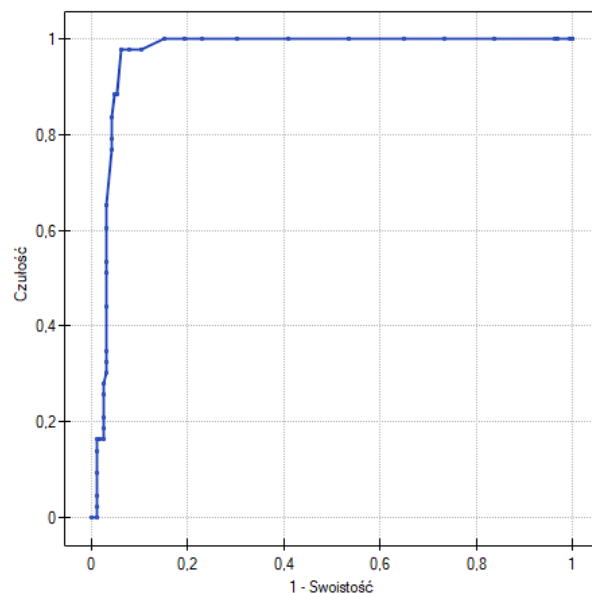
Ryc. 24 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów chłonnych śródpiersia w zależności od SUVmax u pacjentów z SCC - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,98 (95% CI 0,97-1,0), $p < 0,000001$



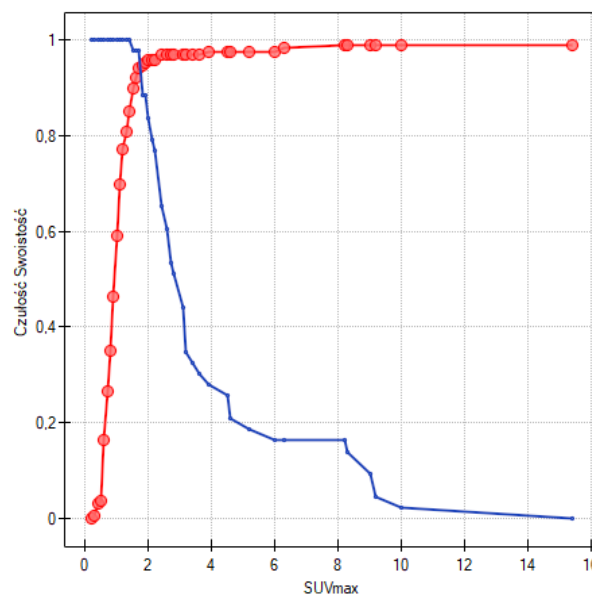
Ryc. 25 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia SUVmax (oś X) w ocenie węzłów u pacjentów z SCC

Dla grup węzłowych śródpiersia u pacjentów z AC punkt odcięcia parametru SUVmax na podstawie analizy krzywej ROC (ryc. 26, 27), dla minimum ocen fałszywych i minimum FNR+FPR wyniósł 1,7. Przy takiej wartości progu odcięcia SUVmax uzyskano czułość, swoistość, PPV, NPV odpowiednio 97,7%, 94%, 80,8%,

99,4%. Przy punkcie odcięcia SUVmax 1,7 uzyskano 11 (5,3%) wyników fałszywych (10 fałszywie dodatnich i 1 fałszywie ujemny).



Ryc. 26 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów chłonnych śródpiersia w zależności od SUVmax u pacjentów z AC - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,97 (95% CI 0,94-0,99), $p < 0,000001$



Ryc. 27 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia SUVmax (oś X) w ocenie węzłów u pacjentów z AC

Tab. 48 Wyznaczone punkty odcięcia parametru SUVmax dla najczęstszych typów histologicznych NDRP w zależności od przyjętych kryteriów

typy histologiczne	punkty odcięcia SUVmax węzłów chłonnych		
	analiza krzywej ROC	minimum ocen fałszywych	minimum FNR+FPR
SCC	2,0	4,8	1,7
AC	1,7	1,7	1,7

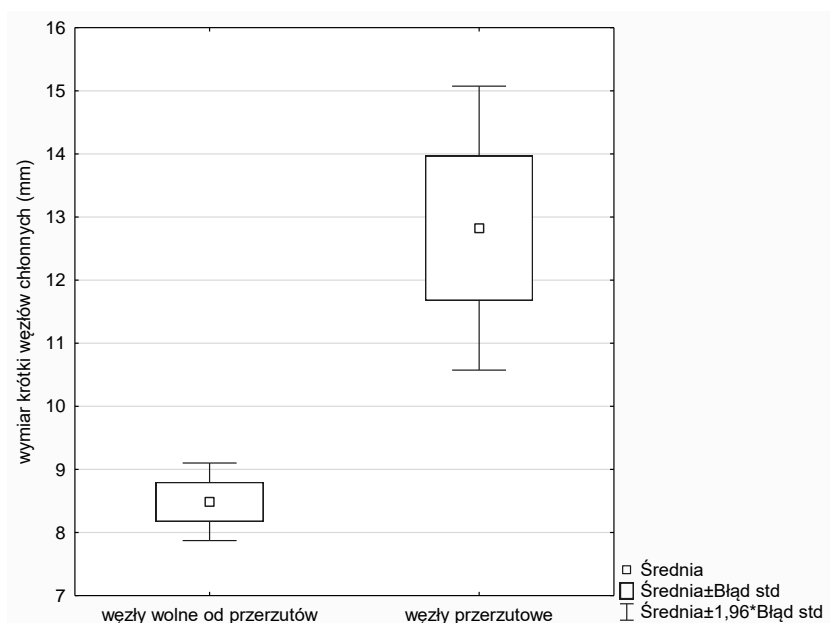
5.5 Znaczenie wymiarów węzłów chłonnych śródpiersia w ocenie ich stanu

W niniejszej pracy nie zaprezentowano wyników oceny wymiaru długiego węzłów chłonnych śródpiersia, ponieważ analiza tego wymiaru nie osiągnęła istotności statycznej zarówno w łącznej ocenie wszystkich zbadanych mikroskopowo grup węzłowych ($p = 0,053$), jak i w ocenie poszczególnych grup węzłów chłonnych śródpiersia, które cechowały się największą liczbą węzłów przerzutowych, t.j. grupy: 4R ($p = 0,077$), 5 ($p = 0,175$) i 7 ($p = 0,439$).

5.5.1 Ocena wymiaru krótkiego węzłów chłonnych śródpiersia

5.5.1.1 Ocena wymiaru krótkiego węzłów grupy 4R

W grupie węzłowej 4R analizie poddano 93 grupy węzłowe. Średni wymiar krótki dla grup węzłowych wolnych od przerzutów ($n = 76$) wyniósł 8,5 mm (mediana = 8 mm). W przypadku węzłów zajętych przez przerzuty ($n = 17$) odnotowano średni wymiar krótki 12,8 mm (mediana = 11 mm). Różnica była istotna statystycznie ($p=0,0003$) (ryc. 28, tab. 49).



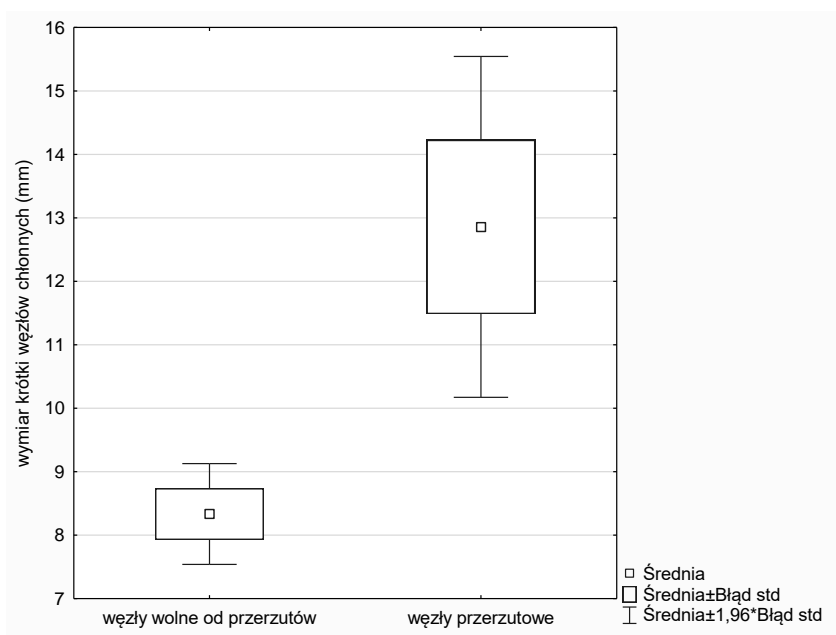
Ryc. 28 Wymiar krótki węzłów grupy 4R (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (oś X)

Tab. 49 Wymiar krótki węzłów chłonnych grupy 4R w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (p=0,0003)

węzły gr. 4R n=93	n	średni (mm)	CI -95%	CI +95%	mediana (mm)	odch. std
bez przerzutów	76	8,5	7,862	9,112	8	3,0
przerzutowe	17	12,8	10,390	15,257	11	7,0

5.5.1.2 Ocena wymiaru krótkiego węzłów grupy 5

W grupie węzłowej 5 analizie poddano 54 grupy węzłowe. Średni wymiar krótki dla grup węzłowych wolnych od przerzutów (n = 47) wyniósł 8,3 mm (mediana = 8 mm). W przypadku węzłów zajętych przez przerzuty (n = 7) odnotowano średni wymiar krótki 12,9 mm (mediana = 12 mm). Różnica była istotna statystycznie (p = 0,003) (ryc. 29, tab. 50).



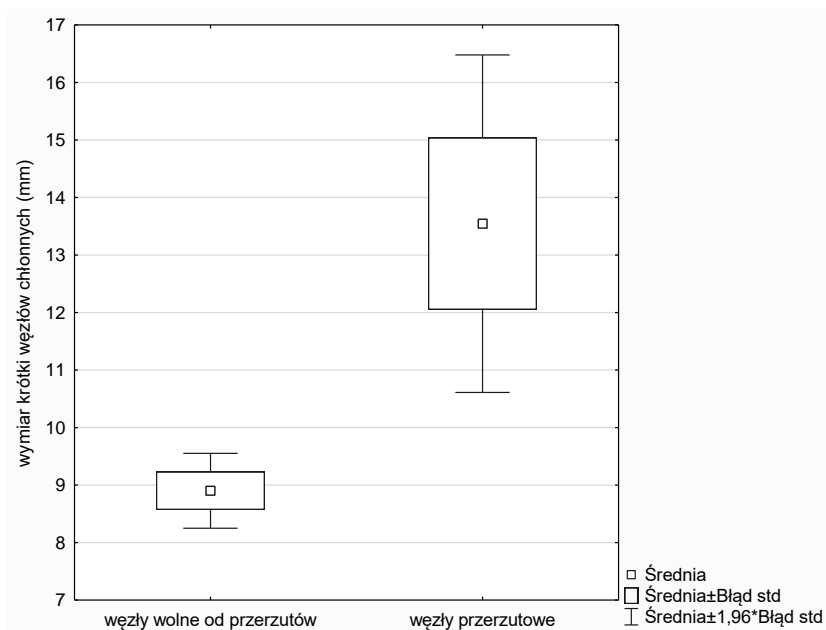
Ryc. 29 Wymiar krótki węzłów grupy 5 (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (oś X)

Tab. 50 Wymiar krótki węzłów chłonnych grupy 5 w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych

węzły gr. 5 n=54	n	średni (mm)	CI -95%	CI +95%	mediana (mm)	odch. std
bez przerzutów	47	8,3	7,518	9,149	8	2,808
przerzutowe	7	12,9	9,504	16,210	12	3,625

5.5.1.3 Ocena wymiaru krótkiego węzłów grupy 7

W grupie węzłowej 7 analizie poddano 132 grupy węzłowe. Średni wymiar krótki dla grup węzłowych wolnych od przerzutów ($n = 110$) wyniósł 8,9 mm (mediana = 8 mm). W przypadku węzłów zajętych przez przerzuty ($n = 22$) odnotowano średni wymiar krótki 13,5 mm (mediana = 11,5 mm). Różnica była istotna statystycznie ($p = 0,004$) (ryc. 30, tab. 51).



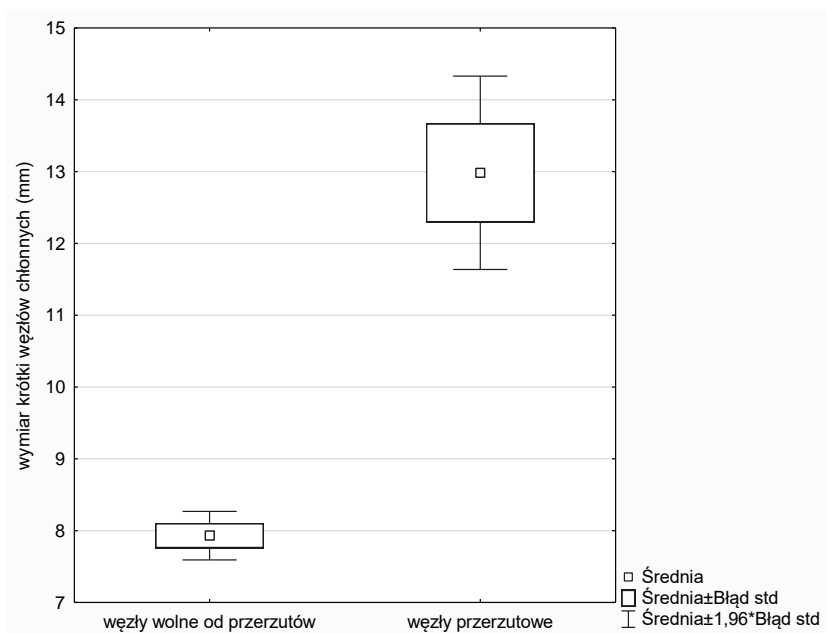
Ryc. 30 Wymiar krótki węzłów grupy 7 (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (oś X)

Tab. 51 Wymiar krótki węzłów chłonnych grupy 7 w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych ($p=0,004$)

węzły gr. 7 n=132	n	średni (mm)	CI -95%	CI +95%	mediana (mm)	odch. std
bez przerzutów	110	8,9	8,243	9,559	8,0	3,532
przerzutowe	22	13,5	10,432	16,659	11,5	7,022

5.5.1.4 Ocena wymiaru krótkiego wszystkich grup węzłowych

We wszystkich grupach węzłowych śródpiersia (2R, 2L, 3, 4R, 4L, 5, 6, 7, 8, 9) analizie poddano 425 grup węzłowych. Średni wymiar krótki dla grup węzłowych wolnych od przerzutów ($n = 364$) wyniósł 7,9 mm (mediana = 7 mm). W przypadku węzłów zajętych przez przerzuty ($n = 61$) odnotowano średni wymiar krótki 13 mm (mediana = 11 mm). Różnica była istotna statystycznie ($p < 0,00001$) (ryc. 31, tab. 52).



Ryc. 31 Wymiar krótki węzłów wszystkich grup węzłowych śródpiersia (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (oś X)

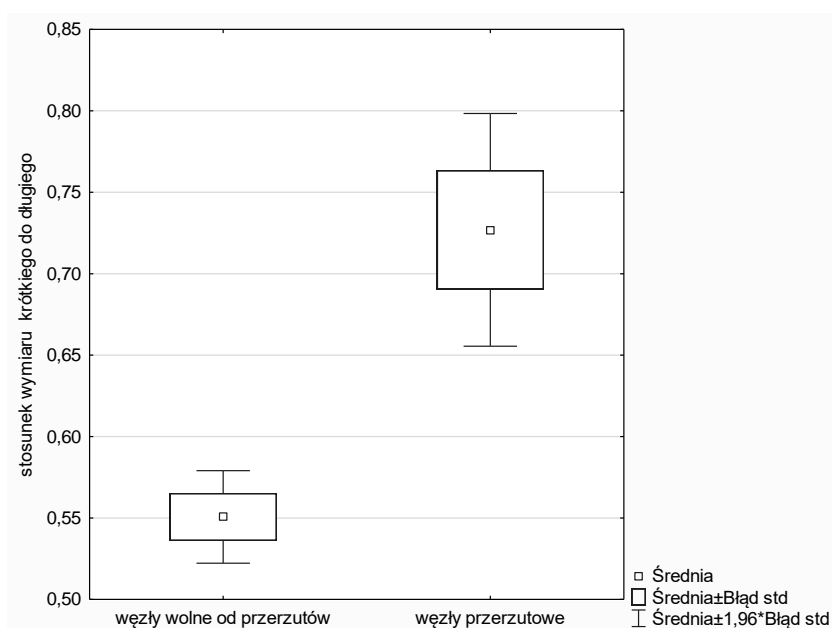
Tab. 52 Wymiar krótki węzłów wszystkich grup węzłowych śródpiersia w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych

węzły n=425	n	średni (mm)	CI -95%	CI +95%	mediana (mm)	odch. std.
bez przerzutów	364	7,9	7,592	8,269	7	3,283
przerzutowe	61	13,0	11,610	14,358	11	5,365

5.5.2 Ocena stosunku wymiaru krótkiego do długiego węzłów chłonnych śródpiersia

5.5.2.1 Ocena stosunku wymiaru krótkiego do długiego węzłów grupy 4R

W grupie węzłowej 4R analizie poddano 110 grup węzłowych. Średni stosunek wymiaru krótkiego do długiego dla grup węzłowych wolnych od przerzutów ($n = 74$) wyniósł 0,55 (mediana = 0,54). W przypadku węzłów zajętych przez przerzuty ($n = 36$) odnotowano średni stosunek wymiaru krótkiego do długiego 0,73 (mediana = 0,77). Różnica była istotna statystycznie ($p = 0,000002$) (ryc. 32, tab. 53).



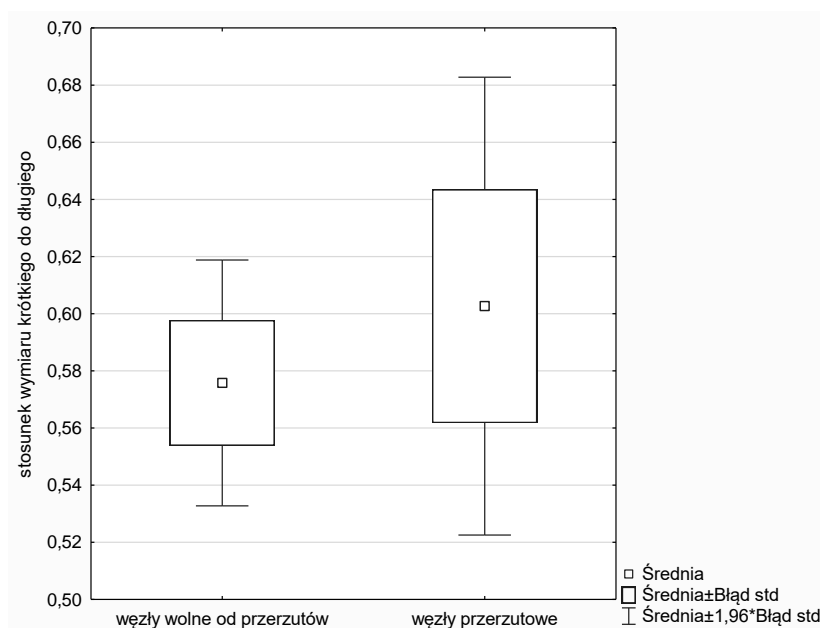
Ryc. 32 Stosunek wymiaru krótkiego do długiego węzłów grupy 4R (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (oś X)

Tab. 53 Stosunek wymiaru krótkiego do długiego węzłów grupy 4R w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych ($p=0,000002$)

węzły gr. 4R n=110	n	średni	CI -95%	CI +95%	mediana	odch. std
bez przerzutów	74	0,55	0,522	0,580	0,54	0,125
przerzutowe	36	0,73	0,650	0,804	0,77	0,150

5.5.2.2 Ocena stosunku wymiaru krótkiego do długiego węzłów grupy 5

W grupie węzłowej 5 analizie poddano 47 grup węzłowych. Średni stosunek wymiaru krótkiego do długiego dla grup węzłowych wolnych od przerzutów ($n = 44$) wyniósł 0,58 (mediana = 0,54). W przypadku węzłów zajętych przez przerzuty ($n = 3$) odnotowano średni stosunek wymiaru krótkiego do długiego 0,6 (mediana = 0,59). Różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,755$) (ryc. 33, tab. 54).



Ryc. 33 Stosunek wymiaru krótkiego do długiego węzłów grupy 5 (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (oś X)

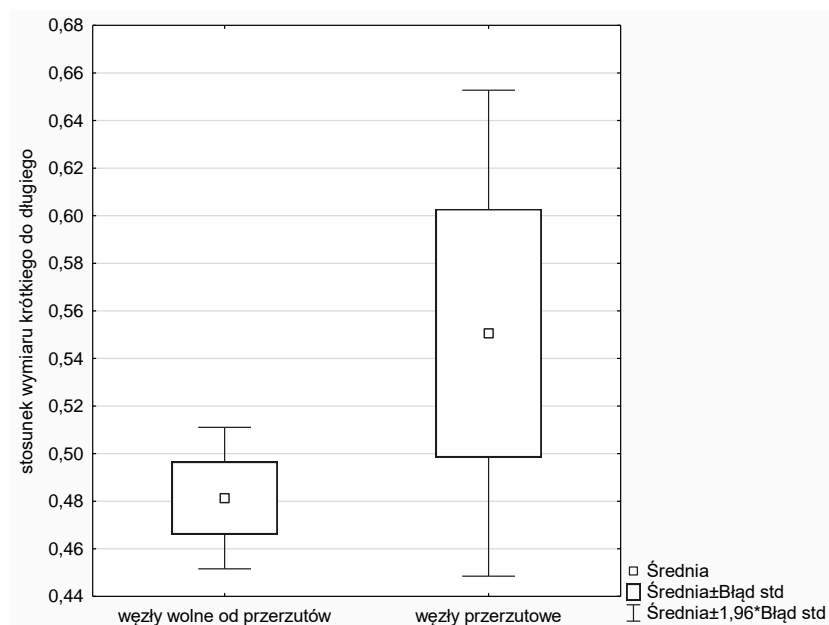
Tab. 54 Stosunek wymiaru krótkiego do długiego węzłów grupy 5 w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych ($p=0,755$)

węzły gr. 5 n=47	n	średni	CI -95%	CI +95%	mediana	odch. std
bez przerzutów	44	0,58	0,532	0,620	0,54	0,145
przerzutowe	3	0,60	0,427	0,778	0,59	0,071

5.5.2.3 Ocena stosunku wymiaru krótkiego do długiego węzłów grupy 7

W grupie węzłowej 7 analizie poddano 122 grupy węzłowe. Średni stosunek wymiaru krótkiego do długiego dla grup węzłowych wolnych od przerzutów ($n = 106$)

wyniósł 0,48 (mediana = 0,47). W przypadku węzłów zajętych przez przerzuty (n = 16) odnotowano średni stosunek wymiaru krótkiego do długiego 0,55 (mediana = 0,54). Różnica nie była istotna statystycznie (p = 0,117) (ryc. 34, tab. 55).



Ryc. 34 Stosunek wymiaru krótkiego do długiego węzłów grupy 7 (oś Y) w zależności od obecności przerzutów w badaniach mikroskopowych (oś X)

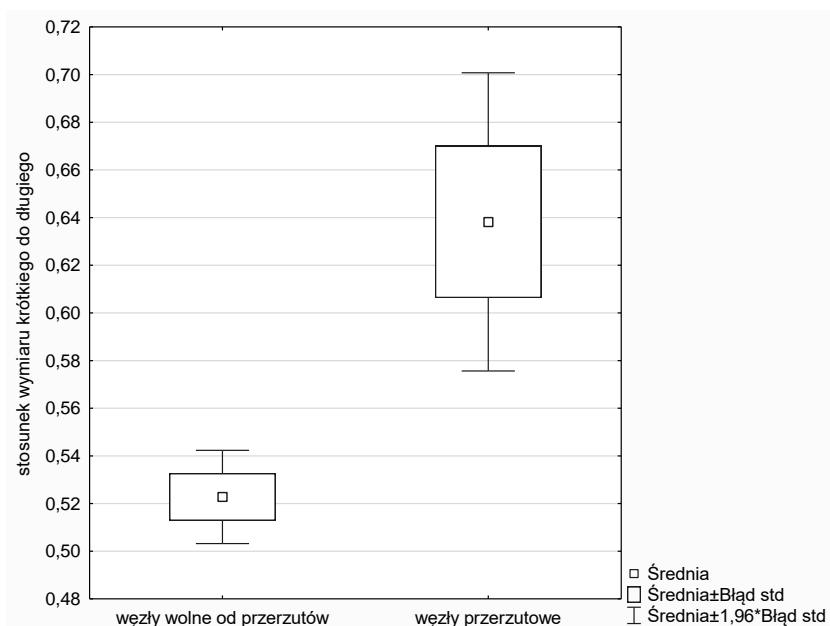
Tab. 55 Stosunek wymiaru krótkiego do długiego węzłów grupy 7 w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (p=0,117).

węzły gr. 7 n=122	n	średni	CI -95%	CI +95%	mediana	odch. std
bez przerzutów	106	0,48	0,451	0,511	0,47	0,156
przerzutowe	16	0,55	0,440	0,662	0,54	0,208

5.5.2.4 Ocena stosunku wymiaru krótkiego do długiego węzłów wszystkich grup

We wszystkich grupach węzłowych śródpiersia (2R, 2L, 3, 4R, 4L, 5, 6, 7, 8, 9) analizie poddano 260 grup węzłowych. Średni stosunek wymiaru krótkiego do długiego dla grup węzłowych wolnych od przerzutów (n = 224) wyniósł 0,52 (mediana = 0,52). W przypadku węzłów zajętych przez przerzuty (n = 36) odnotowano średni stosunek

wymiaru krótkiego do długiego 0,64 (mediana = 0,67). Różnica była istotna statystycznie ($p = 0,001$) (ryc. 35, tab. 56).



Ryc. 35 Stosunek wymiaru krótkiego do długiego węzłów wszystkich grup węzłowych śródpiersia (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (oś X)

Tab. 56 Stosunek wymiaru krótkiego do długiego węzłów wszystkich grup węzłowych śródpiersia w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych ($p=0,001$)

węzły n=260	n	średni	CI -95%	CI +95%	mediana	odch. std
bez przerzutów	224	0,52	0,503	0,542	0,52	0,149
przerzutowe	36	0,64	0,573	0,703	0,67	0,191

5.5.3 Wyznaczenie punktu odcięcia wymiaru krótkiego węzłów chłonnych śródpiersia

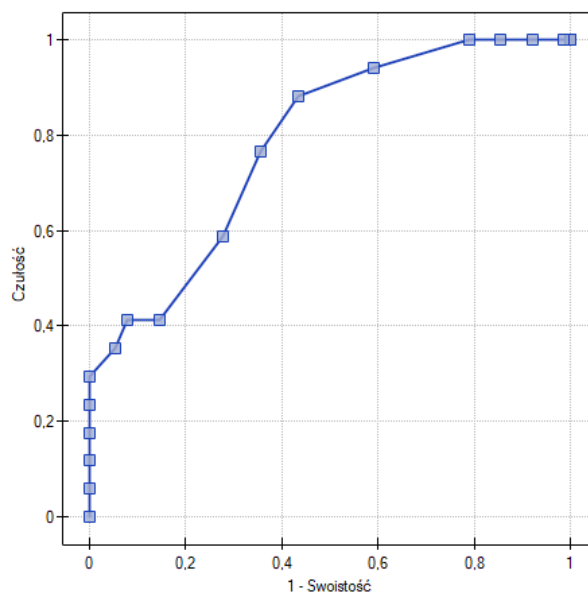
Do wyznaczenia punktu odcięcia wybrano grupy węzłów chłonnych śródpiersia, które cechowały się największą liczbą węzłów przerzutowych, tj. grupy: 4R, 5 i 7. Oddzielnie porównano globalnie wszystkie zbadane mikroskopowo grupy węzłowe.

5.5.3.1 Wyznaczenie punktu odcięcia wymiaru krótkiego węzłów chłonnych grupy 4R

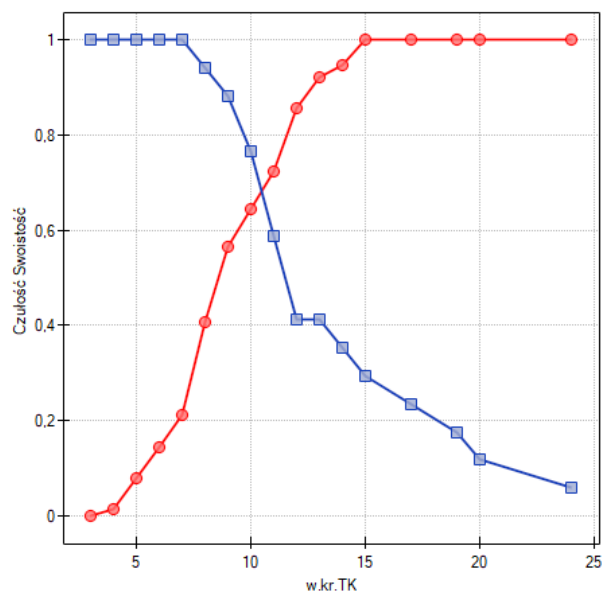
Dla węzłów chłonnych grupy 4R punkt odcięcia ich wymiaru krótkiego na podstawie analizy krzywej ROC wyniósł 10 mm (ryc. 36, 37). Przy takiej wartości odcięcia uzyskano czułość 76,5%, swoistość 64,5%, PPV 32,5%, NPV 92,5%. Przy punkcie odcięcia wymiaru krótkiego 10 mm uzyskano 31 (33,3%) wyników fałszywych (27 fałszywie dodatnich i 4 fałszywie ujemne).

Minimum ocen fałszywych uzyskano przy wymiarze krótkim 15 mm. Przy takiej wartości odcięcia uzyskano czułość 29,4%, swoistość 100%, PPV 100%, NPV 86,4%. Przy punkcie odcięcia wymiaru krótkiego 15 mm uzyskano 12 (12,9%) wyników fałszywych (0 fałszywie dodatnich i 12 fałszywie ujemnych).

Minimum FNR+FPR uzyskano przy punkcie odcięcia wymiaru krótkiego 9 mm. Przy takiej wartości odcięcia uzyskano czułość 88,2%, swoistość 56,6%, PPV 31,3%, NPV 95,6%. Przy punkcie odcięcia 9 mm uzyskano 35 (37,6%) wyników fałszywych (33 fałszywie dodatnie i 2 fałszywie ujemne).



Ryc. 36 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów grupy 4R w zależności od ich wymiaru krótkiego - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,78 (95% CI 0,67-0,90), $p=0,0003$

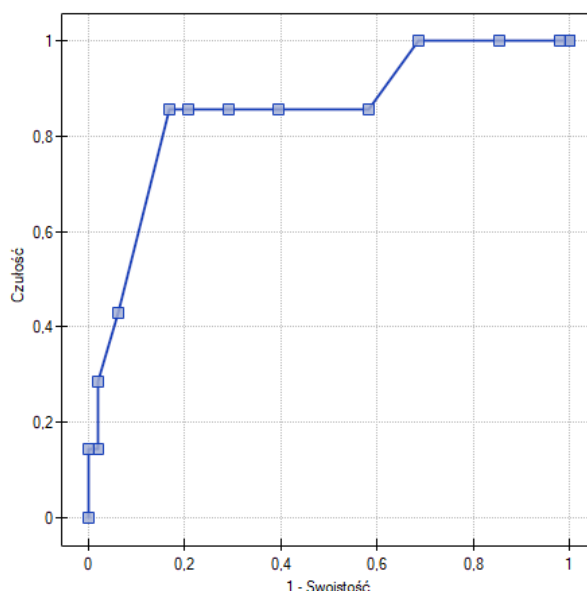


Ryc. 37 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia wymiaru krótkiego węzłów (oś X) - grupa 4R

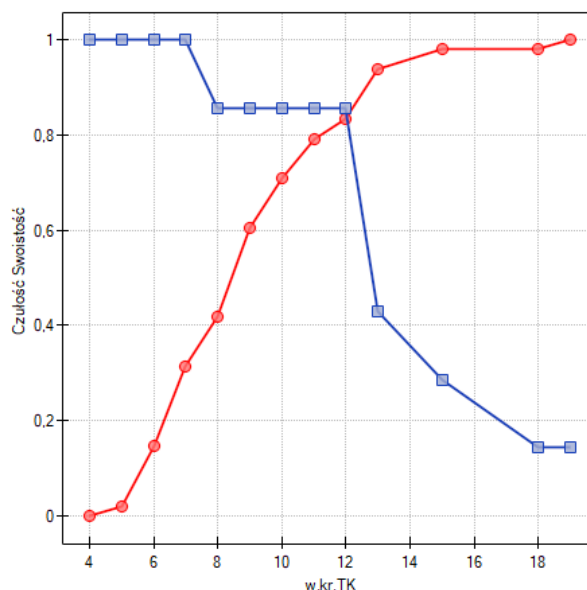
5.5.3.2 Wyznaczenie punktu odcięcia wymiaru krótkiego węzłów chłonnych grupy 5

Dla węzłów chłonnych grupy 5 punkt odcięcia ich wymiaru krótkiego na podstawie analizy krzywej ROC i dla minimum FNR+FPR wyniósł 12 mm (ryc. 38, 39). Przy takiej wartości odcięcia uzyskano czułość 85,7%, swoistość 83,3%, PPV 42,9%, NPV 97,6%. Przy punkcie odcięcia 12 mm uzyskano 9 (16,7%) wyników fałszywych (8 fałszywie dodatnich i 1 fałszywie ujemny).

Minimum ocen fałszywych uzyskano przy wymiarze krótkim 15 mm. Przy takiej wartości odcięcia uzyskano czułość 28,6%, swoistość 97,9%, PPV 66,7%, NPV 90,4%. Przy punkcie odcięcia 15 mm uzyskano 6 (11,1%) wyników fałszywych (1 fałszywie dodatni i 5 fałszywie ujemnych).



Ryc. 38 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów grupy 5 w zależności od ich wymiaru krótkiego - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,85 (95% CI 0,68-1), p=0,003



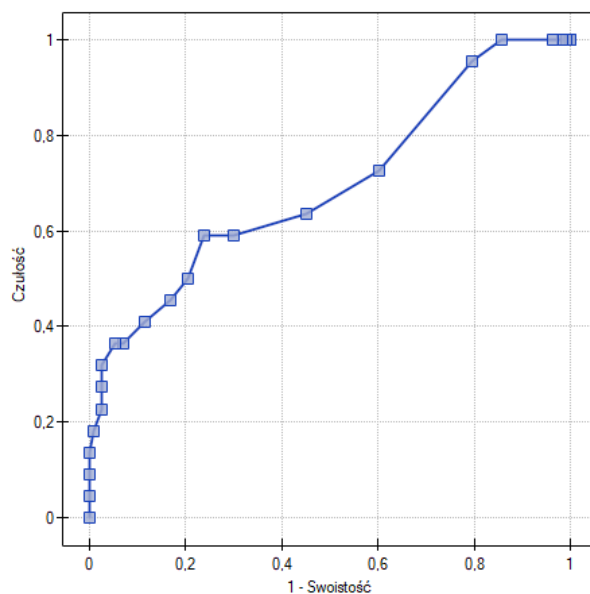
Ryc. 39 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia wymiaru krótkiego węzłów (oś X) - grupa 5

5.5.3.3 Wyznaczenie punktu odcięcia wymiaru krótkiego węzłów chłonnych grupy 7

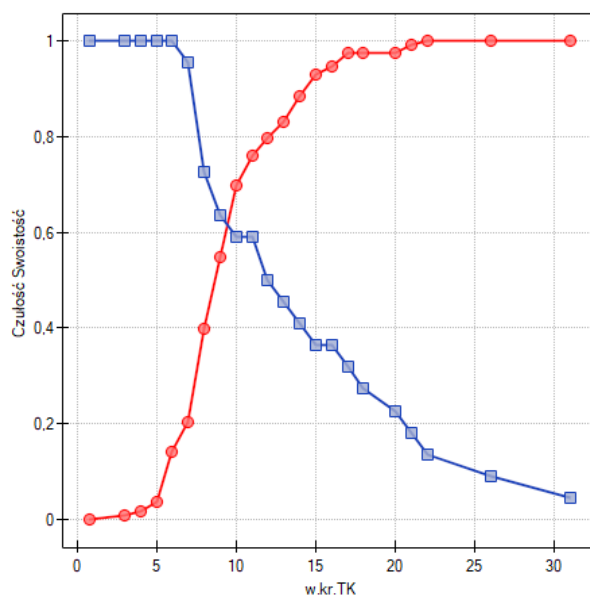
Dla węzłów chłonnych grupy 7 punkt odcięcia wymiaru krótkiego na podstawie analizy krzywej ROC wyniósł 9 mm (ryc. 40, 41). Przy takiej wartości odcięcia uzyskano czułość 63,6%, swoistość 54,9%, PPV 21,5%, NPV 88,6%. Przy punkcie odcięcia wymiaru krótkiego 9 mm uzyskano 59 (44,7%) wyników fałszywych (51 fałszywie dodatnich i 8 fałszywie ujemnych).

Minimum ocen fałszywych uzyskano przy wymiarze krótkim 17 mm. Przy takiej wartości odcięcia uzyskano czułość 31,8%, swoistość 97,3%, PPV 70%, NPV 88%. Przy punkcie odcięcia 17 mm uzyskano 18 (13,6%) wyników fałszywych (3 fałszywie dodatnie i 15 fałszywie ujemnych).

Minimum FNR+FPR uzyskano przy punkcie odcięcia wymiaru krótkiego 11 mm. Przy takiej wartości progu odcięcia uzyskano czułość 59,1%, swoistość 76,1%, PPV 32,5%, NPV 90,5%. Przy punkcie odcięcia 11 mm uzyskano 36 (27,3%) wyników fałszywych (27 fałszywie dodatnich i 9 fałszywie ujemnych).



Ryc. 40 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów grupy 7 w zależności od ich wymiaru krótkiego - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,69 (95% CI 0,56-0,83), $p=0,004$

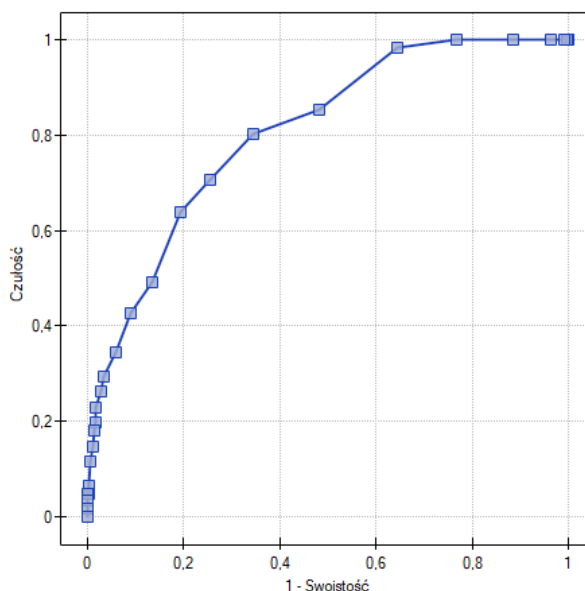


Ryc. 41 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia wymiaru krótkiego węzłów (oś X) - grupa 7

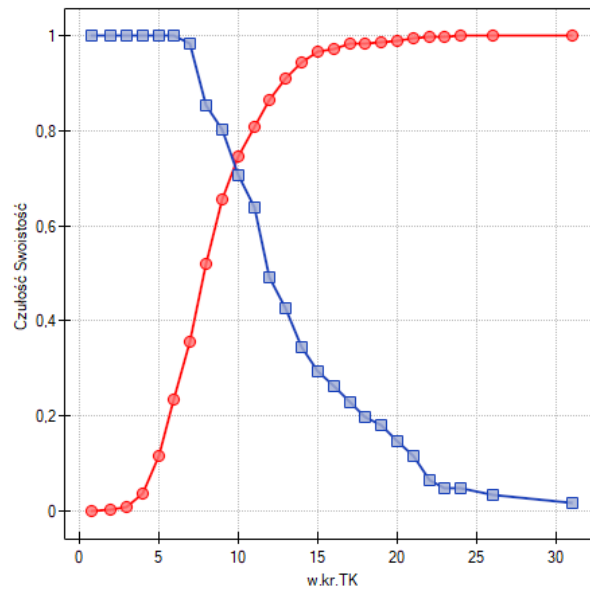
5.5.3.4 Wyznaczenie punktu odcięcia wymiaru krótkiego wszystkich grup węzłowych

Dla wszystkich grup węzłów chłonnych śródpiersia punkt odcięcia wymiaru krótkiego, na podstawie analizy krzywej ROC i dla minimum FNR+FPR wyniósł 9 mm (ryc. 42, 43). Przy takiej wartości punktu odcięcia uzyskano czułość 80,3%, swoistość 65,7%, PPV 28,2%, NPV 95,2%. Przy punkcie odcięcia 9 mm uzyskano 137 (32,2%) wyników fałszywych (125 fałszywie dodatnich i 12 fałszywie ujemnych).

Minimum ocen fałszywych uzyskano przy wymiarze krótkim 17 mm. Przy takiej wartości odcięcia uzyskano czułość 23%, swoistość 98,4%, PPV 70%, NPV 88,4%. Przy punkcie odcięcia dla wymiaru krótkiego 17 mm uzyskano 53 (12,5%) wyników fałszywych (6 fałszywie dodatnich i 47 fałszywie ujemnych).



Ryc. 42 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów wszystkich grup w zależności od ich wymiaru krótkiego - pole pod krzywą (AUC) jest statystycznie istotne - 0,81 (95% CI 0,75-0,86), $p < 0,000001$



Ryc. 43 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia wymiaru krótkiego (oś X) - wszystkie grupy

Tab. 57 Wyznaczone punkty odcięcia dla wartości wymiaru krótkiego węzłów chłonnych (4R, 5, 7 i wszystkie grupy) w zależności od przyjętych kryteriów

grupy węzłowe	punkt odcięcia wymiaru krótkiego węzłów		
	analiza krzywej ROC (mm)	minimum ocen fałszywych (mm)	minimum FNR+FPR (mm)
4R	10	15	9
5	12	15	12
7	9	17	11
wszystkie	9	17	9

5.5.4 Wyznaczenie punktu odcięcia stosunku wymiaru krótkiego do długiego węzłów chłonnych śródpiersia

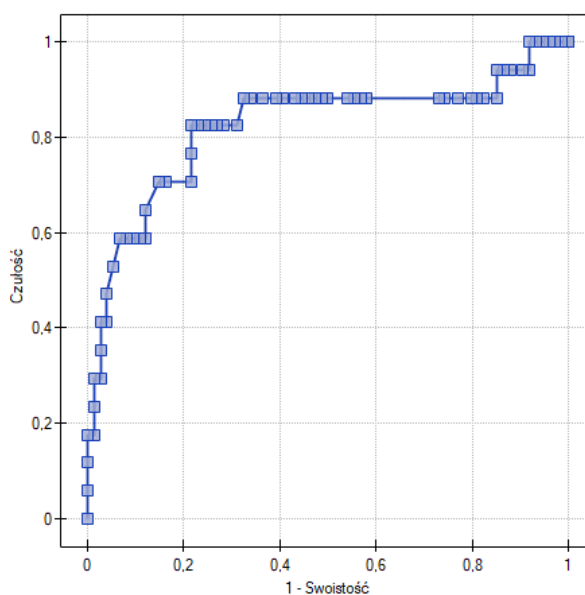
W obecnej pracy nie wyznaczono punktu odcięcia stosunku wymiaru krótkiego do długiego dla węzłów grupy 5 i 7, ponieważ w grupach tych różnica stosunku wymiaru krótkiego do długiego między węzłami wolnymi od przerzutów a zajęтыми przerzutami nowotworowymi nie była istotna statystycznie. Wyznaczono punkt

odcinka stosunku wymiaru krótkiego do długiego tylko dla grupy węzłowej 4R i globalnie dla wszystkich zbadanych histopatologicznie grup węzłowych śródpiersia.

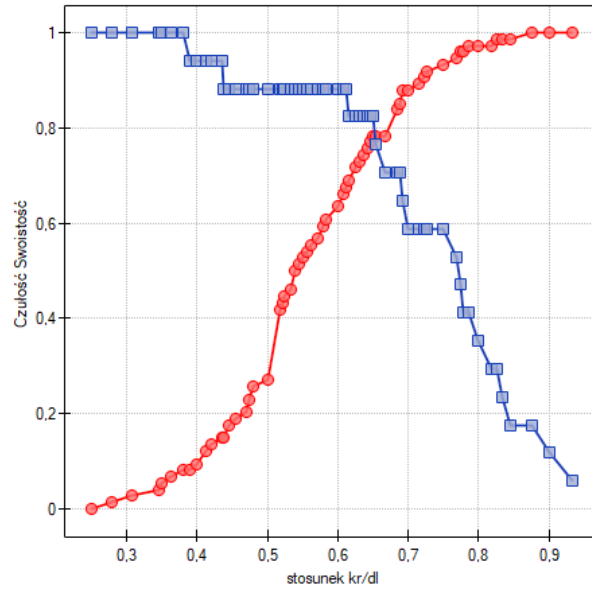
5.5.4.1 Wyznaczenie punktu odcinka stosunku wymiaru krótkiego do długiego węzłów grupy 4R

Dla węzłów grupy 4R punkt odcinkastopunku wymiaru krótkiego do długiego na podstawie analizy krzywej ROC (ryc. 44, 45) i dla minimum FNR+FPR wyniósł 0,65. Przy takiej wartości odcinka uzyskano czułość 82,4%, swoistość 78,4%, PPV 46,7%, NPV 95,1%. Przy punkcie odcinka 0,65 uzyskano 19 (17,3%) wyników fałszywych (16 fałszywie dodatnich i 3 fałszywie ujemne).

Minimum ocen fałszywych uzyskano przy punkcie odcinka stosunku wymiaru krótkiego do długiego 0,75. Przy takiej wartości odcinka uzyskano czułość 58,8%, swoistość 93,2%, PPV 66,7%, NPV 90,8%. Przy punkcie odcinka 0,75 uzyskano 12 (10,9%) wyników fałszywych (5 fałszywie dodatnich i 7 fałszywie ujemnych).

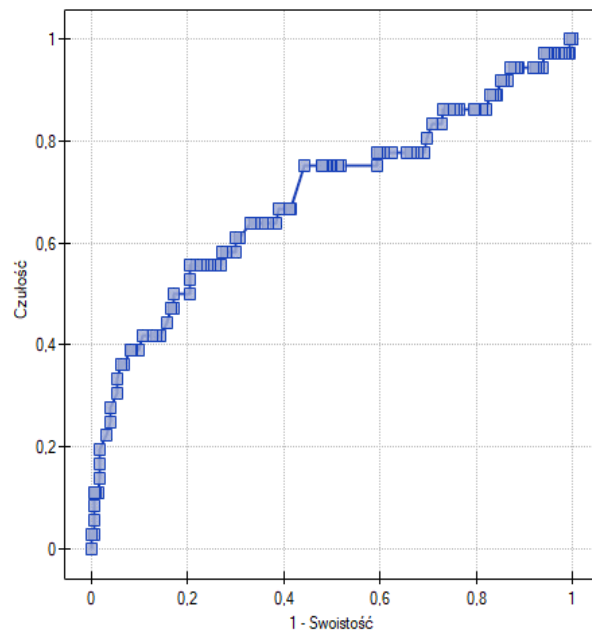


Ryc. 44 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów grupy 4R w zależności od wartości stosunku ich wymiaru krótkiego do długiego - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,82 (95% CI 0,68-0,96), $p=0,00004$

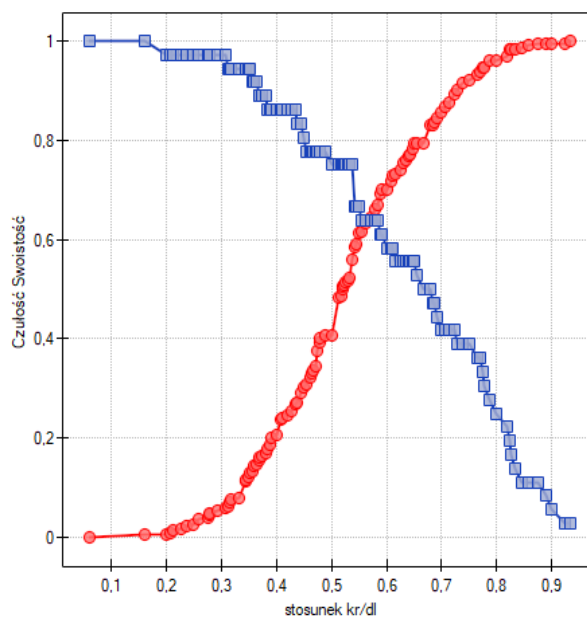


Ryc. 45 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia stosunku wymiaru krótkiego do długiego węzłów (oś X) - grupa 4R

5.5.4.2 Wyznaczenie punktu odcięcia stosunku wymiaru krótkiego do długiego węzłów wszystkich grup



Ryc. 46 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów wszystkich grup w zależności od wartości stosunku ich wymiaru krótkiego do długiego - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,69 (95% CI 0,58-0,80), $p=0,0002$



Ryc. 47 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia stosunku wymiaru krótkiego do długiego węzłów (oś X) - wszystkie grupy

Dla wszystkich grup węzłów chłonnych śródpiersia punkt odcięcia stosunku wymiaru krótkiego do długiego na podstawie analizy krzywej ROC wyniósł 0,55 (ryc. 46, 47). Przy takiej wartości odcięcia uzyskano czułość 66,7%, swoistość 61,2%, PPV 21,6%, NPV 91,9%. Przy punkcie odcięcia 0,55 uzyskano 99 (38,1%) wyników fałszywych (87 fałszywie dodatnich i 12 fałszywie ujemnych).

Minimum ocen fałszywych uzyskano przy punkcie odcięcia stosunku wymiaru krótkiego do długiego 0,82. Przy takiej wartości odcięcia uzyskano czułość 19,4%, swoistość 98,2%, PPV 63,6%, NPV 88,4%. Przy punkcie odcięcia 0,82 uzyskano 33 (12,7%) wyników fałszywych (4 fałszywie dodatnie i 29 fałszywie ujemnych).

Minimum FNR+FPR uzyskano przy punkcie odcięcia stosunku wymiaru krótkiego do długiego 0,65. Przy takiej wartości odcięcia uzyskano czułość 55,6%, swoistość 79,5%, PPV 30,3%, NPV 91,8%. Przy punkcie odcięcia 0,65 uzyskano 62 (11,8%) wyników fałszywych (46 fałszywie dodatnich i 16 fałszywie ujemnych).

Tab. 58 Wyznaczone punkty odcięcia stosunku wymiaru krótkiego do długiego węzłów chłonnych (4R i wszystkie grupy) w zależności od przyjętych kryteriów

grupy węzłowe	punkt odcięcia stosunku wymiaru krótkiego do długiego		
	analiza krzywej ROC	minimum ocen fałszywych	minimum FNR+FPR
4R	0,65	0,75	0,65
wszystkie	0,55	0,82	0,65

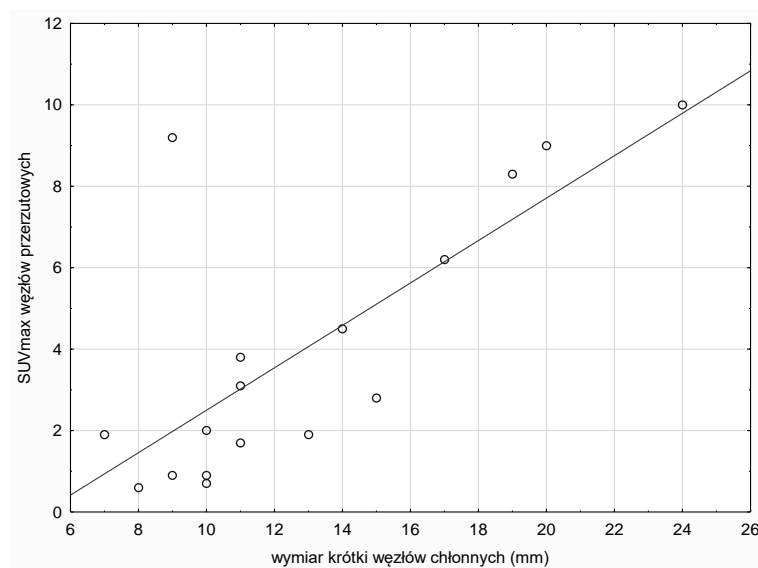
5.6 Korelacje parametru SUVmax przerzutowych węzłów chłonnych śródpiersia

W celu oceny zależności parametru SUVmax przerzutowych węzłów chłonnych śródpiersia od innych zmiennych związanych z guzem pierwotnym oraz morfologią węzłów zbadano korelacje między SUVmax węzłów chłonnych a SUVmax guza pierwotnego, wymiarem krótkim węzła oraz stosunkiem wymiaru krótkiego do długiego. Analizę wykonano oddzielnie dla trzech najliczniej reprezentowanych grup węzłowych oraz dla wszystkich węzłów chłonnych przerzutowych łącznie.

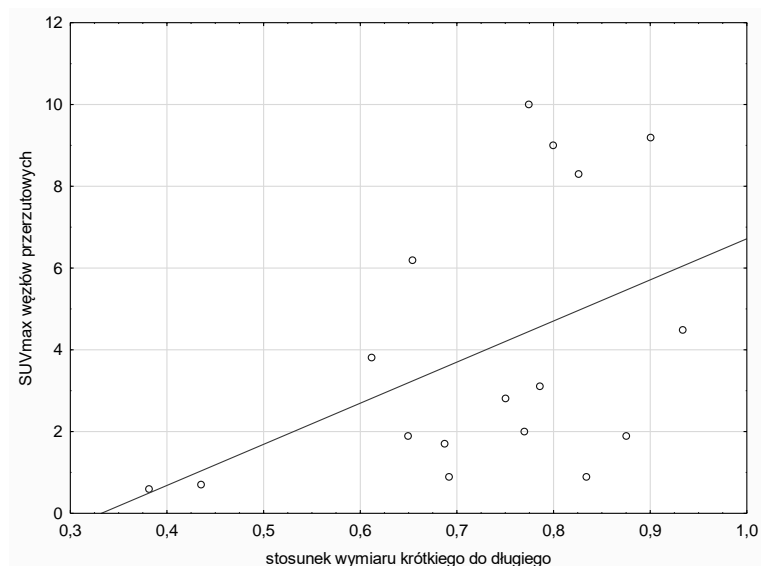
W obecnej pracy nie przedstawiono oceny zależności między SUVmax węzłów chłonnych a stosunkiem wymiaru krótkiego do długiego dla grupy 5 i 7, ponieważ analiza stosunku wymiaru krótkiego do długiego w tych grupach nie wykazała istotności statystycznej (rozdział 5.5). Z tego samego powodu nie przedstawiono również oceny zależności między SUVmax węzłów chłonnych a ich wymiarem długim (rozdział 5.5).

5.6.1 Ocena korelacji parametru SUVmax przerzutowych węzłów grupy 4R

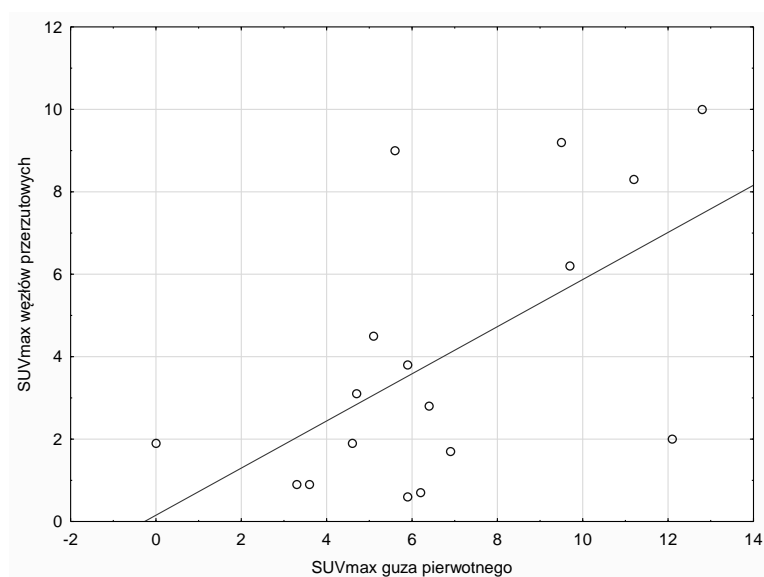
W analizie statystycznej korelacji wartości SUVmax węzłów przerzutowych grupy 4R z ich wymiarem krótkim, stosunkiem wymiaru krótkiego do długiego i SUVmax guza pierwotnego wykazano istotne statycznie zależności (ryc. 48 - 50).



Ryc. 48 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych grupy 4R (oś Y) względem ich wymiaru krótkiego (oś X) - zależność statystycznie istotna ($r=0,662$, $p=0,0038$)



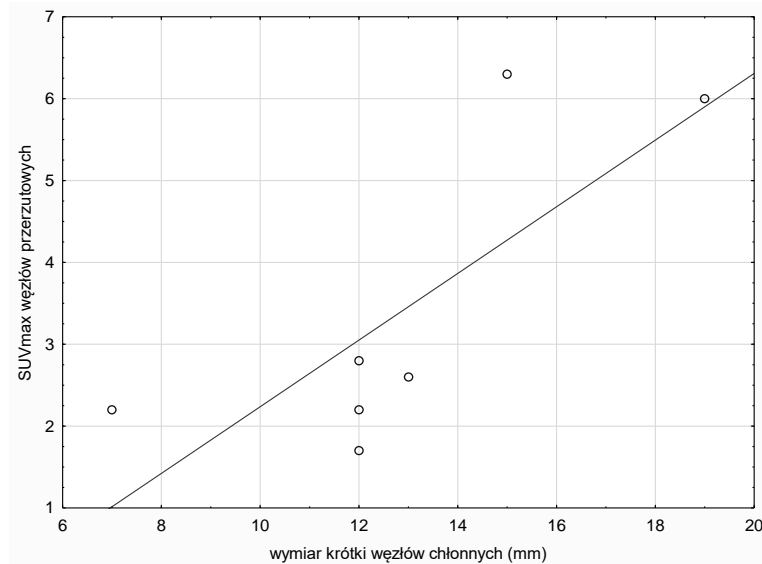
Ryc. 49 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych grupy 4R (oś Y) względem stosunku ich wymiaru krótkiego do długiego (oś X) - zależność statystycznie istotna ($r=0,488$, $p=0,0467$)



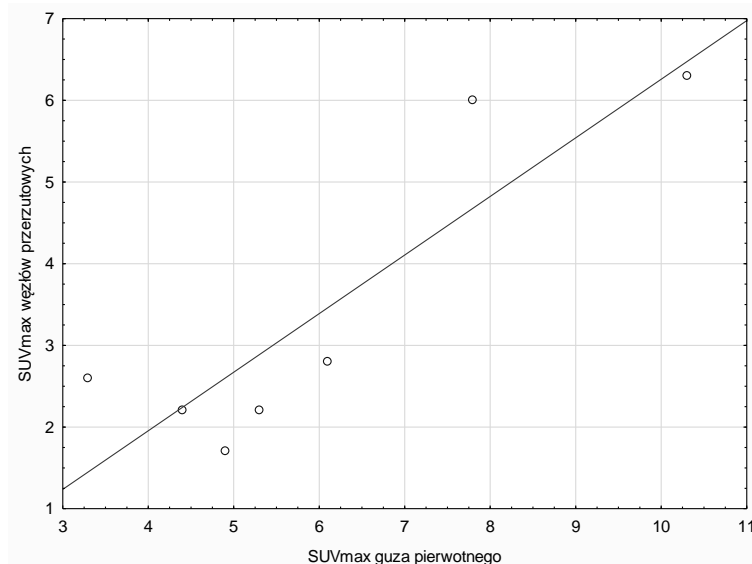
Ryc. 50 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych grupy 4R (oś Y) względem SUVmax guza pierwotnego (oś X) - zależność statystycznie istotna ($r=0,486$, $p=0,0478$)

5.6.2 Ocena korelacji parametru SUVmax przerzutowych węzłów grupy 5

W analizie statystycznej korelacji wartości SUVmax węzłów przerzutowych grupy 5 z ich wymiarem krótkim i SUVmax guza pierwotnego nie wykazano istotnych statycznie zależności (ryc. 51 - 52).



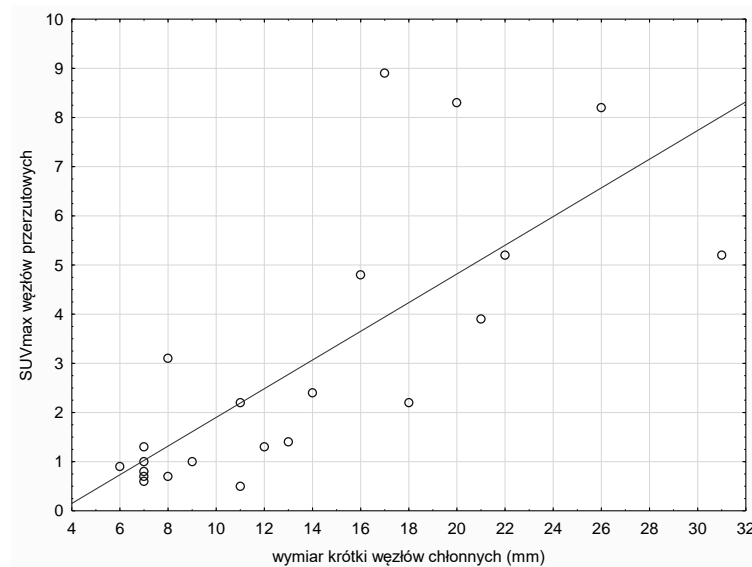
Ryc. 51 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych grupy 5 (oś Y) względem ich wymiaru krótkiego (oś X) - brak korelacji ($p=0,053$)



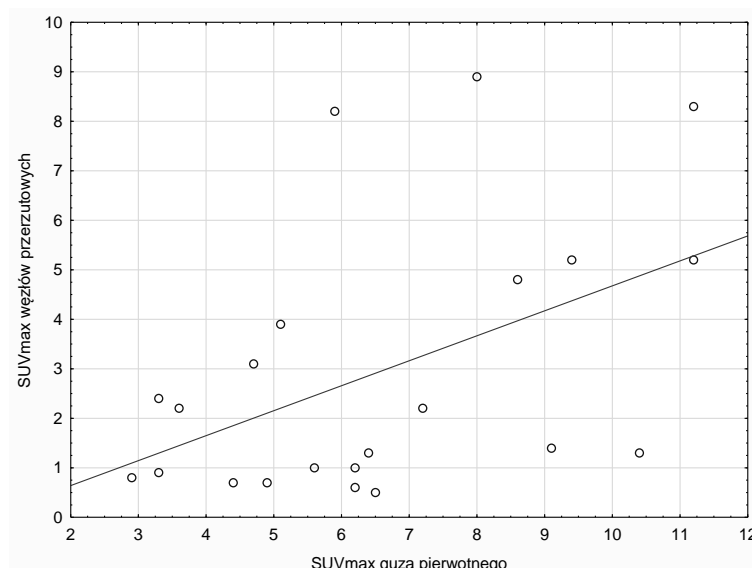
Ryc. 52 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych grupy 5 (oś Y) względem SUVmax guza pierwotnego (oś X) - brak korelacji ($p=0,068$)

5.6.3 Ocena korelacji parametru SUVmax przerzutowych węzłów grupy 7

W analizie statystycznej korelacji wartości SUVmax węzłów przerzutowych grupy 7 z ich wymiarem krótkim i SUVmax guza pierwotnego wykazano istotne statycznie zależności (ryc. 53 - 54).



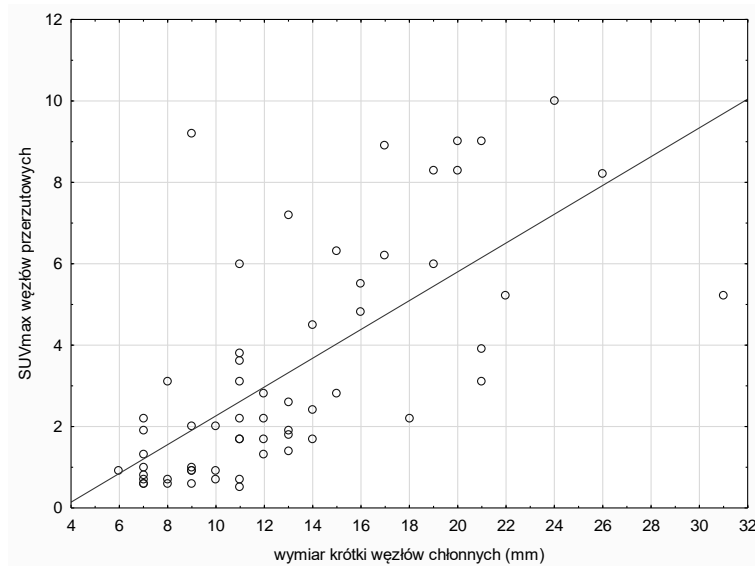
Ryc. 53 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych grupy 7 (oś Y) względem ich wymiaru krótkiego (oś X) - zależność statystycznie istotna ($r=0,803$, $p=0,000007$)



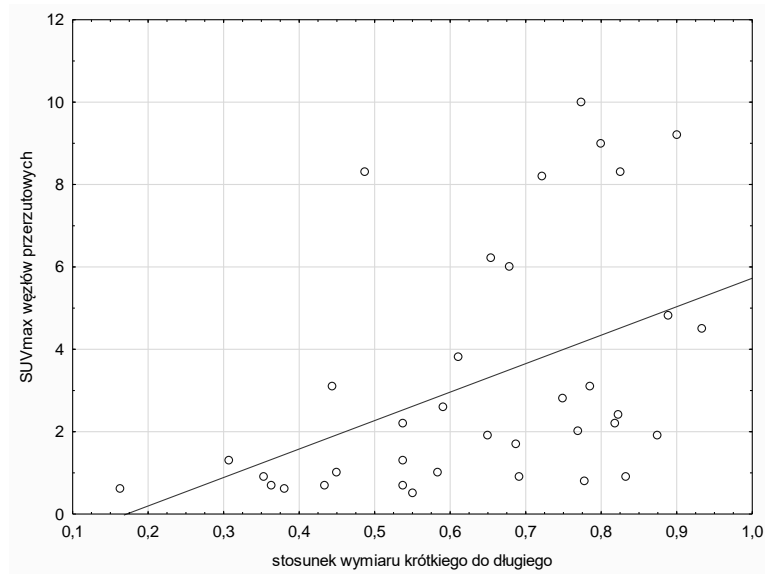
Ryc. 54 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych grupy 7 (oś Y) względem SUVmax guza pierwotnego (oś X) - zależność statystycznie istotna ($r=0,438$, $p=0,0415$)

5.6.4 Ocena korelacji parametru SUVmax przerzutowych węzłów wszystkich grup

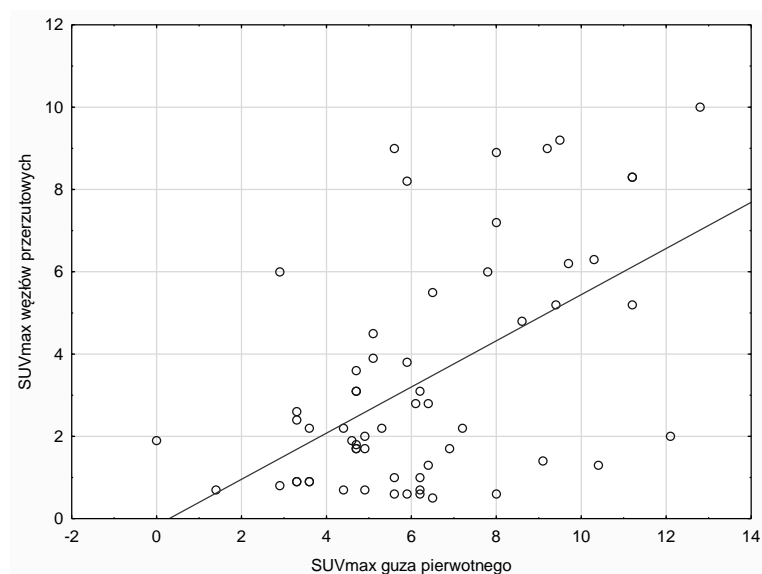
W analizie statystycznej korelacji wartości SUVmax węzłów przerzutowych wszystkich grup z ich wymiarem krótkim, stosunkiem wymiaru krótkiego do długiego i SUVmax guza pierwotnego wykazano istotne statycznie zależności (ryc. 55 - 57).



Ryc. 55 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych wszystkich grup śródpiersia (oś Y) względem ich wymiaru krótkiego (oś X) - zależność statystycznie istotna ($r=0,724$, $p<0,00001$)



Ryc. 56 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych wszystkich grup śródpiersia (oś Y) względem stosunku ich wymiaru krótkiego do długiego (oś X) - zależność statystycznie istotna ($r=0,535$, $p=0,0008$)



Ryc. 57 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych wszystkich grup śródpiersia (oś Y) względem SUVmax guza pierwotnego (oś X) - zależność statystycznie istotna ($r=0,417$, $p=0,0008$)

SUVmax przerzutowych węzłów chłonnych śródpiersia koreluje istotnie statystycznie z wymiarem krótkim tych węzłów (z wyjątkiem grupy 5), stosunkiem ich wymiaru krótkiego do długiego (z wyjątkiem grupy 5 i 7) i SUVmax guza pierwotnego (z wyjątkiem grupy 5) (ryc. 59).

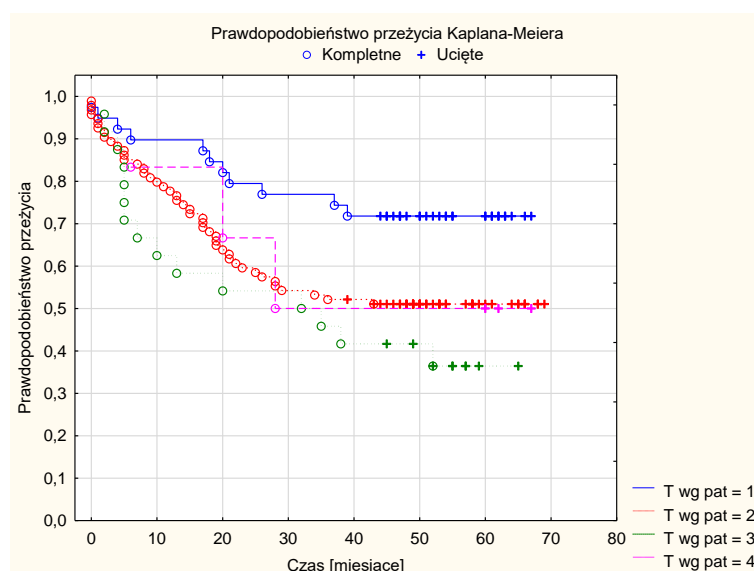
Tab. 59 Zebrane korelacje SUVmax węzłów przerzutowych grup 4R, 5, 7 i wszystkich grup węzłowych śródpiersia ("+" oznaczono korelacje istotne statystycznie)

grupy węzłowe	SUVmax węzłów przerzutowych vs			
	SUVmax guza	wymiary węzła		
		krótki	długi	stosunek kr./dł.
4R	+	+	-	+
5	-	-	-	-
7	+	+	-	-
wszystkie	+	+	-	+

5.7 Znaczenie prognostyczne wyników badania PET/TK i badań mikroskopowych

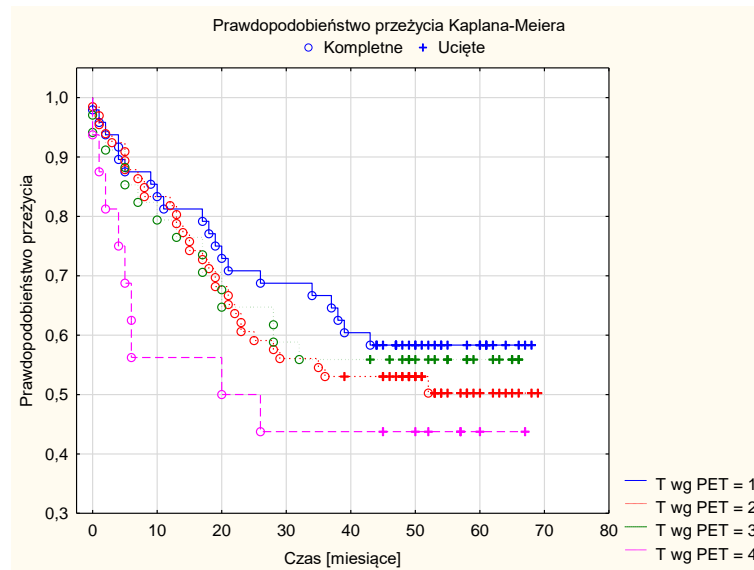
5.7.1 Znaczenie prognostyczne cechy T

W ocenie całkowitego przeżycia, ang. overall survival (OS) w zależności od cechy T na podstawie badań mikroskopowych (pT), zaobserwowano statystycznie istotną różnicę między podgrupą z cechą pT1 a podgrupą z cechą pT2 ($p = 0,023$) oraz między podgrupą z cechą pT1 a podgrupą z cechą pT3 ($p = 0,008$). Różnice między pozostałymi podgrupami (T1 vs T4, T2 vs T3, T2 vs T4 i T3 vs T4) nie osiągnęły istotności statystycznej (ryc. 58).



Ryc. 58 Całkowite przeżycie (OS) w zależności od cechy T ocenionej w badaniach mikroskopowych ($p=0,043$)

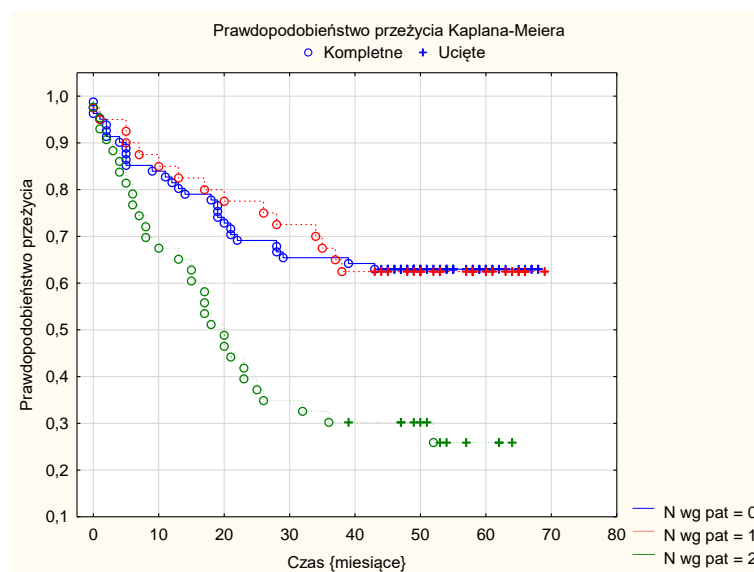
W ocenie całkowitego przeżycia (OS) w zależności od cechy T ocenionej na podstawie badania PET/TK (cT), nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między ocenianymi podgrupami (ryc. 59).



Ryc. 59 Całkowite przeżycie (OS) w zależności od cechy T ocenionej w badaniu PET/TK ($p=0,419$).

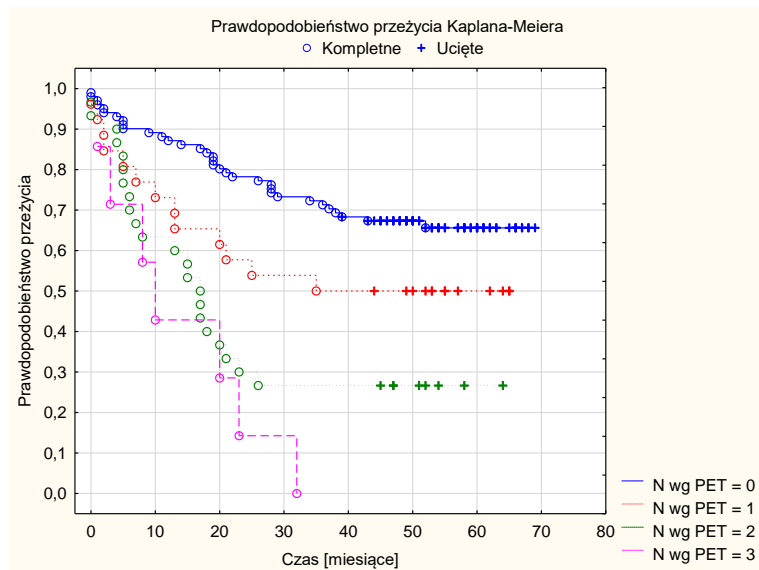
5.7.2 Znaczenie prognostyczne cechy N

W ocenie całkowitego przeżycia (OS) w zależności od cechy N na podstawie badań mikroskopowych (pN), zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między podgrupą z cechą pN0 a podgrupą z cechą pN2 ($p = 0,0003$) oraz między podgrupą z cechą pN1 a podgrupą z cechą pN2 ($p = 0,001$). Różnice między podgrupami z cechą N0 i N1 nie osiągnęły istotności statystycznej (ryc. 60).



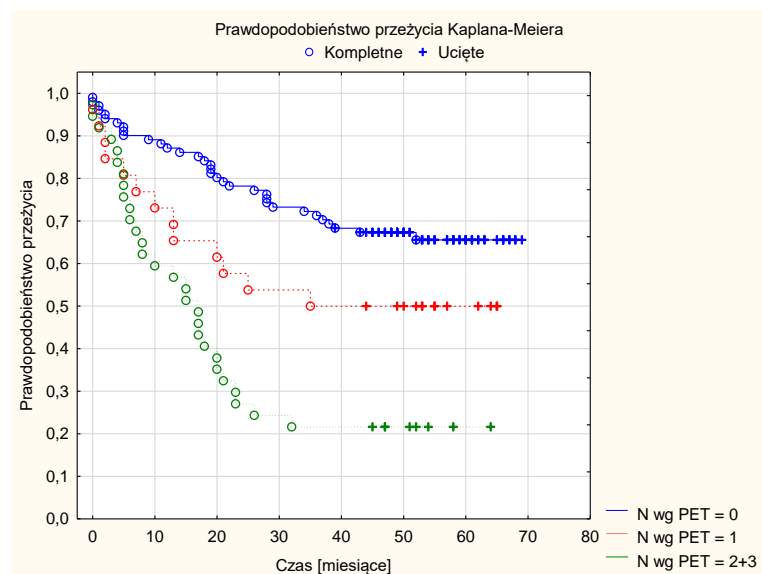
Ryc. 60 Całkowite przeżycie (OS) w zależności od cechy N ocenionej w badaniach mikroskopowych ($p=0,001$)

W ocenie całkowitego przeżycia w zależności od cechy N na podstawie badania PET/TK (cN) zaobserwowano statystycznie istotną różnicę między podgrupą z cechą cN0 a podgrupą z cechą cN2 ($p = 0,00003$), podgrupą z cechą cN0 a podgrupą z cechą cN3 ($p = 0,0003$) i między podgrupą z cechą cN1 a podgrupą z cechą cN3 ($p = 0,03$). Różnice między pozostałymi podgrupami (cN0 vs cN1, cN1 vs cN2 i cN2 vs cN3) nie osiągnęły istotności statystycznej (ryc. 61).



Ryc. 61 Całkowite przetrwanie (OS) w zależności od cechy N ocenionej w badaniu PET/TK ($p < 0,000001$)

Ze względu na niską liczebność podgrupę z cechą cN3, podgrupę z cechą cN2 i cN3 poddano wspólnej analizie. Po połączeniu podgrup cN2 i cN3 (cN2+3) stwierdzono istotną statystycznie różnicę między podgrupą cN2+3 a podgrupą z cechą cN0 ($p < 0,00001$). Różnica między podgrupą cN2+3 a podgrupą cN1 nie osiągnęła istotności statystycznej (ryc. 62).

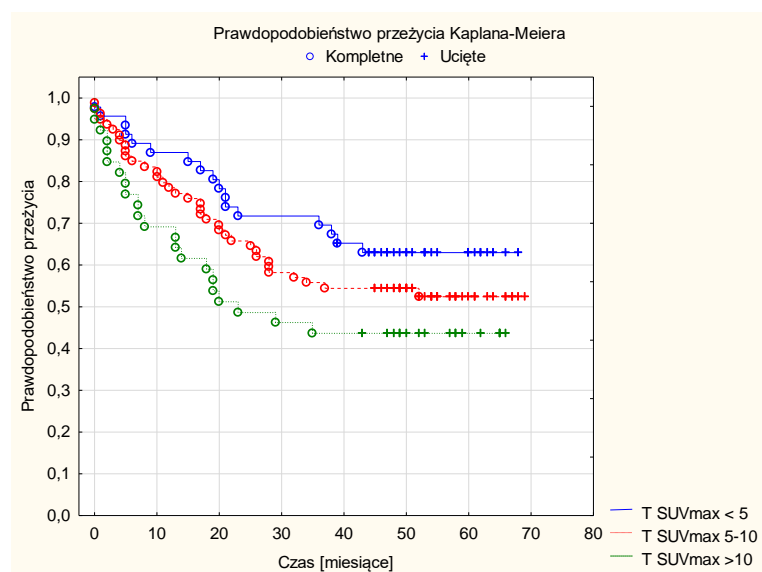


Ryc. 62 Całkowite przeżycie (OS) w zależności od cechy N ocenionej w badaniu PET/TK - połączono podgrupy z cechą N2 i N3 ($p < 0,000001$)

5.7.3 Znaczenie prognostyczne parametru SUVmax guza pierwotnego

W ocenie całkowitego przeżycia (OS) w zależności od wartości SUVmax guza pierwotnego, grupę badaną podzielono na 3 podgrupy w zależności od wartości tego parametru: <5 , $5-10$ i >10 .

Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między podgrupą z SUVmax < 5 a podgrupą z SUVmax > 10 ($p = 0,037$). Różnice między pozostałymi podgrupami (<5 vs $5-10$ i $5-10$ vs >10) nie osiągnęły istotności statystycznej (ryc. 63).



Ryc. 63 Całkowite przeżycie (OS) w zależności od SUVmax guza pierwotnego

Na podstawie modelu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa oszacowano, że zależność czasu przeżycia od wartości parametru SUVmax guza pierwotnego jest statystycznie istotna ($p = 0,0045$).

W przeprowadzonych analizach nie wykazano istotnego statystycznie wpływu na przeżycie takich czynników jak: nikotynizm ($p = 0,08$), lokalizacja guza pierwotnego (centralna vs obwodowa) ($p = 0,52$), typ histologiczny nowotworu (AC vs SCC) ($p = 0,09$) i współistnienie POChP ($p = 0,15$).

6 Dyskusja

6.1 Diagnostyka węzłów chłonnych śródpiersia

Obecne standardy leczenia pacjentów z NDRP zalecają chemioterapię przedoperacyjną w przypadku pojedynczego przerzutu do węzła chłonnego śródpiersia, a leczenie nieoperacyjne w przypadku przerzutów do wielu grup węzłowych. Dlatego celem diagnostyki przedoperacyjnej jest zidentyfikowanie wszystkich przerzutowych węzłów chłonnych śródpiersia (tzw. diagnostyka w kierunku choroby N2) przed podjęciem leczenia operacyjnego [152].

U potencjalnych kandydatów do leczenia operacyjnego w diagnostyce inwazyjnej węzłów chłonnych śródpiersia wykorzystuje się mediastinoskopię szyjną, która od wielu lat pozostaje "złotym standardem". Teoretycznie swoistość i FPR mediastinoskopii są równe odpowiednio 100% i 0%. W analizie ponad 6,5 tysiąca pacjentów przeprowadzonej przez Detterbeck i wsp. średnia czułość tego zabiegu wynosiła około 80%, a średnia FNR prawie 10% [153].

Fałszywie ujemne wyniki występują głównie w stacjach węzłów chłonnych, które są trudno dostępne dla techniki mediastinoskopowej. Ponadto dokładność tej techniki zależy od sprawności wykonującego ją chirurga [154].

W ostatnich latach coraz szerzej są stosowane techniki biopsji igłowej przezoskrzelowej i przezprzelykowej wykonywane pod kontrolą endoskopowej ultrasonografii (EBUS/EUS-FNA), które są cennym uzupełnieniem diagnostyki inwazyjnej węzłów chłonnych niedostępnych mediastinoskopowo [155, 156].

Bryant i wsp. zaobserwowali, że w ich ośrodku stosuje się zwykle różne metody diagnostyki inwazyjnej węzłów chłonnych śródpiersia w zależności od lokalizacji guza pierwotnego. Jeśli jest on zlokalizowany w prawym górnym płacie, częściej wykonywana jest mediastinoskopia, jeśli w płatach dolnych, częściej wykonywany jest EUS-FNA, a jeśli w lewym górnym płacie, częściej węzły chłonne są pobierane metadą VATS [152].

Poza faktem, że przy użyciu mediastinoskopii nie można pozyskać do oceny tkankowej wszystkich grup węzłowych śródpiersia, wykazuje ona również kilka wad, takich jak: inwazyjność, ryzyko powikłań i zgonu oraz koszt. W związku z tym duże znaczenie mają techniki obrazowania (TK, PET/TK), których rolą jest wstępna ocena tych węzłów i kwalifikacja pacjentów, pozwalająca na efektywne wykorzystanie

mediastinoskopii i innych zabiegów inwazyjnych tylko w uzasadnionych przypadkach [157].

Na podstawie dotychczasowych analiz wiadomo, że badanie PET/TK jest bardziej dokładne w ocenie stopnia zaawansowania węzłów chłonnych wewnątrz klatki piersiowej niż tomografia komputerowa wzmocniona kontrastem, ang. contrast enhancement computed tomography (CECT) [158, 159].

PET/TK przewyższa CECT nie tylko w diagnostyce przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia [160], gdzie jego czułość jest wyższa, ale również w wykrywaniu nieoczekiwanych przerzutów odległych, które stwierdza się nawet u 20% chorych z NDRP [161].

W metaanalizie z 2007 r. wykazano, że średnia czułość i swoistość dla CECT wynosiła odpowiednio 61% i 79%, natomiast dla PET/TK odpowiednio 85% i 90% [162]. Pomimo to uważa się, że czułość i dokładność badania PET/TK w ocenie stopnia zaawansowania węzłowego śródpiersia są zbyt niskie, żeby całkowicie zaniechać wykonywania badań inwazyjnych, a rola PET/TK i mediastinoskopii jest nadal przedmiotem dyskusji [163].

6.2 Wartość diagnostyczna PET/TK w określaniu stopnia zaawansowania węzłowego śródpiersia

W ocenie stanu węzłów chłonnych śródpiersia Antoch i wsp. uzyskali czułość, swoistość i dokładność PET/TK odpowiednio: 89%, 94% i 93%. Autorzy wyjaśniają, że zaletą zintegrowanego PET/TK jest dokładna przestrzenna lokalizacja nieprawidłowego wychwytu w węzłach chłonnych śródpiersia i sugerują, że ujemny wynik PET/TK pod względem przerzutów węzłowych w śródpiersiu nie wymaga żadnej diagnostycznej procedury chirurgicznej, takiej jak mediastinoskopia [164].

Hellwig i wsp. w swoim badaniu uzyskali wysoką wartość NPV równą 96%, co doprowadziło ich do wniosku, że można pominąć wykonanie mediastinoskopii u pacjentów z węzłami śródpiersiowymi ujemnymi w badaniu PET/TK. Badacze ci zwrócili również uwagę na to, że należy przede wszystkim polegać na analizie wizualnej doświadczonego specjalisty oceniającego wynik badania PET/TK, który interpretuje parametr SUVmax tylko jako dodatkową pomoc w ocenie, a nie główne jej kryterium. Parametr SUVmax może mieć większą wartość dla mniej doświadczonego oceniającego [165].

W obecnym badaniu wartość NPV była podobna (94,1%), co upoważnia nas do wyciągnięcia podobnego wniosku.

Yi i wsp. po przeanalizowaniu 453 stacji węzłowych śródpiersia wykazali, że czułość PET/TK nie jest wystarczająco wysoka w identyfikacji przerzutów. Autorzy ci podkreślili potrzebę kontynuowania wykonywania mediastinoskopii również u pacjentów w stadium cT1N0, pomimo wysokiego kosztu mediastinoskopii i związanego z tym zabiegiem ryzyka powikłań. Co ciekawe, w tej pracy badanie PET/TK wykazało bardzo wysoki poziom swoistości, co doprowadziło badaczy do wniosku, że nie jest konieczne wykonywanie mediastinoskopii u pacjentów z dodatnimi węzłami [162].

Cerfolio i wsp. wykazali, że zastosowanie PET/TK w kwalifikacji pacjentów do leczenia operacyjnego jest użyteczne, jednak doszli do wniosku, że badanie to nie jest wystarczająco dokładne, aby zastąpić biopsje węzłowe w celu pełnej oceny węzłów chłonnych śródpiersia [166].

Pomimo pewnych rozbieżności prezentowanych w literaturze PET/TK jest obecnie szeroko stosowanym badaniem w ocenie stopnia zaawansowania NDRP wg klasyfikacji TNM i istotnym narzędziem w identyfikacji przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia [110].

Wiele badań jasno pokazuje kluczową rolę badania PET/TK w przedoperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania u pacjentów z NDRP, ze względu na jego zdolność do wykrywania lokalnych i odległych przerzutów. Lardinois i wsp. po raz pierwszy wykazali, że wraz z wprowadzeniem PET/TK do oceny stopnia zaawansowania NDRP, dokładność w wykrywaniu lokalnych i odległych przerzutów wzrosła [167].

Przeciwnie Lee i wsp. w swojej pracy stwierdzili, że badanie PET/TK nie poprawiło ogólnej dokładności w ocenie stopnia zaawansowania węzłowego śródpiersia z uwagi na fakt, że poprawa technologii z jednej strony zmniejszyła liczbę pacjentów z wynikami fałszywie ujemnymi, ale z drugiej strony zwiększyła liczbę pacjentów z wynikami fałszywie dodatnimi [168].

W metaanalizie z 2012 r. średnia czułość i swoistość tego badania w ocenie statystycznej na pacjenta wynosiła odpowiednio 71,9% i 89,8%, a na stację węzłową odpowiednio 61% i 92,4% [169].

W przedstawionej pracy w ocenie statystycznej na pacjenta uzyskano podobną czułość 72,1%, ale wyraźnie wyższą swoistość 95%. W ocenie statystycznej na stację węzłową uzyskano wyraźnie niższą czułość 56,5%, ale również wyższą swoistość

97,8%. Znaczna różnica między czułością w analizie na pacjenta, a czułością w analizie na stację węzłową (72,1% vs 56,5%) wynikała z tego, że pacjenci z przerzutami do węzłów chłonnych więcej niż jednej grupy zaliczani byli do pacjentów z prawdziwie dodatnim obrazem PET/TK również w przypadku, gdy jako prawdziwie dodatnią oceniono tylko jedną z grup węzłów (a pozostałe grupy były fałszywie ocenione jako ujemne). Takie sytuacje dotyczyły najczęściej pacjentów z rakiem gruczołowym.

Lardinois i wsp. stwierdzili, że PET/TK poprawia przedoperacyjną ocenę zaawansowania NDRP i w związku z tym ma potencjalny efekt kliniczny, polegający na możliwości zmniejszenia liczby daremnych torakotomii i ogólnej liczby torakotomii [167].

Van Tinteren i wsp. w badaniu z 2002 r. z udziałem 188 pacjentów z NDRP wykazali, że ocena stopnia zaawansowania NDRP przy użyciu samodzielnego badania PET (bez TK) pozwoliła uzyskać względną redukcję ryzyka daremnych torakotomii o 51%, a bezwzględną o 20%. W badaniu tym wykazano znacząco wyższą liczbę wczesnych zgonów i nawrotów choroby w grupie ocenianej konwencjonalnie w porównaniu z grupą ocenianą dodatkowo badaniem PET. Uznano, że nie było to wynikiem bardziej udanych operacji, ale odzwierciedleniem lepszej kwalifikacji pacjentów do leczenia operacyjnego w grupie ocenianej badaniem PET [170].

W badaniu z roku 2009 Fischer i wsp. stwierdzili, że dodanie badania PET/TK do schematu przedoperacyjnej oceny stopnia zaawansowania NDRP poprawia czułość oraz zmniejsza częstotliwość daremnych torakotomii i zmniejsza całkowitą liczbę torakotomii, bez wpływu na całkowite przeżycie [171].

Natomiast australijskie wielośrodkowe badanie, w którym przeanalizowano 184 pacjentów (92% z nich miało I stopień zaawansowania NDRP wg TNM), wykazało brak znaczącej różnicy w całkowitej liczbie torakotomii między grupą, która przeszła ocenę stopnia zaawansowania z zastosowaniem samodzielnego badania PET, a grupą, którą poddano ocenie bez użycia tego badania [172]. W badaniu tym jednak nie wykonano wystarczającej ilości procedur inwazyjnych celem weryfikacji wyników badania PET (tylko 10 pacjentów miało wykonaną mediastinoskopię) [173].

Porównując parametry statystyczne badania PET/TK uzyskane przez różnych autorów zwraca uwagę ich stosunkowo duża rozbieżność (tab. 60). Wyniki analizy statystycznej otrzymane w niniejszej dysertacji należą do grupy średnich wartości wykazanych w innych badaniach.

Tab. 60 Porównanie parametrów statystycznych PET/TK w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia w wybranych badaniach (analiza w ujęciu na grupę węzłową)

PET/TK wybrane badania	liczba pacjentów	czułość (%)	swoistość (%)	PPV (%)	NPV (%)	dokładność (%)
Melek i wsp. [174]	170	74	73	55	87	74
Perigaud i wsp. [175]	51	40	85	40	85	-
Nomori i wsp. [176]	80	78	98	74	98	97
Cerfolio i wsp. [166]	129	69	94	49	99	96
Cerfolio i wsp. [177]	400	71	77	44	91	76
Gupta i wsp. [178]	77	87	91	72	97	82
Poncelet i wsp. [179]	64	67	85	43	94	82
Pieterman i wsp. [180]	102	91	86	95	74	87
Kim i wsp. [163]	150	47	100	100	87	88
Yi i wsp. [162]	143	56	100	100	88	90
Giersz [niniejsza praca]	164	57	98	77	94	93

6.3 Wyniki fałszywie ujemne w badaniu PET/TK

W przedstawionej pracy utajone przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia (wyniki fałszywie ujemne) wykazano u 7,3% (12/164) pacjentów, uzyskując NPV 90,6%. Wyniki te są zgodne z porównywalnymi badaniami [181, 182]. W przeliczeniu na stację węzłową uzyskano 5,2% (27/524) wyników fałszywie ujemnych.

Turkmen i wsp. w 2007 r. stwierdzili wprawdzie wyższą dokładność zintegrowanego badania PET/TK w porównaniu z badaniami CECT i PET wykonywanymi samodzielnie w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia, ale nie była ona wystarczająca, żeby całkowicie zrezygnować z wykonywania mediastinoskopii. W badaniu tym ustalono, że przyczyną fałszywie ujemnych wyników były głównie mikroprzerzuty, martwica i ograniczona rozdzielczość przestrzenna badania PET/TK [183].

Rozdzielczość przestrzenna PET/TK jest niewystarczająca, żeby wykluczyć subcentymetrowe przerzuty do węzłów chłonnych, co zostało również wyraźnie potwierdzone przez Perigaud i wsp. [175].

Al-Sarraf i wsp. w swojej pracy zaobserwowali 16% (25/153) pacjentów z fałszywie ujemnymi wynikami. W badaniu tym elementami istotnie związanymi z utajoną chorobą N2 było centralne położenie nowotworu, guz pierwotny w płacie górnym płuca prawego i cecha N1 w badaniu PET/TK [184].

W obecnym badaniu odsetek pacjentów z fałszywie ujemnymi wynikami był niższy (7,3% vs 16%) i nie zaobserwowano wpływu lokalizacji guza pierwotnego na częstość występowania wyników fałszywie ujemnych. Stwierdzono natomiast

istotnie wyższą liczbę wyników fałszywie ujemnych w podgrupie pacjentów z cechą cN1 w porównaniu z podgrupą z cechą cN0 ($p = 0,018$).

Al-Sarraf i wsp. uważają również, że większość wyników fałszywie ujemnych można wyjaśnić zajęciem przez przerzut węzła chłonnego poniżej granicy rozdzielczości badania PET/TK. Granica rozdzielczości dla systemu PET/TK zastosowanego w ich badaniu wynosiła około 5 - 6 mm. Tylko jeden fałszywie ujemny wynik był spowodowany kontaktem węzła chłonnego z guzem pierwotnym [184].

Również w obecnym badaniu węzły chłonne określone jako fałszywie ujemne były dość małe. Ich średni wymiar osi krótkiej wynosił 9 mm. U żadnego z nich wymiar osi krótkiej nie przekraczał 15mm (6 - 15 mm).

Ponieważ badanie PET/TK jest przeprowadzane na płytkim oddechu (bez bramkowania oddechowego i EKG), artefakty oddechowe i pulsacyjne mogą również przyczyniać się do fałszywie ujemnej oceny węzłów chłonnych śródpiersia w badaniu PET/TK. Zjawisko to w szczególności dotyczy węzłów grupy 4, 5 i 7. Nieostrość oddechowa i pulsacyjna może spowodować również niedokładności lokalizacyjne niektórych stacji węzłowych [185].

Wpływ na parametr SUVmax i, co się z tym wiąże, na fałszywie ujemną ocenę węzłów chłonnych śródpiersia ma również stan hyperglikemii, który upośledza gromadzenie ^{18}F -FDG w zmianach nowotworowych [186]. Mogło to mieć wpływ na uzyskane w przedstawionej pracy wyniki, ponieważ 14% (23/164) grupy badanej stanowili pacjenci z cukrzycą typu 2, u których średnia glikemia przed badaniem wynosiła 129mg/dl (74 - 165 mg/dl). 7,3% (12/164) pacjentów miało przed badaniem glikemię > 130 mg/dl. Pomimo tego analiza statystyczna grupy badanej nie wykazała istotnie wyższej częstości występowania wyników fałszywie ujemnych w podgrupie pacjentów z cukrzycą ($p = 0,96$). Warto przy tym zauważyć, że zgodnie z aktualnymi, międzynarodowymi wytycznymi przeprowadzania badań PET/TK, podwyższona glikemia przed badaniem nie dyskwalifikuje chorego z badania, chyba, że wartość glikemii przekracza 200 mg/dl [187].

Badanie przeprowadzone przez Al-Sarraf i wsp. wykazało także, że rozróżnienie między guzem pierwotnym a sąsiednią inwazją węzła może być trudne w przypadku guzów zlokalizowanych w okolicy wnęki płuca [184]. Wskaźnik wyników fałszywie ujemnych (FNR) wzrasta wraz ze wzrostem odstępu czasowego między badaniem PET/TK a zabiegiem chirurgicznym, ponieważ ryzyko rozwoju przerzutów do węzłów chłonnych jest tym większe, im dłuższy jest czas między PET/TK a leczeniem

operacyjnym. W badaniu tym średni odstęp między PET/TK a zabiegiem wynosił 31 dni [184]. W innych opublikowanych badaniach, przedział ten wahał się od 2 do 4 tygodni, ale nie we wszystkich badaniach czas ten był określony [16, 188].

W obecnym badaniu centralna lokalizacja guza nie miała wpływu na częstość występowania wyników fałszywie ujemnych. Średni czas między badaniem PET/TK a leczeniem operacyjnym lub inną metodą pobrania węzła chłonny do badania histopatologicznego lub cytologicznego wynosił 35 dni (mediana 25 dni). Ten dość długi odstęp między obiema procedurami mógł przyczynić się do zwiększonej liczby wyników fałszywie ujemnych, ponieważ w tym okresie mogły powstawać nowe ogniska przerzutowe w węzłach chłonnych śródpiersia, których nie było w chwili wykonywania badania PET/TK. Pomimo to analiza statystyczna nie wykazała wyższej częstości występowania wyników fałszywie ujemnych w podgrupie pacjentów, którzy mieli pobrany węzeł chłonny później niż w 25 dobie po wykonaniu badania PET/TK.

W badaniu Gomez-Caro i wsp. tzw. utajoną chorobę węzłową (fałszywie ujemną cechą N1 i N2) stwierdzono nawet u 32% chorych z NDRP ocenianych badaniem PET/TK [189].

Veeramachaneni i wsp. stwierdzili u 10% pacjentów występowanie utajonej choroby węzłowej dla stadium zaawansowania klinicznego N0 ocenionego w badaniu PET/TK [181]. Casiraghi i wsp. oszacowali 13% wskaźnik utajonych przerzutów węzłowych [190]. Natomiast Li i wsp. ustalili 9% wskaźnik utajonych przerzutów węzłowych u chińskich pacjentów z NDRP z kliniczną cechą N0 [191].

W przedstawionej pracy zaobserwowano u 24,4% (40/164) pacjentów zaniżenie cechy N (fałszywie ujemna cecha N1 lub N2) w tym występowanie utajonej choroby N2 (fałszywie ujemna cecha N2) u 7,3% (12/164) pacjentów. Ma to istotne znaczenie kliniczne, ponieważ niezdiagnozowanie cechy N2 przyczynia się do podjęcia niewłaściwej decyzji terapeutycznej i wykonania zbędnej torakotomii.

W niektórych badaniach rozpoznanie gruczolakoraka zostało zidentyfikowane jako czynnik ryzyka utajonego przerzutu do węzłów chłonnych śródpiersia [174, 192].

W badaniu przeprowadzonym przez Al-Sarraf i wsp. zidentyfikowano wysoki odsetek fałszywie ujemnych wyników u pacjentów z gruczolakorakiem [193].

Jednocześnie w innym badaniu Al-Sarraf i wsp. wykazali, że typ histologiczny guza pierwotnego nie wpływa na częstość występowania utajonych przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia [184].

W analizie wieloczynnikowej Kaseda i wsp. SUVmax guza pierwotnego, rozmiar guza i rozpoznanie gruczolaka były niezależnymi predyktorami utajonych przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia u pacjentów z NDRP [194].

W obecnym badaniu analiza statystyczna wykazała, że u pacjentów z rakiem gruczołowym (AC) badanie PET/TK cechuje się wyraźnie niższą czułością (więcej wyników fałszywie ujemnych), NPV i dokładnością w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia niż u pacjentów z innymi typami histologicznymi NDRP (odpowiednio 51,2% vs 65%, 90% vs 97%, 88,7% vs 95,8%). Odsetek wyników fałszywie ujemnych w raku gruczołowym wyniósł 8,4%, podczas gdy w grupie raków innych niż gruczołowy 2,4% ($p = 0,003$). Dlatego u pacjentów z gruczolakiem wskazana jest szczególna czujność w ocenie ujemnych w PET/TK węzłów chłonnych śródpiersia, których wielkość w badaniu TK i inne cechy kliniczne budzą podejrzenie przerzutów.

6.4 Wyniki fałszywie dodatnie w badaniu PET/TK

W przedstawionej pracy fałszywie dodatnią cechą N2 (wyniki fałszywie dodatnie w PET/TK) wykryto u 3,7% (6/164) pacjentów, uzyskując PPV 83,8%. W przeliczeniu na stację węzłową uzyskano 1,9% (10/524) wyników fałszywie dodatnich.

Pomimo tego, że PET/TK jest bardziej dokładnym badaniem niż CECT i inne nieinwazyjne techniki przedoperacyjne w wykrywaniu odległych i lokalnych przerzutów, zarówno opublikowana literatura, jak i doświadczenie kliniczne wskazują na ciągłą potrzebę potwierdzenia tkankowego dodatniego wyniku badania PET/TK. Za wyniki fałszywie dodatnie w PET/TK są głównie odpowiedzialne wcześniejsze lub współistniejące stany zapalne i infekcyjne, dlatego wielu badaczy zgadza się co do konieczności potwierdzenia histopatologicznego wyników dodatnich [16, 176].

W badaniu Shim i wsp. u 43,8% pacjentów potwierdzono wynik fałszywie dodatni z zawyżeniem cechy N z N0 do N1 lub N2. Część z tych fałszywie dodatnich wyników mogła być spowodowana reaktywną hiperplazją lub aktywnym zapaleniem w wyniku choroby ziarniniakowej, takiej jak gruźlica [159].

W badaniu przeprowadzonym przez Shiraki i wsp. czynnikami ryzyka fałszywie dodatnich wyników były przebyte i współistniejące choroby zapalne płuc i centralna lokalizacja guza. Centralnie położone guzy powodują niedodmę i obturacyjne zapalenie płuc, co powoduje gromadzenie ^{18}F -FDG w makrofagach i limfocytach węzłów chłonnych. Shiraki i wsp. wykazali, że fałszywie dodatnie wyniki PET/TK dotyczące

węzłów chłonnych śródpiersiowych i płucnych były ściśle i proporcjonalnie związane z liczbą makrofagów i limfocytów. Autorzy tego badania potwierdzają, że wszystkie węzły chłonne z wysokim SUVmax nie powinny być jednoznacznie oceniane jako zajęte przez nowotwór, dopóki nie uzyska się potwierdzenia tkankowego [195].

W badaniu przeprowadzonym przez Bryant i wsp. fałszywie dodatnie wyniki były zasadniczo związane z zapaleniem (rozrost foliкулярny lub histiocytoza zatokowa) węzłów chłonnych śródpiersia. SUVmax tych fałszywie dodatnich węzłów chłonnych nie przekraczał wartości 4,7. Stan zapalny może być wtórny do zakażenia (np. gruźlica, histoplazmoza), niezakaźnej choroby zapalnej (sarkoidoza) lub związany z czynnikami środowiskowymi (krzemica) [152, 196]. Hellwig i wsp. podejrzewali, że u niektórych pacjentów z ich grupy badanej narażenie zawodowe na działanie azbestu mogło być odpowiedzialne za zapalenie węzłów chłonnych śródpiersia. Niestety taka ekspozycja nie została formalnie udokumentowana w grupie pacjentów z fałszywie dodatnimi wynikami [165].

Perigaud i wsp. ocenili u jednego ze swoich pacjentów jako fałszywie dodatnie węzły grupy 2R. Pacjent ten miał potwierdzone histopatologicznie przerzuty do węzłów chłonnych grupy 4R i 7, mierzących > 1 cm.. Węzeł stacji 2R był również najprawdopodobniej przerzutowy, ale nie został prawidłowo oceniony mikroskopowo z powodu stosowanej w ich ośrodku techniki usuwania węzłów chłonnych, która polegała na usuwaniu węzłów stacji 2R i 4R "en bloc". Badanie histopatologiczne nie oceniło prawidłowo stacji węzłowych z powodu błędu identyfikacji. Żeby uniknąć w przyszłości tego typu błędów, obecnie w ośrodku tym stacje 2R i 4R są rozdzielane już na sali operacyjnej przed przekazaniem do pracowni histopatologii [175].

Stopień i rodzaj fałszywie dodatnich wyników badania PET/TK w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia są często zależne od czynników regionalnych. W badaniu przeprowadzonym w Niemczech stwierdzono, że częstą przyczyną fałszywie dodatnich wyników jest krzemica [197]. W południowo-wschodniej części Stanów Zjednoczonych częstą przyczyną wyników fałszywie dodatnich jest histoplazmoza. W badaniu przeprowadzonym przez Bryant i wsp. histoplazmoza była najczęstszą przyczyną wyników fałszywie dodatnich. W badaniu tym podkreślono, że w ocenie wyników fałszywie dodatnich badania PET/TK chirurg i specjalista medycyny nuklearnej muszą być świadomi różnic regionalnych [152].

W obecnym badaniu 32,3% grupy badanej stanowili pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), a 69,5% pacjenci z nikotynizmem,

którzy palili nałogowo w ciągu ostatnich 10 lat. Wśród pacjentów z fałszywie dodatnią cechą N2 83% (5/6) pacjentów miało w wywiadzie POChP (4/6) lub astmę oskrzelową (1/6), a 100% nikotynizm w ciągu ostatnich 10 lat. W takiej grupie pacjentów przewlekłe procesy zapalne oskrzeli mogą być istotną przyczyną wyników fałszywie dodatnich w badaniu PET/TK. Jednak analiza statystyczna w ujęciu na stację węzłową nie wykazała istotnych statycznie różnic, które wskazałyby nikotynizm, POChP lub astmę oskrzelową jako czynniki ryzyka wystąpienia wyników fałszywie dodatnich.

W badaniu przeprowadzonym przez Park i wsp. częstość zawyżenia cechy N w badaniu PET/TK wynosiła 14,3% (N0 do N1 - 9,5% i N0 do N2 - 4,8%) [182].

W obecnym badaniu częstość zawyżenia cechy N była podobna i wystąpiła u 14% (23/164) pacjentów, ale zawyżenie ze znaczeniem klinicznym (N0 i N1 do N2 lub N3) dotyczyło 7,9% (13/164) pacjentów. Takie zawyżenie cechy N może przyczynić się do błędnej decyzji odstąpienia od radykalnego leczenia operacyjnego i tym samym pozbawić pacjenta szansy na całkowite wyleczenie.

Dlatego prawie nigdy nie podejmuje się decyzji terapeutycznych tylko na podstawie wyniku badania PET/TK, ale dąży się do potwierdzenia przerzutu w badaniach mikroskopowych. Zdarzają się jednak wyjątkowe sytuacje, kiedy węzły chłonne są niedostępne ze względu na swoją lokalizację (np. grupy 5 i 6) lub istnieje duży guz utrudniający do nich dostęp. W takiej sytuacji klinicznej, jeśli dodatkowo SUVmax guza pierwotnego i węzła chłonnego są porównywalne, podejmuje się decyzje terapeutyczne tylko na podstawie wyniku badania PET/TK [152].

6.5 Wartość diagnostyczna parametru SUVmax guza pierwotnego i węzłów chłonnych śródpiersia

Pomimo tego, że różne grupy badawcze wykorzystywały punkt odcięcia $SUV_{max} = 2,5$ dla oceny cechy węzłów chłonnych śródpiersiowych u pacjentów z NDRP [184, 198], do tej pory nie ma jednoznacznych dowodów uzasadniających takie podejście. W rzeczywistości użycie $SUV_{max} = 2,5$ jako punktu odcięcia jest spornym uogólnieniem wyników uzyskanych na podstawie oceny zmian w płucach [199, 200].

Wg oceny Hellwig i wsp. z klinicznego punktu widzenia nie zawsze celem jest maksymalizacja dokładności badania. W opinii tych badaczy potrzebujemy tak niskiego jak to możliwe FNR przy mniejszym nacisku na wysoką dokładność badania. Potrzeba

ta może zostać zaspokojona przez niższy punkt odcięcia SUVmax, przy rozsądnym limicie wynoszącym 2,5. Ale nawet przy użyciu takiego progu węzły chłonne z przerzutami mogą być niezdiagnozowane z powodu niewielkiego wychwytu w małych przerzutach lub ze względu na skutki ograniczonej rozdzielczości przestrzennej badania PET/TK. W związku z tym mogą wystąpić wyniki fałszywie ujemne, których część można uniknąć dzięki wizualnej interpretacji badania PET/TK przez doświadczonego specjalistę medycyny nuklearnej. W badaniu tym autorzy wykazali, że krzywa ROC dla interpretacji wizualnej leży powyżej krzywej dla analizy tylko przy użyciu SUVmax, co świadczyło o wyższej dokładności diagnostycznej interpretacji wizualnej [165].

Pomimo to wybór punktu odcięcia SUVmax na poziomie 2,5 w ocenie zaawansowania węzłowego śródpiersia jest zdaniem tych samych autorów uzasadniony, ponieważ przy takim progu odcięcia suma wyników fałszywie ujemnych i fałszywie dodatnich była najmniejsza. Wynikająca z tego wysoka wartość predykcyjna ujemna (NPV), wynosząca 96% pozwoliła pominąć mediastinoskopię u pacjentów z ujemnymi wynikami węzłów chłonnych śródpiersia w obrazach PET/TK [165].

Yi i wsp. przyjmując w diagnostyce przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia w swojej pracy próg SUVmax = 3,5, uzyskali wysoki FNR, ale niską czułość (tylko 44%) [162].

Vansteenkiste i wsp. stwierdzili w swoim badaniu, że najlepszy punkt odcięcia dla SUVmax różnicujący węzły chłonne wolne od zajętych w zakresie przerzutowania wynosi 4,4 [158].

Perigaud i wsp. ustalając próg odcięcia SUVmax = 5, osiągnęli znaczne zmniejszenie wskaźnika wyników fałszywie dodatnich bez zmniejszenia czułości, przy wysokiej swoistości sięgającej 100% i PPV 88% [175].

Bryant i wsp. w swojej pracy używając krzywej ROC do wyznaczenia punktu odcięcia dla parametru SUVmax, uzyskali maksymalną czułość, swoistość i dokładność przy wartości 5,3 zamiast tradycyjnej wartości 2,5. Uzyskali dzięki temu poprawę dokładności badania PET/TK do co najmniej 92% dla każdej stacji węzłowej cechy N2 [152].

Podobnie jak w innych badaniach w obecnym badaniu wykazano, że SUVmax jest predyktorem przerzutu do węzła chłonnego i istnieje dla tego parametru istotna statystycznie różnica między węzłami chłonnymi przerzutowymi a wolnymi od przerzutów dla stacji węzłowych cechy N2.

W przedstawionej pracy wartość progu odcięcia dla SUVmax = 2,5 nie może być zaakceptowana, ponieważ przy takiej wartości otrzymano zbyt niską czułość rzędu 45%.

W celu maksymalizacji dokładności zintegrowanego badania PET/TK w obecnym badaniu wykonano analizę krzywej ROC. Analiza krzywej wykazała optymalny punkt odcięcia SUVmax równy 1,1. Jednak dla takiej wartości punktu odcięcia uzyskano aż 111 (26,5%) wyników fałszywych, w tym 95 wyników fałszywie dodatnich. Dlatego tak niski punkt odcięcia nie może być przyjęty w tym badaniu. Najniższą sumę wyników fałszywie dodatnich i ujemnych oraz najwyższą dokładność (90,4%) uzyskano przy progu odcięcia 2,8. Jednak przy takim progu odcięcia uzyskano niższą wartość predykcyjną ujemną (NPV) 92% i wyraźnie niższą czułość 42,6%, której również nie można zaakceptować. Dla przedstawionych w dysertacji danych przyjęcie progu odcięcia 1,7 wydaje się najbardziej uzasadnione, ponieważ przy takim progu uzyskano najwyższą sumę czułości i swoistości (minimum FNR+FPR) przy akceptowalnej ilości wyników fałszywych 44 (10,5%). Dla punktu odcięcia 1,7 w ujęciu na stację węzłową czułość, swoistość, NPV, PPV i dokładność wyniosły odpowiednio 68,3%, 93%, 94,6%, 62,1% i 89,5%.

Potencjalnym powodem różnic między wynikami punktu odcięcia dla SUVmax w różnych badaniach jest wykorzystanie różnych skanerów PET z różnymi algorytmami akwizycji, rekonstrukcji obrazów i korekcji pochłaniania, które mogą wpływać na powtarzalność parametru SUVmax. Zmienność test-retest pomiarów SUVmax w NDRP wynosi około 10 - 20%. Głównym warunkiem powtarzalnych pomiarów SUVmax jest jednolity protokół przygotowania pacjenta i obrazowania w poszczególnych ośrodkach [201].

Z powodu niskiej powtarzalności parametru SUVmax, niektóre zespoły badaczy zalecają wykorzystywanie analizy jakościowej związanej z oceną węzłów chłonnych śródpiersia jako dodatnich, jeśli wykazują ogniskowo zwiększone gromadzenie ¹⁸F-FDG powyżej normalnej aktywności tła [159, 202]. Koniecznym warunkiem pozwalającym zminimalizować zmienność parametru SUVmax, jest też stały czas dystrybucji radiofarmaceutyku [203].

Bryant i wsp. zwracają uwagę na to, że jednym z czynników wpływających na wartość SUVmax jest czas podania dawki (ang. timing of the dose) i zwykle jest on różny w różnych ośrodkach PET/TK. Specjaliści medycyny nuklearnej starają się ten parametr ujednolicić, ale ważna jest analiza trendów wartości parametru SUVmax

dla danego ośrodka PET/TK. Autorzy tego badania sugerują, że warto stosować punkt odcięcia SUVmax ustalony na podstawie analizy krzywej ROC, ale zalecają jego interpretację przez pryzmat innych danych [152].

Udowodniono, że mediana parametru SUVmax przerzutowych węzłów chłonnych śródpiersia staje się tym niższa, im bardziej węzeł chłonny położony jest w tylnej części śródpiersia. Troung i wsp. w swojej pracy zaobserwowali, że mediana SUVmax dla przednich lub wyższych węzłów chłonnych śródpiersia (2R, 4R, 2L, 4L i 6) wyniosła 8,5, podczas gdy dla węzłów tylnych i dolnych (5, 7, 8 i 9) wyniosła 7,2. Chociaż zjawisko to nie jest jeszcze w pełni wyjaśnione, to istnieje kilka hipotez tłumaczących zwiększanie się gromadzenia ^{18}F -FDG w tylnym i dolnym śródpiersiu (co przekłada się na niższy SUVmax węzłów chłonnych). Jedną z nich jest obecność hipermetabolicznego brązowego tłuszczu, który jest w większej ilości zgromadzony w tylnym śródpiersiu i powoduje wyższe gromadzenie ^{18}F -FDG w tle, co prowadzi do obniżenia wartości SUVmax w węzłach chłonnych [204].

W przedstawionej pracy również zaobserwowano różnice w wartości parametru SUVmax w zależności od lokalizacji grupy węzłowej. Średni SUVmax i mediana SUVmax były wyższe dla węzłów przerzutowych grupy 4R (średnia 4,0; mediana 2,8) w porównaniu z grupą 5 (odpowiednio 3,4 i 2,6) i grupą 7 (2,9 i 1,8).

Bryant i wsp. w swoim badaniu wykazali znaczenie kliniczne parametru SUVmax guza pierwotnego NDRP. Ustalili, że wartość SUVmax przekazuje informacje o kluczowych cechach patologicznych, agresywności biologicznej i potencjale rozprzestrzeniania się nowotworu. Kilka wcześniejszych badań donosiło również, że wyższy SUVmax pierwotnego ogniska raka płuca był istotnie związany z zajęciem przerzutami węzłów chłonnych śródpiersia, chociaż można zauważyć znaczną heterogeniczność w definicji progu odcięcia dla SUVmax pomiędzy tymi badaniami [152].

Casiraghi i wsp. stwierdzili wyższy SUVmax guza pierwotnego u pacjentów z nowotworowym zajęciem węzłów chłonnych śródpiersiowych w porównaniu z pacjentami bez zajęcia tych węzłów [190]. Cerfolio i wsp. wykazali, że SUVmax guza płuca wzrastał wraz z progresją raka od stadium N0 do stadium N3 [166].

Również Nambu i wsp. wykazali, że prawdopodobieństwo przerzutu do węzłów chłonnych wzrastało wraz ze wzrostem SUVmax guza pierwotnego NDRP. W badaniu tym nie występowały utajone przerzuty węzłowe (wyniki fałszywie ujemne)

u pacjentów z SUVmax guza pierwotnego $< 2,5$, natomiast z SUVmax > 12 częstość ukrytych przerzutów węzłowych wynosiła 70% [205].

W badaniu przeprowadzonym przez Park i wsp. u pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania klinicznego cT1N0M0 SUVmax guza pierwotnego $> 7,3$ był niezależnym predyktorem utajonego przerzutu węzłowego [182].

W obecnym badaniu u pacjentów z fałszywie ujemną cechą N2 średni SUVmax guza pierwotnego wyniósł 6,1 (1,5 - 10,4), a u pacjentów z prawdziwie ujemną cechą N2 był wyższy i wyniósł 8,1 (1 - 18,1). Zaobserwowano również korelacje między wartością SUVmax guza pierwotnego a wartością SUVmax węzłów chłonnych przerzutowych.

Fischer i wsp. wykazali w swoim badaniu, że PET/TK umożliwia przewidywanie wyniku leczenia i czasu przeżycia u chorych z NDRP [206].

W niniejszej pracy wykazano również statystycznie istotną zależność czasu przeżycia pacjentów od wartości parametru SUVmax guza pierwotnego. W związku z tym można wyciągnąć wniosek, że wraz ze wzrostem SUVmax guza pierwotnego wzrasta agresywność biologiczna i potencjał do rozprzestrzeniania się nowotworu. Ustalono istotną statystycznie różnicę w przeżyciu u pacjentów którzy mieli SUVmax guza < 5 a tymi, którzy mieli SUVmax guza > 10 . Różnice w czasie przeżycia również uwidoczniły się między grupami pacjentów z różnymi cechami N ocenionymi w PET/TK (N0 vs N2, N0 vs N3, N1 vs N3).

Cerfolio i wsp. wykazali w swoim badaniu korelację między cechą T a SUVmax guza dla guzów T1 i T2, ale nie dla T3 i T4. Ci sami autorzy sugerowali także, że raki płaskonabłonkowe mają wyższy SUVmax niż inne histologiczne typy raka płuca [207].

Również w niniejszej pracy za pomocą analizy krzywej ROC uzyskano wyższy punkt odcięcia SUVmax węzłów chłonnych śródpiersia dla raka płaskonabłonkowego niż dla raka gruczołowego - odpowiednio 2,0 i 1,7. Różnica jest jeszcze bardziej wyraźna, gdy do wyznaczenia progu odcięcia przyjmiemy kryterium minimum ocen fałszywych. Uzyskany wówczas punkt odcięcia dla raka płaskonabłonkowego wyniósł 4,8, a dla raka gruczołowego 1,7. Przedstawione wyniki potwierdzają, że nie powinno się używać tego samego progu odcięcia parametru SUVmax dla wszystkich typów histologicznych raka płuca w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia.

6.6 Znaczenie wymiarów guza pierwotnego i węzłów chłonnych śródpiersiowych

W badaniu PET/TK stosuje się tomografię komputerową bez wzmocnienia środkiem kontrastowym, dlatego rozróżnienie między węzłami chłonnymi i innymi strukturami śródpiersia jest trudniejsze, szczególnie dla oceny grup węzłowych 5, 6 i 9 [208].

Pomimo tych trudności dokładna ocena ich wielkości ma znaczenie. W metaanalizie z 2006 roku De Langen i wsp. wykazali, że prawdopodobieństwo choroby N2 dla węzłów chłonnych śródpiersia z ujemnym wynikiem PET/TK, mierzących ≥ 16 mm w osi krótkiej wynosi 21%. Natomiast dla węzłów chłonnych z ujemnym wynikiem PET/TK, mierzących 10 - 15 mm w osi krótkiej prawdopodobieństwo choroby N2 wynosi jedynie 5% i jest zbyt niskie, aby uzasadnić mediastinoskopię. Podsumowując, podkreślili konieczność zidentyfikowania podgrupy pacjentów z ujemnym wynikiem PET/TK, która mogłaby skorzystać z mediastinoskopii [209].

Przedstawiona praca nie potwierdza powyższej obserwacji, ponieważ wymiar osi krótkiej żadnego węzła ocenionego fałszywie ujemnie w PET/TK nie przekraczał 15 mm (6 - 15 mm). Średni wymiar osi krótkiej węzłów chłonnych ocenionych w badaniach mikroskopowych jako przerzutowe wyniósł 13 mm (mediana 11 mm). Natomiast średni wymiar osi krótkiej węzłów chłonnych wolnych od przerzutów wyniósł 8 mm (mediana 7 mm). Uzyskano jednak różne wartości tych wymiarów i punktów odcięcia dla różnych grup węzłowych śródpiersia, co sugeruje, że każdą grupę węzłową należy oceniać wg innych kryteriów wielkości.

Wiadomo, że częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia wzrasta wraz ze zwiększaniem się wymiarów guza pierwotnego. Asamura i wsp. stwierdzili, że wśród pacjentów po resekcji obwodowego NDRP, częstość przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia wynosiła 19,5%, gdy guz pierwotny miał średnicę ≤ 2 cm, a 32,5%, gdy guz pierwotny miał średnicę 2 - 3 cm [210, 211].

W obecnym badaniu odsetek pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia (choroba N2) wynosił 15,8%, gdy guz pierwotny miał średnicę ≤ 3 cm, a 30%, gdy guz pierwotny miał średnicę > 3 cm.

6.7 Ograniczenia badania

Głównym ograniczeniem tego badania jest jego retrospektywny charakter. Jednym z ograniczeń jest również różnorodność metod diagnostycznych, które zostały użyte w celu pobrania węzłów chłonnych do oceny mikroskopowej. Poza mediastinoskopią, zastosowano również inne metody małoinwazyjne (EBUS/EUS-FNA), przy użyciu których wykonano tylko biopsje igłowe do badania cytologicznego i histopatologicznego. Większość pacjentów została zoperowana, ale grupa pacjentów, którzy nie byli poddani żadnym procedurom operacyjnym stanowiła 12,2% grupy badanej. U 5 pacjentów (3% grupy badanej) nie zweryfikowano operacyjnie ani mediastinoskopowo pozostałych grup węzłowych, jeśli w badaniu EBUS/EUS-FNA jedna z ocenianych grup potwierdziła cechę N2. Tym samym pacjenci ci nie mieli pełnej oceny węzłów chłonnych śródpiersia. Nie wszyscy pacjenci poddani leczeniu operacyjnemu mieli wykonaną torakotomię, która umożliwia najlepszy dostęp do grup węzłowych śródpiersia. Metodą wideoskopową (VATS) zostało zoperowanych 16,6% pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu.

W przedstawionej pracy (podobnie jak w innych badaniach) nie wszystkie dostępne stacje węzłowe ocenione w badaniu PET/TK zostały zweryfikowane w badaniach mikroskopowych, co mogło spowodować niedoszacowanie prawdziwej częstości występowania wyników fałszywych. Nie oceniono mikroskopowo 26 grup węzłowych, które zostały określone jako dodatnie w badaniu PET/TK, co stanowiło 37% wszystkich węzłów śródpiersiowych ocenionych w PET/TK jako przerzutowe. Natomiast w grupie węzłów chłonnych określonych w badaniu PET/TK jako ujemne, nie zostało ocenione mikroskopowo 1417 węzłów, co stanowi aż 74,7% wszystkich węzłów chłonnych ocenionych w PET/TK jako wolne od przerzutów. Jedną z przyczyn tych rozbieżności mogła być znajomość opisu badania PET/TK przez operującego chirurga, który mógł resekować przede wszystkim grupy węzłowe ocenione jako przerzutowe w przedoperacyjnym badaniu PET/TK [181, 182].

Potencjalnym ograniczeniem, które może wpływać na decyzję o powszechnym przyjęciu wyników obecnego badania jest grupa badana, która obejmowała głównie pacjentów potencjalnie operacyjnych, a więc w dość niskim stopniu zaawansowania wg klasyfikacji TNM (67,1% pacjentów miało stopień zaawansowania IA - IIB). Aż 87,2% pacjentów zostało zakwalifikowanych do radykalnego leczenia operacyjnego.

Mogło to mieć wpływ na uzyskanie dość niskiej czułości badania PET/TK w analizie statystycznej w ujęciu grupę węzłową (56,5%).

6.8 Zalecenia i rekomendacje

Obecne badanie potwierdza ograniczoną zdolność zintegrowanego PET/TK do oceny rzeczywistego stadium zaawansowania wg klasyfikacji TNM u pacjentów z potencjalnie resekcyjnym NDRP. Podobnie jak inne badania, przedstawiona praca wykazała, że badanie PET/TK charakteryzuje się zbyt niską dokładnością, żeby całkowicie zastąpić inwazyjną ocenę zaawansowania węzłowego klatki piersiowej u pacjentów z NDRP [16].

Perigaud i wsp. w swoim badaniu zaproponowali, że przy obecności dodatknych węzłów chłonnych w badaniu PET/TK, należy wykonać ich inwazyjną ocenę, żeby wykluczyć wyniki fałszywie dodatnie, natomiast przy obecności ujemnych węzłów chłonnych, pacjenci mogą być operowani bez inwazyjnej oceny węzłów chłonnych śródpiersiowych [175].

Jednak Tournoy i wsp. na podstawie wyników swojego prospektywnego badania doszli do wniosku, że ani interpretacja obrazów fuzyjnych, ani obliczone punkty odcięcia parametru SUVmax badania PET/TK nie upoważniają do rezygnacji z weryfikacji tkankowej węzłów chłonnych w ocenie stopnia zaawansowania NDRP. Ponieważ wszystkie parametry analizy statystycznej były poniżej progu 95%, ani pozytywny, ani negatywny wynik badania PET/TK nie pozwala lekarzowi śmiało przewidzieć, czy oceniane w klatce piersiowej węzły chłonne są przerzutowe, czy nie [16]. W grupach pacjentów z wyższym klinicznym prawdopodobieństwem wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia, ujemny wynik badania PET/TK nie eliminuje potrzeby zastosowania inwazyjnych procedur diagnostycznych [154 - 156]. Dla dokładniejszego określenia tych grup pacjentów konieczne jest przeprowadzenie nowych prospektywnych i randomizowanych badań.

Analiza statystyczna w przedstawionej pracy wykazała zgodnie z doniesieniami innych autorów, że dokładność PET/TK można rzetelniej ocenić, analizując wyniki w ujęciu na wszystkie grupy węzłowe, a nie tylko w ujęciu na pacjenta [177]. Żeby lepiej oszacować ogólną czułość, swoistość i dokładność badania PET/TK, wykonano w obecnym badaniu analizę wyników zarówno w ocenie na pacjenta, jak i na stację węzłową.

W innych badaniach Cerfolio i wsp. zwrócili uwagę na niską dokładność PET/TK dla stacji węzłowych 4R i 7, co jest ważne klinicznie, ponieważ są to stacje, w których najczęściej są diagnozowane ogniska przerzutowe [166, 212].

W przedstawionej pracy, w analizie na stację węzłową, najczęstszą lokalizacją przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia była stacja węzłowa podostrogowa (7), a następnie stacja węzłów przytchawicznych dolnych prawych (4R). Dla stacji węzłowej podostrogowej (7) wykazano najwyższą częstość występowania wyników fałszywie ujemnych (najniższa czułość), ale nie potwierdzono wysokiej częstości występowania wyników fałszywie dodatnich w porównaniu z innymi stacjami węzłowymi. Natomiast dla stacji węzłowej 4R wykazano najwyższą częstość występowania wyników fałszywie dodatnich (najniższa swoistość). Podkreśla to potrzebę dokładnego pobierania węzłów chłonnych stacji 7 i 4R wraz z oceną mikroskopową.

Obecne badanie na podstawie analizy krzywych przeżycia i analizy wartości parametru SUVmax dla różnych typów histologicznych NDRP wykazało kliniczne znaczenie wartości SUVmax guza pierwotnego i przerzutowych węzłów chłonnych śródpiersia.

Parametr SUVmax guza pierwotnego dostarcza informacji na temat jego cech patologicznych, agresywności biologicznej i potencjału proliferacyjnego. Bryant i wsp. zalecają, żeby wartość parametru SUVmax guza pierwotnego, każdego węzła chłonnego przerzutowego oraz innych przerzutów i ognisk hipermetabolicznych była odnotowana przez specjalistę medycyny nuklearnej w tekście opisu każdego wyniku badania PET/TK. Zwracają oni również uwagę na to, że fałszywie dodatnie i ujemne wyniki tego badania należy uważnie analizować, doszukując się ich przyczyn na podstawie indywidualnego scenariusza klinicznego każdego pacjenta [152].

Podobnie do sugestii innych badaczy obecna praca potwierdza, że konieczne jest nadal wykonywanie biopsji wszystkich podejrzanych w badaniu PET/TK węzłów chłonnych śródpiersiowych. Pomimo tego, że parametr SUVmax węzłów chłonnych śródpiersia zapewnia znaczną moc predykcyjną, wysokiej wartości SUVmax nie należy utożsamiać z przerzutem, aż do uzyskania potwierdzenia tkankowego [176, 195].

Dyskusyjne jest też przenoszenie i stosowanie wyników badań uzyskanych w danych ośrodkach do innych ośrodków PET/TK. Wiadomo, że zmienność oceny parametru SUVmax pierwotnego guza NDRP między różnymi centrami PET/TK może wynosić około 10% [201]. Ten ważny, potencjalny problem można zminimalizować przez przyjmowanie wystandaryzowanych algorytmów w każdym ośrodku PET/TK.

Zalecane są również zunifikowane dla wszystkich ośrodków procedury wzorcowe oraz prowadzone są międzynarodowe programy akredytacji ośrodków PET/TK, które wymuszają stosowanie jednakowych warunków technicznych zapewniających porównywalność parametru SUVmax guza pierwotnego i węzłów chłonnych w różnych ośrodkach PET na świecie [213, 214].

Wyniki tej pracy w kontekście wyników innych badań wykazują, że ośrodek zajmujący się diagnostyką i leczeniem NDRP, nie powinien automatycznie polegać na opublikowanych w literaturze analizach statystycznych oceniających punkty odcięcia parametru SUVmax, ale powinien określić specyficzne, własne punkty odcięcia dla danego urządzenia PET/TK [201, 203].

Badania oceniające PET/TK w diagnostyce śródpiersiowych węzłów chłonnych w bardziej zróżnicowanych grupach pacjentów (z operacyjnym i nieoperacyjnym NDRP), wykazały wartości czułości i swoistości wyższe niż 80%. Czułość PET/TK jest wyraźnie wyższa w badaniach, w których większą część grupy badanej stanowili pacjenci nieoperacyjni (z bardziej zaawansowanym NDRP) [16, 152]. Obserwacje te potwierdzają się w niniejszej pracy, w której większość chorych spełniała kryteria operacyjności. Zatem można wyciągnąć wniosek, że precyzja diagnostyczna badania PET/TK jest bezpośrednio zależna od rodzaju badanej populacji. Wyników uzyskanych dla grupy pacjentów kwalifikowanych do leczenia operacyjnego nie można porównywać z tymi, które zostały uzyskane dla grupy pacjentów kwalifikowanych do leczenia nieoperacyjnego [175].

Podobnie jak w innych badaniach, w przedstawionej pracy wykazano, że SUVmax guza pierwotnego, gruczolakorak i cecha N1 w PET/TK są czynnikami ryzyka wyników fałszywie ujemnych w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia badaniem PET/TK [184, 194]. Wyniki fałszywie ujemne i fałszywie dodatnie są nieuniknione, ale niektóre mogą być przewidywalne przez wzięcie pod uwagę czynników ryzyka [152].

Ponieważ obecne badanie miało charakter retrospektywny, uzasadnione jest przeprowadzenie dalszych prospektywnych i randomizowanych badań, żeby wyjaśnić prawdziwe występowanie fałszywie ujemnych i fałszywie dodatnich diagnoz zintegrowanego badania PET/TK u pacjentów z NDRP.

7 Wnioski

1. Badanie PET/TK w niektórych przypadkach przeszacowuje stadium węzłowe, dlatego zalecana jest weryfikacja histopatologiczna węzłów dodatnich w ocenie PET/TK, zwłaszcza, gdy wynik dodatni powodowałby odstępnie od leczenia operacyjnego.

Wyniki badania przemawiają również za zachowaniem inwazyjnej diagnostyki węzłów chłonnych śródpiersia, pomimo ujemnej oceny w PET/TK u pacjentów z podwyższonym ryzykiem przerzutów węzłowych, które związane jest z: rozpoznaniem raka gruczołowego, dużymi wymiarami węzłów, niższą wartością SUVmax guza pierwotnego i cechą N1 w ocenie PET/TK.

2. Badanie PET/TK jest przydatną metodą nieinwazyjnej oceny węzłów chłonnych śródpiersia u chorych z NDRP i cechuje się bardzo wysoką swoistością i ograniczoną czułością diagnostyczną.

Czułość badania jest różna w poszczególnych typach histologicznych NDRP i grupach węzłów chłonnych. Podkreśla to potrzebę weryfikacji histologicznej węzłów chłonnych stacji, dla których czułość badania PET/TK jest najniższa, a w których najczęściej są diagnozowane ogniska przerzutowe.

3. Uzyskana wartość punktu odcięcia parametru SUVmax może być pomocna w interpretacji statusu węzła chłonnego, wskazując na potrzebę uwzględniania jego lokalizacji oraz typu histologicznego NDRP. Wobec stosunkowo niskiej wartości SUVmax różnicującej węzły przerzutowe od prawidłowych, węzły chłonne z umiarkowanym wychwytem ^{18}F -FDG powinny być traktowane co najmniej jako podejrzane.

W ocenie charakteru węzłów chłonnych śródpiersia pomocne mogą być również ich cechy morfologiczne wyrażone przez wymiar krótki i stosunek wymiaru krótkiego do długiego.

8 Strzeszczenie / Summary

Cel/Wprowadzenie: Badanie PET/TK wykorzystywane jest w celu oceny klinicznego stopnia zaawansowania NDRP, ale zwiększone gromadzenie ^{18}F -FDG, jak również powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia nie zawsze są spowodowane przerzutami. Ponadto, nawet fizjologicznie wielkość węzła i aktywność ^{18}F -FDG są różne dla poszczególnych grup węzłowych śródpiersia. Celem pracy była ocena wartości diagnostycznej PET/TK w określaniu stopnia zaawansowania węzłowego śródpiersia w odniesieniu do jego oceny w badaniach mikroskopowych.

Materiał i metody: Do badania zostało zakwalifikowanych 164 pacjentów (102 mężczyzn i 62 kobiety) w wieku 44 - 85 lat (średnio 63,5 lat), którzy mieli wykonane badanie PET/TK celem oceny klinicznego stopnia zaawansowania NDRP przed planowanym leczeniem operacyjnym. Badanie PET/TK przeprowadzono za pomocą skanera Discovery ST (GE Healthcare). Obrazy PET/TK oglądano retrospektywnie i porównywano z ocenami histopatologicznymi (HP) węzłów chłonnych pobranych metodą operacyjną (144 pacjentów), mediastinoskopią (33 pacjentów) i biopsją igłową pod kontrolą EBUS (21 pacjentów).

Wyniki: Zarówno pomiar SUVmax, jak i weryfikacja HP były dostępne dla 419 grup węzłów chłonnych śródpiersiowych u 164 pacjentów. W 61 grupach węzłów przerzutowych (wg HP) SUVmax był znacząco wyższy (średni=3,3, mediana=2,2) niż w 358 grupach węzłów ujemnych (średni=1,0, mediana=0,8); $p=0,00001$. Minimum FNR+FPR uzyskano przy wartości punktu odcięcia SUVmax=1,7. Przy takiej wartości punktu odcięcia czułość, swoistość, PPV i NPV badania PET/TK wynosiły odpowiednio 68,3%, 93,0%, 62,1%, 94,6%. Największą liczbę węzłów ocenianych za pomocą HP uzyskano w grupach anatomicznych: przytchawicze prawe (4R) - 92 w tym 17 przerzutowych, podoortalne (5) - 54 w tym 7 przerzutowych i podostrogowe (7) - 132 w tym 22 przerzutowe. Oddzielna analiza tych grup węzłowych wykazała następujące wartości odcięcia SUVmax: odpowiednio 1,7, 1,7 i 2,2. Przerzutowe węzły chłonne mierzone w TK jako składowej badania PET/TK miały dłuższy wymiar krótki (średni=13 mm; mediana=11 mm) niż węzły wolne od przerzutów (średni=7,9 mm; mediana=7 mm); $p<0,00001$. Wartość punktu odcięcia wymiaru krótkiego wynosząca 9 mm wykazywała minimum FNR+FPR. Przy takiej wartości punktu odcięcia czułość, swoistość, PPV i NPV wynosiły odpowiednio 80,3%,

65,7%, 28,2%, 95,2%. Wartość odcięcia wymiaru krótkiego określona oddzielnie dla grup węzłów 4R, 5 i 7 wynosiła odpowiednio: 9 mm, 12 mm i 11 mm.

Wnioski: PET/TK w niektórych przypadkach przeszacowuje stadium węzłowe, dlatego zalecana jest weryfikacja mikroskopowa wszystkich węzłów dodatnich w ocenie PET/TK. Należy również wziąć pod uwagę cechy morfologiczne węzłów (wymiar krótki). Uzyskane wartości punktów odcięcia mogą być pomocne w dokładniejszej interpretacji statusu węzła.

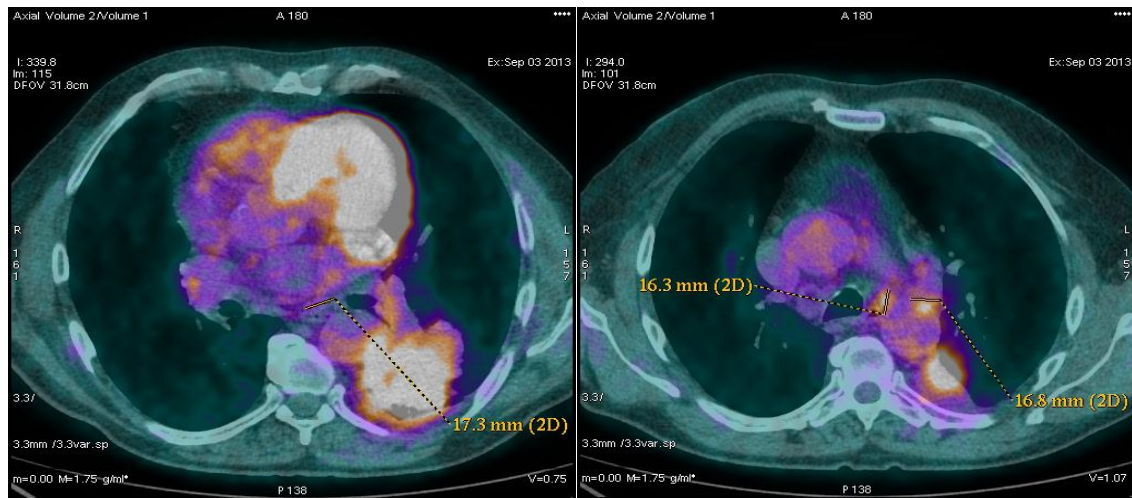
Aim/Introduction: ^{18}F -FDG uptake as well as the enlargement of the mediastinal lymph nodes is not always caused by metastatic involvement. Moreover, even physiologically, size and ^{18}F -FDG activity vary among different anatomic groups of mediastinal lymph nodes. The aim of the study was to assess the diagnostic value of PET/CT in the determination of the nodal status with reference to its anatomic classification.

Materials and Methods: 164 patients (102 men and 62 women) aged 44-85 yrs. (mean 63,5 yrs.) who had PET/CT for staging of NSCLC prior to surgery were included in the study. PET/CT was performed with Discovery ST scanner (GE Healthcare). The PET/CT images were retrospectively viewed and compared to the histopathological (HP) data of the nodes obtained by surgery (144 pts.), mediastinoscopy (33 pts.), and EBUS-guided biopsy (21 pts.).

Results: Both, SUVmax measurement and HP verification was available for 419 lymph node groups in 164 pts. In 61 metastatic node groups (according to HP) the SUVmax was significantly higher (mean=3.3, median=2.2) than in the 358 negative node groups (mean=1.0, median=0.8); $p=0.00001$. A minimum of the sum FNR+FPR was obtained with the cut-off value of SUVmax=1.7. With this cut-off sensitivity, specificity, PPV and NPV of PET/CT was 68.3%, 93.0%, 62.1%, 94.6%, respectively. The highest number of nodes evaluated with HP were available in anatomic groups: right paratracheal (4R; 92 pts.; 17 metastatic), subaortic (5; 54 pts.; 7 metastatic) and subcarinal (7; 132 pts.; 22 metastatic). Separate analysis of these node groups showed following SUVmax cut-off values: 1.7, 1.7 and 2.2, respectively. The metastatic lymph nodes measured at CT component of PET/CT had longer short axis (mean=13 mm; median=11 mm) than negative nodes (mean=7.9 mm; median=7 mm); $p<0.00001$. The short axis cut-off value of 9 mm presented with a minimum of the sum FNR+FPR. With this cut-off value sensitivity, specificity, PPV and NPV was 80.3%, 65.7%, 28.2%, 95.2%. Short axis cut-off value determined separately for 4R, 5 and 7 node groups was: 9 mm, 12 mm and 11 mm respectively.

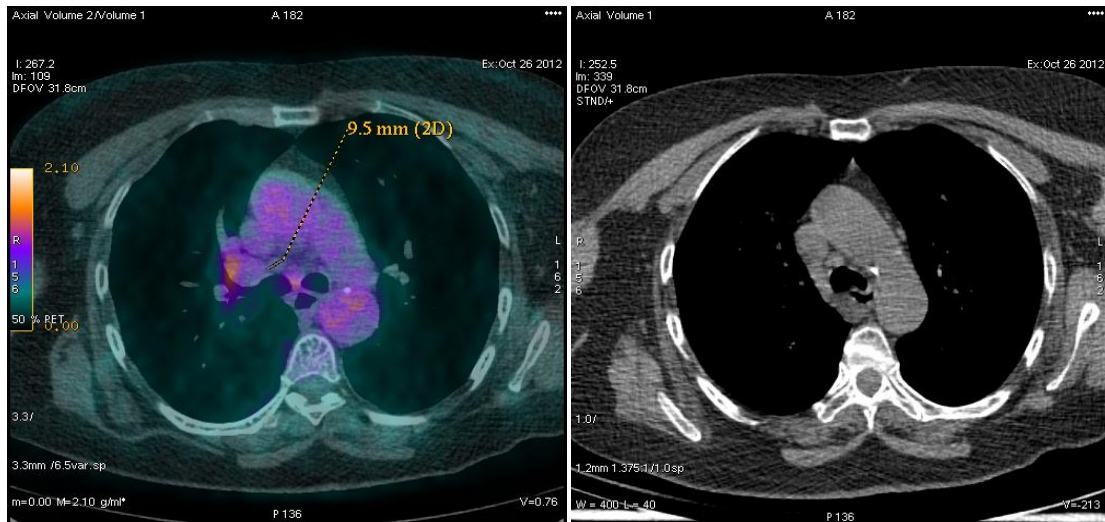
Conclusion: PET/CT in some cases overestimates the nodal stage; therefore histopathological verification of all FDG-positive nodes is postulated. Morphological features of the nodes (short axis) should be taken into consideration as well. The obtained cut-off values may be helpful in more accurate interpretation of the nodal status.

9 Aneks



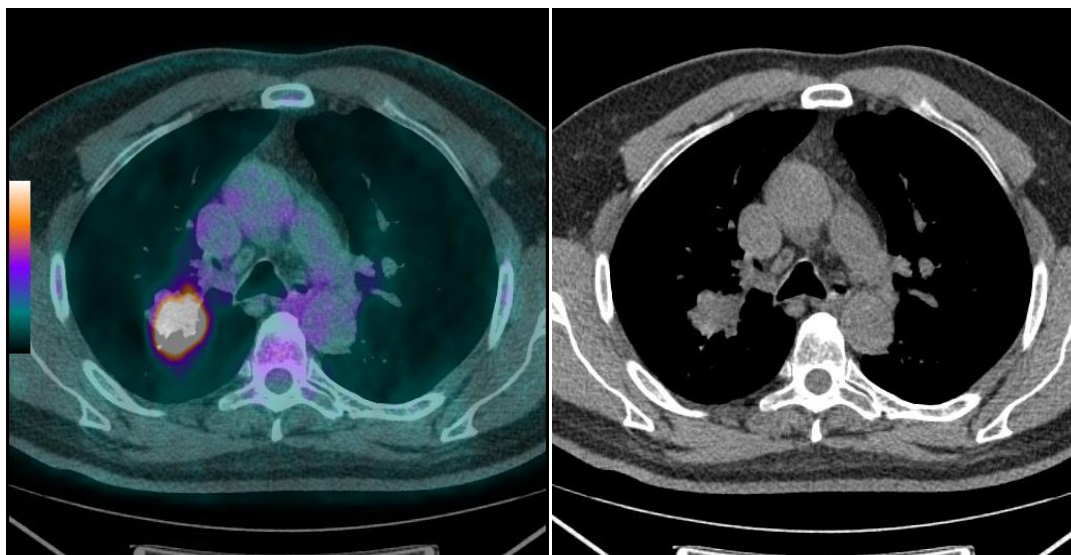
Ryc. 64 Przykład 1

Mężczyzna lat 64 z rakiem płaskonabłonkowym zakwalifikowany do leczenia operacyjnego - torakotomia, lobektomia dolna lewa z limfadenektomią. Guz pierwotny w płacie dolnym płuca lewego o średnicy 62 mm i SUVmax=4,9. Węzeł grupy 7 (w. krótki=8 mm, SUVmax=0,7) został oceniony fałszywie ujemnie. Węzły grupy 4L (w. krótki=9 mm, SUVmax=2) i grupy 5 (w. krótki=12 mm, SUVmax=1,7) oceniono prawdziwie dodatnio. W badaniu PET/TK i w ocenie mikroskopowej cecha N2.



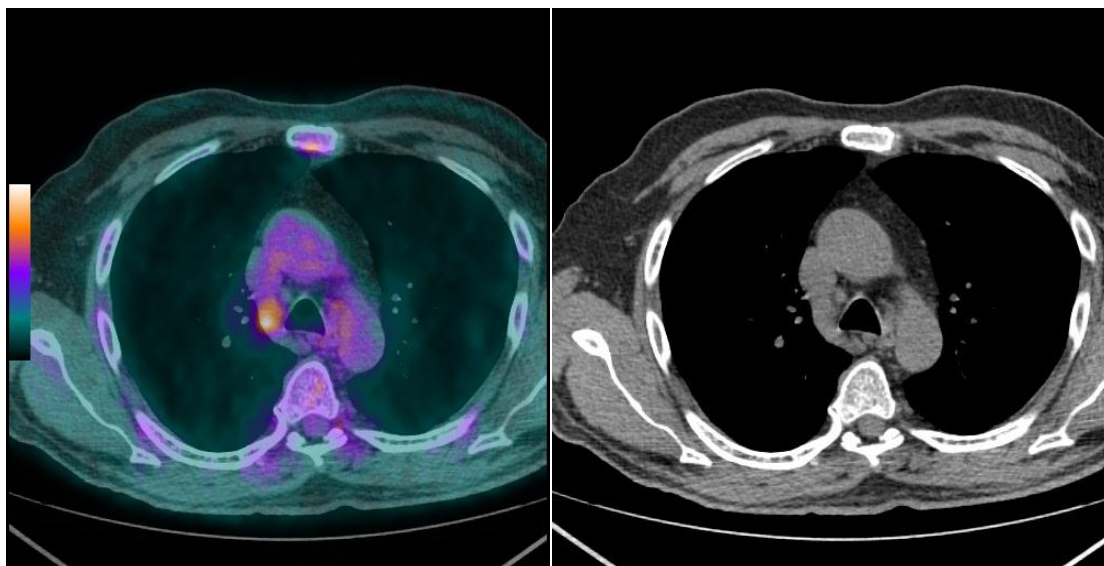
Ryc. 65 Przykład 2

Kobieta lat 66 z rakiem gruczołowym niezakwalifikowana do leczenia operacyjnego - wykonano mediastinoskopię. Niewidoczny na ryc. guz pierwotny w płacie dolnym płuca prawego o średnicy 49 mm i SUVmax=3,6. Niewidoczne na ryc. węzły grupy 2R (w. krótki=9 mm, SUVmax=0,9) i 4R (w. krótki=10 mm, SUVmax=0,9) zostały ocenione fałszywie ujemnie. Węzeł grupy 7 (w. krótki=18 mm, SUVmax=0,9) zostały ocenione fałszywie ujemnie. Węzeł grupy 7 (w. krótki=18 mm, SUVmax=2,2) oceniono prawdziwie dodatnio. W badaniu PET/TK i w ocenie mikroskopowej cecha N2.



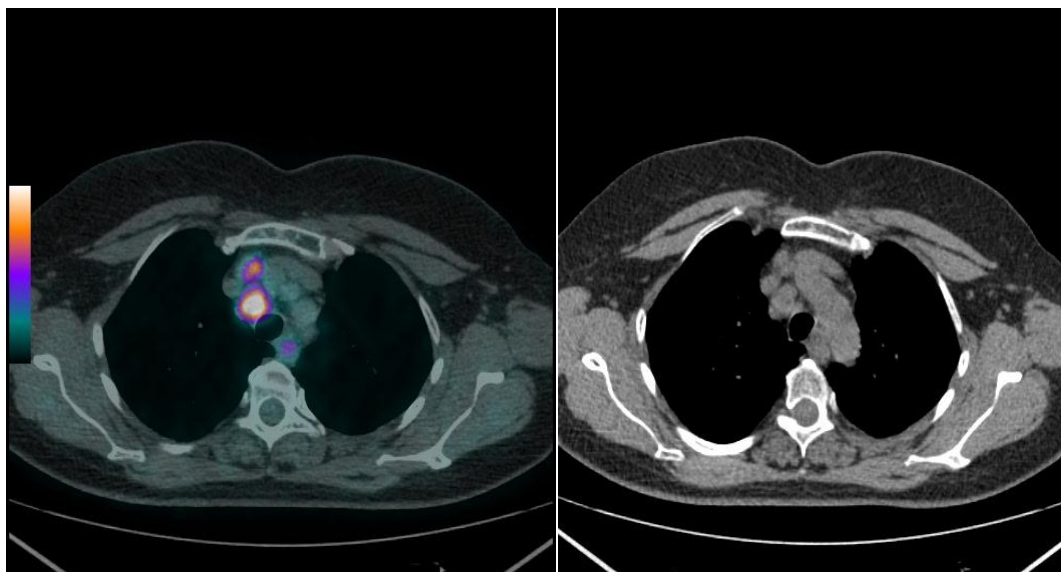
Ryc. 66 Przykład 3

Mężczyzna lat 62 z rakiem płaskonabłonkowym zakwalifikowany do leczenia operacyjnego - torakotomia, lobektomia górna prawa z limfadenektomią. Guz pierwotny w płacie górnym płuca prawego o średnicy 37 mm i SUVmax=5,9. Węzeł grupy 4R (w. krótki=8 mm, SUVmax=0,6) został oceniony fałszywie ujemnie. W badaniu PET/TK cecha N1, w ocenie mikroskopowej cecha N2.



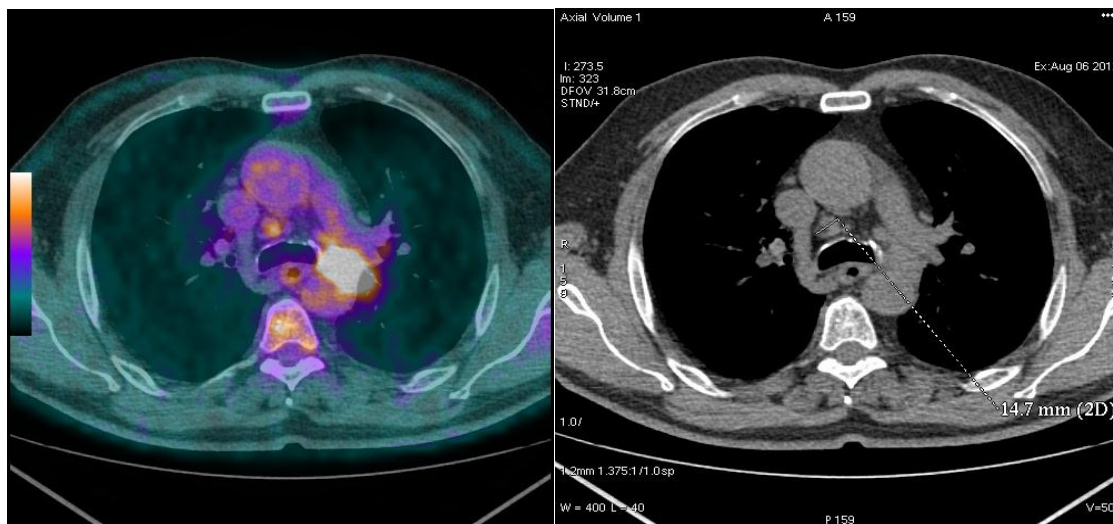
Ryc. 67 Przykład 4

Mężczyzna lat 72 z rakiem gruczołowym zakwalifikowany do leczenia operacyjnego - torakotomia, bilobektomia dolna z limfadenektomią. Niewidoczny na ryc. guz pierwotny w płacie dolnym płuca prawego o średnicy 84 mm i SUVmax=6,1. Węzeł grupy 4R (w. krótki=11 mm, SUVmax=2,0) został oceniony fałszywie dodatnio. W badaniu PET/TK cecha N2, w ocenie mikroskopowej cecha N0.



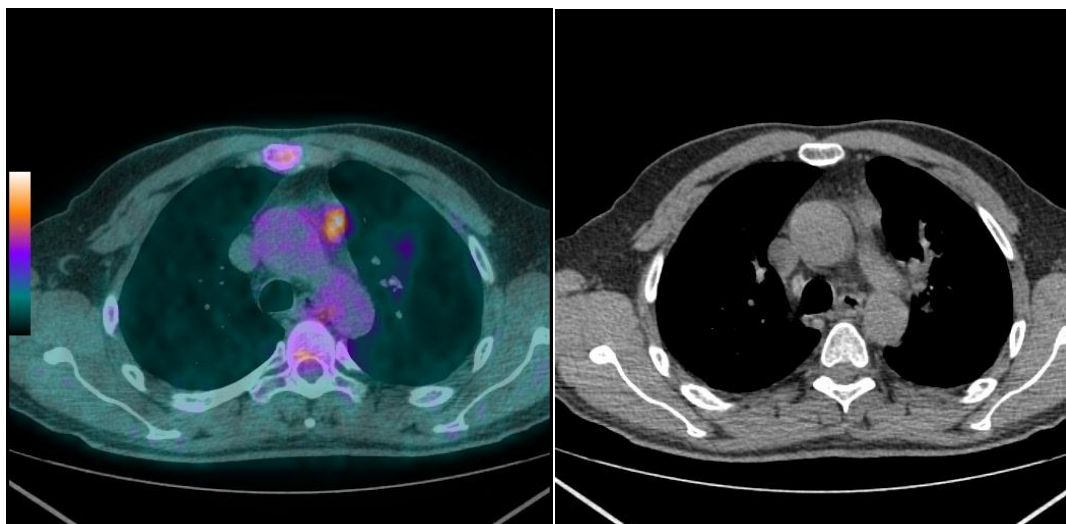
Ryc. 68 Przykład 5

Kobieta lat 59 z rakiem płaskonabłonkowym niezakwalifikowana do leczenia operacyjnego - wykonano mediastinoskopię. Niewidoczny na ryc. guz pierwotny w płacie dolnym płuca lewego o średnicy 30 mm i SUVmax=8. Węzeł grupy 4R (w. krótki=11 mm, SUVmax=8,9) został oceniony fałszywie dodatnio. Niewidoczne na ryc. węzły grupy 3 (w. krótki=13 mm, SUVmax=7,2) i grupy 7 (w. krótki=17 mm, SUVmax=8,9) oceniono prawdziwie dodatnio. W badaniu PET/TK i w ocenie mikroskopowej cecha N2.



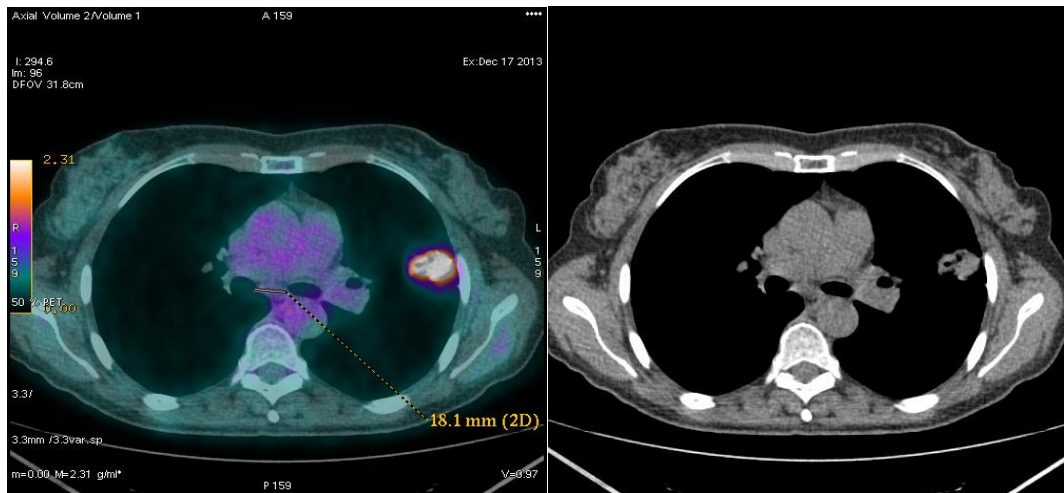
Ryc. 69 Przykład 6

Mężczyzna lat 64 z rakiem gruczołowym zakwalifikowany do leczenia operacyjnego - torakotomia, pneumonektomia lewostronna z limfadenektomią. Zmiana pierwotna jest naciekiem obejmującym ścianę oskrzela głównego lewego o średnicy 23 mm i SUVmax=10,3. Węzeł grupy 5 (w. krótki 15=mm, SUVmax=6,3) został oceniony fałszywie ujemnie. W badaniu PET/TK cecha N0, w ocenie mikroskopowej cecha N2.



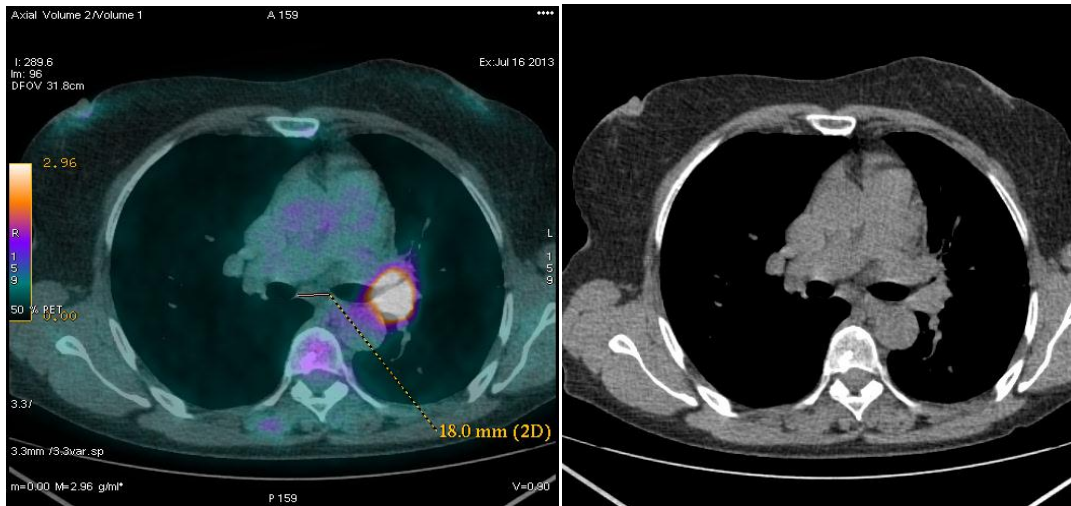
Ryc. 70 Przykład 7

Mężczyzna lat 57 z rakiem płaskonabłonkowym zakwalifikowany do leczenia operacyjnego - torakotomia, lobektomia górna lewa z limfadenektomią. Guz pierwotny w płacie górnym płuca lewego o średnicy 32 mm i SUVmax=4,3. Węzeł grupy 5 (w. krótki=12 mm, SUVmax=2,2) został oceniony fałszywie dodatnio. W badaniu PET/TK cecha N2, w ocenie mikroskopowej cecha N1.



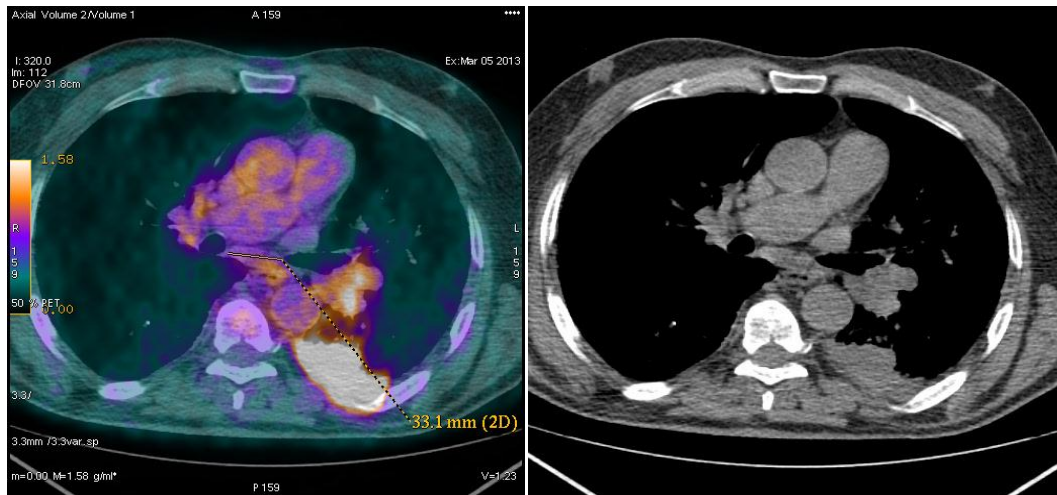
Ryc. 71 Przykład 8

Kobieta lat 56 z rakiem gruczołowym zakwalifikowana do leczenia operacyjnego - torakotomia, lobektomia górna lewa z limfadenektomią. Guz pierwotny w płacie górnym płuca lewego o średnicy 32 mm i SUVmax=4,4. Węzeł grupy 7 (w. krótki=7 mm, SUVmax=0,7) został oceniony fałszywie ujemnie. Niewidoczny na ryc. węzeł grupy 5 (w. krótki=12 mm, SUVmax=2,2) oceniono prawdziwie dodatnio. W badaniu PET/TK i w ocenie mikroskopowej cecha N2.



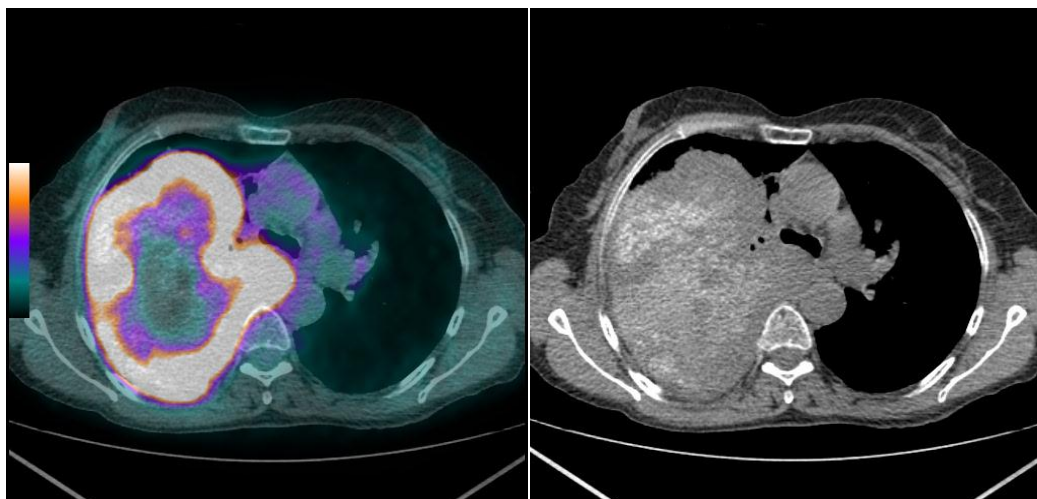
Ryc. 72 Przykład 9

Kobieta lat 66 z rakiem płaskonabłonkowym zakwalifikowana do leczenia operacyjnego - torakotomia, wewnątrzsierdziowa pneumonektomia lewostronna ("otwarcie okna osierdziowego i wszycie łąty") z limfadenektomią. Guz pierwotny w okolicy wnęki płuca lewego o średnicy 38 mm i SUVmax=6,5. Węzeł grupy 7 (w. krótki=11 mm, SUVmax=0,5) został oceniony fałszywie ujemnie. Niewidoczny na ryc. węzeł grupy 6 (w. krótki=16 mm, SUVmax=5,5) oceniono prawdziwie dodatnio. W badaniu PET/TK i w ocenie mikroskopowej cecha N2.



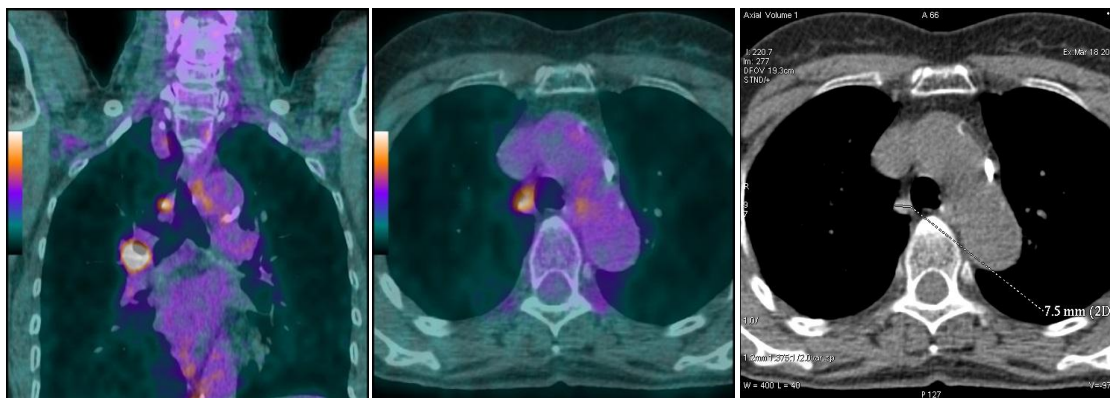
Ryc. 73 Przykład 10

Mężczyzna lat 66 z rakiem niedrobnokomórkowym niezakwalifikowany do leczenia operacyjnego - wykonano EBUS-FNA. Guz pierwotny w płacie dolnym płuca lewego o średnicy 58 mm i SUVmax=6,4. Węzeł grupy 7 (w. krótki=12 mm, SUVmax = 1,3) został oceniony fałszywie ujemnie. Niewidoczny na ryc. węzeł grupy 5 (w. krótki=10 mm, SUVmax=1,5) oceniono w PET/TK dodatnio, ale nie zweryfikowano tej oceny w badaniu histopatologicznym. W badaniu PET/TK i w ocenie mikroskopowej cecha N2.



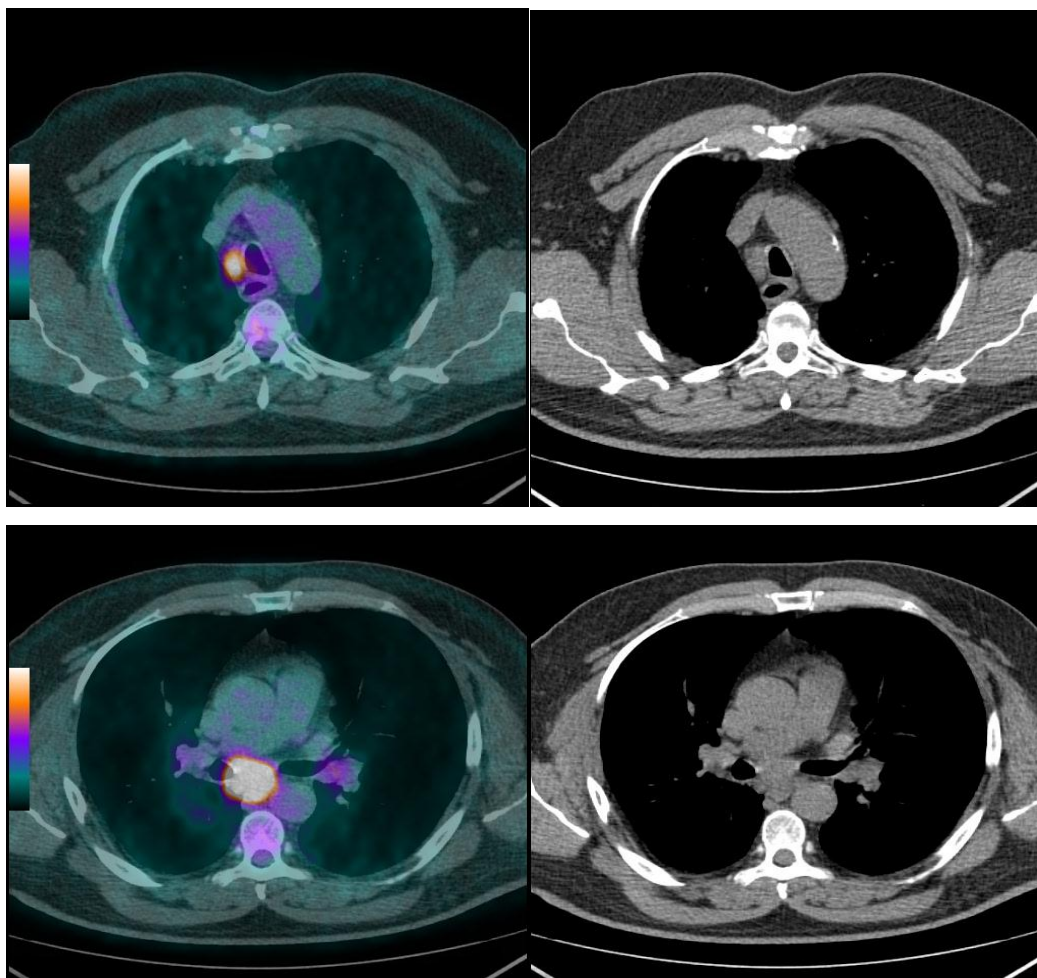
Ryc. 74 Przykład 11

Kobieta lat 66 z rakiem wielkokomórkowym zakwalifikowana do leczenia operacyjnego - torakotomia, wewnątrzsierdziowa pneumonektomia prawostronna z limfadenektomią. Olbrzymi guz pierwotny z centralną martwicą obejmujący wszystkie płaty płuca prawego o średnicy 190 mm i SUVmax=10. Węzeł grupy 7 (w. krótki i SUVmax niemożliwe do oceny) w PET/TK opisany jako nacieczony przez guz. W badaniu histopatologicznym nie stwierdzono w nim komórek nowotworowych. W badaniu PET/TK cecha N2, w ocenie mikroskopowej cecha N0.



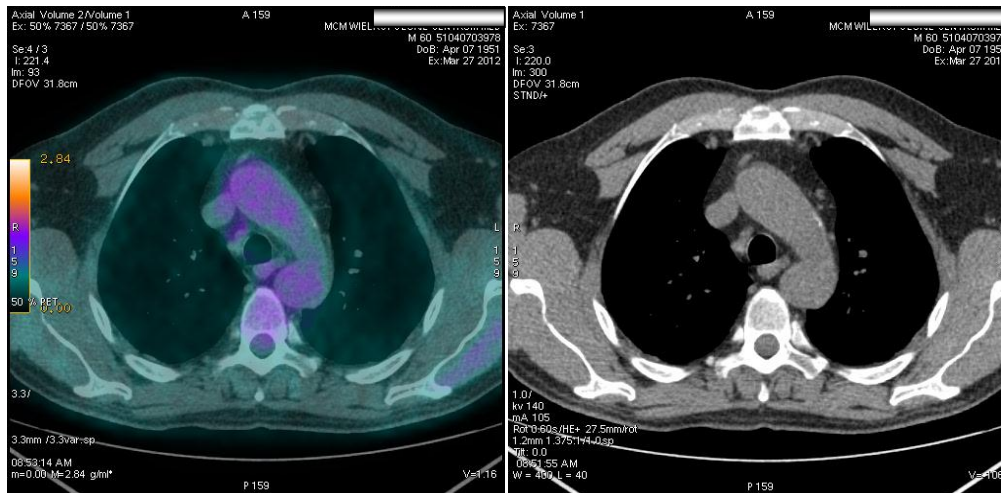
Ryc. 75 Przykład 12

Kobieta lat 69 z rakiem gruczołowym zakwalifikowana do leczenia operacyjnego - torakotomia, lobektomia górna prawa z limfadenektomią. Niewidoczny na ryc. guz pierwotny w płacie górnym płuca prawego o średnicy 13 mm i SUVmax=4,9. Węzeł grupy 4R (w. krótki=8 mm, SUVmax=1,9) został oceniony prawdziwie dodatnio. Widoczny we wnęce płuca prawego węzeł grupy 10R (w. krótki=13 mm, SUVmax=4,9) oceniono prawdziwie dodatnio. W badaniu PET/TK i w ocenie mikroskopowej cecha N2.



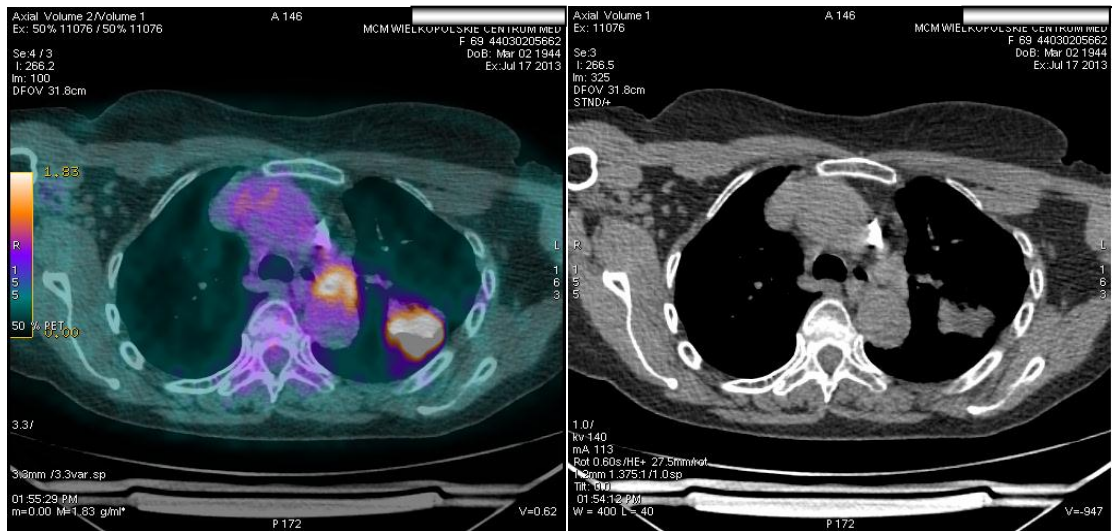
Ryc. 76 Przykład 13

Mężczyzna lat 61 z rakiem płaskonabłonkowym niezakwalifikowany do leczenia operacyjnego - wykonano mediastinoskopię. Niewidoczny na ryc. guz pierwotny w płacie dolnym płuca prawego o średnicy 53 mm i SUVmax=5,9. Widoczny na dolnych skanach węzeł grupy 7 (w. krótki=26 mm, SUVmax=8,2) oceniony prawdziwie dodatnio. Na górnych skanach węzeł grupy 4R (w. krótki=11 mm, SUVmax=2,5) oceniony prawdziwie ujemnie. W badaniu PET/TK i w ocenie mikroskopowej cecha N2.



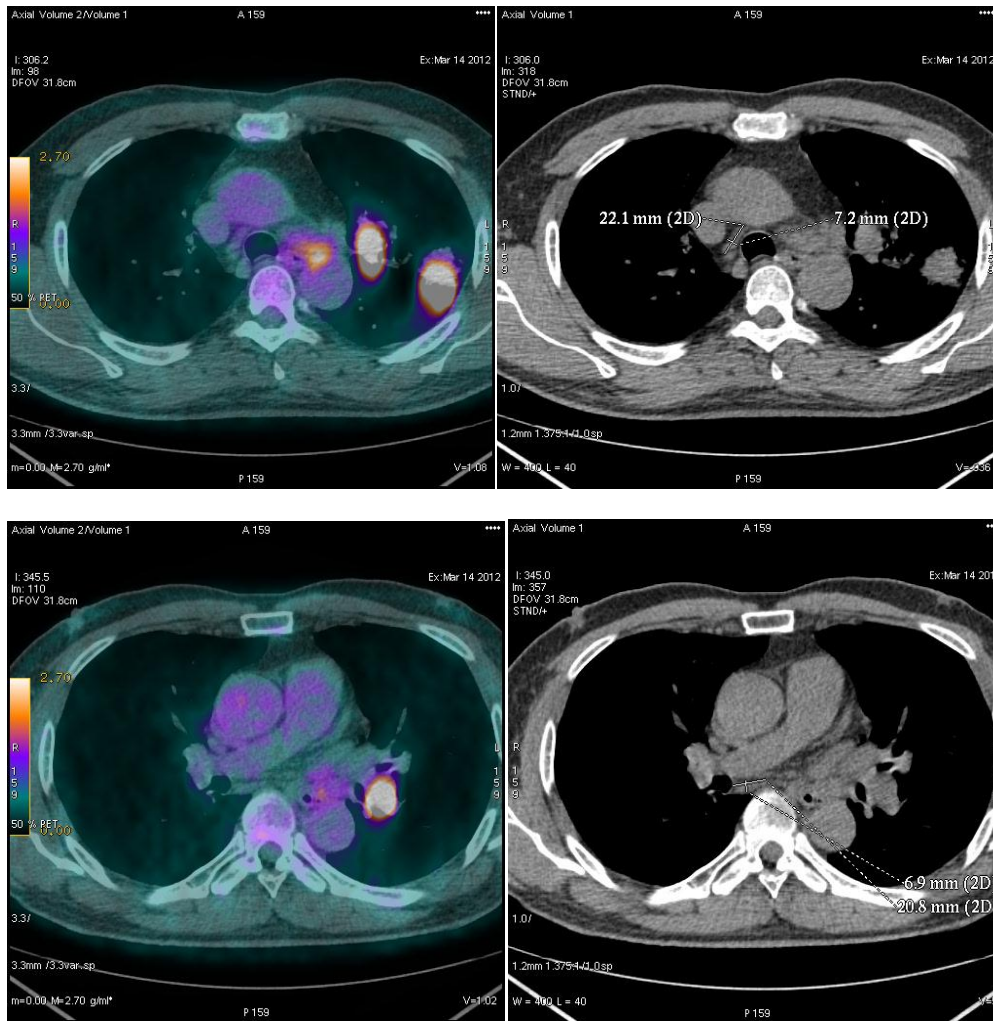
Ryc. 77 Przykład 14

Mężczyzna lat 60 z rakiem gruczołowym zakwalifikowany do leczenia operacyjnego - torakotomia, lobektomia dolna prawa z limfadenektomią. Niewidoczny na ryc. guz pierwotny w płacie dolnym płuca prawego o średnicy 52 mm i SUVmax=3,3. Węzeł grupy 4R (w. krótki=9 mm, SUVmax=0,9) i niewidoczny na ryc. węzeł grupy 7 (w. krótki=6 mm, SUVmax=0,9) zostały ocenione fałszywie ujemnie. W badaniu PET/TK cecha N0, w ocenie mikroskopowej cecha N2.



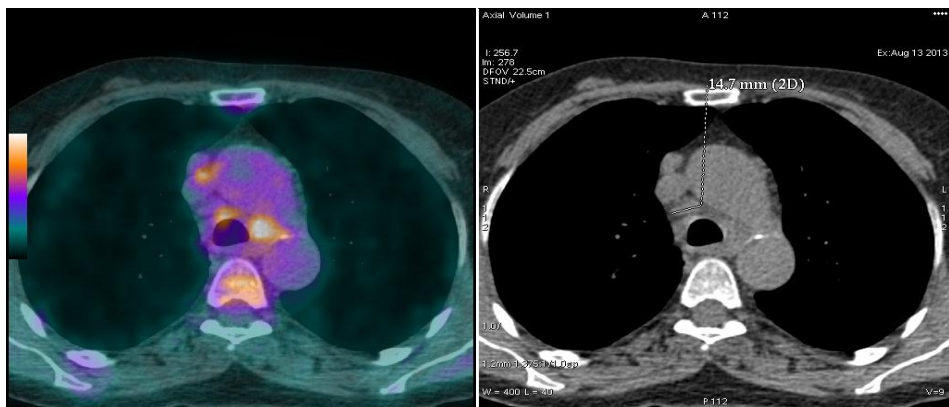
Ryc. 78 Przykład 15

Kobieta lat 69 z rakiem gruczołowym zakwalifikowana do leczenia operacyjnego - torakotomia, lobektomia górna lewa z limfadenektomią. Guz pierwotny w płacie górnym płuca lewego o średnicy 37 mm i SUVmax=5,3. Węzeł grupy 5 (w. krótki=7 mm, SUVmax=2,2) został oceniony fałszywie ujemnie. W badaniu PET/TK cecha N0, w ocenie mikroskopowej cecha N2.



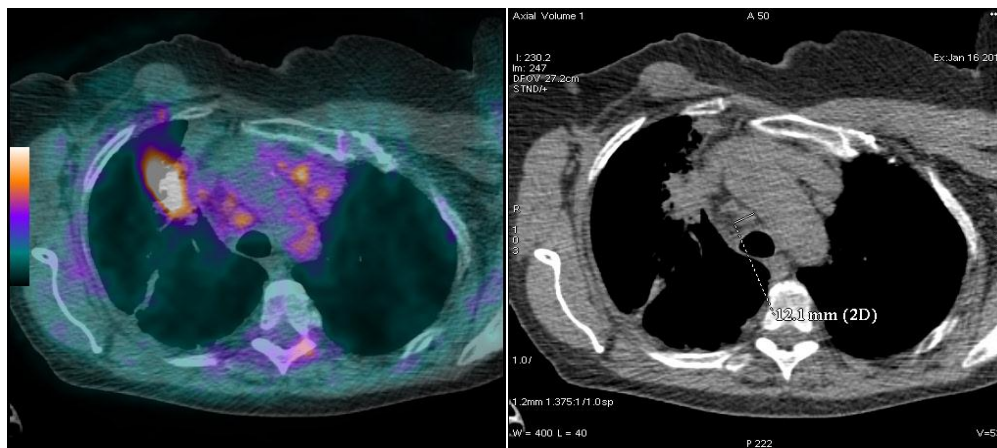
Ryc. 79 Przykład 16

Mężczyzna lat 56 z rakiem gruczołowym niezakwalifikowany do leczenia operacyjnego - wykonano EBUS-FNA i mediastinoskopię. Guz pierwotny w płacie górnym płuca lewego o średnicy 31 mm i SUVmax=6,2. Węzły grupy 4R (w. krótki=10 mm, SUVmax=0,7) i grupy 7 (w. krótki=7 mm, SUVmax=0,6) zostały ocenione fałszywie ujemnie. Widoczny na skanach górnych węzeł grupy 4L (w. krótki=21 mm, SUVmax=3,1) oceniono prawdziwie dodatnio. W badaniu PET/TK i w ocenie mikroskopowej cecha N2.



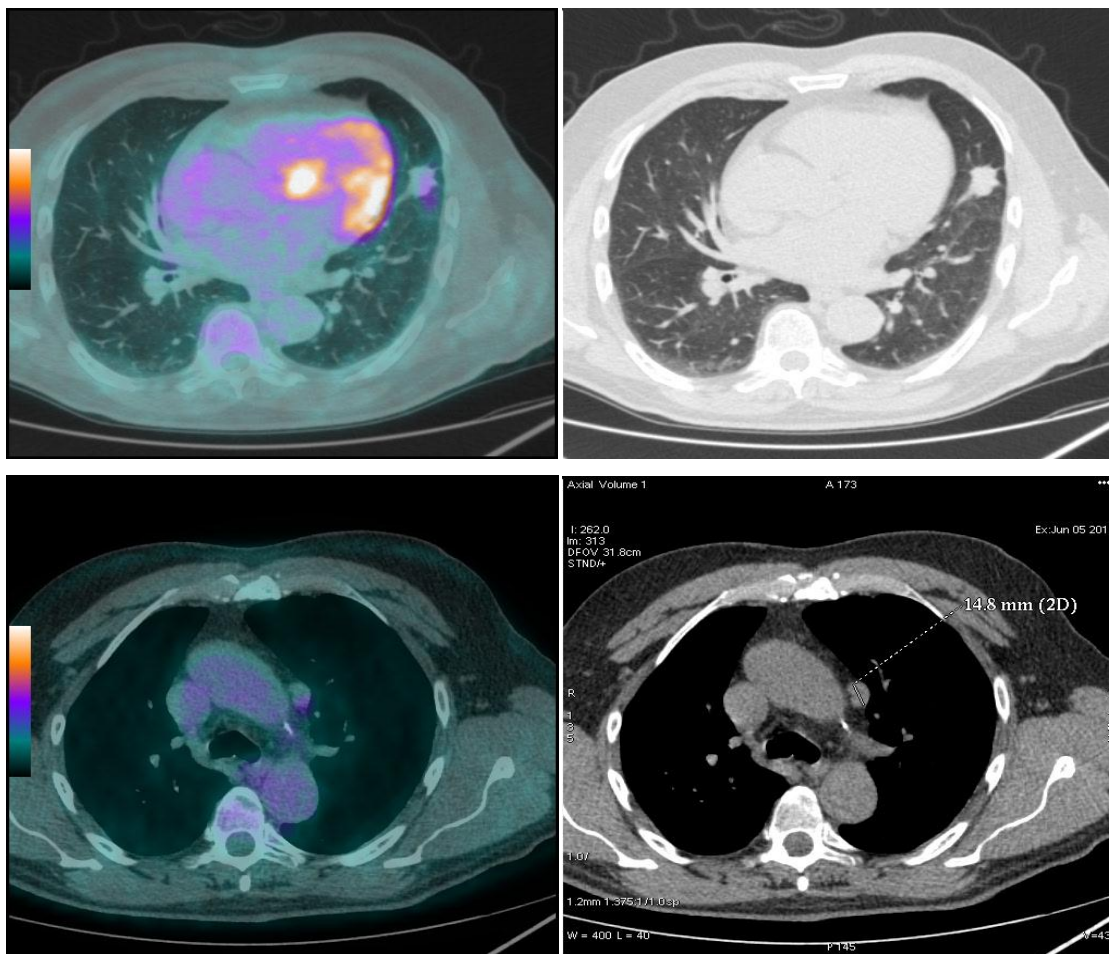
Ryc. 80 Przykład 17

Kobieta lat 64 z rakiem gruczołowym niezakwalifikowana do leczenia operacyjnego - wykonano mediastinoskopię. Niewidoczny na ryc. guz pierwotny w płacie dolnym płuca lewego o średnicy 63 mm i SUVmax=4,7. Węzeł grupy 4L (w. krótki=11 mm, SUVmax=3,6) został oceniony fałszywie ujemnie. Niewidoczne na ryc. węzły grupy 2R (w. krótki=11 mm, SUVmax=1,7) i grupy 7 (w. krótki=8 mm, SUVmax=3,1) oceniono prawdziwie dodatnio. W badaniu PET/TK i w ocenie mikroskopowej cecha N2.



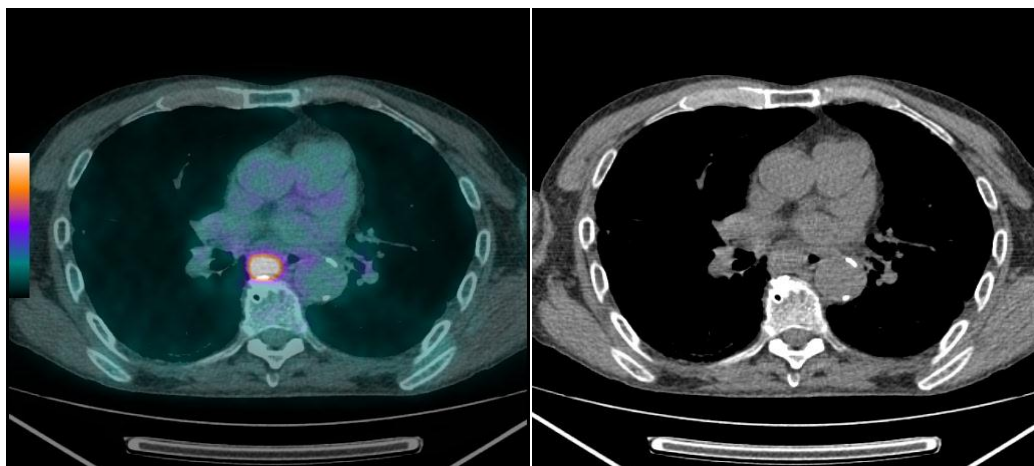
Ryc. 81 Przykład 18

Kobieta lat 66 z rakiem gruczołowym niezakwalifikowana do leczenia operacyjnego - wykonano mediastinoskopię. Guz pierwotny z centralną martwicą w płacie górnym płuca prawego o średnicy 48 mm i SUVmax=4,7. Węzeł grupy 4R (w. krótki=10 mm, SUVmax=2,7) został oceniony fałszywie dodatnio. Węzeł grupy 4L (w. krótki=13 mm, SUVmax=1,8) oceniono fałszywie ujemnie. W badaniu PET/TK i w ocenie mikroskopowej cecha N2.



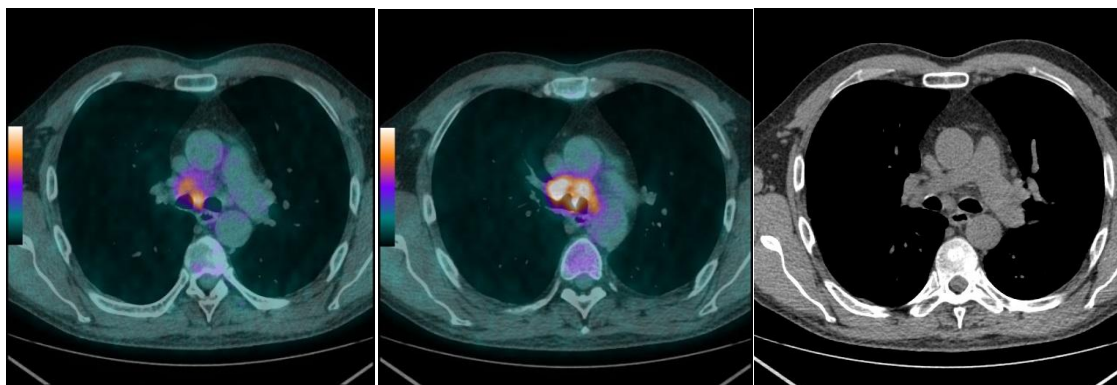
Ryc. 82 Przykład 19

Mężczyzna lat 59 z rakiem gruczołowym zakwalifikowany do leczenia operacyjnego - VATS, lobektomia górna lewa z limfadenektomią. Na górnych skanach widoczny guz pierwotny w płacie górnym płuca lewego o średnicy 24 mm i SUVmax=1,4. Węzeł grupy 5 (w. krótki=10 mm, SUVmax=1,4) został oceniony fałszywie dodatnio. Węzeł grupy 6 (w. krótki=11 mm, SUVmax=0,7) oceniono fałszywie ujemnie. Najprawdopodobniej przykład błędu lokalizacyjnego. Możliwe, że ten sam węzeł został inaczej opisany w badaniu PET/TK (5) i w materiale przesłanym do oceny mikroskopowej (6). W badaniu PET/TK i w ocenie mikroskopowej cecha N2.



Ryc. 83 Przykład 20

Mężczyzna lat 78 z rakiem niedrobnokomórkowym niezakwalifikowany do leczenia operacyjnego - wykonano mediastinoskopię i VATS diagnostyczny. Niewidoczny na ryc. guz pierwotny z cechami centralnej martwicy w płacie dolnym płuca lewego o średnicy 44 mm i SUVmax=20,5. Węzeł grupy 7 (w. krótki=20 mm, SUVmax=6,6) został oceniony fałszywie dodatnio. W badaniu PET/TK cecha N2, w ocenie mikroskopowej cecha N0.



Ryc. 84 Przykład 21

Mężczyzna lat 49 z rakiem płaskonabłonkowym niezakwalifikowany do leczenia operacyjnego - wykonano EBUS-FNA i mediastinoskopię. Niewidoczny na ryc. guz pierwotny w płacie górnym płuca prawego o średnicy 42 mm i $SUV_{max}=9,5$. W badaniu PET/TK opisano aktywną metabolicznie masę węzłową złożoną z węzłów grupy 4R (w. krótki=9 mm, $SUV_{max}=9,2$), 4L (w. krótki=9 mm, $SUV_{max}=3,4$) i 7 (w. krótki=9 mm, $SUV_{max}=4,5$). Węzeł grupy 7 pobrany metodą EBUS-FNA ujemny w ocenie mikroskopowej. Węzeł grupy 4R pobrany mediastinoskopowo dodatni w ocenie mikroskopowej. Węzeł grupy 4L nie został pobrany do badań mikroskopowych. W badaniu PET/TK i w ocenie mikroskopowej cecha N2.

10 Piśmiennictwo

1. Jassem J.: Nowotwory płuca i opłucnej. Rozdz. W Choroby Wewnętrzne Red.: Szczeklik A. Medycyna Praktyczna, Kraków. 2015; 767-779.
2. Lowe FJ, Luetlich K, Gregg EO.: Lung cancer biomarkers for the assessment of modified risk tobacco products: an oxidative stress perspective. *Biomarkers* 2013; 18: 183-95
3. Bestry I., Grzanka P.: Badania obrazowe. Rozdz. W Choroby Wewnętrzne Red.: Szczeklik A. Medycyna Praktyczna, Kraków. 2015; 604-617.
4. Kowalski H., Siedlecki T.: Podstawy teoretyczne badań obrazowych. Rozdz. W Radiologii Red.: Pruszyński B. Wyd. Lekarskie PZW. 2008; 21-64.
5. Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34>.
6. Kosacka M., Jankowska R. Epidemiologia raka płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 76-80.
7. Didkowska J.: Epidemiologia i etiopatogeneza nowotworów płuca i opłucnej. Rozdz. W Nowotwory płuca i opłucnej Red.: Jassem J., Krzakowski M. *Via Medica*, Gdańsk. 2008; 1-18.
8. Peto R., Lopez A.D., Boreham J. et al. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000. Oxford University Press, Oxford. 1994; 4-479.
9. Alavanja M.C.R. Biologic damage resulting from exposure to tobacco smoke and from radon: implication from preventive interventions. *Oncogene*. 2002; 21: 7365-7375.
10. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans: volume 68; Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon. 1997; 756-759.
11. Krzakowski M., Jassem J., Dziadziuszko R., Kowalski D.M. et al. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Rozdz. W: Krzakowski M., Jassem J. (red.) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. 2013; 69-101.
12. Mullon J.J., Olson J.E. Clinical diagnosis and basis evaluation. W: Hansen H. (red.). *Textbook of lung cancer*. Informa Healthcare, London. 2008: 75-97.
13. Husband J.E., Rezner R.H. *Imaging in Oncology*. Taylor -Francis, London. 2004: 95.
14. Steinert HC, PET and PET-CT of lung cancer. *Methods Mol Biol.* 2011;727: 33-51.
15. Zhang Y, Elam Y, Hall P, Williams H, et al. The Role of Fluorodeoxy-D-glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Nodal Staging of Nonsmall Cell Lung Cancer in Sequential Surgical Algorithm. *World J Nucl Med.* 2017 Oct-Dec;16(4):281-285.

16. Tournoy K.G., Maddens S., Gosselin R., Van Maele G., et al. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non small cell lung cancer redundant: prospective study. *Thorax*. 2007; 62: 696-701.
17. Nguyen NC¹, Kaushik A, Wolverson MK, Osman MM. Is there a common SUV threshold in oncological FDG PET/CT, at least for some common indications? a retrospective study. *Acta Oncol*. 2011 Jun;50(5):670-7.
18. Silvestri GA, Hoffman B, Reed CE. One from column A: choosing between CT, positron emission tomography, endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration, transbronchial needle aspiration, thoracoscopy, mediastinoscopy, and mediastinotomy for staging lung cancer. *Chest*. 2003 Feb;123(2):333-5.
19. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. American College of Chest Physicians. *Chest*. 2003 Jan;123(1 Suppl):147S-156S.
20. Biederer J, Ohno Y, Hatabu H, Schiebler ML, et al. Screening for lung cancer: Does MRI have a role? *Eur J Radiol*. 2017 Jan;86:353-360.
21. Vernon J, Andruszkiewicz N, Schneider L, Schieman C, et al. Comprehensive Clinical Staging for Resectable Lung Cancer: Clinicopathological Correlations and the Role of Brain MRI. *J Thorac Oncol*. 2016 Nov;11(11):1970-1975.
22. Filon E, Kodur E, Cygan M. Ultrasonographic examination of the adrenal glands for detection of lung cancer metastasis. *Nowotwory*. 1989 Jul-Dec;39(3-4):157-61.
23. Kayawake H, Chen-Yoshikawa TF, Oda H, Motoyama H, et al. Complications of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. *Ann Thorac Surg*. 2017 Nov;104(5):e363-e365.
24. Li W, Li W, Zhang R. Metastasis to the Medial Cuneiform Bone from Squamous Cell Carcinoma of the Lung Revealed by Bone Scintigraphy. *Clin Nucl Med*. 2016 Dec;41(12):946-947.
25. Schwartz LE, Aisner DL, Baloch ZW, Serman D, et al. The diagnostic efficacy of combining bronchoscopic tissue biopsy and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of malignant lesions in the lung. *Diagn Cytopathol*. 2013 Nov;41(11):929-35.
26. Lee GD, Kim HC, Kim YE, Lee SJ, et al. Value of cytologic analysis of bronchial washings in lung cancer on the basis of bronchoscopic appearance. *Clin Respir J*. 2013 Apr;7(2):128-34.
27. Laursen CB, Naur TM, Bodtger U, Colella S, Naqibullah M et al. Ultrasound-guided Lung Biopsy in the Hands of Respiratory Physicians: Diagnostic Yield and Complications in 215 Consecutive Patients in 3 Centers. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2016 Jul;23(3):220-8.

28. Suh YJ, Lee JH, Hur J, Hong SR, et al. Predictors of False-Negative Results from Percutaneous Transthoracic Fine-Needle Aspiration Biopsy: An Observational Study from a Retrospective Cohort. *Yonsei Med J.* 2016 Sep;57(5):1243-51.
29. Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, Groen HJ, et al. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017 Jan;27(1):138-148.
30. Sangha BS, Hague CJ, Jessup J, O'Connor R, Mayo JR. Transthoracic Computed Tomography-Guided Lung Nodule Biopsy: Comparison of Core Needle and Fine Needle Aspiration Techniques. *Can Assoc Radiol J.* 2016 Aug;67(3):284-9.
31. Fielding D, Dalley AJ, Bashirzadeh F, Singh M, Nandakumar et al. Next-Generation Sequencing of Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration Specimens in Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Aug 1;196(3):388-391.
32. Fuso L, Varone F, Magnini D, Pecoriello A, et al. Influence of the Learning Effect on the Diagnostic Yield of Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration of Mediastinal and Hilar Lymph Nodes. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2017 Jul;24(3):193-199.
33. Colella S, Clementsen PF, Gurioli C, Gurioli CH, et al. Endobronchial-ultrasound needle aspiration and endoscopic ultrasound-fine-needle aspiration in thoracic diseases. *Pathologica.* 2016 Jun;108(2):59-79.
34. Sanz-Santos J, Serra P, Andreo F, Torkey M, et al. Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using a single ultrasound bronchoscope in the diagnosis of locoregional recurrence of surgically-treated lung cancer. *BMC Pulm Med.* 2017 Feb 28;17(1):46.
35. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy.* 2015 Jun;47(6):545-59.
36. Steinfurt DP, Farmer MW, Irving LB, Jennings BR. Pulmonologist-Performed Per-Esophageal Needle Aspiration of Parenchymal Lung Lesions Using an EBUS Bronchoscope: Diagnostic Utility and Safety. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2017 Apr;24(2):117-124.
37. Korevaar DA, Colella S, Spijker R, Bossuyt PM, et al. Esophageal Endosonography for the Diagnosis of Intrapulmonary Tumors: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration.* 2017;93(2):126-137.
38. Czarnecka K, Yasufuku K. The role of endobronchial ultrasound/esophageal ultrasound for evaluation of the mediastinum in lung cancer. *Expert Rev Respir Med.* 2014 Dec;8(6):763-76.
39. Genestreti G, Burgio MA, Matteucci F, Piciocchi S et al. Endobronchial/Endoesophageal Ultrasound (EBUS/EUS) Guided Fine Needle Aspiration (FNA) and 18F-FDG PET/CT Scanning in Restaging of Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with

- Chemo-radiotherapy: a Mono-institutional Pilot Experience. *Technol Cancer Res Treat*. 2015 Dec;14(6):721-7.
40. Kirby T.J., Fel A.C.: Mediastinoscopy. In: Pearson F.G., ed.: *Thoracic surgery*. New York, Churchill Livingstone 1995: 98-102.
 41. Inzirillo F, Giorgetta C, Ravalli E, Tiberi S, Pona CD. Videomediastinoscopy: a ten year experience on lung cancer stadiation and non-diagnosed mediastinal lymphadenopathy. *Chirurgia (Bucur)*. 2014 Jul-Aug;109(4):451-4.
 42. Citak N, Buyukkale S, Kok A, Celikten A, et al. Does video-assisted mediastinoscopy offer lower false-negative rates for subcarinal lymph nodes compared with standard cervical mediastinoscopy? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Oct;62(7):624-30.
 43. Steunenberg B, Aerts B, De Groot H, Boot C, et al. Quality Assessment of Video Mediastinoscopy Performed for Staging in Non-Small Cell Lung Cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Sep;64(6):520-5.
 44. Hegde PV, Liberman M. Mediastinal Staging: Endosonographic Ultrasound Lymph Node Biopsy or Mediastinoscopy. *Thorac Surg Clin*. 2016 Aug;26(3):243-9.
 45. Verhagen AF, Schuurbiens OC, Looijen-Salamon MG, van der Heide SM, et al. Mediastinal staging in daily practice: endosonography, followed by cervical mediastinoscopy. do we really need both? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Nov;17(5):823-8.
 46. Kuźdżał J., Kocoń J.: Diagnostyka inwazyjna. Rozdz. W Podstawy chirurgii Red.: Szczeklik A. *Medycyna Praktyczna Kraków 2009: Wydanie cyfrowe - Ependium CD*.
 47. Rodríguez P, Santana N, Gámez P, Rodríguez de Castro F, Varela et al. [Mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal disease. An analysis of 181 explorations]. *Arch Bronconeumol*. 2003 Jan;39(1):29-34.
 48. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003 Jan;123(1 Suppl):157S-166S.
 49. Gürses A, Turna A, Bedirhan MA, Ozalp T, Kocatürk C, Demir A, Ozcan M, Urer 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 Jun;50(3):174-7.
 50. Fernandez FG, Kozower BD, Crabtree TD, Force SD et al. Utility of mediastinoscopy in clinical stage I lung cancers at risk for occult mediastinal nodal metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Jan;149(1):35-41.
 51. Chabowski M, Szymanska-Chabowska A, Skotarczak J, Janczak D Jr et al. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of thoracic disease: one-year single center experience. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 852:1-4.
 52. Call S, Rami-Porta R, Obiols C. Extended cervical mediastinoscopy. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2012 Jan 1; 2012:mms018.

53. Hürtgen M, Witte B. History of extended cervical mediastinoscopy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Apr;35(4):745; author reply 745.
54. Call S, Rami-Porta R, Serra-Mitjans M, Saumench R et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Nov;34(5):1081-4.
55. Obiols C, Call S, Rami-Porta R, Iglesias M, Saumench R et al. Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 May;41(5):1043-6.
56. Witte B, Wolf M, Hillebrand H, Kriegel E, Huertgen M. Extended cervical mediastinoscopy revisited. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Jan;45(1):114-9.
57. Watanabe A, Miyajima M, Mishina T, Tsuruta K, Takahashi Y, Maki R, Tada M. Video-assisted thoracoscopic surgery node dissection for lung cancer treatment. *Surg Today.* 2017 Dec;47(12):1419-1428.
58. Reichert M, Steiner D, Kerber S, Bender J, et al. A standardized technique of systematic mediastinal lymph node dissection by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) leads to a high rate of nodal upstaging in early-stage non-small cell lung cancer. *Surg Endosc.* 2016 Mar;30(3):1119-25.
59. Hofmann HS. [VATS - technique and indications]. *Chirurg.* 2015 Jul;86(7):711-21.
60. Gonfiotti A, Jaus MO, Barale D, Viggiano D, et al. Uniportal Videothoracoscopic Surgery: Our Indications and Limits. *Innovations (Phila).* 2015 Sep-Oct;10(5):309-13.
61. He J, Ma D, Li S. Uniportal video-assisted thoracoscopic right upper lobectomy and systemic mediastinal lymph nodes dissection. *J Thorac Dis.* 2017 Jun;9(6):1644-1647.
62. Ghaly G, Kamel M, Nasar A, Paul S, et al. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Is a Safe and Effective Alternative to Thoracotomy for Anatomical Segmentectomy in Patients With Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2016 Feb; 101(2): 465-72.
63. Haruki T, Miwa K, Araki K, Taniguchi Y, Nakamura H. Distribution and Prevalence of Locoregional Recurrence after Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Primary Lung Cancer. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Sep;64(6):526-32.
64. Li Y, Wang J, Yang F, Liu J, et al. Indications for conversion of thoracoscopic to open thoracotomy in video-assisted thoracoscopic lobectomy. *ANZ J Surg.* 2012 Apr;82(4):245-50.
65. Cariboni U, Stella GM. Surgical options to early-stage lung cancer: can "the less" mean "the safe"? *Minerva Med.* 2015 Apr;106(2 Suppl 2):17-21.
66. Meng D, Fu L, Wang L, Dai Y, Lv W, Zhang J, Hu J. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy in pulmonary metastasectomy: a meta-analysis of observational studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016 Feb;22(2):200-6.

67. Donahoe LL, de Valence M, Atenafu EG, Hanna WC et al. High Risk for Thoracotomy but not Thoracoscopic Lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2017 Jun;103(6):1730-1735.
68. Nakano T, Endo S, Endo T, Otani S et al. Surgical Outcome of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery vs. Thoracotomy for Primary Lung Cancer >5 cm in Diameter. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;21(5):428-34.
69. Counts SJ, Kim AW. Diagnostic Imaging and Newer Modalities for Thoracic Diseases: PET/Computed Tomographic Imaging and Endobronchial Ultrasound for Staging and Its Implication for Lung Cancer. *Surg Clin North Am.* 2017 Aug;97(4):733-750.
70. Lilo MT, Allison DB, Younes BK, Cui M, et al. The critical role of EBUS-TBNA cytology in the staging of mediastinal lymph nodes in lung cancer patients: a correlation study with positron emission tomography findings. *Cancer Cytopathol.* 2017 Sep;125(9):717-725.
71. Lerner AD, Feller-Kopman D. Bronchoscopic Techniques Used in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017 May;15(5):640-647.
72. Kokkonouzis I, Strimpakos AS, Lampaditis I, Tsimpoukis S, Syrigos KN. The role of endobronchial ultrasound in lung cancer diagnosis and staging: a comprehensive review. *Clin Lung Cancer.* 2012 Nov;13(6):408-15.
73. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol.* 2017 Aug 28;7:193.
74. Olszewski w P., Patomorfolologiczna selekcja chorych do terapii systemowej; *Pol J Pathol* 2009;3(Suplement 1): 28-33.
75. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol.* 2002 Sep;26(9):1184-97.
76. Funai K, Yokose T, Ishii G, Araki K et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol.* 2003 Jul;27(7):978-84.
77. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011 Feb;6(2):244-85.
78. Anami Y, Iijima T, Suzuki K, Yokota J et al. Bronchioloalveolar carcinoma (lepidic growth) component is a more useful prognostic factor than lymph node metastasis. *J Thorac Oncol.* 2009 Aug;4(8):951-8.
79. Motoi N, Szoke J, Riely GJ, Seshan VE et al. Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol.* 2008 Jun;32(6):810-27.

80. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 10;31(8):992-1001.
81. Rao N. Adenosquamous carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* 2014 Jul;31(4):271-7.
82. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2011 Dec;32(4):669-92.
83. Giroux D.J., Rami-Porta R., Chansky K., Crowley J.J. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: data elements for the prospective project. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 679–683.
84. Goldstraw P., The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: what now?, *J Thorac Oncol.* 2009 Jun; 4(6): 671-3.
85. Travis WD et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015, Sep;10(9):1243-1260.
86. Travis WD et al. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol.* 2015, Sep;10(9):1240-1242.
87. Ømark Petersen H, Eckardt J, Hakami A, Olsen KE, Jørgensen OD. The value of mediastinal staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Sep;36(3):465-8.
88. Borczuk AC. Prognostic considerations of the new World Health Organization classification of lung adenocarcinoma. *Eur Respir Rev.* 2016 Dec;25(142):364-371.
89. Verma S, Chan J, Chew C, Schultz C. PET-SUV Max and Upstaging of Lung Cancer. *Heart Lung Circ.* 2018 Jan 31. pii: S1443-9506(18)30028-3.
90. Akhurst T. Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer. *PET Clin.* 2018 Jan;13(1):1-10.
91. Papanthassiou D, Bruna-Muraille C, Liehn JC, Nguyen TD, Curé H. Positron Emission Tomography in oncology: present and future of PET and PET/CT. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009 Dec;72(3):239-54.
92. Podoloff D.A., Ball D.W., Ben-Josef E. et al. NCCN task force: clinical utility of PET in a variety of tumor types. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2009; 7 (Supl. 2): S1–26.
93. Kumar R., Halanaik D., Malhotra A. Clinical applications of positron emission tomography–computed tomography in oncology. *Indian J. Cancer* 2010; 47: 100–119.
94. Townsend DW. Positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2008 May;38(3):152-66.
95. Beadsmoore C, Newman D, MacIver D, Pawaroo D. Positron Emission Tomography Computed Tomography: a Guide for the General Radiologist. *Can Assoc Radiol J.* 2015 Nov;66(4):332-47.
96. Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, Boy C, Bockisch A, Antoch G. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol.* 2009 Jun;70(3):382-92.

97. Caracó C, Aloj L, Chen LY, Chou JY, Eckelman WC. Cellular release of [18F]2-fluoro-2-deoxyglucose as a function of the glucose-6-phosphatase enzyme system. *J Biol Chem.* 2000 Jun 16;275(24):18489-94.
98. Lindholm H, Brolin F, Jonsson C, Jacobsson H. The relation between the blood glucose level and the FDG uptake of tissues at normal PET examinations. *EJNMMI Res.* 2013 Jul 6;3(1):50.
99. Roy FN, Beaulieu S, Boucher L, Bourdeau I, Cohade C. Impact of intravenous insulin on 18F-FDG PET in diabetic cancer patients. *J Nucl Med.* 2009 Feb;50(2):178-83.
100. Nia ES, Garland LL, Eshghi N, Nia BB, et al., Incidence of Brain Metastases on Follow-up ¹⁸F-FDG PET/CT Scans of Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Should We Include the Brain? *J Nucl Med Technol.* 2017 Sep;45(3):193-197.
101. De Wever W., Stroobants S., Coolen J., Verschakelen J.A. Integrated PET/CT in the staging of non-small cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 201–212.
102. Goerres GW, Kamel E, Heidelberg TN, Schwitter MR et al. PET-CT image co-registration in the thorax: influence of respiration. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Mar;29(3):351-60.
103. Goerres GW, Burger C, Kamel E, Seifert B, et al., Respiration-induced attenuation artifact at PET/CT: technical considerations. *Radiology.* 2003 Mar;226(3):906-10.
104. Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med.* 2003 Jul;33(3):166-79.
105. Pfannenberg AC, Aschoff P, Brechtel K, Müller M et al. Low dose non-enhanced CT versus standard dose contrast-enhanced CT in combined PET/CT protocols for staging and therapy planning in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 Jan;34(1):36-44.
106. Alberts W.M. Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed). *Chest* 2007; 132 (Supl. 3): 1S–9S.
107. Berghmans T., Dusart M., Paesmans M. et al. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3: 6–12.
108. Dwamena M.K., Kuschner W.G., Rydzak C.E. et al. 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.
109. Fischer B.M., Mortensen J., Langer S.W. et al. a prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 338–345.

110. Fischer B., Lassen U., Mortensen J. et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 32–39 [Errata w: *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 982].
111. Binderup T., Knigge U., Loft A. et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 704–712.
112. Christensen J.A., Nathan M.A., Mullan B.P., Hartman T.E. et al. Characterization of the solitary pulmonary nodule: 18F-FDG PET versus nodule-enhancement CT. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 187: 1361–1367.
113. Gould M.K., Maclean C.C., Kuschner W.G., Rydzak C.E., Owens D.K. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 914–924.
114. Sachs S., Bilfinger T.V. The impact of positron emission tomography on clinical decision making in a university based multidisciplinary lung cancer practice. *Chest* 2005; 128: 698–703.
115. Silvestri G.A., Gould M.K., Margolis M.L. et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed). *Chest.* 2007; 132 (Supl. 3): 178S–201S.
116. de Geus-Oei L.F., van der Heijden H.F., Corstens F.H., Oven W.J. Predictive and prognostic value of FDG-PET in nonsmall-cell lung cancer: a systematic review. *Cancer* 2007; 110: 1654-1664.
117. Goodgame B., Pillot G.A., Yang Z. et al. Prognostic value of preoperative positron emission tomography in resected stage I non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3: 130–134.
118. Krzakowski M, Rutkowski P, Jassem J et al. Recommendations on the application of positron emission tomography in oncology. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 155–171.
119. Cheran S.K., Nielsen N.D., Patz E.F. Jr. False-negative findings for primary lung tumors on FDG positron emission tomography: staging and prognostic implications. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 182: 1129–1132.
120. Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP guidelines. *Chest*, 2007; 132 (supl.): 1S-422S
121. Situ D, Lin Y. Neoadjuvant strategy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: chemoradiation or chemotherapy alone? *J Thorac Dis.* 2017 Sep; 9(9):2746-2748.
122. Abdelsattar ZM, Shen KR, Yendamuri S, Cassivi S et al. Outcomes After Sleeve Lung Resections Versus Pneumonectomy in the United States. *Ann Thorac Surg.* 2017 Nov; 104(5):1656-1664.
123. Daniels LJ, Balderson SS, Onaitis MW, D'Amico TA. Thoracoscopic lobectomy: a safe and effective strategy for patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2002 Sep;74(3):860-4.

124. Tsubokawa N, Tsutani Y, Miyata Y, Handa Y et al. Segmentectomy Versus Lobectomy for Radiologically Pure Solid Clinical T1a-bN0M0 Lung Cancer. *World J Surg.* 2018 Feb 8. doi: 10.1007/s00268-018-4514-0.
125. Galetta D, Spaggiari L. Early and Long-Term Results of Tracheal Sleeve Pneumonectomy for Lung Cancer After Induction Therapy. *Ann Thorac Surg.* 2018 Apr;105(4):1017-1023.
126. Subramanian M, McMurry T, Meyers BF, Puri V, Kozower BD. Long-Term Results for Clinical Stage IA Lung Cancer- Comparing Lobectomy and Sublobar Resection. *Ann Thorac Surg.* 2018 Mar 23. pii: S0003-4975(18)30387-4.
127. Robinson L.A., Ruckdeschel J.C., Wagner H. Jr, Stevens C.W.: Treatment of non-small cell lung cancer stage IIIA. *Chest*, 2007; 132: 243S–265S.
128. Rosen JE, Hancock JG, Kim AW, Detterbeck FC, Boffa DJ. Predictors of mortality after surgical management of lung cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg.* 2014 Dec;98(6):1953-60.
129. Rowell NP, Williams C. WITHDRAWN: Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 10;(3): CD002935.
130. Jassem J. The role of radiotherapy in lung cancer: where is the evidence? *Radiother Oncol.* 2007 May;83(2):203-13.
131. Tyler Watkins W, Moore JA, Hugo GD, Siebers JV. Dose to mass for evaluation and optimization of lung cancer radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2017 Nov;125(2):344-350.
132. Lester-Coll NH, Sher DJ. Cost-Effectiveness of Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy: a Critical Review. *Curr Oncol Rep.* 2017 Jun;19(6):41.
133. De Rose F, Franceschini D, Reggiori G, Stravato a et al. Organs at risk in lung SBRT. *Phys Med.* 2017 Dec;44:131-138.
134. Hennequin C, Bleichner O, Trédaniel J, Maylin C. Endobronchial brachytherapy: technique and indications. *Cancer Radiother.* 2003 Feb;7(1):33-41.
135. Watanabe SI, Nakagawa K, Suzuki K, Takamochi K et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for Stage III non-small cell lung cancer. Lung Cancer Surgical Study Group (LCSSG) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Jpn J Clin Oncol.* 2017 Dec 1;47(12):1112-1118.
136. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 1;35(25):2960-2974.
137. Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, Fisher D et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 11;10: CD002142.

138. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Javier Sánchez J et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer*. 1999 Oct;26(1):7-14.
139. Jassem J, Biernat W, Bryl M, Chorostowska-Wynimko J et al. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Nowotwory Journal of Oncology*. 2014; 64, 1: 61–75.
140. McFadden PM, Wiggins LM. Assessment of Contemporary Aggressive Surgical Resection for Superior Sulcus and Pancoast Lung Tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Spring;29(1):89-90.
141. Solli P, Casiraghi M, Brambilla D, Maisonneuve P, Spaggiari L. Surgical Treatment of Superior Sulcus Tumors: a 15-Year Single-center Experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Spring; 29(1):79-88.
142. Pakkala S, Ramalingam SS Adjuvant therapy for nonsmall cell lung cancer: recent advances and future perspectives. *Curr Opin Oncol*. 2016 Mar;28(2):150-8.
143. Wakeam E, Acuna SA, Leighl NB, Giuliani ME et al. Surgery Versus Chemotherapy and Radiotherapy For Early and Locally Advanced Small Cell Lung Cancer: a Propensity-Matched Analysis of Survival. *Lung Cancer*. 2017 Jul;109:78-88.
144. Brosseau S, Naltet C, Nguenang M, Gounant V et al. Current knowledge on perioperative treatments of non-small cell lung carcinomas. *Rev Mal Respir*. 2017 Jun; 34(6):618-634.
145. Krajowy Rejestr Nowotworów. Baza wiedzy - Płuco i opłucna. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-pluca-oplucnej-tchawicy/> [Online] Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. [Zacytowano: 29 marca 2018 r.]
146. Wynder E.L., Hoffmann D. Smoking and lung cancer: Scientific challenges and opportunities. *Cancer Res*. 1994; 54: 5284–5295.
147. Exarchakou A, Rachet B, Belot A, Maringe C, Coleman MP. Impact of national cancer policies on cancer survival trends and socioeconomic inequalities in England, 1996-2013: population based study. *BMJ*. 2018 Mar 14; 360: k764.
148. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 568–577.
149. Detterbeck FC, Postmus PE, Tanoue LT. The stage classification of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. 3rd. Ed. *Chest*. 2013; 143 (5 Suppl): e191S–e210S.
150. Faries MB, Bleicher RJ, Ye X et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for primary and metastatic pulmonary malignant neoplasms. *Arch Surg*. 2004; 139: 876–877.

151. Saha GB, Basics of PET Imaging. Physics, Chemistry, and Regulations, Springer, New York, 2005; 19-39.
152. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, Ojha B. Maximum standard uptake value of mediastinal lymph nodes on integrated FDG-PET-CT predicts pathology in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:417-22 [Discussion 422-423].
153. Detterbeck, F.C., Jantz, M.A., Wallace, M., Vansteenkiste, J., Silvestri, G.A. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007; 132, 202S-220S.
154. Smulders, S.A., Smeenk, FWJW, Janssen-Heijnen et al. Surgical mediastinal staging in daily practice. *Lung Cancer.* 2005;47, 243-251.
155. Herth, F.J., Eberhardt, R., Vilman, P., Krasnik, M., and Ernst, A. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax.* 2006; 61, 795-798.
156. Annema, J.T., Versteegh, M.I., Veselić, M., Welker, L. et al. Endoscopic ultrasound added to mediastinoscopy for preoperative staging of patients with lung cancer. *Journal of Clinical Investigation.* 2005; 294, 931-936.
157. Pelosi E., Bille A., Skanjeti A., Arena V., Ardisson F. Accuracy of PET/CT with FDG in mediastinal lymph node staging of patients with NSCLC. In: *Health.* March. 2010; Vol. 2 Issue 3, p204, 7 p.
158. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. 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;16:2142-9.
159. Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology* 2005;236:1011-9.
160. Birim O., Kappetein A.P., Stijnen T. et al. 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.
161. Mac Manus M.P., Hicks R.J. PET scanning in lung cancer: current status and future directions. *Semin. Surg. Oncol.* 2003; 21: 149-155.
162. Yi CA, Lee KS, Kim BT, et al. Efficacy of helical dynamic CT versus integrated PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer. *AJR.* 2007;188:318-325.
163. Kim, B-T, Lee, K.S., Shim, S.S., Choi, J.Y. et al. Stage T1 non-small cell lung cancer: preoperative mediastinal nodal staging with integrated FDG PET/CT - a prospective study. *Radiology.* 2006; 241, 501-509.
164. Antoch, G., Stattaus, J., Nemat, A.T., Marnitz, S., Beyer, T. et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology.* 2003; 229, 526-533.

165. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, Groeschel A et al. 18F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense? *J Nucl Med.* 2007 Nov;48(11):1761-6.
166. Cerfolio, R.J., Ojha, B., Bryant, A.S., Raghuvver, V. et al. The accuracy of integrated PET/CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with non-small cell lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery.* 2004; 78, 1017-1023.
167. Lardinois, D., Weder, W., Hany, T.F., Kamel et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *New England Journal of Medicine.* 2003; 348, 2500-2507.
168. Lee, B.E., Von Haag, D., Lown, T., Lau, D. et al. Advances in positron emission tomography technology have increased the need for surgical staging in non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2007; 133, 746-752.
169. Zhao L, He ZY, Zhong XN, Cui ML. (18)FDG-PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Surg Oncol.* 2012; 21: 230-6.
170. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected nonsmall-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet.* 2002; 359: 1388-93.
171. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med.* 2009 Jul 2; 361(1):32-9.
172. Viney RC, Boyer MJ, King MT, et al. Randomized controlled clinical trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22:2357-62.
173. van Tinteren H, Smit EF, Hoekstra OS. FDG-PET in addition to conventional workup in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23:1591-2.
174. Melek, H., Gunluoglu, M.Z., Demir, A., Akin, H. et al. Role of positron emission tomography in mediastinal lymphatic staging of non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2008; 33, 294-299.
175. Perigaud C, Bridji B, Roussel JC, Sagan C et al. Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography - computerised tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Oct;36(4):731-6.
176. Nomori H., Watanabe K., Ohtsuka T., Naruke T. et al. Fluorine 18-tagged fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning to predict lymph node metastasis, invasiveness, or both in clinical T1 N0 M0 lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2004;128, 396-401.
177. Cerfolio R.J., Ojha B., Briant A.S., Brass C.S. et al. The role of FDG- PET scan in staging patients with non small cell carcinoma. *Annals of Thoracic Surgery.* 2003; 76, 861-866.

178. Gupta, N.C. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluoride- oxyglucose imagin gin lung cancer staging. *Chest*. 2001; 120, 521-527.
179. Poncelet, A.J., Lonneux, M., Coche, E., Weynand, B., and Moirhomme, Ph. FDG-PET scan enhances but does not replace surgical staging in non-small cell lung carcinoma. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2001; 20, 468-475.
180. Pieterman, R.M. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron-emission tomography. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343, 254-261.
181. Veeramachaneni NK, Battafarano RJ, Meyers BF, Zoole JB, Patterson GA. Risk factors for occult nodal metastasis in clinical T1N0 lung cancer: a negative impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33: 466-9.
182. Park HK, Jeon K, Koh WJ et al. Occult nodal metastasis in patients with non-small cell lung cancer at clinical stage IA by PET/CT. *Respirology*. 2010; 15: 1179-84.
183. Turkman, C., Sommezoglu, K., and Toker, A. The additional value of FDG PET imaging for distinguishing N0 or N1 from N2 stage in preoperative staging of non-small cell lung cancer in region where the prevalence of inflammatory lung disease is high. *Nuclear Medicine*. 2007; 32, 607-612.
184. Al-Sarraf N, Aziz R, Gately K, Lucey J et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:104-9.
185. Liu C, Pierce LA, Alessio AM, Kinahan PE. The impact of respiratory motion on tumor quantification and delineation in static PET/CT imaging. *Phys. Med. Biol*. 2009;54:7345-62.
186. Hickeson M, Yun M, Matthies A, Zhuang H et al. Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDG-PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2002;29:1639-47.
187. Boellard R, Delgado-Bolton R., Oyen WJG et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42: 328-354.
188. Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, Crawford TL et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest*. 2005;128:2289-97.
189. Gómez-Caro A, Garcia S, Reguart N et al. Incidence of occult mediastinal node involvement in cN0 non-small cell lung cancer patients after negative uptake of positron emission tomography/computed tomography scan. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; 37: 1168-74.
190. Casiraghi M, Travaini LL, Maisonneuve P et al. Lymph node involvement in T1 non-small cell lung cancer: Could glucose uptake and maximal diameter be predictive criteria? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 39: e38-43.

191. Li X, Zhang H, Xing L et al. Mediastinal lymph nodes staging by 18F-FDG PET/CT for early stage non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Radiother Oncol.* 2012; 102: 246-50.
192. Kanzaki R, Higashiyama M, Fujiwara A et al. Occult mediastinal lymph node metastasis in NSCLC patients diagnosed as clinical N0-1 by preoperative integrated FDGPET/CT and CT: Risk factors, pattern, and histopathological study. *Lung Cancer.* 2011; 71: 333-7.
193. Al-Sarraf N, Aziz R, Doddakula K, Gately K et al. Factors causing in accurate staging of mediastinal nodal involvement in non-small cell lung cancer patients staged by positron emission tomography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007 Jun;6(3):350-3.
194. Kaseda K, Watanabe K, Asakura K, Kazama A, Ozawa Y. Identification of false-negative and false-positive diagnoses of lymphnode metastases in non small cell lung cancer patients staged by integrated (18F)fluorodeoxyglucose - positron emission tomography/computed tomography: a retrospective cohort study. *Thorac Cancer.* 2016 Jul;7(4):473-80.
195. Shiraki N, Hara M, Ogino H et al. False-positive and truenegative hilar and mediastinal lymph nodes on FDG-PET - radiological-pathological correlation. *Ann Nucl Med.* 2004; 18: 23-8.
196. Cerfolio RJ, Bryant AS. The role of integrated positron emission tomography-computerized tomography in evaluating and staging patients with nonsmall cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;19:192-200.
197. Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, Ukena D et al. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *AnnThorac Surg.* 2003;75:231-6.
198. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology.* 1999;212:803-809.
199. Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, Patz EF, Coleman RE. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med.* 1994;35:1771-1776.
200. Duhaylonsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr, Vaughn AL et al. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:130-139.
201. Weber WA, Ziegler SI, Thodtmann R, Hanauske AR, Schwaiger M. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J Nucl Med.* 1999;40:1771-1777.
202. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, Lerut T et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography/computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 2006;24:3333-9.
203. Jaskowiak CJ, Bianco JA, Perlman SB, Fine JP. Influence of reconstruction iterations on 18F-FDG PET/CT standardized uptake values. *J Nucl Med.* 2005; 46:424-428.

204. Truong MT, Erasmus JJ, Munden RF, et al. Focal FDG uptake in mediastinal brown fat mimicking malignancy: a potential pitfall resolved on PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1127-32.
205. Nambu A, Kato S, Sato Y et al. Relationship between maximum standardized uptake value (SUVmax) of lung cancer and lymph node metastasis on FDG-PET. *Ann Nucl Med.* 2009; 23: 269-75.
206. Fischer B.M., Mortensen J. The future in diagnosis and staging of lung cancer: positron emission tomography. *Respiration.* 2006; 73: 267-276.
207. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, et al. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:151-9.
208. Detterbeck FC. Integration of mediastinal staging techniques for lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;19:217-24.
209. de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29:26-9.
210. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R et al. Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small cell lung carcinomas: Are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 111: 1125-34.
211. Shields TW. Shields TW, LoCicero J, Reed CE, Feins RH (eds). Pathology of carcinoma of the lung. In: *General Thoracic Surgery*, 7th edn, Vol. II. Lippincott Williams & Wilkins, New York. 2009; 1311-40.
212. Cerfolio RJ, Bryant AS. Distribution and likelihood of lymph node metastasis based on the lobar location of nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1969-73.
213. Kaalep A, Sera T, Oyen W, Krause BJ, et al., EANM/EARL FDG-PET/CT accreditation - summary results from the first 200 accredited imaging systems. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Mar;45(3):412-422.
214. Houdu B, Lasnon C, Licaj I, Thomas G, et al., Why harmonization is needed when using FDG PET/CT as a prognosticator: demonstration with EARL-compliant SUV as an independent prognostic factor in lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Feb;46(2):421-428.

11 Spis rycin i tabel

11.1 Ryciny

Ryc. 1 Uproszczony topograficzny podział lokalizacji grup węzłów chłonnych śródpiersia	39
Ryc. 2 Schemat przedstawiający ocenę cechy N wg klasyfikacji TNM w zależności od lokalizacji guza pierwotnego i węzłów przerzutowych.....	40
Ryc. 3 Rodzaj i liczba zabiegów w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia	41
Ryc. 4 Liczebność grup wiekowych mężczyzn i kobiet	47
Ryc. 5 Nikotynizm - podgrupy pacjentów	48
Ryc. 6 Nikotynizm - podział ze względu na płeć	49
Ryc. 7 Podgrupy pacjentów poddanych różnym procedurom biopsji węzłów chłonnych śródpiersiowych.....	50
Ryc. 8 Podział pacjentów ze względu na przeprowadzone procedury operacyjne	51
Ryc. 9 Liczebność poszczególnych grup węzłowych ocenionych w badaniach mikroskopowych	52
Ryc. 10 Zgodność oceny cechy N w badaniach mikroskopowych i w PET/TK - znaczenie kliniczne	68
Ryc. 11 Zgodność oceny stopnia zaawansowania w badaniach mikroskopowych i w PET/TK - znaczenie kliniczne.....	70
Ryc. 12 SUVmax węzłów chłonnych grupy 4R (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych (oś X)	71
Ryc. 13 SUVmax węzłów chłonnych grupy 5 (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych (oś X)	72
Ryc. 14 SUVmax węzłów chłonnych grupy 7 (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych (oś X)	73
Ryc. 15 SUVmax węzłów chłonnych wszystkich grup węzłowych śródpiersia (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych (oś X).....	74
Ryc. 16 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów chłonnych grupy 4R w zależności od SUVmax - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,83 (95% CI 0,70-0,96), p=0,00002	75
Ryc. 17 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia SUVmax (oś X) w ocenie węzłów grupy 4R	76
Ryc. 18 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów chłonnych grupy 5 w zależności od SUVmax - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,96 (95% CI 0,92-1,0), p=0,00009	76
Ryc. 19 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia SUVmax (oś X) w ocenie węzłów grupy 5	77
Ryc. 20 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów grupy 7 w zależności od SUVmax - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,75 (95% CI 0,61-0,88), p=0,0002.....	77

Ryc. 21 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia SUVmax (oś X) w ocenie węzłów grupy 7	78
Ryc. 22 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym wszystkich grup węzłowych w zależności od SUVmax - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,82 (95% CI 0,75-0,89), $p < 0,000001$	79
Ryc. 23 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia SUVmax (oś X) w ocenie wszystkich grup węzłów chłonnych śródpiersia.....	79
Ryc. 24 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów chłonnych śródpiersia w zależności od SUVmax u pacjentów z SCC - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,98 (95% CI 0,97-1,0), $p < 0,000001$	81
Ryc. 25 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia SUVmax (oś X) w ocenie węzłów u pacjentów z SCC.....	81
Ryc. 26 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów chłonnych śródpiersia w zależności od SUVmax u pacjentów z AC - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,97 (95% CI 0,94-0,99), $p < 0,000001$	82
Ryc. 27 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia SUVmax (oś X) w ocenie węzłów u pacjentów z AC.....	82
Ryc. 28 Wymiar krótki węzłów grupy 4R (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (oś X).....	84
Ryc. 29 Wymiar krótki węzłów grupy 5 (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (oś X).....	85
Ryc. 30 Wymiar krótki węzłów grupy 7 (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (oś X).....	86
Ryc. 31 Wymiar krótki węzłów wszystkich grup węzłowych śródpiersia (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (oś X).....	87
Ryc. 32 Stosunek wymiaru krótkiego do długiego węzłów grupy 4R (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (oś X)	88
Ryc. 33 Stosunek wymiaru krótkiego do długiego węzłów grupy 5 (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (oś X).....	89
Ryc. 34 Stosunek wymiaru krótkiego do długiego węzłów grupy 7 (oś Y) w zależności od obecności przerzutów w badaniach mikroskopowych (oś X).....	90
Ryc. 35 Stosunek wymiaru krótkiego do długiego węzłów wszystkich grup węzłowych śródpiersia (oś Y) w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (oś X).....	91
Ryc. 36 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów grupy 4R w zależności od ich wymiaru krótkiego - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,78 (95% CI 0,67-0,90), $p = 0,0003$	92
Ryc. 37 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia wymiaru krótkiego węzłów (oś X) - grupa 4R.....	93

Ryc. 38 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów grupy 5 w zależności od ich wymiaru krótkiego - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,85 (95% CI 0,68-1), p=0,003	94
Ryc. 39 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia wymiaru krótkiego węzłów (oś X) - grupa 5	95
Ryc. 40 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów grupy 7 w zależności od ich wymiaru krótkiego - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,69 (95% CI 0,56-0,83), p=0,004	96
Ryc. 41 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia wymiaru krótkiego węzłów (oś X) - grupa 7	96
Ryc. 42 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów wszystkich grup w zależności od ich wymiaru krótkiego - pole pod krzywą (AUC) jest statystycznie istotne - 0,81 (95% CI 0,75-0,86), p<0,000001	97
Ryc. 43 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia wymiaru krótkiego (oś X) - wszystkie grupy	98
Ryc. 44 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów grupy 4R w zależności od wartości stosunku ich wymiaru krótkiego do długiego - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,82 (95% CI 0,68-0,96), p=0,00004	99
Ryc. 45 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia stosunku wymiaru krótkiego do długiego węzłów (oś X) - grupa 4R	100
Ryc. 46 Krzywa ROC dla oceny zajęcia procesem nowotworowym węzłów wszystkich grup w zależności od wartości stosunku ich wymiaru krótkiego do długiego - pole pod krzywą (AUC) statystycznie istotne - 0,69 (95% CI 0,58-0,80), p=0,0002	100
Ryc. 47 Zależność czułości i swoistości badania PET/TK (oś Y) od punktu odcięcia stosunku wymiaru krótkiego do długiego węzłów (oś X) - wszystkie grupy	101
Ryc. 48 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych grupy 4R (oś Y) względem ich wymiaru krótkiego (oś X) - zależność statystycznie istotna (r=0,662, p=0,0038).....	102
Ryc. 49 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych grupy 4R (oś Y) względem stosunku ich wymiaru krótkiego do długiego (oś X) - zależność statystycznie istotna (r=0,488, p=0,0467).....	103
Ryc. 50 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych grupy 4R (oś Y) względem SUVmax guza pierwotnego (oś X) - zależność statystycznie istotna (r=0,486, p=0,0478)	103
Ryc. 51 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych grupy 5 (oś Y) względem ich wymiaru krótkiego (oś X) - brak korelacji (p=0,053).....	104
Ryc. 52 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych grupy 5 (oś Y) względem SUVmax guza pierwotnego (oś X) - brak korelacji (p=0,068)	104
Ryc. 53 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych grupy 7 (oś Y) względem ich wymiaru krótkiego (oś X) - zależność statystycznie istotna (r=0,803, p=0,000007).....	105
Ryc. 54 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych grupy 7 (oś Y) względem SUVmax guza pierwotnego (oś X) - zależność statystycznie istotna (r=0,438, p=0,0415)	105

Ryc. 55 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych wszystkich grup śródpiersia (oś Y) względem ich wymiaru krótkiego (oś X) - zależność statystycznie istotna ($r=0,724$, $p<0,00001$)	106
Ryc. 56 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych wszystkich grup śródpiersia (oś Y) względem stosunku ich wymiaru krótkiego do długiego (oś X) - zależność statystycznie istotna ($r=0,535$, $p=0,0008$)	106
Ryc. 57 Korelacja SUVmax węzłów przerzutowych wszystkich grup śródpiersia (oś Y) względem SUVmax guza pierwotnego (oś X) - zależność statystycznie istotna ($r=0,417$, $p=0,0008$)	107
Ryc. 58 Całkowite przeżycie (OS) w zależności od cechy T ocenionej w badaniach mikroskopowych ($p=0,043$)	108
Ryc. 59 Całkowite przeżycie (OS) w zależności od cechy T ocenionej w badaniu PET/TK ($p=0,419$)	109
Ryc. 60 Całkowite przeżycie (OS) w zależności od cechy N ocenionej w badaniach mikroskopowych ($p=0,001$)	109
Ryc. 61 Całkowite przeżycie (OS) w zależności od cechy N ocenionej w badaniu PET/TK ($p<0,000001$)	110
Ryc. 62 Całkowite przeżycie (OS) w zależności od cechy N ocenionej w badaniu PET/TK - połączono podgrupy z cechą N2 i N3 ($p<0,000001$)	111
Ryc. 63 Całkowite przeżycie (OS) w zależności od SUVmax guza pierwotnego	111
Ryc. 64 Przykład 1	136
Ryc. 65 Przykład 2	137
Ryc. 66 Przykład 3	138
Ryc. 67 Przykład 4	139
Ryc. 68 Przykład 5	140
Ryc. 69 Przykład 6	141
Ryc. 70 Przykład 7	142
Ryc. 71 Przykład 8	143
Ryc. 72 Przykład 9	144
Ryc. 73 Przykład 10	145
Ryc. 74 Przykład 11	146
Ryc. 75 Przykład 12	147
Ryc. 76 Przykład 13	148
Ryc. 77 Przykład 14	149
Ryc. 78 Przykład 15	150
Ryc. 79 Przykład 16	151
Ryc. 80 Przykład 17	152
Ryc. 81 Przykład 18	153
Ryc. 82 Przykład 19	154
Ryc. 83 Przykład 20	155
Ryc. 84 Przykład 21	156

11.2 Tabele

Tab. 1 Skala sprawności Zubroda-ECOG-WHO	8
Tab. 2 Klasyfikacja TNM NDRP wg UICC z 2009 r.....	22
Tab. 3 Stopnie klinicznego zaawansowania NDRP wg UICC z 2009 r.....	23
Tab. 4 Klasyfikacja i topografia węzłów chłonnych biorących udział w drenowaniu tkanki płucnej na podstawie IASLC [148] - wyróżniono grupy węzłowe cechy N2	37
Tab. 5 Ocena cechy N wg klasyfikacji TNM w NDRP [149].....	40
Tab. 6 Grupy węzłów chłonnych zaangażowanych w odpływ chłonki z poszczególnych obszarów płuca wg Faries i wsp. [150].....	40
Tab. 7 Podział grupy badanej ze względu na stopień zaawansowania NDRP	47
Tab. 8 Typy histologiczne NDRP	49
Tab. 9 Lokalizacje guza pierwotnego.....	50
Tab. 10 Porównanie liczebności poszczególnych grup węzłów chłonnych śródpiersia ocenionych jako wolne od przerzutów w badaniach mikroskopowych i w PET/TK.....	53
Tab. 11 Porównanie liczebności poszczególnych grup węzłów chłonnych śródpiersia ocenionych jako przerzutowe w badaniach mikroskopowych i w PET/TK.....	53
Tab. 12 Porównanie wyników PET/TK z oceną mikroskopową 550 grup węzłowych u 164 pacjentów.....	54
Tab. 13 Parametry statystyczne PET/TK sumarycznej oceny 550 grup węzłowych u 164 pacjentów.....	54
Tab. 14 Porównanie wyników PET/TK z oceną mikroskopową 524 grup węzłowych u 164 pacjentów.....	55
Tab. 15 Parametry statystyczne PET/TK sumarycznej oceny 524 grup węzłowych u 164 pacjentów.....	55
Tab. 16 Porównanie wyników PET/TK z oceną mikroskopową węzłów grupy 2R	56
Tab. 17 Parametry statystyczne PET/TK w ocenie węzłów grupy 2R.....	56
Tab. 18 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową węzłów grupy 3.....	57
Tab. 19 Parametry statystyczne PET/TK w ocenie węzłów grupy 3	57
Tab. 20 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową węzłów grupy 4R	57
Tab. 21 Parametry statystyczne PET/TK w ocenie węzłów grupy 4R.....	57
Tab. 22 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową węzłów grupy 4L	58
Tab. 23 Parametry statystyczne PET/TK w ocenie węzłów grupy 4L	58
Tab. 24 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową węzłów grupy 5.....	58
Tab. 25 Parametry statystyczne PET/TK w ocenie węzłów grupy 5	58
Tab. 26 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową węzłów grupy 6.....	59
Tab. 27 Parametry statystyczne PET/TK w ocenie węzłów grupy 6	59
Tab. 28 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową węzłów grupy 7.....	59
Tab. 29 Parametry statystyczne PET/TK w ocenie węzłów grupy 7	59

Tab. 30 Porównanie parametrów statystycznych grup węzłowych 4R, 5, 7 i wszystkich grup łącznie.....	60
Tab. 31 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową 239 grup węzłowych śródpiersia u 75 pacjentów z rakiem gruczołowym (AC).....	60
Tab. 32 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową 286 grup węzłowych śródpiersia u 89 pacjentów z rakiem płuca innym niż gruczołowy	60
Tab. 33 Porównanie wyników badania PET/TK z oceną mikroskopową 253 grup węzłowych śródpiersia u 76 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (SCC).....	61
Tab. 34 Parametry statystyczne PET/TK sumarycznej oceny 524 grup węzłów chłonnych śródpiersia u 164 pacjentów z podziałem na typy histologiczne NDRP.....	61
Tab. 35 Porównanie oceny PET/TK z oceną mikroskopową cechy N u 164 pacjentów.....	62
Tab. 36 Parametry statystyczne PET/TK w ocenie cechy N u 164 pacjentów	62
Tab. 37 Liczba wyników fałszywie ujemnych (FN) w badaniu PET/TK w zależności od różnych czynników.....	63
Tab. 38 Liczba wyników fałszywie dodatnich (FP) w badaniu PET/TK w zależności od różnych czynników.....	64
Tab. 39 Porównanie wartości parametru SUVmax guza pierwotnego dla grup węzłowych ocenionych TN, FN, TP i FP w PET/TK.....	65
Tab. 40 Zgodność ocen cechy T w badaniach mikroskopowych i PET/TK - współczynnik zgodności Kappa Cohena $w=0,512$ (PU 0,409-0,616), $p<0,00001$	66
Tab. 41 Zgodność ocen cechy N w badaniach mikroskopowych i PET/TK - współczynnik zgodności Kappa Cohena $w=0,512$ (PU 0,409-0,616), $p<0,00001$	67
Tab. 42 Zgodność ocen stopnia zaawansowania NDRP wg klasyfikacji TNM na podstawie badań mikroskopowych i PET/TK - współczynnik zgodności Kappa Cohena $w=0,527$ (PU 0,443-0,611), $p<0,00001$	69
Tab. 43 SUVmax węzłów chłonnych grupy 4R w zależności od obecności zmian przerzutowych ($p=0,00002$)	71
Tab. 44 SUVmax węzłów chłonnych grupy 5 w zależności od obecności zmian przerzutowych ($p=0,00009$)	72
Tab. 45 SUVmax węzłów chłonnych grupy 7 w zależności od obecności zmian przerzutowych ($p=0,0002$)	73
Tab. 46 SUVmax węzłów chłonnych wszystkich grup węzłowych śródpiersia w zależności od obecności zmian przerzutowych ($p=0,00001$)	74
Tab. 47 Wyznaczone punkty odcięcia wartości SUVmax węzłów chłonnych w zależności od przyjętych kryteriów	80
Tab. 48 Wyznaczone punkty odcięcia parametru SUVmax dla najczęstszych typów histologicznych NDRP w zależności od przyjętych kryteriów	83
Tab. 49 Wymiar krótki węzłów chłonnych grupy 4R w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych ($p=0,0003$)	85

Tab. 50 Wymiar krótki węzłów chłonnych grupy 5 w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych.....	85
Tab. 51 Wymiar krótki węzłów chłonnych grupy 7 w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (p=0,004)	86
Tab. 52 Wymiar krótki węzłów wszystkich grup węzłowych śródpiersia w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych	87
Tab. 53 Stosunek wymiaru krótkiego do długiego węzłów grupy 4R w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (p=0,000002)	88
Tab. 54 Stosunek wymiaru krótkiego do długiego węzłów grupy 5 w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (p=0,755)	89
Tab. 55 Stosunek wymiaru krótkiego do długiego węzłów grupy 7 w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (p=0,117).	90
Tab. 56 Stosunek wymiaru krótkiego do długiego węzłów wszystkich grup węzłowych śródpiersia w zależności od obecności zmian przerzutowych w badaniach mikroskopowych (p=0,001)	91
Tab. 57 Wyznaczone punkty odcięcia dla wartości wymiaru krótkiego węzłów chłonnych (4R, 5, 7 i wszystkie grupy) w zależności od przyjętych kryteriów	98
Tab. 58 Wyznaczone punkty odcięcia stosunku wymiaru krótkiego do długiego węzłów chłonnych (4R i wszystkie grupy) w zależności od przyjętych kryteriów.....	101
Tab. 59 Zebrane korelacje SUVmax węzłów przerzutowych grup 4R, 5, 7 i wszystkich grup węzłowych śródpiersia ("+" oznaczono korelacje istotne statystycznie).....	107
Tab. 60 Porównanie parametrów statystycznych PET/TK w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia w wybranych badaniach (analiza w ujęciu na grupę węzłową)	117

12 Wykaz skrótów

- ¹⁸F-FDG - deoksyglukoza fluorowana izotopem fluoru-18 (ang. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose)
- 3D-CRT - trójwymiarowa konformalna radioterapia (ang. 3 dimensional conformal radiation therapy)
- AC - rak gruczołowy lub gruczolakorak (ang. adenocarcinoma)
- AIS - gruczolakorak przedinwazyjny (ang. adenocarcinoma in situ)
- AJCC - Amerykański Wspólny Komitet Raka (ang. American Joint Committee on Cancer)
- AUC - pole pod krzywą (ang. area under the curve)
- CECT - tomografia komputerowa wzmocniona kontrastem (ang. contrast enhancement computed tomography)
- CI - przedział ufności (ang. confidence interval)
- CM - mediastinoskopia szyjna (ang. cervical mediastinoscopy)
- cTNM - kliniczna ocena wg klasyfikacji TNM (ang. clinical TNM)
- BFB - szczypczykowa biopsja bronchoskopowa (ang. bronchoscopic forceps biopsy)
- DRP - drobnokomórkowy rak płuca
- EBT - brachyterapia wewnątrzskrzelowa (ang. endobronchial brachytherapy)
- EBUS-FNA - cienkoigłowa biopsja przezoskrzelowa pod kontrolą ultrasonografii (ang. endobronchial ultrasound fine needle aspiration)
- ECM - rozszerzona mediastinoskopia szyjna (ang. extended cervical mediastinoscopy)
- ECOG - ang. Eastern Cooperative Oncology Group
- EUS-FNA - cienkoigłowa biopsja endoskopowa/przezprzełykowa pod kontrolą ultrasonografii (ang. endoscopic/esophageal ultrasound fine needle aspiration)
- FDG - fluorodeoksyglukoza (ang. fluorodeoxyglucose)
- FDG-PET - pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem fluorowanej deoksyglukozy (ang. fluorodeoxyglucose positron emission tomography)
- EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
- FN - wynik fałszywie ujemny (ang. false negative)
- FNR - częstość wyników fałszywie ujemnych (ang. false negative rate)
- FP - wynik fałszywie dodatni (ang. false positive)
- FPR - częstość wyników fałszywie dodatnich (ang. false positive rate)
- IASLC - Międzynarodowe Towarzystwo do Badań nad Rakiem Płuca (ang. The International Association for the Study of Lung Cancer)
- LCC - rak wielkokomórkowy (ang. large cell carcinoma)
- LCNEC - rak wielkokomórkowy neuroendokryny (ang. large cell neuroendocrine carcinoma)
- MIA - rak gruczołowy z minimalnym naciekaniem podścieliska (ang. minimally invasive adenocarcinoma)

MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)

NPV - negatywna wartość przepowiadająca (ang. negative predictive value)

NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca

NSCLC - niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small cell lung carcinoma)

OS - przeżycie całkowite (ang. overall survival)

OSEM - maksymalizacja wartości oczekiwanej (ang. ordered subsets expectation maximization)

PET - pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)

PET/TK - badanie dwumodalne metodami PET i TK

POCHP - przewlekła obturacyjna choroba płuc

PPV - pozytywna wartość przepowiadająca (ang. positive predictive value)

pTNM - patologiczna ocena wg klasyfikacji TNM (ang. pathological TNM)

ROC - krzywa oceny jakości klasyfikatora (ang. receiver operating characteristic (curve))

ROI - region zainteresowania (ang. region of interest)

RTG - radiogram

rTNM - ocena wg klasyfikacji TNM w momencie nawrotu (ang. recurrent cancer TNM)

SBRT - radioterapia (radiochirurgia) stereotaktyczna (ang. stereotactic body radiotherapy)

SCLC - drobnokomórkowy rak płuca (ang. small-cell lung cancer)

SCC - rak płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma)

SRS - radioterapia (radiochirurgia) stereotaktyczna (ang. stereotactic radiosurgery)

SUV - znormalizowany wskaźnik wychwytu (ang. standardized uptake value)

SUVmax - SUV maksymalny (ang. SUV maximum)

SUVbw - SUV normalizowany do masy ciała (ang. SUV body weight)

sTNM - śródoperacyjna ocena wg klasyfikacji TNM (ang. surgical TNM)

TBNA - biopsja igłowa przezoskrzelowa (ang. transbronchial needle aspiration)

TK - tomografia komputerowa

TN - wynik prawdziwie ujemny (ang. true negative)

TNM - skala oceniająca zaawansowanie procesu rozrostowego (T - guza pierwotnego, N - przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i M - przerzutów odległych)
(ang. tumor-node-metastasis)

TP - wynik prawdziwie dodatni (ang. true positive)

TTNA - biopsja igłowa przez ścianę klatki piersiowej (ang. transthoracic needle aspiration)

UICC - Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (fr. Union Internationale Contre le Cancer)

USG - ultrasonografia

VATS - operacja metodą wideotorakoskopową (ang. video-assisted thoracic surgery)

WCPiT - Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation)