

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Nauk o Zdrowiu

Łukasz Hauer

Ocena wpływu obustronnej limfadenektomii śródpiersia na wczesne powikłania okołoperacyjne, u chorych leczonych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca

Praca doktorska

Promotor: dr hab. med. Janusz Włodarczyk

Pracę wykonano w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej i Chirurgii Onkologicznej z Pododdziałem Rehabilitacji Pulmonologicznej Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II

Kierownik jednostki: prof. dr hab. med. Jarosław Mieczysław Kuźdzał

Kraków, 2021 rok

Wykaz skrótów	3
1. Wstęp	5
1.1. Rys historyczny	7
1.2. Anatomia układu chłonnego płuc i śródpiersia	8
1.2.1. Węzły chłonne płucne	9
1.2.2. Węzły chłonne śródpiersia	10
1.3. Drogi szerzenia się raka płuca	15
1.4. Ogólne zasady leczenia chorych na raka płuca	16
1.5. Zakres leczenia operacyjnego.....	18
1.6. Limfadenektomia w raku niedrobnokomórkowym płuca	19
2. Cel i założenia pracy	20
3. Pacjenci i metodyka badania	21
3.1 Miejsce i czas badania	21
3.2 Metoda badawcza	21
3.2.1 Kryteria włączenia.....	21
3.2.2 Kryteria wyłączenia.....	21
3.2.3 Randomizacja	22
3.2.4 Leczenie operacyjne	22
3.2.5 Ocena parametrów klinicznych	23
3.3 Analiza statystyczna	24
4. Wyniki	25
5. Dyskusja	48
6. Wnioski	55
7. Streszczenie	56
8. Summary	61
9. Bibliografia	66
Wykaz rycin	71
Wykaz tabel	71
Wykaz wykresów	71

Wykaz skrótów

0 IA IA1 IA2 IA3 IB IIA IIB IIIA IIIB IIIC IV IVA IVB – stopnie zaawansowania choroby nowotworowej płuca określone na podstawie klasyfikacji TNM

ASA – skala oceny ryzyka zgonu podczas znieczulenia ogólnego

BD – bilobektomia dolna

BG – bilobektomia górna

BMI – wskaźnik masy ciała

BML (ang. *bilateral mediastinal lymphadenectomy*) – obustronna limfadenektomia śródpiersia

DLCO (ang. *diffusing lung capacity for carbon monoxide*) – dyfuzja

EBM (ang. *evidence based medicine*) – medycyna oparta na faktach

EBUS (TBNA) (ang. *endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration*) – bronchofiberoskopia z ultrasonografią wewnątrzoskrzelową i biopsją aspiracyjną

Echo – ultrasonografia serca

ESTS (ang. *European Society of Thoracic Surgeons*) – Europejskie Towarzystwo Chirurgii Klatki Piersiowej

EUS (FNA) (ang. *esophageal ultrasound*) – ultrasonografia przezprzełykowa z biopsją

FEV1 (ang. *forced expiratory volume in 1st second*) – natężona jednosekundowa objętość wydechowa

FNA (ang. *fine-needle aspiration*) – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

LDCT – niskodawkowa tomografia komputerowa

LDL – lobektomia dolna lewa

LDP – lobektomia dolna prawa

LGL sleeve – resekcja rękawowa płata górnego lewego

LGL – lobektomia górna lewa

LGP sleeve – resekcja rękawowa płata górnego prawego

LGP VATS – resekcja płata górnego w technice małoinwazyjnej

LGP – lobektomia górna prawa

LS – lobektomia środkowa

MRC – wskaźnik duszności

MRI – rezonans magnetyczny

NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) – Krajowy Rejestr Raka

NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PET (ang. *positron emission tomography*) – pozytronowa tomografia emisyjna

PET-KT – tomografia pozytronowa

PL – pneumonektomia lewostronna

PP – pneumonektomia prawostronna

R1 – operacja nieradykalna mikroskopowo

R2 – operacja nieradykalna makroskopowo

RCRI – wskaźnik ryzyka kardiologicznego

SND (ang. *systematic nodal dissection*) – standardowa limfadenektomia śródpiersia

SUV – wskaźnik wychwytu znacznika w badaniu pozytronowym

TEMLA (ang. *transcervical extended mediastinal lymphadenectomy*) – rozszerzona limfadenektomia śródpiersia z dostępu szyjnego

Thoracoscore – wskaźnik torakochirurgicznego ryzyka okołoperacyjnego

TK – tomografia komputerowa

TNM (cTNM, pTNM) – klasyfikacja chorób nowotworowych (c kliniczny, p patologiczny)

USG – ultrasonografia

VAMLA (ang. *video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy*) – wideomediastinoskopia

VATS (ang. *video-assisted thoracic surgery*) – wideotorakoskopia

VC (ang. *vital capacity*) – pojemność życiowa

VO2max – zdolność pochłaniania tlenu przez organizm (pułap tlenowy)

VRI (ang. *vibration response imaging*) – obrazowanie techniką wibracji

1. Wstęp

Rak płuca to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek nabłonka pokrywającego drogi oddechowe. W Polsce każdego roku z powodu raka płuca umiera około 23 000 pacjentów, co stanowi większą liczbę zgonów niż łączne zgony z powodu raka sutka, jelita i gruczołu krokowego¹. Wyniki leczenia systemowego raka płuca są złe, a odsetek pięcioletnich przeżyć wyniósł 15,7%². Wśród najważniejszych czynników warunkujących sposób leczenia, ale jednocześnie decydujących o rokowaniu stanowi stopień zaawansowania nowotworu, określany na podstawie klasyfikacji TNM, gdzie cecha T odnosi się do guza pierwotnego, cecha N do węzłów chłonnych, a cecha M opisuje przerzuty odległe. Pierwotne leczenie operacyjne podejmuje się rutynowo u chorych w stopniu I lub II, natomiast postępowanie w wyższych stopniach zaawansowania jest przedmiotem dyskusji. Powszechnie przyjęta jest zasada, że w przypadku stopni zaawansowania wyższych niż I obowiązuje leczenie skojarzone, łączące w różnych sekwencjach operacje, chemioterapię i radioterapię³. Jednym z najważniejszych czynników warunkujących wybór metody leczenia stanowi obecność przerzutów nowotworowych w węzłach chłonnych śródpiersia. Chorzy z cechą N0 lub N1 zwykle są leczeni operacyjnie, natomiast pacjenci, u których stwierdzono cechę N2, zwykle są kandydatami do indukcyjnej chemioterapii³.

Badania pozwalające ocenić stopień zaawansowania raka płuca można podzielić na obrazowe, małoinwazyjne oraz inwazyjne. Badania obrazowe, stosowane rutynowo, to: radiogram klatki piersiowej (rtg. klp), tomografia komputerowa (TK), pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography* – PET), połączenie TK i PET w jednym badaniu PET-TK oraz ultrasonografia (USG). Tomografia komputerowa pozwala ocenić guz pierwotny i jego operacyjność oraz określić, czy i które węzły chłonne są powiększone – dotyczy to zarówno węzłów chłonnych śródpiersia, jak i wewnątrzplucnych. Badanie PET-TK ocenia metabolizm fluorodezoksyglukozy, pozwalając na zobrazowanie aktywności metabolicznej tkanek charakterystycznych dla choroby nowotworowej. Wartość badania PET-TK polega na jej dużej czułości, dzięki której można wykryć nieme klinicznie przerzuty odległe oraz ocenić poziom metabolizmu w guzie pierwotnym, oraz w węzłach chłonnych. Ze względu na stosunkowo małą swoistość badania PET-TK (dużą aktywność metaboliczną wykazują zmiany zapalne, ziarniniaki i tkanka objęta procesami naprawczymi i gojenia), zmiany określone na jej podstawie jako podejrzane wymagają weryfikacji cytologicznej lub histologicznej. W odniesieniu do węzłów chłonnych śródpiersia, największe znaczenie mają obecnie techniki endosonograficzne: ultrasonografia przezoskrzelowa (*endobronchial ultrasound* – EBUS) oraz ultrasonografia

przezprzełykowa (*endoscopic ultrasound* – EUS). Techniki te pozwalają uwidocznić węzły chłonne wszystkich grup śródpiersia, ocenić ich budowę oraz jednocześnie wykonać biopsję aspiracyjną cienkoigłową (*fine-needle aspiration* – FNA, *transbronchial-needle aspiration* – TBNA) pod kontrolą obrazu USG w czasie rzeczywistym.

Cennym uzupełnieniem metod inwazyjnych, które z dostępu szyjnego pozwalają dotrzeć do śródpiersia, jest klasyczna i najstarsza z tych metod, mediastinoskopia. Opisana została przez Harkena w 1954 roku⁴, a spopularyzowana przez Carlensa^{5,6}. Metoda ta pozwala pobrać wycinki z węzłów chłonnych śródpiersia: obustronnych przytchawicznych (grupy 2R, 2L, 4R i 4L) oraz rozwidlenia tchawicy (grupa 7). Obecnie mediastinoskopię wykonuje się najczęściej z użyciem toru wizyjnego (wideomediastinoskopia). Wideomediastinoskopia jest zalecana w celu rozstrzygnięcia wątpliwości diagnostycznych, pozostających po wykonaniu minimalnie inwazyjnych biopsji pod kontrolą EBUS (TBNA *transbronchial needle aspiration*) i EUS (FNA *fine needle aspiration*), w przypadku ujemnego wyniku badania cytologicznego, a podejrzeniu przerzutów na podstawie badań obrazowych np. PET-TK. Do innych inwazyjnych metod diagnostyki węzłów chłonnych śródpiersia należy rozszerzona mediastinoskopia szyjna, VAMLA (*Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy*), opracowana przez Witte'a⁷. Pozwala ona przy użyciu specjalnie zaprojektowanego mediastinoskopu z rozszerzonymi branszami usunąć w całości węzły chłonne grupy 2R, 4R, 2L, 4L oraz grupę 7. Inną metodą pozwalającą w sposób radykalny usunąć węzły chłonne śródpiersia jest TEMLA (*Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy*) – rozszerzona limfadenektomia śródpiersia z dostępu szyjnego⁸. W trakcie tej operacji jest możliwe usunięcie następujących stacji węzłów chłonnych śródpiersia: 1, 2L, 4L, 2R, 4R, 5, 6, 7, a niekiedy również 8.

Drugim, obok zaawansowania nowotworu, kryterium przy wyborze optymalnej metody leczenia jest stan ogólny chorego i jego rezerwy czynnościowe w zakresie układów oddechowego i krążeniowego. Dokładna ocena wydolności układu krążenia i oddechowego ma kluczowe znaczenie, co wiąże się z inwazyjnością operacji torakochirurgicznych. W celu oceny czynnościowej układu oddechowego przed planowanym leczeniem operacyjnym konieczne jest określenie za pomocą spirometrii pojemności życiowej (*vital capacity* – VC) i natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (*forced expiratory volume in 1st second* – FEV1). Za pomocą badania pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla (*diffusing lung capacity for carbon monoxide* – DLCO) można ocenić sprawność wymiany gazowej w płucach. Dokładna ocena stopnia zaawansowania choroby nowotworowej i stanu czynnościowego chorego pozwala na wybór optymalnej metody leczenia. Dostępne są, opracowane przez różne towarzystwa naukowe, algorytmy postępowania, które ułatwiają proces podejmowania decyzji zgodny

z zasadami EBM (*Evidence-Based Medicine*)^{3,9}.

Teoretycznie operacja onkologiczna powinna obejmować wycięcie guza pierwotnego wraz z całym drenującym jego okolicę układem chłonnym. W przypadku raka płuca problem polega na zmienności anatomicznej spływu chłonki z układu oddechowego, a także na trudności doszczętnego usunięcia węzłów chłonnych śródpiersia, które znajdują się po obu stronach tchawicy oraz potencjalnych wczesnych powikłaniach okołoperacyjnych.

Dostępne są wyniki tylko jednego, opartego na małej grupie chorych, badania oceniającego następstwa czynnościowe obustronnej limfadenektomii śródpiersiowej wykonywanej w celach diagnostycznych¹⁰. Nie ma natomiast danych naukowych dotyczących skutków rozszerzonej limfadenektomii, wykonywanej jako element radykalnej resekcji mięszu płucnego w leczeniu raka płuca.

Temu problemowi jest poświęcona niniejsza rozprawa.

1.1. Rys historyczny

Wprawdzie leczenie operacyjne w obrębie klatki piersiowej było wykonywane już w drugiej połowie XIX wieku, jednak rozwój torakochirurgii umożliwił dopiero postęp w anestezjologii, a w szczególności wprowadzenie intubacji i wentylacji z dodatnimi ciśnieniami. Jedne z pierwszych operacji torakochirurgicznych były wykonywane przez R. Nissena, E. Grahama i R. Overholta w latach trzydziestych XX wieku. W tamtym okresie operacją wykonywaną z powodu raka płuca traktowaną jako postępowanie z wyboru była pneumonektomia. Pierwszą udaną pneumonektomię lewostronną wykonał Graham, a pacjentem był 48-letni ginekolog, dr James Lee Gilmore¹¹. Jak pisał Graham, guz pierwotny był położony w ujściu oskrzela do płata górnego lewego, zbyt blisko oskrzela do płata dolnego, co spowodowało, że zdecydował się usunąć całe płuco. Operacja trwała godzinę i czterdzieści pięć minut. Pacjent operację przeżył, powrócił do zawodu. Zmarł w 1963 roku, a przyczyną śmierci nie był rak płuca¹². W kolejnych pięciu latach Graham wykonał 70 pneumonektomii ze wskazań onkologicznych. Sam Graham był nałogowym palaczem. Zmarł na raka drobnokomórkowego płuca w 1957 roku, krótko po opublikowaniu danych epidemiologicznych jednoznacznie wskazujących dym tytoniowy jako główny czynnik etiologiczny tej choroby – sam był autorem jednej z pierwszych publikacji na ten temat¹².

Na podstawie obserwacji śródoperacyjnych stwierdzano nierzadko zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia i wnęki płuca. Allison zaproponował wykonywanie limfadenektomii śródpiersia jako integralnej części operacji z powodu raka płuca¹⁴. Podobne postępowanie zaproponował Brock i Whytehead¹². W 1951 roku Cahan¹³ opisał operację, którą nazwał „radykalną pneumonektomią”,

polegającą na wycięciu płuca wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi śródpiersia. Autor zwracał szczególną uwagę na konieczność usunięcia węzłów chłonnych w jednym bloku wraz z usuwanym płucem. W drugiej połowie lat pięćdziesiątych XX wieku w USA lobektomia była operacją, którą coraz częściej wykonywano z powodu raka płuca. W Europie, w Wielkiej Brytanii, gorącym zwolennikiem wykonywania lobektomii, w sytuacji, kiedy jest to możliwe, był Rashleigh Belcher¹³. Kilka lat później Cahan opublikował kolejny istotny artykuł, w którym stwierdził, że taka operacja jak lobektomia, z usunięciem węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia może być wykonywana z powodu raka płuca, przy czym ten rodzaj operacji nie pogarsza rokowania w przeżyciach odległych z powodu choroby nowotworowej płuca. Jednocześnie opisał limfadenektomię swoistą dla wybranego płata płuca. Następnym krokiem w leczeniu raka płuca była operacja mankietowa oskrzela. Pierwszą operację mankietową resekcji oskrzela (*sleeve lobectomy*) wykonał Price, usuwając gruczolaka oskrzela płata górnego lewego¹³. Wiele lat później, gdy rozpoznano u niego chorobę nowotworową płuc, również został poddany takiej operacji. Pierwszą lobektomię mankietową wykonaną z powodu raka płuca opisali w 1952 roku Shaw i Paulson, a lobektomię wykonaną techniką wideo — Walker w 1993 roku¹³. W Polsce lobektomię z powodu raka wykonali jako pierwsi T. Ostrowski i W. Bross w 1935, a pierwszą pneumonektomię w 1936 roku we Lwowie¹⁴. Obecnie operacja radykalna z powodu raka płuca polega na resekcji anatomicznej (lobektomii, bilobektomii lub pneumonektomii, a w niektórych przypadkach segmentektomii), a usunięcie węzłów chłonnych jest integralną jej częścią.

1.2. Anatomia układu chłonnego płuc i śródpiersia

Sieć naczyń chłonnych płuc można podzielić na dwa układy: układ naczyń chłonnych głęboki (zwany także okołoskrzelowym) oraz powierzchowny¹⁵.

Naczynia chłonne układu głębokiego rozpoczynają się na poziomie oskrzeli oddechowych jako ślepo zakończone kanały, które biegną wzdłuż oskrzelików końcowych, a następnie wokół większych oskrzeli. Stopniowo, wraz ze wzrostem liczby kanałów oraz wzrostem średnicy oskrzeli, kanały te tworzą sploty naczyń chłonnych na poziomie ściany oskrzeli. Oskrzela o większej średnicy zawierają w swojej budowie dwa sploty naczyń chłonnych: jeden jest położony w tkance okołoskrzelowej, a drugi śródściennie – pomiędzy błoną mięśniową a częścią chrzęstną. Kierunek przepływu chłonki jest słabo poznany, jednak uważa się, że może mieć on związek z jej ciągłą produkcją, z obecnością zastawek w naczyniach chłonnych o większej średnicy oraz z różnicą ciśnień. Chłonka przepływa przez naczynia chłonne splotu okołoskrzelowego wzdłuż oskrzeli i przez węzły chłonne subsegmentarne, segmentarne, płatowe, międzypłatowe, a następnie przez wnęki płuca.

Kolejne węzły chłonne to węzły chłonne śródpiersia¹⁵.

Naczynia drugiego układu chłonnego płuc, powierzchownego, zaczynają się jako gęsta sieć naczyń chłonnych położonych podopłucnowo. Następnie naczyniami, znajdującymi się w przegrodach międzyzrazikowych, chłonka płynie w kierunku wnęki płuca. Należy zaznaczyć, że istnieje wiele połączeń pomiędzy układem chłonnym powierzchownym a głębokim.

Innymi opisywanymi połączeniami są drogi chłonne, które biegną bezpośrednio do śródpiersia z pominięciem węzłów chłonnych wnękowych. Te drogi spływu chłonki zostały opisane przez Riqueta¹⁵. Taka droga chłonna może mieć znaczenie dla szerzenia się przerzutów bezpośrednio do węzłów chłonnych śródpiersia z pominięciem węzłów chłonnych wnękowych. Taki rozkład układu chłonnego płuc daje możliwość wystąpienia przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia, czyli cechy N2, bez zajęcia węzłów chłonnych wnęki, a więc bez cechy N1. Przerzuty tego typu określa się mianem skaczących (*skip metastasis*). Opisana powyżej sytuacja kliniczna znalazła odzwierciedlenie w ósmej edycji klasyfikacji TNM raka płuca¹⁶. Znaczenie przerzutów skaczących nie jest dokładnie poznane i określone, w pewnych sytuacjach klinicznych ich obecność może się wiązać z lepszym rokowaniem niż N2 z zajęciem N1¹⁶.

Określenie cechy N2 jest bardzo ważne przy wyborze właściwej strategii postępowania oraz dla określenia rokowania³.

Inne opisane połączenia z pominięciem drogi konwencjonalnej wnęka-śródpiersie to połączenie układu chłonnego płuc bezpośrednio z przewodem piersiowym oraz węzłami chłonnymi wewnątrzbrzusznymi. Pierwsza z wymienionych niekonwencjonalnych dróg stwarza możliwość rozsiewu nowotworu bezpośrednio do krążenia systemowego¹⁷.

1.2.1. Węzły chłonne płucne

W tym podrozdziale zostaną omówione grupy węzłów chłonnych płucnych, śródpiersia oraz nadobojczykowe. Wszystkie wymienione grupy węzłowe mają szczególne znaczenie w patologii nowotworowej chorób płuc.

Węzły chłonne płucne dzieli się na wewnątrzpłucne oraz okołooskrzelowe. Pierwsze to węzły leżące w obrębie mięszu płuca, bez anatomicznego związku z drzewem oskrzelowym. Węzły chłonne tej grupy są najczęściej położone podopłucnowo i bywają powodem pomyłek diagnostycznych, ponieważ w badaniach obrazowych są trudne do odróżnienia od obwodowych guzów płuca, w tym nowotworowych^{16,17}.

Węzły chłonne okołooskrzelowe to węzły, leżące w sąsiedztwie oskrzeli, od poziomu oskrzeli subsegmentarnych aż do wnęki płuca. Zwykle węzły leżą w miejscach podziałów oskrzeli oraz między oskrzelami a gałęziami tętnicy płucnej. Na szczególną uwagę zasługują węzły chłonne

położone w dnie szczeliny międzypłatowej, przy podziale oskrzeli na górnopłatowe i dolnopłatowe (po stronie lewej) oraz wzdłuż oskrzela pośredniego (po stronie prawej). Jest to grupa węzłów, do której może spływać chłonka ze wszystkich płatów płuca – Borrie i Nohl-Oser określili je jako węzły spływu chłonnego (*sump nodes*)^{17,18,19,20}. Ich znaczenie podczas operacji z powodu raka płuca jest kluczowe, ponieważ mogą się w nich lokalizować przerzuty guzów dowolnego płata – należy je więc usuwać niezależnie od tego, w którym płacie zlokalizowany jest guz pierwotny.

1.2.2. Węzły chłonne śródpiersia

Węzły chłonne omawiane w tej części mają kluczowe znaczenie dla patologii, leczenia i rokowania u pacjentów leczonych z powodu raka płuca. W klasyfikacji TNM raka płuca obecność przerzutów w tej grupie jest określana jako cecha N2. Takie ujęcie zostało zawarte w ósmej edycji klasyfikacji TNM z 2017 roku. Węzły te zlokalizowane są centralnie, leżą wzdłuż tchawicy i w okolicy rozwidlenia tchawicy, okołoprzełykowo, w więzadle płucnym oraz w śródpiersiu przednim. Poniżej opisano granice węzłów chłonnych śródpiersia zgodnie z ósmą edycją klasyfikacji TNM raka płuca¹⁶.

Schemat węzłów chłonnych śródpiersia przedstawia Rycina 1.

Węzły chłonne grupy 1:

- granica górna: dolny brzeg chrząstki pierścieniowatej,
- granica dolna: obojczyki oraz w części środkowej brzeg rękkości mostka,
- pośrodkowa linia ciała dzieli tę grupę węzłową na prawe i lewe, odpowiednio 1R i 1L.

Węzły chłonne przytchawicze górne:

- węzły chłonne przytchawicze górne prawe, 2R:
 - granica górna: szczyt płuca prawego i szczyt jamy opłucnej, w linii pośrodkowej ciała to górna część rękkości mostka,
 - granica dolna: wyznaczona jest przez dolny brzeg żyły ramienno-głowej lewej na poziomie tchawicy,
- węzły chłonne przytchawicze górne lewe, 2L:
 - granica górna: szczyt płuca prawego i szczyt jamy opłucnej, w linii pośrodkowej ciała to górna część rękkości mostka,
 - granica dolna: płaszczyzna przechodząca przez szczyt łuku aorty.

Podział na węzły chłonne strony prawej i lewej wyznacza płaszczyzna przechodząca przez lewy

brzeg tchawicy.

Węzły chłonne przedtchawicze.

Węzły chłonne przednaczyńowe, 3a, strona prawa:

- granica górna: szczyt klatki piersiowej,
- granica dolna: poziom rozwidlenia tchawicy,
- granica przednia: tylna część mostka,
- granica tylna: przednia ściana żyły głównej górnej.

Węzły chłonne przednaczyńowe, 3a, strona lewa:

- granica górna: szczyt klatki piersiowej,
- granica dolna: poziom rozwidlenia tchawicy,
- granica przednia: tylna część mostka,
- granica tylna: tętnica szyjna wspólna lewa.

Węzły chłonne zatchawicze, 3p:

- granica górna: szczyt klatki piersiowej,
- granica dolna: rozwidlenie tchawicy.

Węzły chłonne przytchawicze dolne.

Węzły chłonne przytchawicze dolne prawe, 4R.

Są to węzły przytchawicze oraz węzły chłonne przedtchawicze, ich boczną granicą jest płaszczyzna przechodząca przez lewy, boczny brzeg tchawicy:

- granica górna: wyznaczona jest przez dolny brzeg żyły ramiennie-głowej lewej na poziomie tchawicy,
- granica dolna: brzeg dolny żyły nieparzystej.

Węzły chłonne przytchawicze dolne lewe, 4L.

Są to węzły położone bocznie od płaszczyzny przechodzącej przez lewy, boczny brzeg tchawicy, natomiast granicę boczną tworzy płaszczyzna przechodząca przez więzadło tętnicze:

- granica górna: płaszczyzna przechodząca przez szczyt łuku aorty,
- granica dolna: brzeg górny lewej tętnicy płucnej.

Węzły chłonne okienka aortalno-płucnego, 5.

Węzły te leżą bocznie od płaszczyzny przechodzącej przez więzadło tętnicze:

- granica górna: dolny brzeg łuku aorty,
- granica dolna: brzeg górny lewej tętnicy płucnej.

Węzły chłonne przedaortalne, 6.

Są to węzły chłonne położone do przodu i bocznie w stosunku do aorty wstępującej i łuku aorty:

- granica górna: płaszczyzna przechodząca przez szczyt łuku aorty,
- granica dolna: płaszczyzna przechodząca przez dolny brzeg łuku aorty.

Węzły chłonne rozwidlenia tchawicy, 7.

- granica górna: rozwidlenie tchawicy,
- granica dolna: po stronie prawej to dolny brzeg oskrzela pośredniego, po stronie lewej dolny brzeg oskrzela dolnopłatowego.

Węzły chłonne okołoprzełykowe, 8.

Są to węzły chłonne przylegające do ściany przełyku po stronie prawej i lewej od linii środkowej ciała z wyłączeniem węzłów chłonnych rozwidlenia tchawicy:

- granica górna: po stronie prawej to dolny brzeg oskrzela pośredniego, po stronie lewej dolny brzeg oskrzela dolnopłatowego,
- granica dolna: przepona.

Węzły chłonne więzadła płucnego, 9.

Są to węzły chłonne położone w obrębie więzadła płucnego:

- granica górna: dolny brzeg żyły płucnej dolnej,
- granica dolna: przepona.

Węzły chłonne wnęki płuca, strona prawa 10R, strona lewa 10L.

Są to węzły chłonne położone bezpośrednio przy oskrzelu głównym i bliższej części naczyń wnękowych, tj. żył płucnych i tętnicy płucnej:

- granica górna: strona prawa, 10R: dolny brzeg żyły nieparzystej, strona lewa 10L: górny brzeg pnia lewej tętnicy płucnej,
- granica dolna: okolica międzypłatowa obustronnie.

Węzły chłonne międzypłatowe, 11.

Są to węzły chłonne położone pomiędzy ujściami oskrzeli płatowych:

- 11s: węzły chłonne pomiędzy ujściem oskrzela do płata górnego a oskrzelem pośrednim po stronie prawej,
- 11i: węzły chłonne pomiędzy oskrzelem do płata środkowego a oskrzelem do płata dolnego po stronie prawej.

Węzły chłonne płatowe, 12.

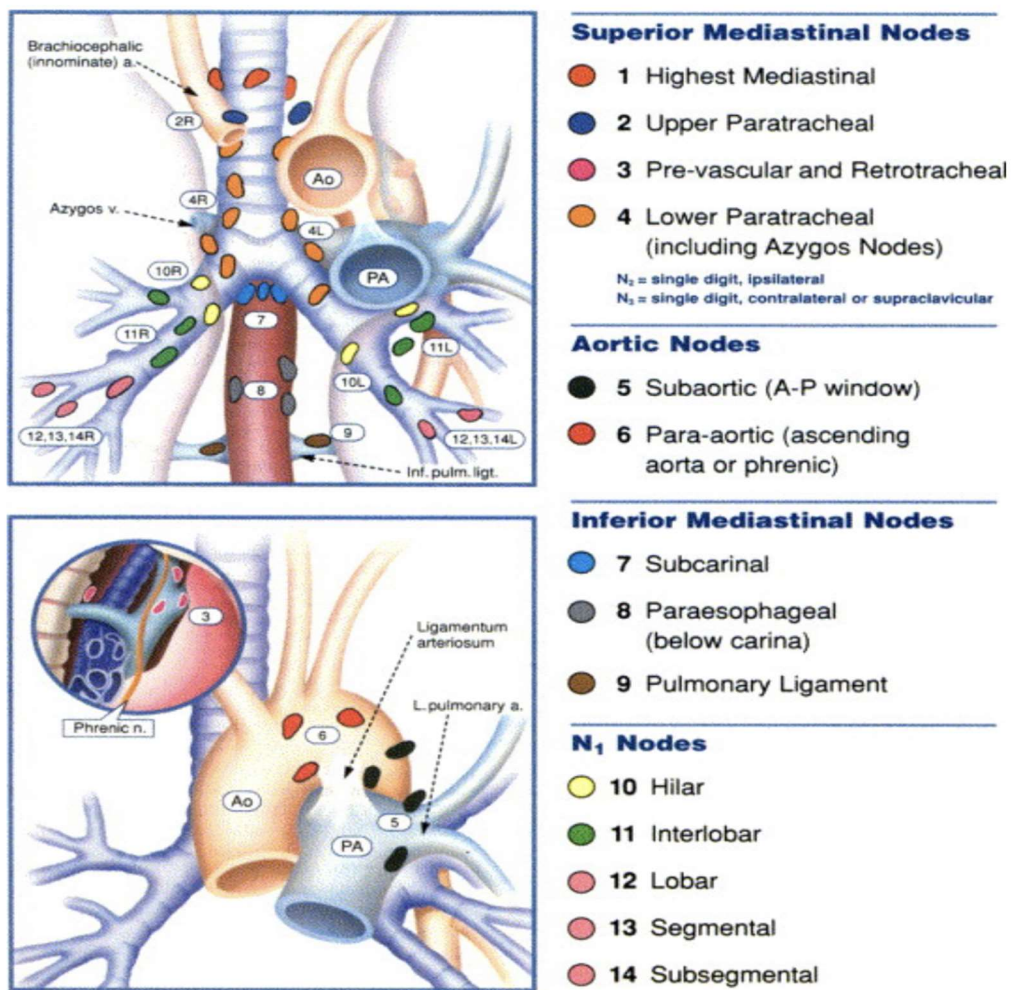
Są to węzły przylegające do oskrzeli płatowych.

Węzły chłonne segmentarne, 13.

Są to węzły chłonne przylegające do oskrzeli segmentarnych.

Węzły chłonne międzysegmentarne, 14.

Są to węzły chłonne przylegające do oskrzeli subsegmentarnych.



Rycina 1. Systematyczny podział węzłów chłonnych śródpiersia (grupy i lokalizacja)

Źródło: *Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery, Third Edition, 2008, Churchill Livingstone Elsevier, s. 758.*

1.3. Drogi szerzenia się raka płuca

Mechanizm przerzutów choroby nowotworowej drogą chłonną nie jest do końca jasny. Wiadomo jednak, że ich obecność w węzłach chłonnych śródpiersia stanowi czynnik niekorzystnego rokowania dla pacjenta. Anatomia układu chłonnego oraz drogi przerzutów choroby nowotworowej zostały lepiej poznane po doniesieniach Rouviere'a i Riqueta^{15,21-23}.

Rak płata górnego płuca prawego najczęściej daje przerzuty do węzłów otaczających oskrzele do płata górnego (grupa 12), do węzła pomiędzy oskrzelem górnopłatowym a oskrzelem płata środkowego (grupa 11, węzeł spływu płuca prawego) oraz do węzłów chłonnych położonych przyśrodkowo, wzdłuż oskrzela głównego prawego (grupa 10), a dalej do węzłów przytchawicznych prawych (grupa 4R i 2R). Nie stwierdzono przerzutów pochodzących z guza płata górnego poniżej poziomu oskrzela płata środkowego.

Rak płata środkowego najczęściej daje przerzuty do węzłów okolicy oskrzela płata środkowego (grupa 12), a następnie do węzłów spływu płuca prawego (grupa 11) i dalej do węzłów chłonnych położonych wzdłuż oskrzela głównego prawego (grupa 10) oraz rozwidlenia tchawicy (grupa 7).

Rak płata dolnego płuca prawego daje najczęściej przerzuty do węzłów chłonnych spływu płuca (grupa 11), węzłów chłonnych więzadła płucnego (grupa 9) i rozwidlenia tchawicy (grupa 7).

Rak płata górnego płuca lewego daje najczęściej przerzuty do węzłów chłonnych poziomu oskrzela do płata górnego (grupa 12), do węzłów położonych wzdłuż oskrzela głównego lewego (grupa 10), węzłów okienka aortalno-płucnego oraz przedaortalnych (grupa 5 i 6) oraz do węzłów chłonnych spływu płuca lewego (grupa 11).

Rak płata dolnego płuca lewego daje najczęściej przerzuty do węzłów spływu płuca lewego (grupa 11) i dalej do węzłów wnęki płuca (grupa 10), do węzłów chłonnych więzadła płuca (grupa 9) oraz do węzłów rozwidlenia tchawicy (grupa 7). Często lokalizacją przerzutów pochodzących z guzów płata dolnego płuca lewego, są leżące po przeciwnej stronie węzły chłonne przytchawiczne prawe. Opisana droga szerzenia się przerzutów znajduje odzwierciedlenie w klasycznej publikacji Nohl-Osera²⁰. Analizie zostali poddani pacjenci w stopniu zaawansowania od I do IV niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), u których wykonano mediastinoskopię, biopsję węzłów chłonnych nadobojczykowych oraz limfadenektomię śródpiersia. Stwierdzono, że rak płata górnego prawego rzadko daje przerzuty do węzłów chłonnych rozwidlenia tchawicy (1%) i do węzłów chłonnych śródpiersia oraz nadobojczykowych strony przeciwnej (3%), natomiast przerzuty stwierdzono u 50% badanych w śródpiersiu po stronie prawej. Rak płata dolnego płuca prawego dawał przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia i nadobojczykowych strony przeciwnej – w 4%, natomiast w 13% do węzłów chłonnych rozwidlenia oraz w 29% do węzłów chłonnych śródpiersia po stronie prawej. W cytowanym

badaniu nie ujęto raka płata środkowego z powodu małej ilości zachorowań. Rak płata górnego płuca lewego daje przerzuty do węzłów chłonnych rozwidlenia tchawicy (w 5%) i do węzłów chłonnych śródpiersia strony przeciwnej (w 7%). Rak płata dolnego płuca lewego daje przerzuty do węzłów rozwidlenia tchawicy (w 3%) oraz do węzłów chłonnych śródpiersia po stronie prawej. Asamura i współpracownicy opublikowali schemat możliwych dróg przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia, u 166 pacjentów z potwierdzoną cechą N2²⁴. U wszystkich pacjentów włączonych do badania w trakcie operacji resekcyjnej wykonano doszczętną limfadenektomię śródpiersiową po stronie operowanej. Asamura stwierdził, że guzy położone w płatach górnych rzadko dają przerzuty do węzłów chłonnych rozwidlenia tchawicy, zwłaszcza przy braku przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia po stronie guza. Wysunął więc wniosek, że nie jest konieczne usuwanie węzłów chłonnych rozwidlenia tchawicy w przypadku, kiedy guz pierwotny jest położony w płacie górnym i nie ma przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia górnego, tj. w węzłach przytchawicznych²⁴.

1.4. Ogólne zasady leczenia chorych na raka płuca

Szczegółowe przedstawienie zasad leczenia raka niedrobnokomórkowego płuca przekracza ramy niniejszego opracowania, dlatego zostaną one przedstawione tylko w ogólnym zarysie. Zastosowano ósmą edycję klasyfikacji TNM raka płuca. Zasady postępowania zostały opracowane na podstawie wytycznych NCCN, które powstały na bazie wspomnianej wyżej ósmej edycji klasyfikacji TNM niedrobnokomórkowego raka płuca¹⁶.

Stopień IA (obwodowy guz T1a oraz T1b, guz obwodowy, N0) – każdy pacjent powinien mieć wykonane badania czynnościowe układu oddechowego (spirometria, dyfuzja), bronchoskopię (EBUS-TBNA, EUS-FNA) oraz wymagana jest histologiczna ocena węzłów chłonnych śródpiersia, PET-TK. Jeżeli na podstawie wykonanych badań nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia i nie ma przeciwwskazań ogólnomedycznych do leczenia operacyjnego, to preferowanym sposobem postępowania jest leczenie operacyjne.

Stopień IB (obwodowy guz T2a, N0, centralny guz T1ab, T2a, N0), stopień II (T1an, T2ab, N0; T2b N0), stopień IIB (T3N0), stopień IIIA (T3N1) – każdy pacjent powinien mieć wykonane badania czynnościowe układu oddechowego (spirometria, dyfuzja), bronchoskopię (EBUS-TBNA, EUS-FNA) oraz wymagana jest ocena histologiczna węzłów chłonnych śródpiersia, PET-TK, MRI OUN (ośrodkowego układu nerwowego) z kontrastem w stopniu II i IIIA. Jeżeli na podstawie wykonanych badań nie stwierdza się przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia i nie ma przeciwwskazań ogólnomedycznych do leczenia operacyjnego,

to preferowanym sposobem postępowania jest leczenie operacyjne.

Jeśli w opisanych wyżej stopniach, tj. IA, IB, II, IIB, IIIA, podczas klinicznej oceny zaawansowania potwierdzona zostanie cecha N2, to chorym powinno się zaoferować leczenie onkologiczne – jednoczasową chemioradioterapię jako leczenie definitywne lub indukcyjną chemioterapię i leczenie operacyjne w przypadku braku progresji. Należy jednak zauważyć, że w razie stwierdzenia tzw. minimalnej klinicznej cechy N2 (*minimal N2 disease*) w wielu ośrodkach stosuje się takie samo leczenie jak w przypadku chorych w II stopniu zaawansowania. Wynika to z danych IASLC wskazujących, że odsetki przeżyć 5-letnich u chorych z minimalną kliniczną cechą N2 są podobne jak w przypadku zajęcia węzłów węzkowych (cecha N1)¹⁷.

Stopień IIB (T3 guz z naciekiem na sąsiednie narządy, N0), stopień IIIA (T4N0-1, T3N1) – każdy pacjent powinien mieć wykonane badania czynnościowe układu oddechowego (spirometria, dyfuzja), bronchoskopię (EBUS-TBNA, EUS-FNA) oraz wymagana jest ocena histologiczna węzłów chłonnych śródpiersia, PET-TK, MRI mózgu z kontrastem i MRI kręgosłupa w przypadku guzów szczytu płuca. Ze względu na dużą heterogenność tej grupy poszczególne jej składowe zostaną omówione oddzielnie.

Rak szczytu płuca (T3N0-1) – leczenie powinno być rozpoczęte od jednoczasowej chemioradioterapii, a następnie wskazane jest radykalne leczenie operacyjne.

Rak szczytu płuca (T4N0-1) – jeżeli na podstawie wykonanych badań guz pierwotny jest potencjalnie resekcyjny, leczenie powinno się rozpocząć od jednoczasowej chemioradioterapii, następnie powinna być wykonana ponowna ocena. W przypadku resekcyjności zalecane jest leczenie operacyjne, natomiast jeżeli guz nie jest resekcyjny, to postępowanie polega na definitywnej radioterapii i ewentualnie uzupełniającej chemioterapii.

Jeżeli guz szczytu płuca na podstawie wykonanych badań jest wyjściowo oceniony jako nieoperacyjny, to leczenie powinno obejmować jednoczasową definitywną chemioradioterapię.

Rak z naciekiem na ścianę klatki piersiowej, bliższą część dróg oddechowych lub śródpiersie (T3, N0-1, resekcyjny T4, N0-1) – preferowanym sposobem postępowania jest leczenie operacyjne. Jeżeli operacja jest doszczętna, wskazana jest uzupełniająca chemioterapia, natomiast w przypadku resekcji R1 i R2 wskazana jest reoperacja w celu radykalizacji resekcji (jeżeli jest to technicznie możliwe) i chemioterapia lub jednoczasowa chemioradioterapia.

Inną strategią postępowania w omawianym stopniu zaawansowania jest indukcyjna chemioradioterapia lub chemioterapia, a następnie leczenie operacyjne. W takim przypadku, jeżeli resekcja jest doszczętna, wskazana jest obserwacja, a w przypadku resekcji R1 lub R2 proponowanym sposobem postępowania jest reoperacja.

Stopień IIIA (T4, N0-1) nieresekcyjny – leczenie polega na definitywnej, jednoczasowej

chemioradioterapii.

1.5. Zakres leczenia operacyjnego

Resekcja anatomiczna jest standardową procedurą operacyjną, u chorych z rakiem płuca. Resekcje mniejsze niż płat (*sublobar resection*) to segmentektomia lub resekcja klinowa. Ta druga nie spełnia kryteriów resekcji onkologicznie doszczętnej, ponieważ nie obejmuje usunięcia układu chłonnego, drenującego okolicę guza. Natomiast segmentektomia jest wykonywana coraz częściej, co wiąże się z upowszechnianiem programów badań przesiewowych opartych na niskodawkowej tomografii komputerowej (LDCT)^{8,9,15,16,17}. W krajach, gdzie takie badania są prowadzone na szeroką skalę, większość przypadków raka płuca rozpoznaje się w niskich stopniach zaawansowania klinicznego. Takie leczenie operacyjne można zaproponować w następujących przypadkach:

- niskie rezerwy oddechowe lub istotne ogólnomedyczne przeciwwskazania do wykonania lobektomii
- obwodowy guzek średnicy do 2 cm włącznie, posiadający jedną z wymienionych cech: rak gruczołowy *in situ*, guzek, który ma na >50% obszaru charakter mleczej szyby w TK i długi (>400 dni) czas podwojenie średnicy guzka.

Zalecanym dostępem w przypadku braku szczególnych przeciwwskazań jest technika wideotorakoskopowa (*Video-assisted thoracic surgery – VATS*)⁹. Lobektomia wykonana techniką VATS wiąże się z mniejszym nasileniem bólu we wczesnym okresie pooperacyjnym, krótszym czasem pobytu w szpitalu i szybszym powrotem do normalnego trybu życia.

Preferowane są operacje z oszczędzaniem mięszu płucnego – jeżeli technicznie możliwa jest radykalna lobektomia z resekcją mankietową oskrzela, to ten typ zabiegu powinien być wykonany zamiast pneumonektomii⁹.

Integralną częścią leczenia operacyjnego jest usunięcie węzłów chłonnych śródpiersia. Rodzaje usunięcia węzłów chłonnych śródpiersia zostały przedstawione w rozdziale 1.6.

Leczenie operacyjne w przypadku potwierdzenia cechy N2 jest kontrowersyjne¹⁷. Niewątpliwie istnieje grupa pacjentów, u których leczenie operacyjne, pomimo cechy N2, może przynieść korzyść¹⁶.

Określenie stopnia zajęcia węzłów chłonnych powinno obejmować badania obrazowe, takie jak TK, PET-TK, USG, bronchoskopię, EBUS i EUS z biopsją, a w szczególnych przypadkach mediastinoskopię. Określenie cechy cN powinno nastąpić przed rozpoczęciem leczenia⁹.

1.6. Limfadenektomia w raku niedrobnokomórkowym płuca

Obowiązujące wytyczne European Society of Thoracic Surgeons wyróżniają następujące rodzaje usunięcia węzłów chłonnych śródpiersia⁹:

- selektywna biopsja węzłów chłonnych śródpiersia (*selected lymph node sampling*) – to pobranie wycinków z podejrzanych węzłów chłonnych grup N1 i N2. Ten typ zabiegu jest zarezerwowany jedynie dla potwierdzenia przerzutów w węzłach chłonnych, kiedy operacja nie jest wykonywana,
- usunięcie węzłów chłonnych śródpiersia, *sampling (lymph node sampling)* – usuwa się jeden lub kilka węzłów chłonnych z założeniem, że są to węzły chłonne reprezentatywne, ocena ta jest oparta na badaniach wykonanych przed operacją lub na podstawie obrazu śródoperacyjnego; *sampling systematyczny (systematic sampling)* oznacza usunięcie po jednym węzle chłonnym z poszczególnych, z góry wybranych, grup węzłowych,
- standardowa limfadenektomia śródpiersia (*systematic nodal dissection-SND*) – usuwa się w jednym bloku węzły chłonne wraz z otaczającymi tkankami w obrębie anatomicznych granic,
- płatowo swoista limfadenektomia śródpiersia (*lobe-specific systematic nodal dissection*) – usuwa się węzły chłonne wraz z otaczającymi tkankami w obrębie anatomicznych granic, zakres usuwanych węzłów chłonnych zależy od lokalizacji guza pierwotnego,
- radykalna limfadenektomia śródpiersia (*radical lymph node dissection*) – w przypadku guzów płuca prawego obejmuje usunięcie wszystkich tkanek śródpiersia, zawierających węzły chłonne w obrębie anatomicznych granic; w przypadku guzów położonych po stronie lewej konieczne jest uruchomienie łuku aorty, dzięki czemu możliwe jest usunięcie węzłów chłonnych przytchawicznych górnych i dolnych,
- rozszerzona limfadenektomia śródpiersia (*extended lymph node dissection*) – polega na usunięciu węzłów chłonnych śródpiersia i nadobojczykowych ze strony prawej i lewej z dostępu przez sternotomię i cięcie szyjne.

2. Cel i założenia pracy

Celem pracy jest ocena wpływu obustronnej limfadenektomii śródpiersia na wczesne powikłania operacyjne u chorych leczonych z powodu nie drobnokomórkowego raka płuca. Chory zostali podzieleni na dwie grupy, w grupie badanej wykonano obustronną limfadenektomię śródpiersia (BML) z wycięciem płata lub całego płuca, u chorych w grupie kontrolnej wykonano operacje resekcyjną miąższu płuca i standardową limfadenektomię śródpiersia (SND).

Wpływ takiego postępowania nie został do chwili obecnej w piśmiennictwie, w sposób metodologiczny udokumentowany.

Określono następujące parametry w celu realizacji przedstawionych założeń:

- a. czas operacji,
- b. śródoperacyjną utratę krwi,
- c. czas i objętość drenażu pooperacyjnego,
- d. czas płucnego przecieku powietrza,
- e. powikłania.

3. Pacjenci i metodyka badania

3.1 Miejsce i czas badania

Badanie pacjentów zostało przeprowadzone w Oddziale Klinicznym Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum (UJ-CM), Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80 w Krakowie w latach 2010-2015.

3.2 Metoda badawcza

Do analizy zakwalifikowano 89 chorych leczonych z powodu niedrobnokomórkowego pierwotnego raka płuca według opisanych poniżej kryteriów.

3.2.1 Kryteria włączenia

Do badania zakwalifikowano chorych z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu klinicznym I–III ocenionym na podstawie wywiadu i badania klinicznego, radiogramu klatki piersiowej (Rtg), tomografii klatki piersiowej i nadbrzusza (TK), ultrasonografii jamy brzusznej (USG), pozytonowej tomografii (PET-KT), bronchoskopii klasycznej oraz bronchoskopii ultrasonograficznej z biopsją przezoskrzelową (EBUS-TBNA) oraz ultrasonografii przezprzełykowej z biopsją (EUS-FNA).

Do leczenia operacyjnego zakwalifikowano chorych według następujących kryteriów:

- a. punktacja w skali ASA 1 lub 2,
- b. FEV1 > 1,3 l (lobektomia) lub > 1,8 l (pneumonektomia)¹⁴.

3.2.2 Kryteria wyłączenia

- a. inny nowotwór złośliwy w wywiadzie,
- b. potwierdzenie histologiczne drobnokomórkowego raka płuca,
- c. wcześniejsze potwierdzenie przerzutów w więcej niż jednej grupie węzłów chłonnych śródpiersia za pomocą biopsji igłowej,
- d. brak zgody na udział w badaniu,
- e. wycofanie zgody na udział w badaniu,
- f. pierwotny rak niedrobnokomórkowy płuca z cechą M1.

3.2.3 Randomizacja

Badanie kliniczne prospektywne z randomizacją. Randomizacja została wykonana w stosunku 1:1 za pomocą komputerowego generatora liczb losowych.

3.2.4 Leczenie operacyjne

Do leczenia operacyjnego pacjenci zostali zakwalifikowani zgodnie z obowiązującymi standardowymi kryteriami zaproponowanymi przez ESTS¹⁰. W grupie kontrolnej wykonano standardową limfadenektomię śródpiersia (SND), natomiast w grupie badanej, poza limfadenektomią standardową usunięto z dostępu szyjnego węzły chłonne śródpiersia niedostępne przez torakotomię. W przypadku pacjentów, u których guz pierwotny znajdował się po stronie prawej, w trakcie torakotomii usuwano następujące grupy węzłów chłonnych śródpiersia: 2R, 4R, 7, 8, 9; następnie z dostępu szyjnego usuwano węzły chłonne śródpiersia grupy 2L i 4L. W przypadku pacjentów, u których guz pierwotny położony był po stronie lewej, w trakcie torakotomii usuwano następujące grupy węzłów chłonnych śródpiersia 5, 6, 7, 8, 9; następnie z dostępu szyjnego usuwano węzły chłonne śródpiersia 2R, 4R, 2L, 4L.

Technika limfadenektomii śródpiersia.

Technika usunięcia węzłów chłonnych śródpiersia z dostępu szyjnego została nazwana obustronną limfadenektomią śródpiersia – BML (*bilateral mediastinal lymphadenectomy*). Węzły chłonne usuwane są z dostępu szyjnego, cięcie skórne wykonuje się około 2 centymetry nad wcięciem mostka na długości około 4 centymetrów. Uwidaczniane są mięśnie podgnykowe, które odpreparowuje się do boku od poziomu górnego brzegu rękojeści mostka do poziomu tarczycy. Następnie uwidacznia się obustronnie tętnice szyjne wspólne. W celu uwidocznienia prawego i lewego nerwu krtaniowego tętnicę szyjną wspólną odsuwa się retraktorem do boku, a tchawicę przesuwają w kierunku przeciwnym. Nerw krtaniowy wsteczny prawy uwidacznia się poniżej tchawicy, jego przebieg jest skośny od dołu i biegnie ku górze w kierunku tarczycy. Po stronie lewej nerw krtaniowy wsteczny uwidacznia się w podobny sposób, jednak jego przebieg jest mniej skośny i bardziej równoległy w stosunku do tchawicy niż po stronie prawej. Nerwy krtaniowe są uwidaczniane obustronnie. Po oddzieleniu rogów grasicy od tkanek śródpiersia, przygotowując ku dołowi, należy uwidocznić górny brzeg żyły ramiennie-głowej lewej, która stanowi dolny margines resekcji tkanek śródpiersia. Są one lokalizacją węzłów chłonnych śródpiersiowych najwyższych. W celu uzyskania łatwiejszego dostępu do śródpiersia za rękojeść mostka zakłada się ostry hak. Hak ten jest następnie mocowany do ramy przytwierdzonej do stołu operacyjnego. Uniesienie mostka o 1 do 2 centymetrów daje dobry wgląd w śródpiersie i sprawia, że operujący

chirurg ma znacznie lepszy dostęp do śródpiersia. Po stronie prawej nad tętniczym pniem ramienno-głowym, a pod spływem obu żył ramienno-głowych (początkiem żyły głównej) eksplorujemy śródpiersie po stronie prawej.

Przestrzeń przytchawicza prawa, w której znajdują się węzły chłonne grup 2R i 4R, jest ograniczona przyśrodkowo przez tchawicę, bocznie przez opłucną śródpiersiową, w dole przez przełyk. Sklepienie tej przestrzeni stanowi tylna ściana żyły głównej górnej, a dno żyła nieparzysta. W trakcie operacji całość tkanek wraz z węzłami chłonnymi jest usuwana. Granicę pomiędzy węzłami 2R i 4R wyznacza płaszczyzna przechodząca przez szczyt łuku aorty. Granicę pomiędzy węzłami 2R i 2L stanowi płaszczyzna przechodząca przez linię pośrodkową ciała. Granicę między węzłami chłonnymi 4R i 4L stanowi płaszczyzna przechodząca przez boczny lewy brzeg tchawicy. Do przestrzeni przytchawiczej lewej dochodzimy wzdłuż lewego nerwu krtaniowego, retraktorem przesuwamy się bocznie tętnicę szyjną wspólną lewą i leżący poniżej łuk aorty. Granicę przyśrodkową węzłów chłonnych 2L stanowi linia pośrodkowa ciała, natomiast granicę przyśrodkową węzłów 4L stanowi linia przechodząca przez boczny lewy brzeg tchawicy. Granica boczna to duże naczynia, w dole przestrzeni leży przełyk, natomiast w dnie oskrzele główne lewe. Zazwyczaj w przestrzeni przytchawiczej lewej węzły chłonne przytchawicze górne leżą powyżej nerwu krtaniowego wstecznego, natomiast węzły chłonne grupy 4L – poniżej nerwu.

3.2.5 Ocena parametrów klinicznych

Podczas operacji oceniano następujące parametry:

- a. czas operacji i utratę krwi,
- b. liczbę usuniętych węzłów chłonnych,
- c. powikłania okołoperacyjne.

W okresie pooperacyjnym oceniano następujące parametry:

- a. objętość i czas drenażu po leczeniu operacyjnym,
- b. pooperacyjny przeciek powietrza,
- c. powikłania.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Krakowie oraz Dyrektora Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II.

3.3 Analiza statystyczna

Poddane analizie dane kliniczne poszczególnych punktów końcowych i oceniane zmienne były gromadzone prospektywnie i zapisywane na specjalnych arkuszach, które zostały przygotowane na potrzeby tego badania.

Do analizy statystycznej wykorzystano pakiet STATISTICA 6.1 (Stat. Soft USA).

Do analizy zmian w czasie została zastosowana jednoczynnikowa analiza wariancji z powtarzanymi pomiarami (ANOVA). W przypadku wystąpienia istotnych efektów do porównań średnich były wykorzystane testy *post hoc* (Tukeya i Scheffego). We wszystkich analizach jako istotne przyjęto efekty, dla których $p < 0,05$.

4. Wyniki

Do badania włączono 89 chorych z pierwotnie operacyjnym rakiem niedrobnokomórkowym płuc, których poddano końcowej ocenie.

Badaniu poddano 89 chorych w wieku 43-75 lat (Tabela 1).

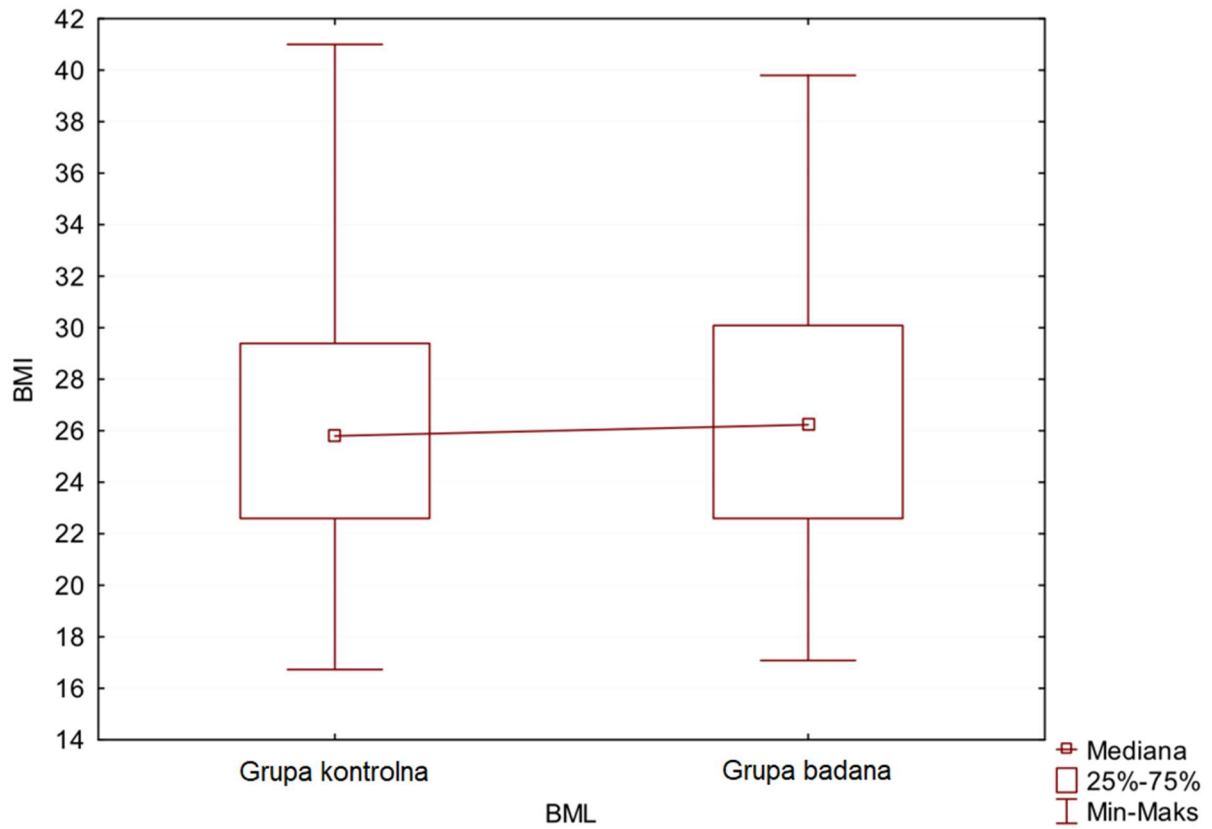
Tabela 1. Charakterystyka pacjentów wg wieku i płci

Cecha	Grupa kontrolna	Grupa badana	Wartość p
wiek	61,45 (43-75) 61,0 (58,0;64,2)	62,2 (51-75) 63,0 (60,0;65,0)	0,608
płeć	kobiety 11 (27,5%) mężczyźni 29 (72,5%)	kobiety 13 (26,5%) mężczyźni 36 (73,5%)	

Do grupy chorych poddanych SND (grupa kontrolna) włączono 40 pacjentów w wieku 43-75 lat (średnia wieku 61,45): 11 kobiet (56-70) średnia wieku 61,5 oraz 29 mężczyzn (43-75) średnia wieku 61,4. W grupie chorych poddanych BML (grupa badana) było 49 w wieku 51-75 lat (średnia wieku 61,0): 13 kobiet (51-70) średnia wieku 61,4 i 36 mężczyzn (52-75) średnia wieku 62,4.

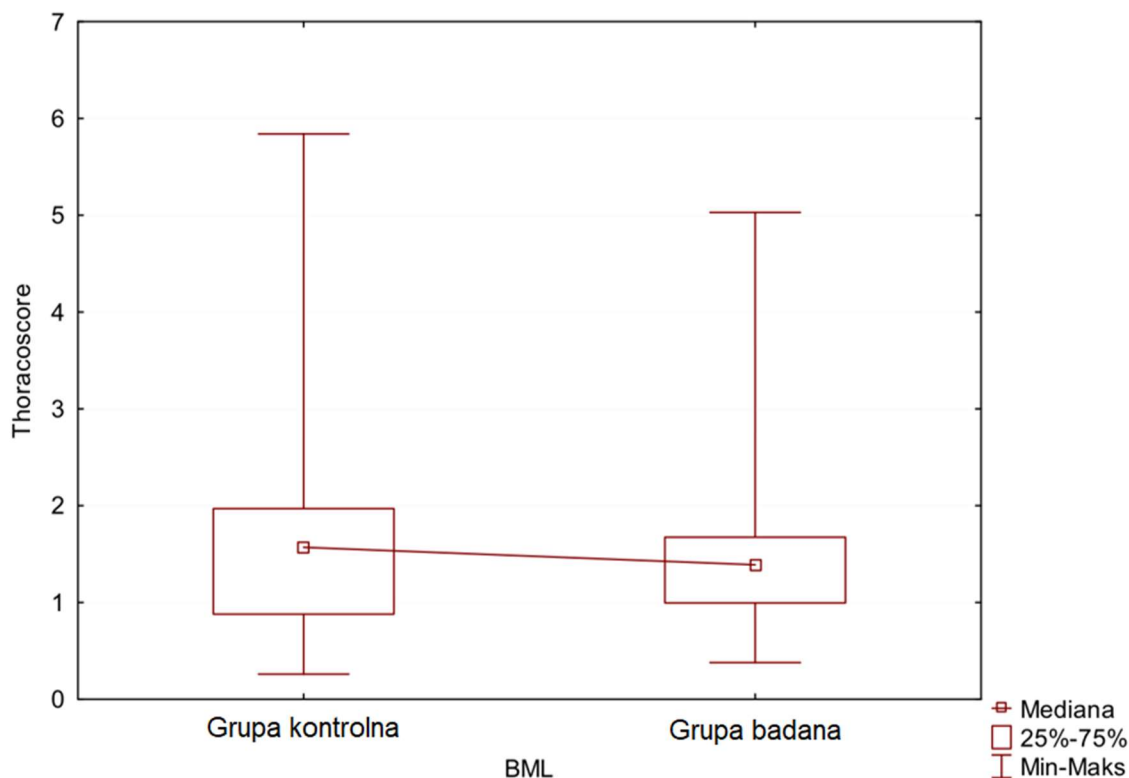
W badanych grupach nie stwierdzono różnicy statystycznej pod względem wieku ($p=0,698$) oraz płci ($p=0,92$).

W grupie SND średnie BMI wynosiło 26,6 (16,73-41), mediana w grupie badanej wynosiła 26,2 [22,6;30,1], natomiast w grupie BML średnie BMI wynosiło 26,4 (17,08-39,8), mediana 25,8 [22,6;29,4]. Nie stwierdzono statystycznej różnicy $p=0,997$ (Wykres 1).



Wykres 1. Charakterystyka grup ze względu na rozkład BMI

W grupie SND średni wskaźnik ryzyka zgonu okołoperacyjnego (thorascore) wynosił 1,5 (0,26-5,84), mediana 1,6[0,9;2,0], a w grupie BML 1,53 (0,38-5,03), 1,4 [1,0;1,6]. Wartość $p=0,441$ (Wykres 2).



Wykres 2. Charakterystyka wskaźnika torakochirurgicznego (thorascore) dla badanych grup

Wartość wskaźnika ryzyka kardiologicznego (RCRI) w grupie SND przedstawiała się następująco (Tabela 2):

wartość 0 u 1 pacjentów 2,5%

wartość 1 u 31 pacjentów 77,5%

wartość 2 u 8 pacjentów 20,0%

W grupie kontrolnej nie było pacjenta w wartości 3 RCRI.

Wartość wskaźnika ryzyka kardiologicznego (RCRI) w grupie BML przedstawiała się następująco (Tabela 2):

wartość 0 u 2 pacjenta 4,1%

wartość 1 u 30 pacjentów 61,2%

wartość 2 u 13 pacjentów 26,5%

wartość 3 u 4 pacjentów 8,2%

Tabela 2. Rozkład kardiologicznego (RCRI) p=0,207

Wartość	Łączenie	Grupa kontrolna	Grupa badana
0	3 (3,4%)	1 (2,5%)	2 (4,1%)
1	61 (68,5%)	31 (77,5%)	30 (61,2%)
2	21 (23,6%)	8 (20,0%)	13 (26,5%)
3	4 (4,5%)	0 (0%)	4 (8,2%)

Wartość duszności wg skali Medical Research Council (duszność MRC) w grupie SND przedstawiała się następująco (Tabela 3):

wartość 0 u 35 pacjentów 87,5%

wartość 1 u 4 pacjentów 10,0%

wartość 2 u 1 pacjenta 2,5%

Wartość wskaźnika duszności wg skali Medical Research Council (duszność MRC) w grupie BML przedstawiała się następująco (Tabela 3):

wartość 0 u 41 pacjentów 83,7%

wartość 1 u 5 pacjentów 10,2%

wartość 2 u 3 pacjentów 6,1%

Tabela 2. Rozkład wskaźnika duszności (MRC) p=0,897

Wartość	Razem	Grupa kontrolna	Grupa badana
0	76 (85,4%)	35 (87,5%)	41 (83,7%)
1	9 (10,1%)	4 (10,0%)	5 (10,2%)
2	4 (4,5%)	1 (2,5%)	3 (6,1%)

W grupie SND guz pierwotny był położony u 11 (27,5%) chorych w płacie górnym prawym, u 10 (25%) w płacie dolnym prawym, u 6 (15%) w segmencie szczytowo-tylnym oraz przednim, u 2 (5%) centralnie w płacie górnym lewym – położenie centralne, u 9 (22,5%) w płacie dolnym lewym, u 2 (5%) centralnie w płucu lewym.

W grupie BML guz pierwotny był położony u 13 (26,5%) chorych w płacie górnym prawym, u 1 pacjenta w płacie środkowym 1(2,0%), u 10 (20,4%) w płacie dolnym prawym, u 11 (22,4%) w segmencie szczytowo-tylnym i przednim, u 1 (2,0%) pacjenta w jęczyczku (segment 4 i 5), u 5 (10,2%) centralnie w płacie górnym lewym, 7 (14,3%) w płacie dolnym lewym, 1 (2%) centralnie w płucu lewym (Tabela 4).

Tabela 4. Lokalizacja guza pierwotnego w płucu

Lokalizacja	Łącznie	Grupa kontrolna	Grupa badana
Płat górny prawy	24 (27,0%)	11 (27,5%)	13 (26,5%)
Płat środkowy	1 (1,1%)	0	1 (2%)
Płat dolny prawy	20 (22,5%)	10 (25%)	10 (20,4%)
Kulmen (seg1+2+3)	17 (19,1%)	6 (15%)	11 (22,4%)
Jęczyzek (seg 4, 5)	1 (1,1%)	0	1 (2%)
Płat górny lewy lokalizacja centralna	7 (7,9%)	2 (5%)	5 (10,2%)
Płat dolny lewy	16 (18,0%)	9 (22,5%)	7 (14,3%)
Płuco lewe położenie centralne	3 (3,4%)	2 (5%)	1 (2%)

Rozkład histopatologiczny guza pierwotnego w grupie SND: rak płaskonabłonkowy – 21 (52,5%), rak gruczołowy 16 (40,0%), typ mieszany 3 (7,5%).

Rozkład histopatologiczny guza pierwotnego w grupie BML przedstawia się następująco: rak płaskonabłonkowy – 32 (65,3%), rak gruczołowy 9 (18,4%), rak olbrzymiokomórkowy – 1 (2%), typ mieszany – 4 (8,2%), rak typ sarkomatyczny – 1 (2%), rak bronchoalweolarny – 1 (2%) oraz typ inny niż wymienione 1 (2%).

Charakterystykę grupy kontrolnej i badanej pod względem budowy histologicznej guza pierwotnego przedstawia Tabela 5.

Tabela 3. Budowa histologiczna raka płuca w badanych grupach

Histologia	Razem	Grupa kontrolna	Grupa badana
Rak płaskonabłonkowy	53 (59,6%)	21 (52,5%)	32 (65,3%)
Rak gruczołowy	25 (28,1%)	16 (40,0%)	9 (18,4%)
Rak olbrzymiokomórkowy	1 (1,1%)	0	1 (2%)
Typ mieszany	7 (7,8%)	3 (7,5%)	4 (8,2%)
Typ sarkomatyczny	1 (1,1%)	0	1 (2%)
Typ bronchoalweolarny	1 (1,1%)	0	1 (2%)
Inne	1 (1,1%)	0	1 (2%)

Zaawansowanie kliniczne (cStage) w grupie SND przedstawiało się następująco:

IA – 11 (27,5%), IB – 12 (30,0%), IIA – 10 (25,0%), IIB – 4 (10,0%), IIIA – 3 (7,5%).

Zaawansowanie kliniczne (cStage) w grupie BML przedstawiało się następująco: IA – 10 (20,4%), IB – 18 (36,7%), IIA – 12 (25,5%), IIB – 6 (12,2%), IIIA – 3 (6,1%). Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy badanymi stopniami klinicznego zaawansowania $p=0,921$ (Tabela 6).

Tabela 4. Kliniczny stopień zaawansowania raka płuca (cTNM)

cTNM	Razem	Grupa kontrolna	Grupa badana
IA	21 (23,6%)	11 (27,5%)	10 (20,4%)
IB	30 (33,7%)	12 (30,0%)	18 (36,7%)
IIA	22 (24,7%)	10 (25,0%)	12 (24,5%)
IIB	10 (11,2%)	4 (10%)	6 (12,2%)
IIIA	6 (6,7%)	3 (7,5%)	3 (6,1%)

W przedstawionej analizie nie stwierdzono powikłań po przeprowadzonej diagnostyce inwazyjnej. Ostateczny, patologiczny stopień zaawansowania patologicznego (pStage) w grupie SND przedstawiał się następująco: IA – 9 (22,5%), IB – 7 (17,5%), IIA – 12 (30,0%), IIB – 5 (12,5%), IIIA – 7 (17,5%).

pStage w grupie BML wymieniono poniżej: IA – 8 (16,3%), IB – 7 (14,3%), IIA – 14 (28,6%), IIB 11 (22,4%), IIIA – 9 (18,4%).

Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy badanymi grupami pod względem stopnia zaawansowania $p=0,769$ (Tabela 7).

Tabela 5. Patologiczny stopień zaawansowania raka płuca w badanych grupach (pTNM)

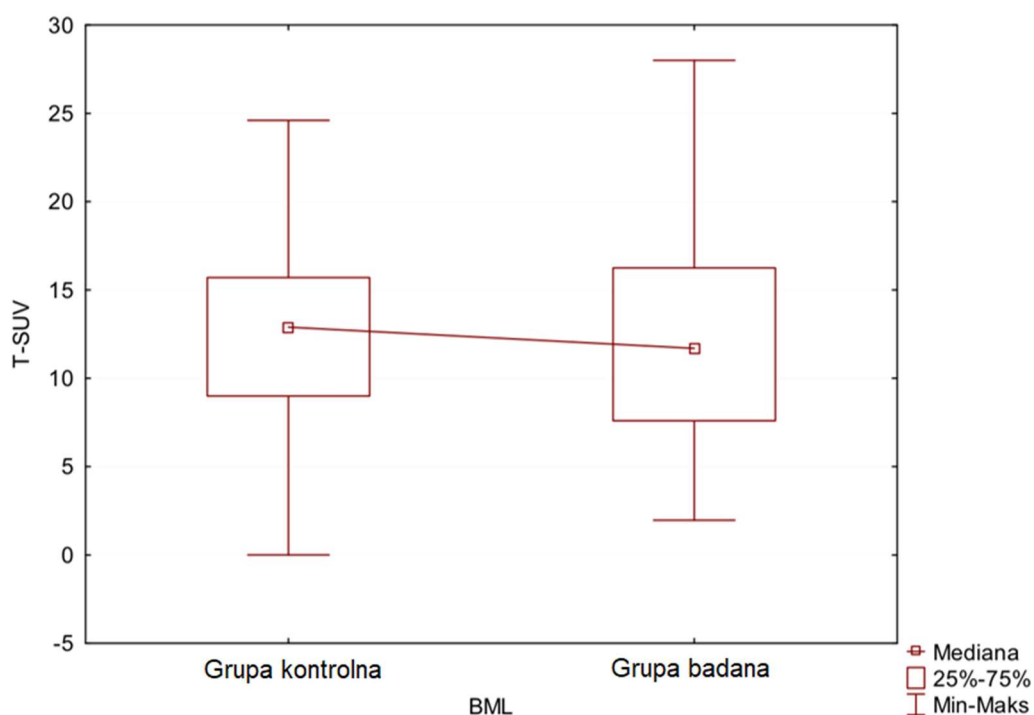
pTNM	Razem	Grupa kontrolna	Grupa badana
IA	17 (19,1%)	9 (22,5%)	8 (16,3%)
IB	14 (15,7%)	7 (17,5%)	7 (14,3%)
IIA	26 (29,2%)	12 (30,0%)	14 (28,6%)
IIB	16 (18,0%)	5 (12,5%)	11 (22,4%)
IIIA	16 (18,0%)	7 (17,5%)	9 (18,4%)

W grupie SND standardowa wartość aktywności metabolicznej (SUV 18-fluoro-2-dezoksyglukozy (18FDG)) w badaniu PET-KT wynosiła średnio 12,77 (0-24,6), mediana 12,9 [9,0;15,7].

W przypadku jednego pacjenta wartość ta wynosiła 0, ponieważ guz pierwotny nie był widoczny w badaniu PET i był położony wewnątrzoskrzelowo.

W grupie BML średnia wartość SUV wynosiła 12,23 (1,97-28), mediana 11,7 [7,7;16,2].

Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy badanymi wartościami aktywności metabolicznej nowotworu pomiędzy badanymi grupami $p=0,525$ (Wykres 3).



Wykres 3. Porównanie parametrów aktywności metabolicznej fluorowanej glukozy (SUV) w badaniu PET-KT pomiędzy badanymi grupami

W grupie SND wykonano następujące rodzaje operacji: bilobektomia górna – 1 (2,5%), bilobektomia dolna – 3 (7,5%), lobektomia górna prawa - 8 (20%), w jednym przypadku wykonano resekcję anatomiczną segmentu 6 - (2,5%), w jednym przypadku wykonano resekcję mankietową oskrzela i lobektomię górną prawą 2,5%), lobektomia dolna prawa – 6 (15%), lobektomia górna lewa – 6 (15%), lobektomia dolna lewa – 7 (17,5%), pneumonektomia lewa – 6 (15%), pneumonektomia prawa – 1 (2,5%). Odsetek pneumonektomii w grupie badanej wynosił 17,5% (Tabela 8).

W grupie BML wykonano następujące rodzaje operacji: bilobektomia górna – 1 (2,0%), bilobektomia dolna – 3 (6,1%), lobektomia górna prawa – 11 (22,4%), jedna operacja lobektomii górnej prawej została wykonana techniką wideo (2%), w jednym przypadku lobektomii górnej prawej wykonano resekcję mankietową oskrzela (2%), lobektomia środkowa – 1 (2%), lobektomia dolna prawa – 5 (10,2%), lobektomia górna lewa – 10 (20%), w jednym przypadku lobektomii górnej lewej wykonano plastykę tętnicy płucnej (2%), w jednym przypadku lobektomii górnej lewej wykonano resekcję mankietową oskrzela (2%), lobektomia dolna lewa – 5 (10,2%), pneumonektomia lewa – 8 (16,3%), pneumonektomia prawa – 1 (2,0%). W grupie kontrolnej odsetek pneumonektomii wynosił 18,36% (Tabela 8).

Tabela 6. Rodzaj wykonanej operacji

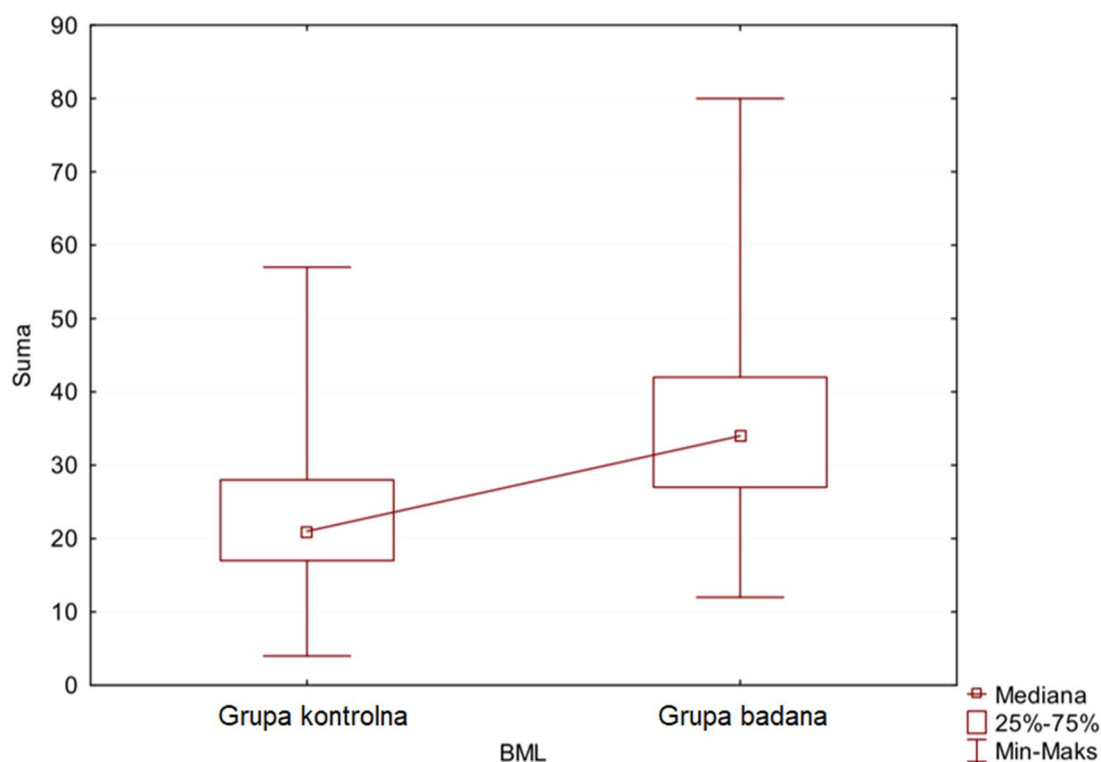
Rodzaj operacji	Razem	Grupa kontrolna	Grupa badana
BD	6 (6,7%)	3 (7,5%)	3 (6,1%)
BG	2 (2,2%)	1 (2,5%)	1 (2%)
LDL	12 (13,5%)	7 (17,5%)	5 (10,2%)
LDP	11 (12,4%)	6 (15%)	5 (10,2%)
LGL	16 (18%)	6 (15%)	10 (20%)
LGL z plastyką tętnicy płucnej	1 (1,1%)	0	1 (2%)
LGL sleeve	1 (1,1%)	0	1 (2%)
LGP	19 (21,3%)	8 (20%)	11 (22,4%)
LGP VATS	1 (1,1%)	0	1 (2%)
LGP+segm 6	1 (1,1%)	1 (2,5%)	0
LS	1 (1,1%)	0	1 (2%)
PL	14 (15,7%)	6 (15%)	8 (16,3%)
PP	2 (2,2%)	1 (2,5%)	1 (2%)
LGP sleeve	2 (2,2%)	1 (2,5%)	1 (2%)

BD-bilobektomia dolna, BG-bilobektomia górna, LDL-lobektomia dolna lewa, LDP-lobektomia dolna prawa, LGL-lobektomia górna lewa, LGL-sleeve resekcja rękawowa płata górnego lewego, LGP-lobektomia górna prawa, LGP VATS-resekcja płata górnego w technice małoinwazyjnej, LGP+seg.6- resekcja anatomiczna segmentu 6, LS-lobektomia środkowa, PL-pneumonektomia lewostronna, PP-pneumonektomia prawostronna, LGP sleeve-resekcja mankietowa płata górnego prawego.

Średnia ilość węzłów chłonnych śródpiersia usuniętych w trakcie operacji w grupie SND wynosiła 14,57 i znajdowała się w przedziale 0-42, mediana 14,0 [10,0;18,0]. U jednego pacjenta nie wykonano limfadenektomii śródpiersia z uwagi na śródoperacyjne krwawienie.

W grupie BML średnia ilość usuniętych węzłów chłonnych śródpiersia wynosiła 24,7, wahała się w następującym przedziale 5-44, mediana 24,0 [10,0;30,0]. Dla liczby usuniętych węzłów chłonnych śródpiersia wartość $p < 0,0001$.

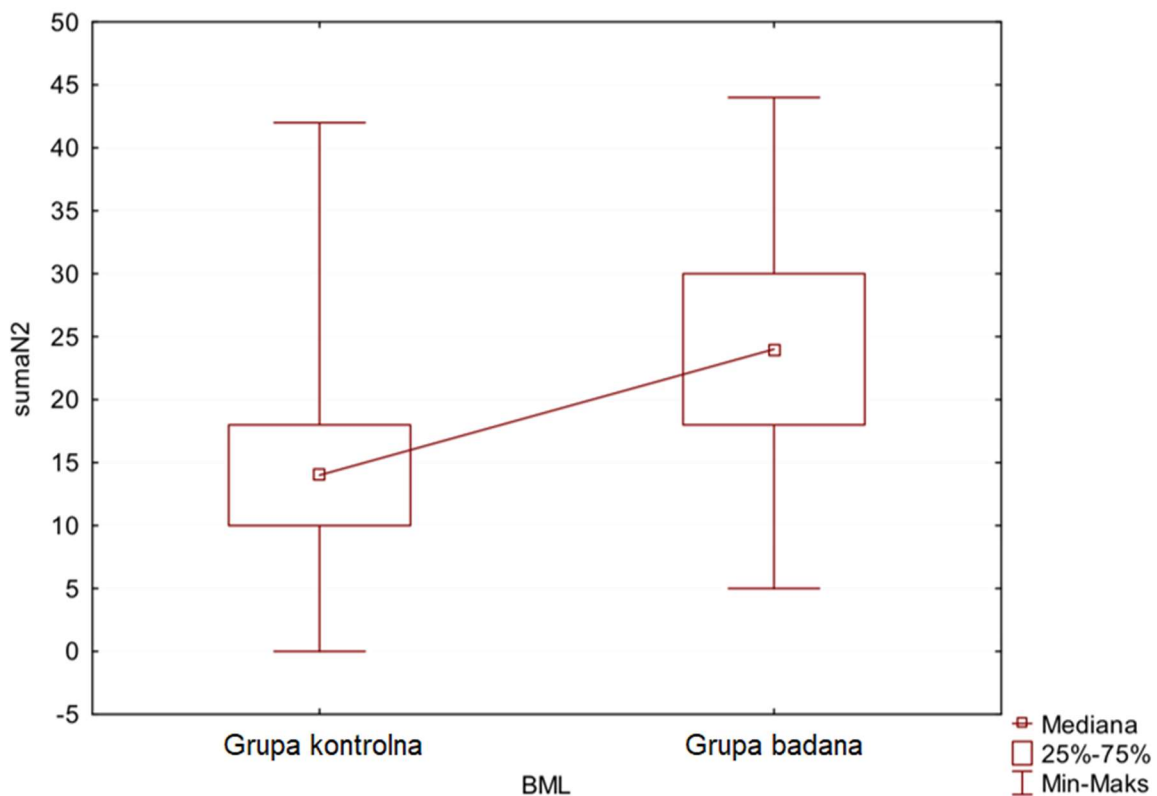
W grupie SND, u 7 pacjentów stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia, co stanowi 17,5%. U 5 chorych były to przerzuty jednopoziomowe, u pozostałych dwóch przerzuty stwierdzono w 2 i 3 stacjach. U 4 pacjentów były to przerzuty skaczące, tj. nie były obecne u tych chorych przerzuty w węzłach chłonnych grup N1. U dwóch na trzech chorych, u których była obecna cecha zarówno N1, jak i N2, cecha N2 stanowiła przerzuty wielopoziomowe (Wykres 4).



Wykres 4. Charakterystyka grup ze względu na ilość wszystkich usuniętych węzłów chłonnych (N1+N2)

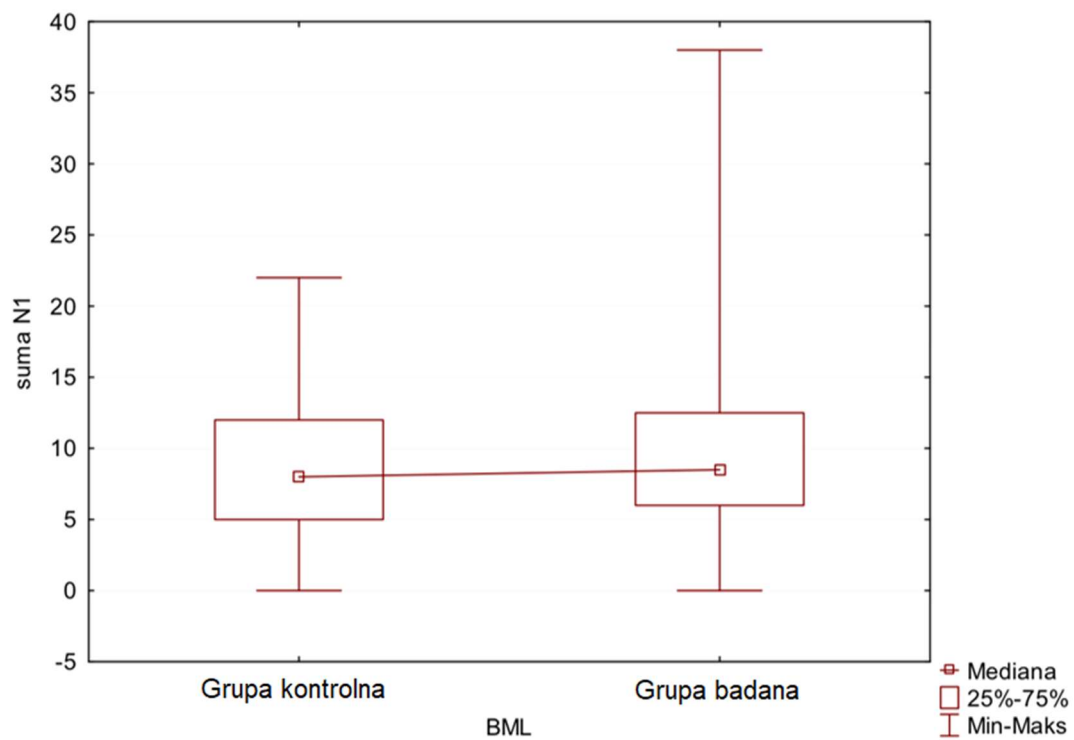
W grupie BML przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia stwierdzono u 7 pacjentów, co stanowi 14,28%. N2 wielopoziomowe stwierdzono u 2 chorych, były to przerzuty dwupoziomowe, a N2 jednopoziomowe u 5 chorych. Przerzuty skaczące stwierdzono u 3 chorych, u jednego chorego były wielopoziomowe.

Nie stwierdzono różnicy statystycznej dla przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia $p=0,253$ (Wykres 5).



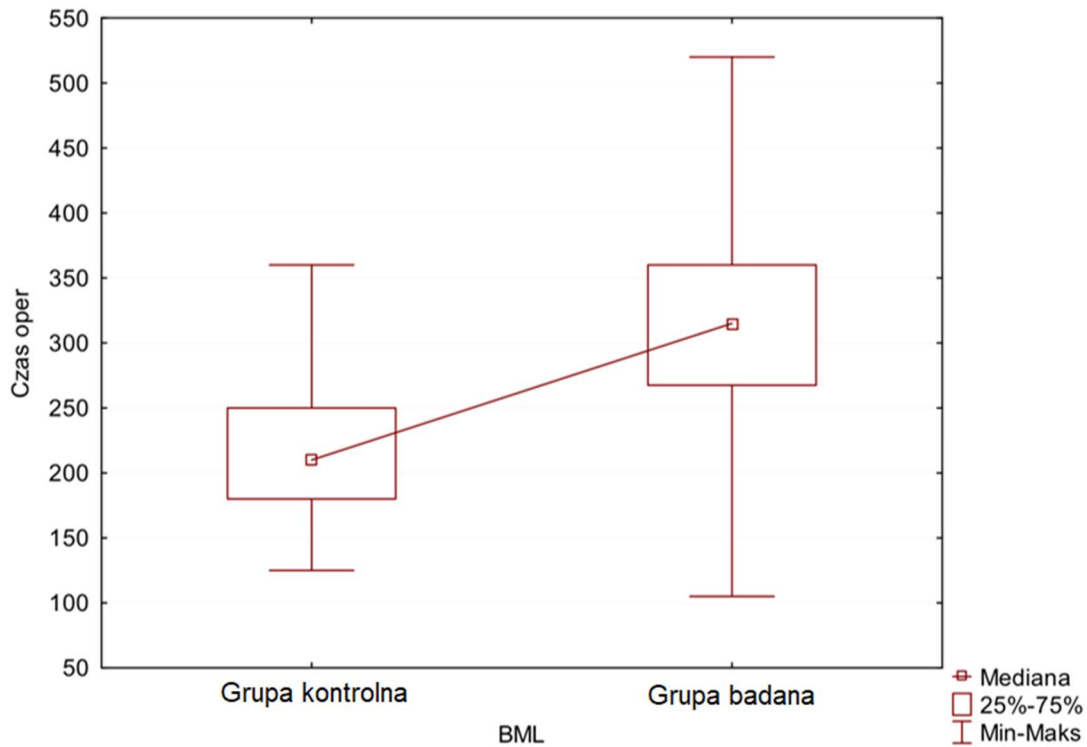
Wykres 5. Charakterystyka grup ze względu na łączną ilość usuniętych węzłów chłonnych N2

Nie stwierdzono różnicy statystycznej dla przerzutów do węzłów chłonnych N1 $p=0,836$ (Wykres 6).



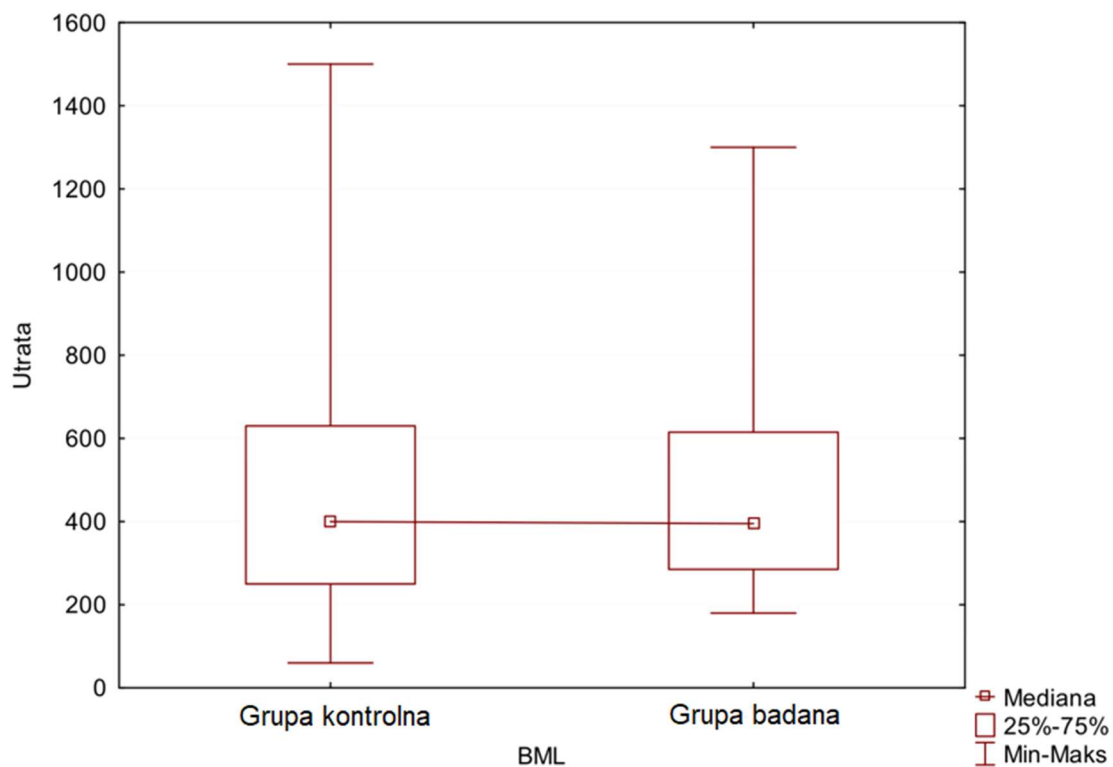
Wykres 6. Charakterystyka grup ze względu na usunięte węzły chłonnych N1

Średni czas operacji w grupie SND wynosił 220,71 minuty i wahał się w granicach 125-360 minut, mediana 210,0 [180,0;250]. Średni czas operacji w grupie BML wynosił 318,87 minuty i wahał się w granicach 105-520 minut, mediana 315,0 [268,8;360]. Wartość $p < 0,001$ (Wykres 7).



Wykres 7. Średni czas operacji w badanych grupach

Średnia, śródoperacyjna utrata krwi w grupie SND wynosiła 485,67 ml (60-1500 ml), mediana 400,0 [250;630], w grupie BML odpowiednio 469,35 ml (180-1300 ml), mediana 395 [292,5;612,5]. Nie stwierdzono różnicy statystycznej dla utraty krwi pomiędzy obydwoma grupami $p=0,853$ (Wykres 8).

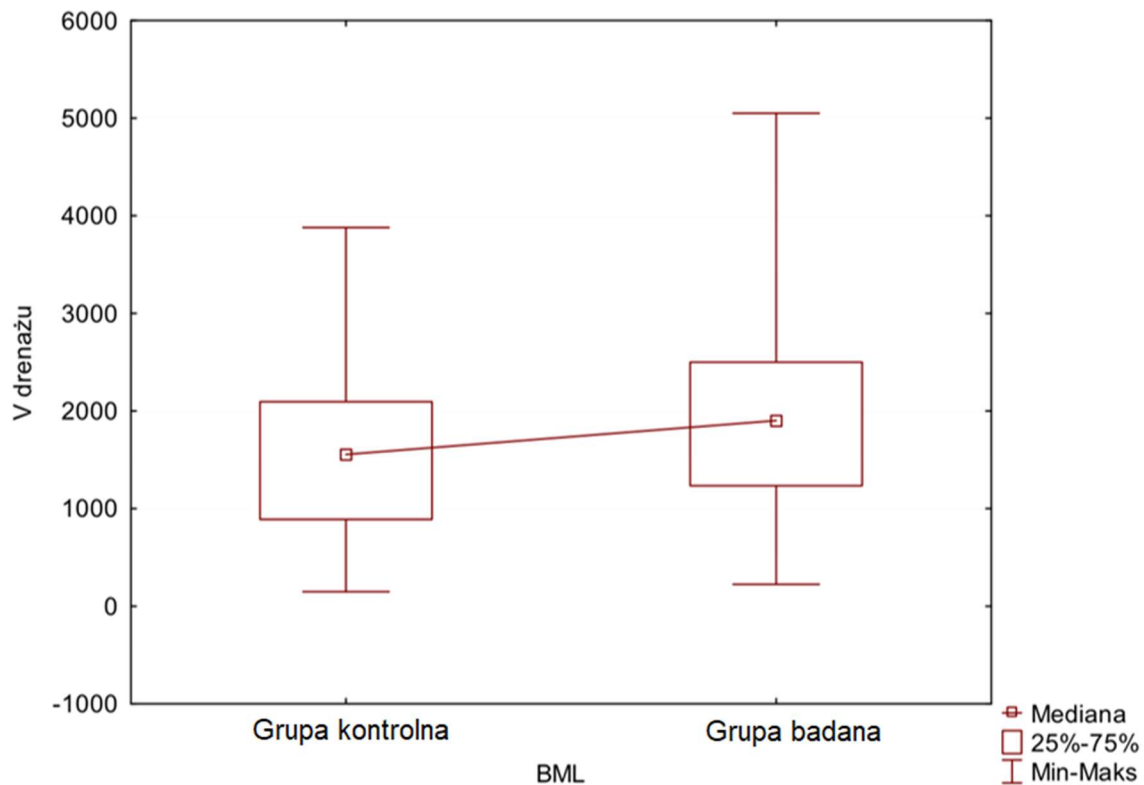


Wykres 8. Śródoperacyjna utrata krwi pomiędzy badanymi grupami

Średnia, łączna ilość drenażu z opłucnej w grupie SND wynosiła 1536,32 ml (150-3880 ml), mediana 1555 [890;2095].

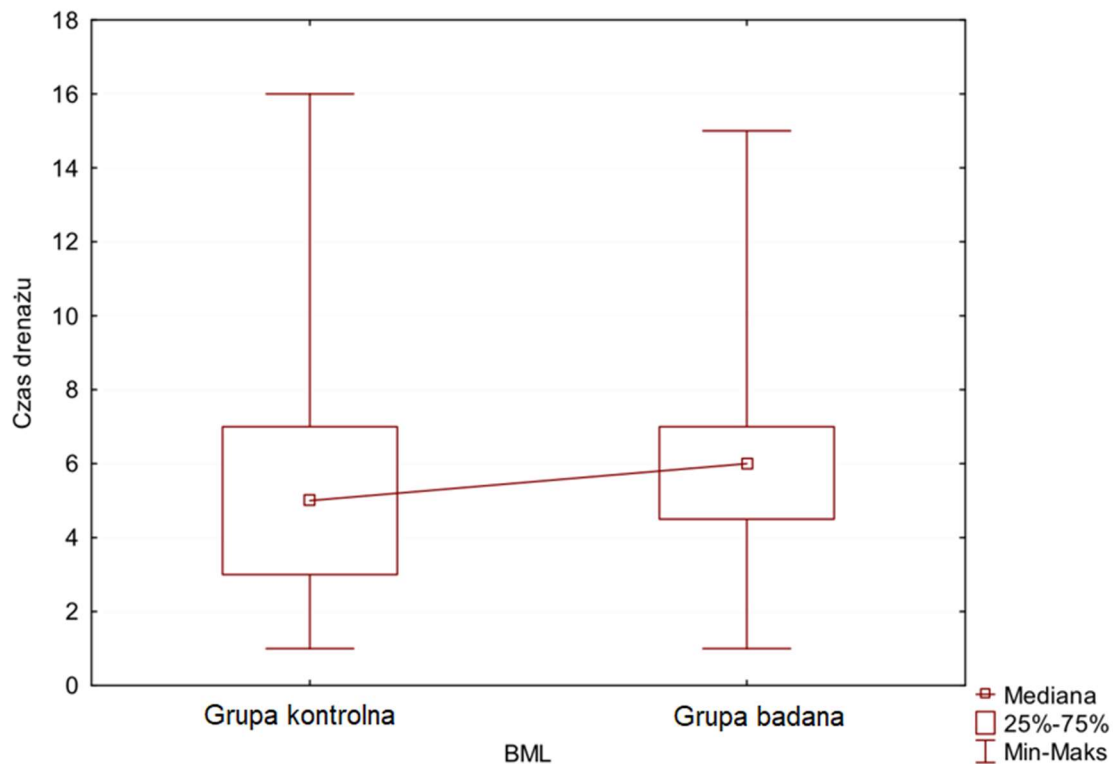
Średnia, łączna ilość drenażu z opłucnej w grupie BML wynosiła 1956,35 ml (225-5050 ml), mediana 1902,5 [1252,5;2492,5].

Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy obydwoma grupami w zależności od objętości drenażu $p=0,075$ (Wykres 9).



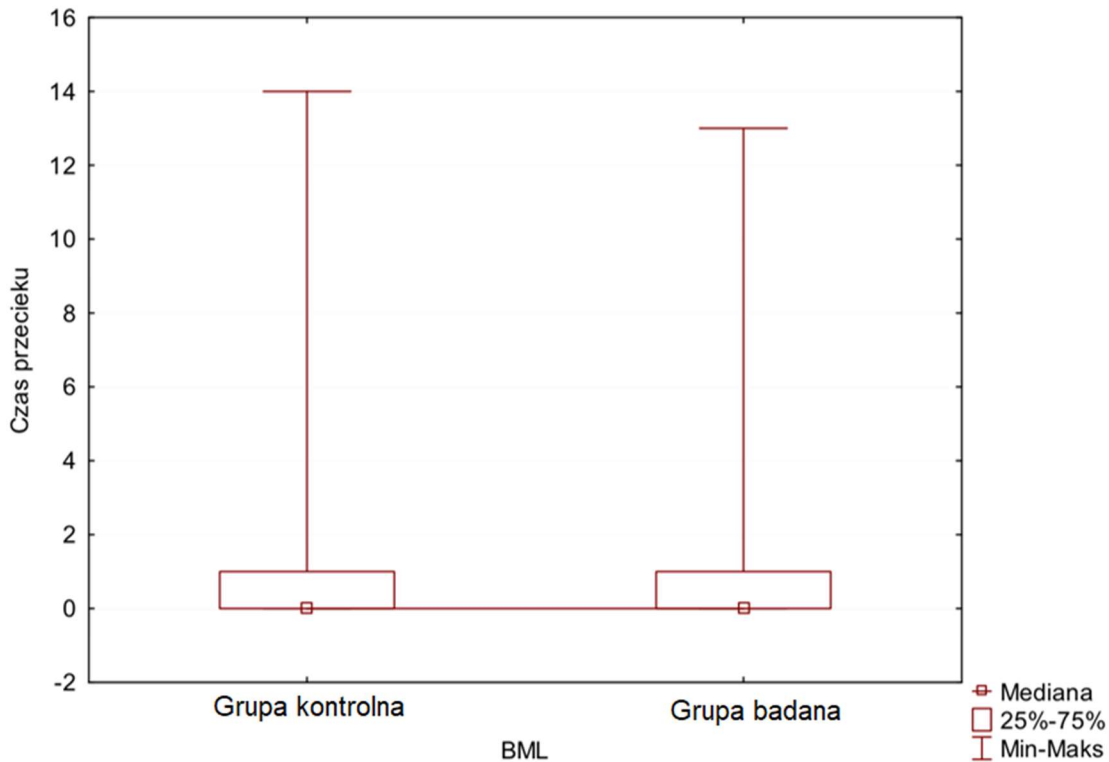
Wykres 9. Charakterystyka grup ze względu na ilość drenażu wyrażoną w ml

Średni czas trwania drenażu w grupie SND wynosił 5,38 dnia (1-16 dni), mediana 5,0 [3,0;7,0], w grupie BML 5,97 dnia (1-15 dni), mediana 6,0 [4,8;7,0]. Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy obydwoma grupami w zależności od czasu utrzymania drenażu $p=0,173$ (Wykres 10).



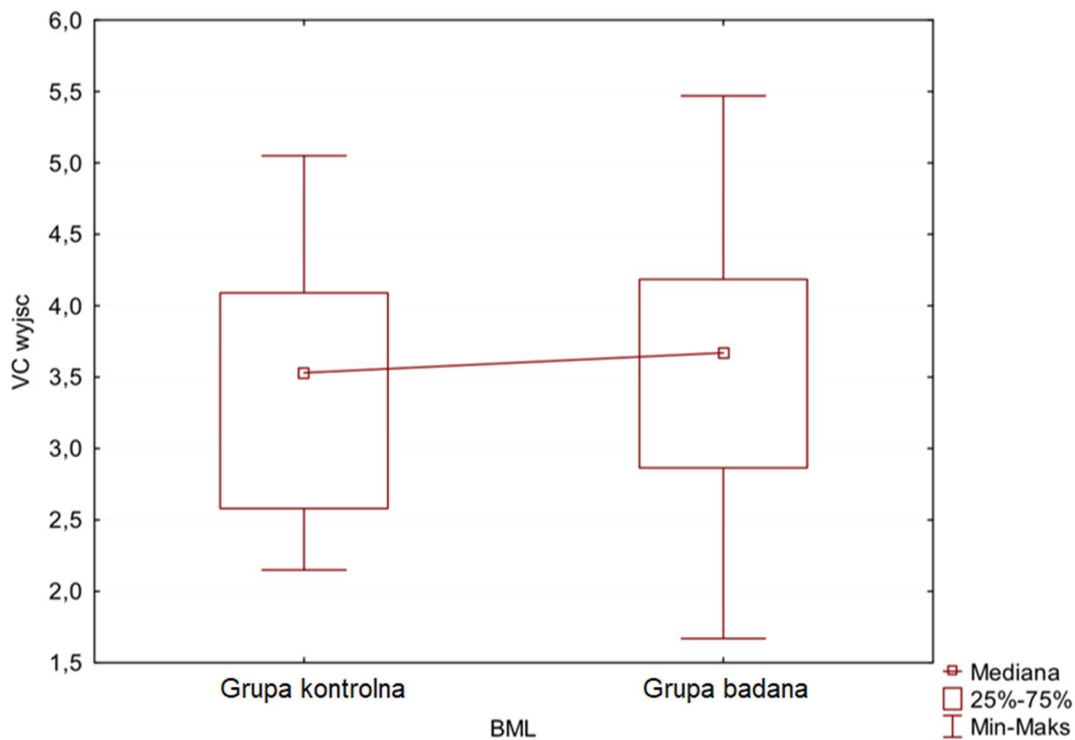
Wykres 10. Czas drenażu wyrażony w dniach w badanych grupach

W grupie SND średni czas trwania przecieku powietrza wynosił 1 dzień (0-14 dni) mediana 0,0 [0,0;1,0], przy czym u 3 chorych przeciek trwał powyżej 7 dni, co stanowi 7,5%. W grupie BML średni czas przecieku powietrza wynosił 1,12 dnia (0-13 dni), mediana 0,0 [0,0;1,0], u 1 chorego trwał dłużej niż 7 dni, co stanowi 2,0%. Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy obydwoima grupami w zależności od czasu trwania przecieku powietrza $p=0,794$ (Wykres 11).



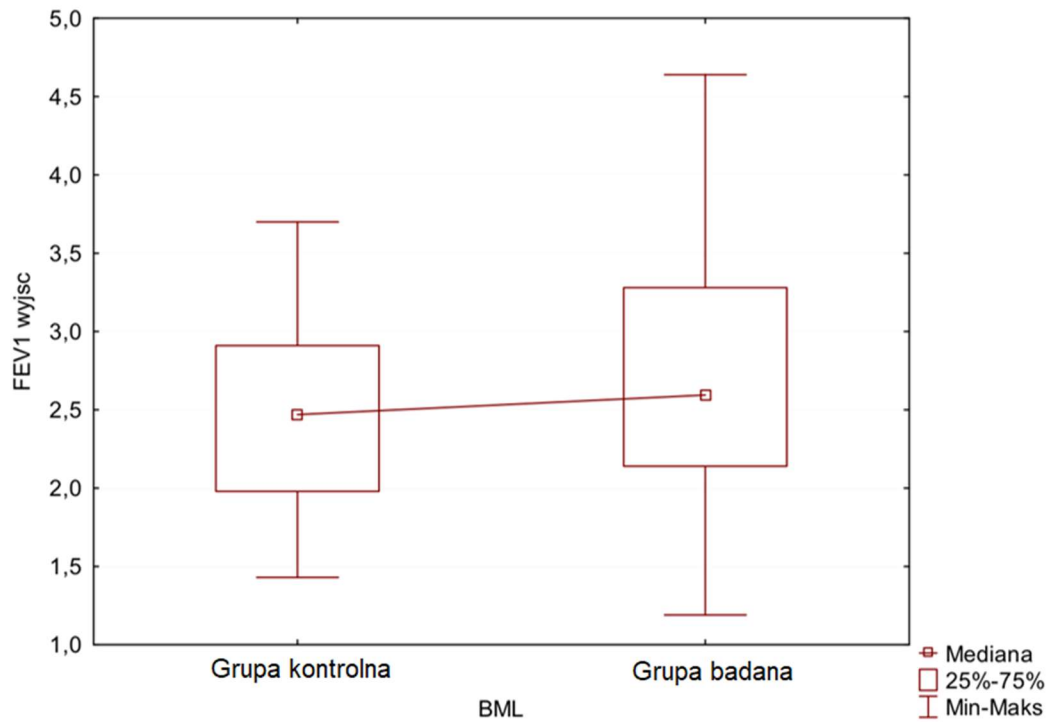
Wykres 11. Czas trwania przecieku powietrza w dniach w badanych grupach

Średnia wartość VC w grupie SND wynosiła 3,422L (2,15-5,05), mediana 3,5 [2,6;4,1]. Średnia wartość VC w grupie BML wynosił 3,55 (1,67-5,47) mediana 3,7 [2,9;4,1], $p=0,581$ (Wykres 12).



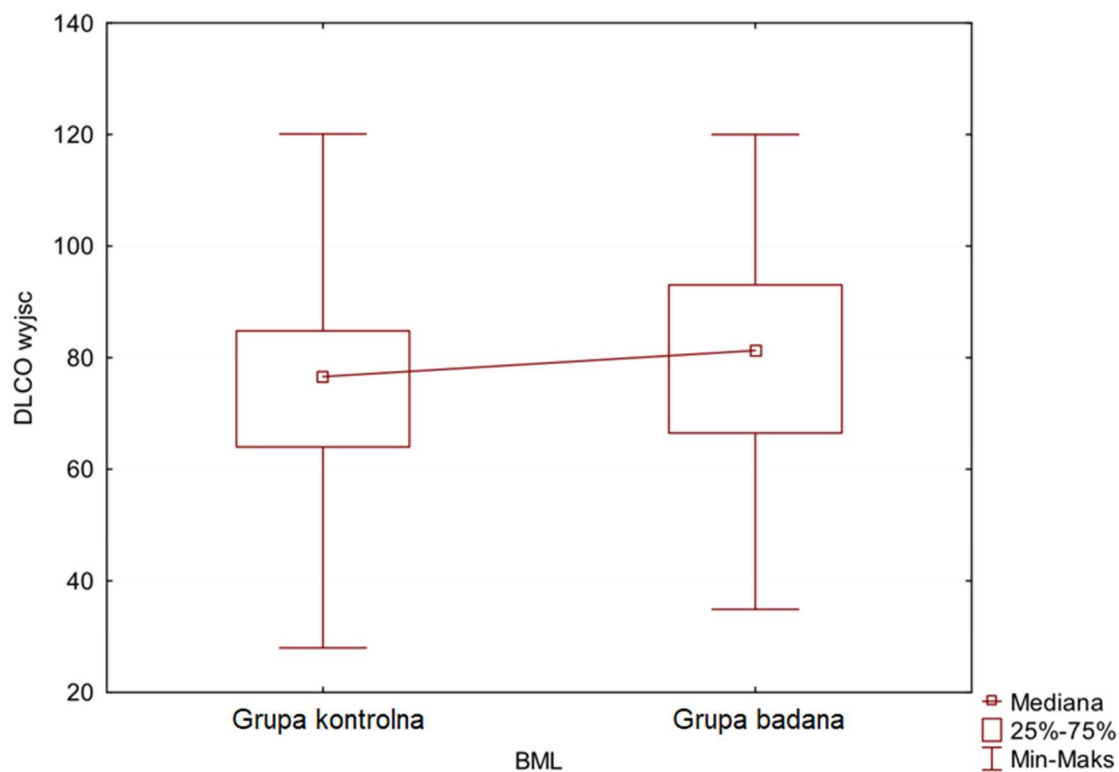
Wykres 12. Ocena pooperacyjnej pojemności życiowej (VC) w badanych grupach

Średnia wartość FEV1 w grupie SND wynosiła 2,48L (1,43-3,7), mediana 2,5 [2,0;2,9].
Średnia wartość FEV1 w grupie BML wynosiła 2,66L (1,19-4,64), mediana 2,6 [2,2;3,3].
Wartość $p=0,302$ (Wykres 13).



Wykres 13. Ocena pooperacyjnej natężonej jednosekundowej pojemności wydechowej (FEV1) w badanych grupach

Średnia wartość DLCO w grupie SND wynosiła 75,41% (28%-120%), mediana 76,6 [64,0;84,8]. Średnia wartość DLCO w grupie BML wynosiła 80,3% (34,9%-120%), mediana 81,3 [66,8;92,5]. Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy obydwoema grupami w zależności od parametrów spirometrii i dyfuzji $p=0,187$ (Wykres 14).



Wykres 14. Ocena przedoperacyjnej pojemności dyfuzyjnej płuc (DLCO) w badanych grupach

Powikłania, które wystąpiły były dość zróżnicowane. Zostały podzielone na takie, które wymagały interwencji chirurgicznej oraz te, które takiej interwencji nie wymagały. Z uwagi na wielkość grupy badanej i kontrolnej oraz różnorodność powikłań, ujęto je jako zdarzenia, które wystąpiły lub nie. Powikłania w grupie SND wystąpiły łącznie u 13 pacjentów, co stanowi 32,5%, natomiast w grupie BLM wystąpiły u 15 pacjentów, co stanowi 30,6%, w takim ujęciu wartość $p=0,84$. Powikłania zostały zebrane w Tabeli 9.

Tabela 7. Powikłania okołoperacyjne

Powikłania pooperacyjne			
Powikłania pooperacyjne niewymagające interwencji chirurgicznej	BML (49)	SND (40)	p
niedodma płuca wymagająca bronchoskopii	5	1	p=0,84
zapalenie płuc		1	
zakażenie dróg moczowych		1	
nadkomorowe zaburzenia rytmu serca	1	3	
niewydolność nerek	1		
wentylacja mechaniczna	2	1	
zakrzepica		1	
psychoza pooperacyjna		1	
Powikłania pooperacyjne wymagające interwencji chirurgicznej			
krwawienie pooperacyjne	2		
zakażenie rany pooperacyjnej	1		
chłonkotok		1	
przedłużony przeciek powietrza		1	
porażenie nerwu krtaniowego		1	
re-drenaż z powodu odmy	1		
uzupełniająca bilobektomia		1	
uzupełniająca pneumonektomia	1		
przetoka oskrzelowa	1		

Średnia długość pobytu na oddziale chirurgicznym była wyższa w grupie kontrolnej w porównaniu do badanej (odpowiednio 8, 6 i 7, 9 dnia), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=0,42$). Badane grupy istotnie różniły się między sobą w zakresie rozkładu długości pobytu na oddziale intensywnej terapii, w grupie badanej mediana długości tego pobytu była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 3 i 2 dni, $p=0,01$). Nie wykazano różnic w rozkładzie całkowitej długości pobytu w szpitalu pomiędzy porównywanymi grupami (Tabela 10).

Tabela 8. Rozkład czasu pobytu pacjentów w Oddziale Intensywnej Terapii oraz Oddziale Torakochirurgii

	SND		BML		p
	n=40		n=49		
	czas pobytu w oddziale (dni)	odchylenie standardowe	czas pobytu w oddziale (dni)	odchylenie standardowe	
Pobyt na oddziale chirurgicznym (dni)	8,6	3,91	7,9	3,63	0,42
Pobyt na oddziale intensywnej terapii (dni)	2	2	3	2,5	0,01
Całkowity pobyt w szpitalu (dni)	10	5	10	4,5	0,99

5. Dyskusja

Rak płuca to największy problem epidemiologiczny wśród chorych leczonych z powodu chorób nowotworowych. Liczba nowych zachorowań jest większa niż rak piersi, jelita grubego, gruczołu krokowego i żołądka zebrane razem. Z powodu raka płuca umiera znacznie więcej osób niż z powodu dwóch kolejnych w statystyce zachorowań: raka wątroby i żołądka. Wśród głównych czynników ryzyka wystąpienia raka płuca wymienia się: palenie tytoniu, palenie bierne, zapylenie środowiska czy narażenie na promieniowanie jonizujące (radon). Pomimo stwierdzanych czynników zagrożenia, jakim jest palenie czynne i bierne, dane w piśmiennictwie wskazują, że nawet 25% pacjentów z rakiem płuca nigdy nie paliło⁹. Podejrzewa się, że w tej grupie chorych pewną rolę może odgrywać sposób odżywiania, preferowany styl życia czy predyspozycje rodzinne. Niestety w dalszym ciągu brakuje pewnych dowodów potwierdzających te przypuszczenia¹.

Ze względu na problem epidemiologiczny, jakim jest rak płuca, postuluje się wprowadzenie programów przesiewowych na wzór choroby nowotworowej piersi (mammografia) i jelita grubego (kolonoskopia). Wprowadzenie niskoemisyjnej tomografii komputerowej (LDCT) dla pacjentów wysokiego ryzyka może w znacznym stopniu obniżyć śmiertelność z powodu tego nowotworu. Dowodem na to są dwa dobrze zaprojektowane badania randomizowane NELSON i NLST^{25,26}.

Kliniczne dane, wynik badania patologicznego oraz molekularne czynniki decydują o wyborze terapii i rokowaniu pacjenta. Czynniki prognostyczne, takie jak ocena stopnia zaawansowania – cecha T, zajęcia nowotworowego grup węzłowych – cecha N oraz odległych przerzutów – cecha M, warunkują podjęcie decyzji o dalszym postępowaniu: chirurgicznym lub zachowawczym – onkologicznym (chemioterapii, radioterapii lub chemioradioterapii, leczeniu molekularnym). Ważne miejsce w diagnostyce zajmuje diagnostyka molekularna, która rozwija się od 2006 roku. W badaniach tych uwzględnia się genetyczne oraz epigenetyczne informacje charakteryzujące biologię nowotworu płuc. Podział pacjentów na dwie grupy chorych – z rakiem niedrobnym i drobnokomórkowym – jest podziałem, na podstawie którego dokonuje się kwalifikacji do leczenia operacyjnego i zachowawczego leczenia onkologicznego. Pacjenci z chorobą nowotworową płuc przed planowanym leczeniem chirurgicznym wymagają precyzyjnego postępowania diagnostycznego, oceny rezerw oddechowych i ryzyka okołoperacyjnego. To przedoperacyjna diagnostyka decyduje o sposobie leczenia pacjenta. Wśród metod diagnostycznych wyróżniamy metody obrazowe, małoinwazyjne i inwazyjne. Spośród metod nieinwazyjnych standardem w diagnostyce jest wykonanie zdjęcia przeglądowego

klatki piersiowej (rtg. klp), tomografii klatki (TK klp) oraz tomografii pozytonowej (PET-KT). Analiza systemowa danych Cochrane'a pokazuje specyficzność i czułość badania na poziomie 81,3%^{>=} dla SUV max. 2,5 (95% CI 70,2 – 88,9) i 79,4% (95% CI 70 – 86,5) dla badania heterogenego lub braku wychwytu²⁷.

Wartość diagnostyczna TK klatki piersiowej waha się w granicach 60-75%²⁷.

W metodyce diagnostyki tego postępowania istotnym elementem było wykonanie badań obrazowych, a po nich badań małoinwazyjnych umożliwiających celowaną biopsję węzłów chłonnych śródpiersia i uzyskanie miarodajnego stopniowania choroby nowotworowej.

Dzięki postępowi technologicznemu i badaniom małoinwazyjnym EBUS-TBNA oraz EUS-FNA (CUS) ocena zaawansowania choroby nowotworowej w śródpiersiu stała się możliwa na poziomie około 80%. Wymienione metody małoinwazyjne pozwalają ocenić węzły chłonne śródpiersia grupy 2R, 4R, 2L, 4L, 7, 8, 9 oraz uwidocznic węzły chłonne grupy 5 na drodze endosonografii przezprzełykowej (EUS), jednak bez możliwości wykonania biopsji. Czułość i specyficzność tych badań waha się na poziomie 45-88%^{28,29,30,31,32}.

Drugą metodą (inwazyjną) umożliwiającą ocenę stopnia zaawansowania jest mediastinoskopia szyjna. Metoda ta, upowszechniona przez Carlensa, była uważana za podstawową metodę w latach osiemdziesiątych XX wieku. Zakres jej stosowania zmienił się wraz z rozwojem metod endosonograficznych (EBUS, EUS), ale nadal służy weryfikacji chorych, u których nie uzyskano rozpoznania drogą endosonograficzną lub wynik nie był konkluzywny. Czułość tej metody jest szacowana na poziomie około 80%³². Zgodnie z wytycznymi ESTS w stopniowaniu raka płuca zalecane jest wykonanie mediastinoskopii, by ocenić wystąpienie cechy N2 w sytuacji ujemnego wyniku badań małoinwazyjnych⁹. Takie postępowanie, choć nie zawsze, zwiększa odsetek wykrytej cechy N2, ale może nieść za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań, takich jak np. krwawienie śródoperacyjne³³. Ocena ryzyka okołoperacyjnego odgrywa podstawową rolę w kwalifikacji pacjenta do radykalnego leczenia chirurgicznego. Każdy pacjent miał wykonane badania wydolności oddechowej (spirometria, dyfuzja – DLCO) oraz wydolności krążeniowej (test 6 MWT, EChO serca). Badaniem, które pozwala nam ocenić w pełni wydolność pacjenta do leczenia chirurgicznego jest ergospirometria (VO2 max). Badania tego nie wykonywano rutynowo wszystkim chorym włączonym do badania, ale tylko u pacjentów z ograniczonymi rezerwami oddechowymi. W analizie chorych przyjęto wskazania do wykonania VO2 max, gdy rezerwy oddechowe zostały ocenione poniżej wartości, które przyjęto w założeniach jako referencyjne. Badanie to jest nie tylko najdokładniejszym instrumentem oceny wydolności oddechowej, ale również służy jako wskaźnik wystąpienia powikłań po resekcji mięszu płuc³⁴. W dostępnym piśmiennictwie ocenia się, że wskaźnik śmiertelności okołoperacyjnej rośnie wraz z wiekiem,

choć nie jest niezbędnym czynnikiem ich wystąpienia; dla pacjentów powyżej 70 roku życia po wykonanej pneumonektomii śmiertelność wynosi około 8%, po mniejszych resekcjach (lobektomia) – 3%, dla pacjentów poniżej 60 roku życia – 1,4%^{34,35,36}.

Spśród nowych metod oceny wydolności oddechowej pozwalających odnieść się do stanu pacjenta przed i po operacji, jest VRI (*Vibration response imaging*) wykorzystujący przepływ powietrza przez drogi oddechowe. Badanie to jest proste, bezinwazyjne, a koszty związane z jego wdrożeniem są niskie. W metodzie tej wykorzystuje się bezpośredni przepływ powietrza przez drzewo oskrzelowe, który okazuje się efektywniejszy i bardziej wiarygodny niż metody wykorzystujące perfuzję³⁷.

Wśród badanych chorych nie stwierdzono statystycznej różnicy pomiędzy obiema grupami porównującymi wydolność oddechową oraz wskaźnik ryzyka kardiologicznego (RCRI), co świadczy o homogenności doboru do badania. W obydwu grupach nie stwierdzono statystycznej różnicy w odsetku powikłań pooperacyjnych, nie wystąpił zgon, ale wystąpiła niewydolność oddechowa, która nie była statystycznie znamienne dla wyników badań.

Najkorzystniejszym sposobem postępowania terapeutycznego jest leczenie operacyjne. Niestety do tego sposobu leczenia kwalifikowana jest wciąż zbyt wąska grupa pacjentów. W piśmiennictwie szacuje się, że tylko 15-25% pacjentów zostaje poddanych temu sposobowi leczenia. Pięcioletnie przeżycia – w zależności od stopnia zaawansowania – przedstawia się następująco: IA1 – 90%, IA2 – 85%, IA3 – 80%, IB – 73%, IIA – 65%, IIB – 56%, IIIA – 41%, IIIB – 24%, IIIC – 12%³⁸.

Leczenie chirurgiczne stanowi zasadniczy sposób leczenia choroby nowotworowej płuc. Standardowe leczenie chirurgiczne obejmuje wycięcie płata płuca lub płuca z węzłami chłonnymi śródpiersia po stronie operowanej. Rozszerzoną limfadenektomię wykonuje się rzadko i nie stanowi ona rutynowej procedury. Ocena topografii węzłów chłonnych śródpiersia jest trudna i zmieniała się na przełomie XX i XXI wieku. Znaczący wkład Naruke i współpracowników, klasyfikujący w 1978 roku węzły chłonne śródpiersia w grupie od 1 do 9, a węzły chłonne wnęki płuca i wewnątrzplucne od 10 do 14³⁹, spowodował dalsze zmiany w klasyfikacji, które zostały w 1981 roku podjęte przez ATS (American Thoracic Society), a w 1997 przez Mountain-Dressler⁴⁰. W trakcie tych prac ustalono granicę pomiędzy cechą N1 i N2, co stanowi znaczący czynnik rokowniczy w chorobie nowotworowej płuc. Prace UICC (Union International Contre le Cancer), AJCC (American Joint Committee of Cancer) i IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) doprowadziły do konsensu dotyczącego stopnia zaawansowania TNM w raku płuca.

Standardowa limfadenektomia śródpiersia jest ogólnie przyjętym elementem składowym leczenia operacyjnego raka płuca. W niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę z randomizacją, porównującą obydwie metody, tj. standardową limfadenektomię z limfadenektomią, rozszerzoną o wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia po stronie przeciwnej. Z uwagi na brak prospektywnych badań naukowych z randomizacją, potwierdzających wartość rozszerzonej limfadenektomii i bezpieczeństwo, podjęto próbę takiej analizy. Przedstawiono grupę 89 chorych leczonych w powyższy sposób. Jednocześnie, w trakcie jednego znieczulenia i jednej operacji, wykonanie limfadenektomii z dostępu szyjnego oraz operacji raka płuca, jak pokazuje przedstawione doświadczenie, może być bezpiecznie wykonane. Takie podejście operacyjne umożliwia zoptymalizowanie dostępu do węzłów chłonnych śródpiersia. Wykonanie limfadenektomii z dostępu szyjnego w trakcie operacji resekcyjnej w przypadku lokalizacji guza po stronie prawej pozwala na usunięcie węzłów chłonnych przytchawicznych lewych. Są to węzły chłonne grupy N3 dla choroby nowotworowej zlokalizowanej w płucu prawym, a tym samym w przypadku stwierdzenia przerzutów stopień zaawansowania będzie stopniem IIIB. Jeżeli guz pierwotny jest położony w płucu lewym, wykonanie BML daje daleko większy wgląd w śródpiersie, ponieważ można usunąć węzły chłonne grupy przytchawiczej lewej (2L, 4L, są to węzły N2) oraz węzły przytchawicze prawe, zarówno górne i dolne. Węzły te stanowią grupę N3. Warto podkreślić, że nie jest możliwe z dostępu przez torakotomię lewą wykonanie pełnej limfadenektomii w zakresie grup węzłowych 2L i 4L. Oczywiście jest możliwe usunięcie dystalnych węzłów chłonnych grupy 4L, zlokalizowanych w kącie tchawiczo-oskrzelowym. Usuwanie tych grup węzłowych w trakcie torakotomii nie daje możliwości uwidocznienia nerwu krtaniowego wstecznego lewego w taki sposób, w jaki jest to możliwe, stosując technikę BML. Wśród metod leczenia chorych tylko nieliczne proponują rozszerzoną limfadenektomię śródpiersia. Można tu wymienić rozszerzoną limfadenektomię śródpiersia z dostępu szyjnego (TEMLA), obustronną z dostępu szyjnego (BML) oraz śródpiersiową limfadenektomię w technice video-asist VAMLA (*Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy*), która została opisana przez Witte'a w roku 2007⁷. Metoda ta polega na wycięciu węzłów chłonnych z dostępu szyjnego w technice wideo. Można ją również połączyć z resekcją anatomiczną płuca w technice wideoskopii i obustronnej limfadenektomii. Średni czas trwania limfadenektomii to około 50 minut, a odsetek powikłań okołoperacyjnych wynosi 4,6%. Doszczętność wykonanej tym sposobem limfadenektomii jest porównywalna z limfadenektomią wykonaną w technice klasycznej z dostępu przez torakotomię.

Inną metodą pozwalającą usunąć węzły chłonne z dostępu szyjnego jest TEMLA (*Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy*), wprowadzona w 2005 roku przez Zielińskiego

i współpracowników⁴¹. Metoda ma charakter hybrydowy, jest połączeniem techniki klasycznej z wideomediastinoskopią. W drugim etapie tego badania pacjent jest kwalifikowany do resekcji płucnej. TEMLA pozwala na usunięcie węzłów chłonnych w zakresie grup 1, 2L, 4L, 2R, 4R, 5, 6, 7, a w niektórych przypadkach również węzłów chłonnych grupy 8. W celu wykonania tego typu limfadenektomii konieczne jest użycie ostrego haka zakładanego za rękojęść mostka i mocowanego do ramy, która jest przytwierdzona do stołu operacyjnego. Zastosowanie haka daje możliwość uniesienia mostka, przez co uzyskuje się lepszy wgląd do śródpiersia. Węzły chłonne grupy 1 oraz obie grupy przytchawicze, tj. 2L, 4L, 2R, 4R, są usuwane w technice otwartej. Węzły chłonne grupy 7 i 8 usuwane są z zastosowaniem mediastinoskopu, z dostępu małoinwazyjnego, przy użyciu standardowych narzędzi, którymi wykonywana jest limfadenektomia.

Stosowany w tym zabiegu mediastinoskop ma również rozsuwane bransze, co daje operującemu chirurgowi lepszy wgląd w śródpiersie^{41,42}. Obie opisane metody pozwalają w radykalny sposób usunąć węzły chłonne śródpiersia, jednak obecnie nie są rutynowo stosowane. Należy zaznaczyć, że podczas wykonywania rozszerzonej limfadenektomii (TEMLA) średnia ilość usuniętych węzłów chłonnych jest większa niż w trakcie mediastinoskopii⁴³.

Do wykonania BML konieczne jest, podobnie jak w technice TEMLA, zastosowanie ramy i wyciągu za mostek w celu uzyskania lepszego, czyli szerszego, dostępu do śródpiersia. Limfadenektomię wykonuje się pod kontrolą wzroku, nie ma konieczności stosowania toru wizyjnego. Limfadenektomię metodą TEMLA wykonuje się poprzez niewielkie nacięcie na szyi pacjenta częściowo na otwarty, bez toru wizyjnego. Dotyczy to węzłów chłonnych grup 1, 2R, 4R, 2L, 4L oraz w przypadku guza położonego w płucu lewym dodatkowo węzłów chłonnych grup 5 i 6. Tor wizyjny i wideomediastinoskop są konieczne do usunięcia węzłów chłonnych grupy 7. Dodatkowo istotnym elementem BML jest uwidocznienie obu nerwów krtaniowych. Prawy nerw krtaniowy wsteczny jest widoczny od poziomu tętnicy podobojczykowej prawej do okolicy krtani, kiedy wchodzi pod gruczoł tarczowy. Lewy nerw krtaniowy wsteczny jest widoczny od poziomu lewego kąta tchawiczo-oskrzelowego do okolicy krtani, kiedy wchodzi pod gruczoł tarczowy. Oba nerwy krtaniowe wsteczne w tym samym zakresie są widoczne w trakcie TEMLA. W metodzie VAMLA autorzy nie odnoszą się do kwestii uwidaczniania nerwów krtaniowych⁷. Liczba usuniętych węzłów chłonnych w technice BML była statystycznie większa niż w technice klasycznej. Odsetek pacjentów, u których wykonano BML i stwierdzono dodatnie węzły chłonne N2, wyniósł 14,3% i w przedstawionej analizie nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy grupą badaną a kontrolną. Natomiast liczba usuniętych węzłów chłonnych w technice BML była statystycznie większa niż w technice SND. Odsetek pacjentów, którzy mieli wykonaną TEMLA i u których stwierdzono dodatnie węzły N2, wyniósł 18,11% (50 pacjentów).

Jednak należy dodać, że autorzy w tym samym badaniu podają, że 30 spośród 226 pacjentów (10,5%), u których nie stwierdzono przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia, nie było operowanych. U pacjentów z pierwotnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których wykonano rozszerzoną limfadenektomię sposobem TEMLA, nie stwierdzono jej ujemnego wpływu na zmianę parametrów spirometrii, dyfuzji i gazometrii tętniczej^{44,45}. Powikłania w okresie okołoperacyjnym wystąpiły u 29 (11,3%) pacjentów, w tym, u 6 (2,3%) wystąpiło czasowe porażenie nerwu krtaniowego, u 2 (0,8%) pacjentów doszło do trwałego porażenia nerwu krtaniowego. Odma, która wymagała drenażu, wystąpiła u 1 (0,4%) pacjenta, natomiast u 11 (4,3%) pacjentów wystąpił wysięk w opłucnej. U 150 (60%) pacjentów na podstawie radiogramu klatki piersiowej stwierdzono poszerzenie śródpiersia. Temu poszerzeniu nie towarzyszyły objawy kliniczne, nie była też konieczna interwencja, dlatego poszerzenie śródpiersia nie było traktowane jako powikłanie⁴⁶.

W tych wszystkich metodach zostaje wykonana rozszerzona limfadenektomia śródpiersia. Porównując metody limfadenektomii i ilość usuniętych węzłów chłonnych śródpiersia w technice BML, wynosi ona średnio 24,7, w technice VAMLA 20,7, a TEMLA 37,9. Należy jednak zaznaczyć, że ilość usuniętych węzłów chłonnych w trakcie operacji BML i TEMLA wynika z lokalizacji guza pierwotnego. W przypadku guza położonego w płucu prawym w technice BML usuwa się węzły chłonne śródpiersia ze stacji 1, 2L, 4L, natomiast w technice TEMLA – 1, 2R, 4R, 2L, 4L, 7. W przypadku guza położonego w płucu lewym w trakcie BML usuwa się węzły chłonne ze stacji 1, 2R, 4R, 2L, 4L, natomiast w trakcie TEMLA – 1, 2R, 4R, 2L, 4L, 5, 6, 7. Różnica w ilości usuniętych węzłów chłonnych pomiędzy tymi dwiema metodami w dużym stopniu wynika z zakresu operacji i ilości stacji węzłowych, które są usuwane.

Średni czas operacji w technice BML wynosi 318,87 minuty. Średni czas operacji, w trakcie której wykonywano VATS lobektomię połączoną z VAMLA, wynosił 159,8 minuty⁴⁷. Średni czas operacji VATS lobektomii i TEMLA wynosił 258,1 minuty⁴⁸.

Wśród chorych włączonych do badania nie stwierdzono różnicy w zakresie utraty krwi podczas leczenia operacyjnego, pooperacyjnego przecieku powietrza oraz czasu pobytu chorych na oddziale. Z przeprowadzonego badania wynika, że pacjenci leczeni obustronną limfadenektomią odnieśli korzyść w ilości usuniętych węzłów chłonnych.

Występujące powikłania pooperacyjne odnoszą się do typowych powikłań po resekcji mięszu płuc. Wśród ciężkich powikłań w badanej grupie BML stwierdzono przetokę po pneumonektomii prawostronnej, natomiast u 2 pacjentów wystąpiła niewydolność oddechowa. W przebiegu pooperacyjnym nie stwierdzono zgonu. Odsetek powikłań jest niski i porównywalny z danymi w piśmiennictwie⁴⁹. Zwraca uwagę, że w grupie badanej nie wystąpiło porażenie nerwów

krtaniowych, ale wystąpiło w grupie kontrolnej, po wycięciu płuca lewego. W analizowanej grupie chorych stwierdzono, że rozszerzona limfadenektomia BML stanowi bezpieczny sposób postępowania chirurgicznego, nie wpływając na wzrost odsetka powikłań okołoperacyjnych po resekcji mięszu płuca w chorobie nowotworowej.

Technika ta ma przewagę nad standardowym leczeniem chirurgicznym i jest porównywalna zarówno do technik TEMPLA i VAMLA.

Zaletą BML jest fakt, że postępowanie terapeutyczne może zostać zakończone podczas jednego znieczulenia, również można ją zastosować w technice klasycznej resekcji mięszu płuca i w technice małoinwazyjnej. Postępowanie to jest oparte na wytycznych ESTS, a głównym zamiarem jest określenie adekwatnego stopnia zaawansowania choroby nowotworowej płuc oraz rozszerzenie wskazań do leczenia operacyjnego grupy chorych z podejrzeniem przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia, która odniosłaby korzyść z zaproponowanego leczenia operacyjnego. Można zauważyć, że jest to wąska grupa chorych, ale jej leczenie mogłoby dać lepszy wynik przeżycia. Oczywiście taki sposób postępowania jest możliwy tylko w ramach zaplanowanych kontrolowanych badań z randomizacją, najlepiej wielośrodkowych. Przedstawione techniki pozwalają rozszerzyć zakres stopniowania choroby nowotworowej płuc, dając nadzieję na poprawę wyników leczenia tego nowotworu.

Historyczne doniesienia Hata i współpracowników pokazują również korzyści dla pacjentów, u których wykonano rozszerzoną limfadenektomię śródpiersia w przebiegu raka płuca^{50,51,52}. Doświadczenie autora jest unikalne, gdyż jest on prekursorem nie tylko nowego chirurgicznego sposobu postępowania, ale również szczegółowego systematycznego podziału węzłów chłonnych śródpiersia. Hata i współpracownicy w swoich doniesieniach proponowali rozszerzoną limfadenektomię śródpiersia, ale z dodatkowego dostępu przez sternotomię. Taki sposób postępowania był rutynowo stosowany przez niego już w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku, a z jego doświadczeń korzystały tylko nieliczne ośrodki kliniczne. Zaproponowane przez nas, jak również przez Zielińskiego i współpracowników oraz Witta i współpracowników sposoby leczenia raka płuca stanowią komplementarne metody postępowania, które powinny być wdrażane stosownie do stanu klinicznego pacjenta, ale również umiejętności chirurgicznych. Nie możemy również zapominać o historycznej otwartej metodzie Hata i współpracowników.

Technika obustronnej limfadenektomii śródpiersia, pomimo bezpieczeństwa jej stosowania, wymaga bardzo dobrej znajomości anatomii śródpiersia i powinna być wdrażana tylko w ośrodkach torakochirurgicznych, w których kadra jest odpowiednio przygotowana do jej przeprowadzenia. Ten sposób leczenia pacjentów powinien być zatem wdrażany tylko w ośrodkach referencyjnych w ramach badań kontrolowanych.

6. Wnioski

1. Na podstawie przedstawionej analizy wykazano, że obustronna limfadenektomia śródpiersia jest bezpieczna bez podwyższonego ryzyka powikłań, po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym we wczesnym okresie okołoperacyjnym.
2. W trakcie przeprowadzonego leczenia operacyjnego statystycznie więcej węzłów chłonnych zostaje usuniętych podczas obustronnej limfadenektomii śródpiersia. Wykonując BML jednocześnie z torakotomią, usuwa się więcej węzłów chłonnych z okolicy śródpiersia, niż wykonując tylko torakotomię.
3. Nie wykazano różnicy statystycznej przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych śródpiersia pomiędzy analizowanymi grupami.
4. Wskazania do inwazyjnej weryfikacji węzłów chłonnych śródpiersia należy oprzeć na wytycznych ESTS opublikowanych w 2014 roku. Zgodnie z nimi inwazyjne stopniowanie węzłów chłonnych śródpiersia powinno się wykonać w następujących sytuacjach klinicznych: guz położony centralnie większy niż 3 centymetry, dodatkowo węzły chłonne grup N1, powiększone węzły chłonne, stwierdzone w badaniu TK, ujemny wynik biopsji wykonanej pod kontrolą EBUS-EUS, podwyższone gromadzenie radioznacznika FDG w węzłach chłonnych śródpiersia i ujemny wynik biopsji.

7. Streszczenie

Wstęp

Rak płuca to największy problem epidemiologiczny wśród chorych leczonych z powodu chorób nowotworowych. Liczba nowych zachorowań jest większa niż rak: piersi, jelita grubego, gruczołu krokowego i żołądka zebranych razem.

Jednym z najważniejszych czynników warunkujących wybór metody leczenia jest obecność przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia.

Do inwazyjnych metod diagnostyki węzłów chłonnych śródpiersia należy rozszerzona mediastinoskopia szyjna, VAMLA (*Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy*) oraz TEMLA (*Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy*) – rozszerzona limfadenektomia śródpiersia z dostępu szyjnego.

Miejsce i czas badania

Badanie pacjentów przeprowadzono w Oddziale Klinicznym Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum (UJ-CM), Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II, w Krakowie w latach 2010-2015.

Metoda badawcza i kryteria włączenia

Do analizy zakwalifikowano 89 chorych leczonych z powodu pierwotnego raka płuca w stopniu klinicznego zaawansowania I-III ocenionym na podstawie wywiadu i badania klinicznego, radiogramu klatki piersiowej, tomografii klatki piersiowej i nadbrzusza (TK), ultrasonografii jamy brzusznej (USG), pozytronowej tomografii (PET-KT), bronchoskopii klasycznej oraz bronchoskopii ultrasonograficznej z biopsją przezoskrzelową (EBUS-TBNA) oraz ultrasonografii przezprzełykowej z biopsją (EUS-FNA).

Do leczenia operacyjnego zakwalifikowano chorych według następujących kryteriów:

- a. ocena w skali ASA: 1 lub 2,
- b. FEV1 > 1,3 l (lobektomia) lub > 1,8 l (pneumonektomia)^{9,10,11}.

Randomizacja

Badanie kliniczne prospektywne z randomizacją w stosunku 1:1.

Leczenie operacyjne

Do leczenia operacyjnego pacjenci zostali zakwalifikowani zgodnie z obowiązującymi standardowymi kryteriami. W grupie kontrolnej wykonano standardową limfadenektomię śródpiersia (SND), natomiast w grupie badanej (BML) rozszerzoną. U pacjentów z lokalizacją guza po stronie prawej usuwano węzły chłonne grupy: 2R, 4R, 7, 8, 9; następnie z dostępu szyjnego usuwano węzły chłonne śródpiersia grupy 2L i 4L. U pacjentów z lokalizacją po stronie lewej węzły chłonne śródpiersia grupy 5, 6, 7, 8, 9; następnie z dostępu szyjnego usuwano węzły chłonne śródpiersia 2R, 4R, 2L, 4L.

a. Technika limfadenektomii śródpiersia.

Technika usunięcia węzłów chłonnych śródpiersia z dostępu szyjnego została nazwana obustronną limfadenektomią śródpiersia – BML (*bilateral mediastinal lymphadenectomy*).

Ocena parametrów klinicznych

Podczas operacji oceniano następujące parametry:

- a. liczba usuniętych węzłów chłonnych,
- b. powikłania okołoperacyjne.

W okresie pooperacyjnym oceniano następujące parametry:

- a. objętość i czas drenażu po leczeniu operacyjnym,
- b. przeciek powietrza
- c. powikłania.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej.

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej wykorzystano pakiet STATISTICA 6.1 (Stat. Soft USA).

Wyniki

Do badania włączono 89 chorych w wieku 43-75 lat z pierwotnie operacyjnym rakiem niedrobnokomórkowym płuc, których poddano końcowej analizie.

Pomiędzy grupą kontrolną a badaną nie stwierdzono różnicy statystycznej dotyczącej wieku, BMI, ryzyka zgonu okołoperacyjnego (thoracore), wskaźnika ryzyka zgonu kardiologicznego (RCRI), stopnia nasilenia duszności wg skali Medical Research Council (MRC). Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy grupami pod względem klinicznego (cStage) i patologicznego (pStage) stopnia zaawansowania NSCLC. Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy

grupami pod względem SUV guza pierwotnego. Odsetek pneumonotomii w grupie kontrolnej wynosił 17,5%, w grupie badanej 18,36%. Średnia ilość węzłów chłonnych śródpiersia usuniętych w trakcie operacji wynosiła w grupie kontrolnej 14,57, natomiast w grupie badanej 24,7, wartość $p < 0,0001$.

W grupie SND, u 7 pacjentów stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia, co stanowi 17,5%. W grupie BML przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia stwierdzono u 7 pacjentów, co stanowi 14,28%. Nie stwierdzono różnicy statystycznej dla przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia $p = 0,253$. Nie stwierdzono różnicy statystycznej dla przerzutów do węzłów chłonnych N1 $p = 0,836$.

Średni czas operacji w grupie SND wynosił 220,71 minuty i wahał się w granicach 125-360 minut, mediana 210,0 [180,0;250]. Średni czas operacji w grupie BML wynosił 318,87 minuty i wahał się w granicach 105-520 minut, mediana 315,0 [268,8;360]. Wartość $p < 0,001$.

Średnia, śródoperacyjna utrata krwi w grupie SND wynosiła 485,67 ml (60-1500 ml), mediana 400,0 [250;630], w grupie BML odpowiednio 469,35 ml (180-1300 ml), mediana 395 [292,5;612,5]. Nie stwierdzono różnicy statystycznej dla utraty krwi pomiędzy obydwoima grupami $p = 0,853$.

Średnia, łączna ilość drenażu z opłucnej w grupie SND wynosiła 1536,32 ml (150-3880 ml), mediana 1555 [890;2095]. Średnia, łączna ilość drenażu z opłucnej w grupie BML wynosiła 1956,35 ml (225-5050 ml), mediana 1902,5 [1252,5;2492,5]. Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy obydwoima grupami w zależności od objętości drenażu $p = 0,075$.

Średni czas trwania drenażu w grupie SND wynosił 5,38 dnia (1-16 dni), mediana 5,0 [3,0;7,0], w grupie BML 5,97 dnia (1-15 dni), mediana 6,0 [4,8;7,0]. Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy obydwoima grupami w zależności od czasu utrzymania drenażu $p = 0,173$.

W grupie SND średni czas trwania przecieku powietrza wynosił 1 dzień (0-14 dni) mediana 0,0 [0,0;1,0], przy czym u 3 chorych przeciek trwał powyżej 7 dni, co stanowi 7,5%. W grupie BML średni czas przecieku powietrza wynosił 1,12 dnia (0-13 dni), mediana 0,0 [0,0;1,0], u 1 chorego trwał dłużej niż 7 dni, co stanowi 2,0%. Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy obydwoima grupami w zależności od czasu trwania przecieku powietrza $p = 0,794$.

Średnia wartość VC w grupie SND wynosiła 3,422L (2,15-5,05), mediana 3,5 [2,6;4,1]. Średnia wartość VC w grupie BML wynosił 3,55 (1,67-5,47) mediana 3,7 [2,9;4,1], $p = 0,581$. Średnia wartość FEV1 w grupie SND wynosiła 2,48L (1,43-3,7), mediana 2,5 [2,0;2,9]. Średnia wartość

FEV1 wyjściowego w grupie BML wynosiła 2,66L (1,19-4,64), mediana 2,6 [2,2;3,3]. Wartość $p=0,302$.

Średnia wartość DLCO w grupie SND wynosiła 75,41% (28%-120%), mediana 76,6 [64,0;84,8]. Średnia wartość DLCO w grupie BML wynosiła 80,3% (34,9%-120%), mediana 81,3 [66,8;92,5]. Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy obydwoma grupami w zależności od parametrów spirometrii i dyfuzji $p=0,187$.

Powikłania, które wystąpiły były dość zróżnicowane. Zostały podzielone na takie, które wymagały interwencji chirurgicznej oraz te, które takiej interwencji nie wymagały. Z uwagi na wielkość grupy badanej i kontrolnej oraz różnorodność powikłań, ujęto je jako zdarzenia, które wystąpiły lub nie. Powikłania w grupie SND wystąpiły łącznie u 13 pacjentów co stanowi 32,5%, natomiast w grupie BLM wystąpiły u 15 pacjentów co stanowi 30,6%, w takim ujęciu wartość $p=0,84$.

Dyskusja

Leczenie chirurgiczne stanowi zasadniczy sposób leczenia choroby nowotworowej płuc. Standardowe leczenie chirurgiczne obejmuje wycięcie płata płuca lub płuca z węzłami chłonnymi śródpiersia po stronie operowanej. Rozszerzoną limfadenektomię wykonuje się rzadko i nie stanowi ona rutynowej procedury.

Wśród metod leczenia chorych tylko nieliczne proponują rozszerzoną limfadenektomię śródpiersia. Można tu wymienić rozszerzoną limfadenektomię śródpiersia z dostępu szyjnego (TEMLA), obustronną z dostępu szyjnego (BML) oraz śródpiersiową limfadenektomię w technice video-asist (VAMLA), która została opisana przez Witte'a w roku 2007. Metoda ta polega na wycięciu węzłów chłonnych z dostępu szyjnego w technice wideo.

Drugą metodą pozwalającą usunąć węzły chłonne z dostępu szyjnego jest TEMLA (*Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy*), wprowadzona w 2005 roku przez Zielińskiego i wsp. Metoda ma charakter hybrydowy, jest połączeniem techniki klasycznej z wideomediastinoskopią. W drugim etapie tego leczenia kwalifikuje się pacjenta do resekcji płucnej. TEMLA pozwala na usunięcie węzłów chłonnych w zakresie grup 1, 2L, 4L, 2R, 4R, 5, 6, 7, a w niektórych przypadkach również węzłów chłonnych grupy 8.

Liczba usuniętych węzłów chłonnych w technice BML była statystycznie większa niż w technice klasycznej. Odsetek pacjentów, u których wykonano BML i stwierdzono dodatnie węzły chłonne N2, wyniósł 14,28%. W przedstawionej analizie nie stwierdzono statystycznej różnicy pomiędzy

badanymi grupami. Odsetek pacjentów z cechą N2, w technice TEMLA wynosił 18,11% (50 pacjentów).

Wykonując rozszerzoną limfadenektomię w technice BML, średnio usunięto 24,7 węzłów chłonnych, w technice VAMLA 20,7, a TEMLA 37,9. Różnica pomiędzy technikami BML i TEMLA wynika z większych możliwości technicznych przy zastosowaniu mediastinoskopu.

Średni czas operacji w technice BML wynosi 318,87 minuty. Średni czas operacji, w trakcie której wykonywano VATS lobektomię połączoną z VAMLA, wynosił 159,8 minuty. Średni czas operacji VATS lobektomii i TEMLA wynosił 258,1 minuty.

Wnioski

1. Na podstawie przedstawionej analizy wykazano, że obustronna limfadenektomia śródpiersia jest bezpieczna bez podwyższonego ryzyka powikłań, po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym we wczesnym okresie okołoperacyjnym.
2. W trakcie przeprowadzonego leczenia operacyjnego statystycznie więcej węzłów chłonnych zostaje usuniętych podczas obustronnej limfadenektomii śródpiersia. Wykonując BML jednocześnie z torakotomią, usuwa się więcej węzłów chłonnych z okolicy śródpiersia niż wykonując tylko torakotomię.
3. Nie wykazano różnicy statystycznej przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych śródpiersia pomiędzy analizowanymi grupami.
4. Wskazania do inwazyjnej weryfikacji węzłów chłonnych śródpiersia należy oprzeć na wytycznych ESTS opublikowanych w 2014 roku. Zgodnie z nimi inwazyjne stopniowanie węzłów chłonnych śródpiersia powinno się wykonać w następujących sytuacjach klinicznych: guz położony centralnie większy niż 3 centymetry, dodatnie węzły chłonne grup N1, powiększone węzły chłonne, stwierdzone w badaniu TK, ujemny wynik biopsji wykonanej pod kontrolą EBUS-EUS, podwyższone gromadzenie radioznacznika FDG węzłach chłonnych śródpiersia i ujemny wynik biopsji.

8. Summary

Background:

Lung cancer is the biggest epidemiological problem among patients treated for neoplastic diseases. The number of new cases is greater than those combined: breast cancer, colorectal cancer, prostate cancer and stomach cancer. One of the most important factors determining the choice of treatment method is the presence of metastases in the mediastinal lymph nodes. Invasive methods of diagnosis of mediastinal lymph nodes include extended cervical mediastinoscopy, VAMLA (*Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy*) and TEMLA (*Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy*)-cervical extended mediastinal lymphadenectomy.

Methods:

The location and time of the study

Patients were treated at the Clinical Department of Thoracic Surgery of the Jagiellonian University Collegium Medicum (UJ-CM), Krakow Specialist Hospital. John Paul II, in Krakow in 2010-2015.

The method and inclusion criteria

89 patients treated for primary lung cancer in clinical stage I-III assessed on the basis of the history and clinical examination, chest radiograph, thoracic and upper abdomen tomography (CT), abdominal ultrasound (USG), positron tomography (PET-CT), classical bronchoscopy and ultrasound bronchoscopy with transbronchial biopsy (EBUS-TBNA) and transesophageal ultrasound with biopsy (EUS-FNA) were included in the analysis.

Patients were qualified for surgical treatment according to the following criteria:

- a. ASA grade: 1 or 2,
- b. FEV1 > 1.3 l (lobectomy) or > 1.8 l (pneumonectomy) 9,10,11.

Randomization

A prospective randomized clinical trial in a 1: 1 ratio.

Surgery

The patients were qualified for surgical treatment in accordance with the standard criteria. Standard mediastinal lymphadenectomy (SND) was performed in the control group, and extended one in the study group (BML). The patients with tumor localization on the right side, the lymph

nodes of the following groups were removed during thoracotomy: 2R, 4R, 7, 8, 9; then the mediastinal lymph nodes of the 2L and 4L groups were removed from the cervical approach. The patients with tumor localization on the left side, the lymph nodes of the following groups were removed during thoracotomy: 5, 6, 7, 8, 9; then mediastinal lymph nodes 2R, 4R, 2L, 4L were removed from the cervical approach.

The following parameters were assessed during the operation:

- a. number of lymph nodes removed,
- b. perioperative complications.

In the postoperative period, the following parameters were assessed:

- a. drainage volume and duration of drainage,
- b. postoperative air leak,
- c. complications.

The study was approved by the Bioethics Committee.

Statistical analysis

The STATISTICA 6.1 (Stat. Soft USA) was used for statistical analysis.

Results

The study included 89 patients aged 43-75 years with primary operable non-small cell lung cancer, who underwent final treatment.

There was no statistical difference between the study control and the study group in terms of age, sex, BMI, risk of perioperative death (thoracscore), risk of cardiac death (RCRI), degree of dyspnea according to the Medical Research Council (MRC) scale. There was no statistical difference between the groups in terms of clinical (cStage) and pathological (pStage) NSCLC stage. There was no statistical difference between groups in the SUV of the primary tumor. The percentage of pneumonectomy in the control group was 17.5%, and in the study group it was 18.36%. The mean number of mediastinal lymph nodes removed during surgery was 14.57 in the control group, and 24.7 in the study group, $p < 0.0001$.

In the SND group, 7 patients had metastases in the mediastinal lymph nodes, which is 17.5%. In the BML group, metastases in the mediastinal lymph nodes were found in 7 patients, which is 14.28%. No statistical difference was found for mediastinal lymph node metastases $p=0.253$. No statistical difference was found for lymph node metastases $N1 p=0.836$.

The mean operative time in the SND group was 220.71 minutes and ranged between 125-360 minutes, the median was 210.0 [180.0; 250]. The mean operative time in the BML group was 318.87 minutes and ranged between 105-520 minutes, the median was 315.0 [268.8; 360]. P-value <0.001.

The mean intraoperative blood loss in the SND group was 485.67 ml (60-1500 ml), median 400.0 [250; 630], in the BML group 469.35 ml (180-1300 ml), median 395 [292, 5: 612.5]. There was no statistical difference for blood loss between the two groups, p=0.853.

The mean total amount of pleural drainage in the SND group was 1536.32 ml (150-3880 ml), median 1555 [890; 2095]. The mean total amount of pleural drainage in the BML group was 1956.35 ml (225-5050 ml), median 1902.5 [1252.5; 2492.5]. There was no statistical difference between the two groups depending on the drainage volume p=0.075.

The mean duration of drainage in the SND group was 5.38 days (1-16 days), median 5.0 [3.0; 7.0], in the BML group it was 5.97 days (1-15 days), median 6, 0 [4.8; 7.0]. There was no statistical difference between the two groups depending on the drainage duration p=0.173.

In the SND group, the mean duration of air leakage was 1 day (0-14 days), median 0.0 [0.0; 1.0], while in 3 patients leakage lasted more than 7 days, which is 7.5%. In the BML group, the mean time of air leakage was 1.12 days (0-13 days), median 0.0 [0.0; 1.0], in 1 patient it lasted longer than 7 days, which is 2.0%. There was no statistical difference between the two groups depending on the duration of the air leak, p=0.794.

The mean value of VC in the SND group was 3.422L (2.15-5.05), the median was 3.5 [2.6; 4.1]. Mean VC in the BML group was 3.55 (1.67-5.47), median 3.7 [2.9; 4.1], p=0.581. Mean FEV1 in the SND group was 2.48L (1, 43-3.7), median 2.5 [2.0; 2.9]. The mean FEV1 value in the BML group was 2.66L (1.19-4.64), median 2.6 [2.2; 3.3]. P-value = 0.302.

The mean DLCO value in the SND group was 75.41% (28% -120%), median 76.6 [64.0; 84.8]. The mean DLCO value in the BML group was 80.3% (34.9% -120%), median 81.3 [66.8; 92.5]. There was no statistical difference between the two groups depending on the parameters of spirometry and diffusion p=0.187.

The complications that occurred were quite varied. They were divided into those that required surgical intervention and those that did not require such intervention. Due to the size of the study and control groups and the variety of complications, they were included as events that occurred or not. Complications in the SND group occurred in a total of 13 patients, which is 32.5%, while in the BLM group, they occurred in 15 patients, which is 30.6%, in this approach, p value = 0.84.

Discussion

Surgical treatment is an essential treatment for lung cancer. Standard operations includes excision of a lobe or lung with mediastinal lymph nodes on the operated side. Extended lymphadenectomy is rarely performed and is not a routine procedure.

Among the methods of treatment, only a few offer extended mediastinal lymphadenectomy. These include cervical extended mediastinal lymphadenectomy (TEMLA), video assisted VAMLA mediastinal lymphadenectomy and bilateral mediastinal lymphadenectomy with cervical approach.

VAMLA (*Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy*) was described by Witte in 2007. In this method the excision of lymph nodes is done from the cervical access using the video technique.

The second method that allows to remove lymph nodes from the cervical approach is TEMLA (*Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy*), introduced in 2005 by Zieliński et al. The method is hybrid and it is a combination of a classic technique with videomediastinoscopy, and in the second stage the pulmonary resection is performed. TEMLA allows for the removal of lymph nodes within groups 1, 2L, 4L, 2R, 4R, 5, 6, 7, and in some cases, it is also possible to remove group 8 lymph nodes.

The number of lymph nodes removed in the BML technique was statistically greater than in the classic technique. The percentage of patients who underwent BML and positive N2 lymph nodes was 14.28% and in the presented analysis, no statistical difference was found between the studied groups. The percentage of patients with N2 nodes in the TEMLA technique was 18.11% (50 patients).

When performing extended lymphadenectomy in the BML technique, the average number of nodes removed was 24.7, in the VAMLA 20.7 and TEMLA technique 37.9. The difference between the BML and TEMLA techniques is due to the greater technical possibilities of using the mediastinoscope.

The average operation time for the BML technique is 318.87 minutes. The mean time of the operation, during which the VATS lobectomy combined with VAMLA was performed, was 159.8 minutes. The mean duration of the VATS lobectomy and TEMLA operations was 258.1 minutes.

Conclusions

1. Based on the presented analysis, it has been shown that bilateral mediastinal lymphadenectomy is safe without an increased risk of complications, after surgical treatment in the early perioperative period.
2. During the surgical treatment, statistically more lymph nodes are removed during bilateral mediastinal lymphadenectomy. When performing BML at the same time as thoracotomy, more lymph nodes are removed from the mediastinal area than by performing thoracotomy alone.
3. There was no statistical difference between the metastatic lymph nodes in the mediastinum between the two groups in the conducted analysis.
4. Indications for invasive verification of mediastinal lymph nodes should be based on the ESTS guidelines published in 2014. According to them, invasive staging of mediastinal lymph nodes should be performed in the following clinical situations: centrally located tumor larger than 3 centimeters, positive lymph nodes of N1 groups, enlarged lymph nodes found in CT examination, negative EBUS-EUS biopsy result, increased accumulation of the FDG radiotracer in the mediastinal lymph nodes and negative biopsy.

9. Bibliografia

1. WHO cancer mortality database, <https://wwwdep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm> (accessed: 01.04. 2017).
2. Cancer Statistics Review, Ries L., Eisner M., Kosary C. et al. (eds.), 1975-2002, Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2005, https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2002/ (accessed: 01.04.2016).
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ (accessed: 05.05.2020).
4. Harken D.E., Black H., Clauss R. et al., A simple cervicomedial exploration for tissue diagnosis of intrathoracic disease; with comments on the recognition of inoperable carcinoma of the lung, *N Engl J Med.*, 1954; 23; 251:1041-1044.
5. Carlens E., Hambraeus G.M., Mediastinoscopy. Indications and limitations, *Scand J Respir Dis.*, 1967; 48: 1-10.
6. Carlens E., Mediastinoscopy, *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 1965; 74: 1102-1112.
7. Witte B., Hürtgen M., Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA), *Thorac Oncol.*, 2007, 2: 367-369.
8. Zielinski M., Hauer L., Hauer J., Pankowski J., Szlubowski A., Nabiałek T., Transcervical Extended Mediastinal Lymphadenectomy (TEMLA) for staging of non-small-cell lung cancer (NSCLC), *Pneumonol Alergol Pol.*, 2011; 79 (3): 196-206.
9. De Leyn P., Doooms C., Kuzdzal J. et al., Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer, *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2014; 45: 787-98, doi: 10.1093/ejcts/ezu028.
10. Kuzdzał J., Zieliński M., Papla B. et al., Effects of bilateral mediastinal lymphadenectomy on short-term pulmonary function, *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2007; 31: 161-166.
11. Graham E.A., Singer J.J., Successful removal of entire lung for carcinoma of the bronchus, *JAMA*, 1933; 101, 1371.
12. Wynder E.L., Graham E.A., Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma, *JAMA*, 1950; 143: 329-336.
13. Pearson's Thoracic & Esophageal Surgery, Patterson G.A., Cooper J.D., Deslauriers J., Lerut A. (eds.), Third Edition, Volume 1, Churchill Livingstone, 2008, 4-5, 864, 879, 887, 894, 957.
14. Ostrowski T., Bross W., Zur operativen Behandlung der Bronchiektasien mittels einseitiger Lobektomie, *Arch. klin. Chir.*, 1937, 188, 509.

15. Riquet M., Hidden G., Debesse B., Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomy on 260 adults, *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1989; 97: 623-32.
16. Rami-Porta R., Bolejack V., Giroux D.J. et al., The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members and Participating Institutions, *J Thorac Oncol.*, 2014; 9: 1618-1624, doi: 10.1097/JTO.
17. Obiols C., Call S., Rami-Porta R., Trujillo-Reyes J.C. et al., Survival of patients with unsuspected pN2 non-small cell lung cancer after an accurate preoperative mediastinal staging, *Ann Thorac Surg.*, 2014; 97: 957-964, doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.09.101.
18. Borrie J., Primary carcinoma of the bronchus; prognosis following surgical resection; a clinico-pathological study of 200 patients, *Ann R Coll Surg Engl.*, 1952; 10: 165-186.
19. Nohl H.C., An investigation into the lymphatic and vascular spread of carcinoma of the bronchus, *Thorax*, 1956; 11: 172-185.
20. Nohl-Oser H.C., An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs as shown by the lymphatic spread of bronchial carcinoma, *Ann R Coll Surg Engl.*, 1972; 51: 157-176.
21. Rouvire H., Les vaisseaux lymphatiques des poumons et les ganglions viscéraux intrathoraciques, *Ann Anat Pathol.*, 1929; 6: 113–158.
22. Riquet M., Anatomic basis of lymphatic spread from carcinoma of the lung to the mediastinum, *Surg Radiol Anat.*, 1993; 15: 271–277.
23. Riquet M., Le Pimpec-Barthes F., Souilamas R., Hidden G., Thoracic duct tributaries from intrathoracic organs, *Ann Thorac Surg.*, 2002; 73: 892–899.
24. Asamura H., Nakayama H., Kondo H. et al., Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis, *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1999; 117: 1102-1111.
25. Walter J.E., Heuvelmans M.A., ten Haaf K. et al., Persisting new nodules in incidence rounds of the NELSON CT lung cancer screening study, *Thorax*, 2019; 74: 247-253.
26. Hammer M.M., Palazzo L.L., Kong C.Y., Hunsaker A.R., Cancer Risk in Subsolid Nodules in the National Lung Screening Trial, *Radiology*, 2019; 293: 441-448, doi: 10.1148/radiol.2019190905.

27. Schmidt-Hansen M., Baldwin D.R., Hasler E. et al., PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer, *Cochrane Database Syst Rev.*, 2014: Cd009519.
28. Szlubowski A., Kuzdzał J., Pankowski J. et al., Ultrasound guided transbronchial needle aspiration as a diagnostic tool for lung cancer and sarcoidosis, *Pneumonol Alergol Pol.*, 2008; 76: 229-236.
29. Szlubowski A., Kuzdzał J., Soja J. et al. Transbronchial needle aspiration as a diagnostic method in lung cancer and non-malignant mediastinal adenopathy, *Pneumonol Alergol Pol.*, 2007; 75: 5-12.
30. Kuźdzał J., Szlubowski A., Ultrasound-guided transbronchial and transesophageal needle biopsy in the mediastinal staging of lung cancer, *Thorac Surg Clin.*, 2012; 22: 191-203, doi: 10.1016/j.thorsurg.2011.12.006.
31. Soja J., Szlubowski A., Kocoń P. et al., Usefulness of transbronchial needle aspiration for initial lung cancer staging Pol, *Arch Med Wewn.*, 2010; 120: 264-269.
32. Kinsey C.M., Arenberg D.A., Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for non-small cell lung cancer staging, *Am J Respir Crit Care Med.*, 2014; 15; 189: 640-9, doi, 10.1164/rccm.201311-2007CI.
33. Bousema J.E., van Dorp M. et al., Unforeseen N2 Disease after Negative Endosonography Findings with or without Confirmatory Mediastinoscopy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis, *J Thorac Oncol.*, 2019; 14: 979-992, doi: 10.1016/j.jtho.2019.02.032.
34. Brutsche M.H., Spiliopoulos A., Bolliger C.T. et al., Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer, *Eur Resp J.*, 2000, 15: 828-832.
35. Bolliger C.T., Gückel C., Engel H. et al., Prediction of functional reserves after lung resection: comparison between quantitative computed tomography, scintigraphy, and anatomy, *Respiration*, 2002; 69: 482-489.
36. Rocco G., Gatani T., Di Maio M. et al., The impact of decreasing cutoff values for maximal oxygen consumption (VO₂max) in the decision-making process for candidates to lung cancer surgery, *J Thorac Dis.*, 2013; 5: 12-18, doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.12.04.
37. Marina N., Rodriguez-Trigo G., Jimenez U. et al., Vibration response imaging versus perfusion scan in lung cancer surgery evaluation, *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 2014; 147: 816-821, doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.066.

38. Goldstraw P., Chansky K., Crowley J. et al., The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer, *J Thorac Oncol.*, 2016; 11: 39-51.
39. Naruke T., Suemasu K., Ishikawa S., Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer, *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1978; 76: 833-839.
40. Mountain C.F., Dresler C.M., Regional lymph node classification for lung cancer staging, *Chest*, 1997; 111: 1718-1723.
41. Kuzdzał J., Zieliński M., Papla B. et al., Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy-the new operative technique and early results in lung cancer staging, *J Cardiothorac Surg.*, 2005; 27: 384-390; discussion 390.
42. Zielinski M., Kuzdzal J., Nabialek T. et al., Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy, *Multimed Man Cardiothorac Surg.*, 2006; 1; 1009.
43. Kuźdzał J., Zieliński M., Papla B. et al., The transcervical extended mediastinal lymphadenectomy versus cervical mediastinoscopy in non-small cell lung cancer staging, *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2007; 31: 88-94.
44. Zieliński M., Technical pitfalls of transcervical extended mediastinal lymphadenectomy-how to avoid them and to manage intraoperative complications, *Semin Thorac Cardiovasc Surg.*, 2010 Autumn; 22 (3): 236-43, doi: 10.1053/j.semtcvs.2010.10.010.
45. Zieliński M., Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy, *Thorac Surg Clin.*, 2010; 20: 215-223, doi: 10.1016/j.thorsurg.2010.02.007.
46. Zieliński M., Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy: results of staging in two hundred fifty-six patients with non-small cell lung cancer, *J Thorac Oncol.*, 2007; 2: 370-372.
47. Kim H.J., Kim Y.H., Choi S.H. et al., Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy combined with minimally invasive pulmonary resection for left-sided lung cancer: feasibility and clinical impacts on surgical outcomes, *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2016; 49: 308-313, doi: 10.1093/ejcts/ezv077.
48. Zieliński M., Rybak M., Solarczyk-Bombik K. et al., Uniportal transcervical video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) approach for pulmonary lobectomy combined with transcervical extended mediastinal lymphadenectomy (TEMLA), *J Thorac Dis.*, 2017; 9: 878-884, doi: 10.21037/jtd.2016.12.01.
49. Kuźdzał J. et al., *ESTS Textbook of thoracic surgery*, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2014.

50. Miyamoto H., Wang Z., Fukai R., Hata E. et al., Complete resection via medial sternotomy for non-small cell lung cancer in the right upper lobe, *ANZ J Surg.*, 2005; 75: 1049-1054, doi: 10.1111/j.1445-2197.2005.03614.x.
51. Hata E., Miyamoto H., Sakao Y., Investigation into mediastinal lymph node metastasis of lung cancer and rationale for decision of the extent of mediastinal dissection, *Nihon Geka Gakkai Zasshi (Journal of Japan Surgical Association)*, 1997; 98: 8-15.
52. Kawano R., Hata E., Ikeda S., Sakaguchi H., Micrometastasis to lymph nodes in stage I left lung cancer patients, *Ann Thorac Surg.*, 2002; 73: 1558-1562, doi:10.1016/s0003-4975(02)03398-2.

Wykaz rycin

Rycina 1. Systematyczny podział węzłów chłonnych śródpiersia (grupy i lokalizacja).....	14
---	----

Wykaz tabel

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów wg wieku i płci.....	25
Tabela 2. Rozkład wskaźnika duszności (MRC) $p=0,897$	28
Tabela 3. Budowa histologiczna raka płuca w badanych grupach.....	30
Tabela 4. Kliniczny stopień zaawansowania raka płuca (cTNM).....	31
Tabela 5. Patologiczny stopień zaawansowania raka płuca w badanych grupach (pTNM)	32
Tabela 6. Rodzaj wykonanej operacji	34
Tabela 7. Powikłania okołoperacyjne	46
Tabela 8. Rozkład czasu pobytu pacjentów w Oddziale Intensywnej Terapii oraz Oddziale Torakochirurgii.....	47

Wykaz wykresów

Wykres 1. Charakterystyka grup ze względu na rozkład BMI.....	26
Wykres 2. Charakterystyka wskaźnika torakochirurgicznego (thoracscore) dla badanych grup	27
Wykres 3. Porównanie parametrów aktywności metabolicznej fluorowanej glukozy (SUV) w badaniu PET-KT pomiędzy badanymi grupami	33
Wykres 4. Charakterystyka grup ze względu na ilość wszystkich usuniętych węzłów chłonnych (N1+N2).....	35
Wykres 5. Charakterystyka grup ze względu na łączną ilość usuniętych węzłów chłonnych N2	36
Wykres 6. Charakterystyka grup ze względu na usunięte węzły chłonne N1.....	37
Wykres 7. Średni czas operacji w badanych grupach	38
Wykres 8. Śródoperacyjna utrata krwi pomiędzy badanymi grupami	39
Wykres 9. Charakterystyka grup ze względu na ilość drenażu wyrażoną w ml	40
Wykres 10. Czas drenażu wyrażony w dniach w badanych grupach.....	41
Wykres 11. Czas trwania przecieku powietrza w dniach w badanych grupach.....	42
Wykres 12. Ocena pooperacyjnej pojemności życiowej (VC) w badanych grupach	43

Wykres 13. Ocena pooperacyjnej natężonej jednosekundowej pojemności wydechowej (FEV1) w badanych grupach.....	44
Wykres 14. Ocena przedoperacyjnej pojemności dyfuzyjnej płuc (DLCO) w badanych grupach.....	45