

Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
Wydział Nauk o Zdrowiu

lekarz **Maciej Gnass**

**Ocena skuteczności przezoskrzelowej aspiracyjnej biopsji igłowej  
zmian obwodowych płuca wykonywanej pod kontrolą  
wewnątrzoskrzelowej mini-sondy ultrasonograficznej**

Praca doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Artur Szlubowski

Pracę wykonano w Samodzielnej Pracowni Endoskopii

Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II.

Kraków, 2017 rok

*Składam serdeczne podziękowania Promotorowi Panu dr. hab. n. med. Arturowi Szlubowskiemu za inspirację do pracy naukowej, cierpliwość, cenne uwagi, poświęcony czas i ogromną życzliwość.*

*Pragnę również podziękować Rodzinie za cierpliwość i wyrozumiałość oraz podarowany czas.*

*Dziękuję Koleżankom i Kolegom, którzy swoją życzliwością i pomocą przyczynili się do powstania tej pracy.*

## Spis treści

|                                                                                        |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Wykaz stosowanych skrótów                                                              | str. 4  |
| 1. Wstęp                                                                               | str. 5  |
| 2. Założenia badań własnych                                                            | str. 9  |
| 2.1. Cel pracy i problemy badawcze                                                     | str. 9  |
| 2.2. Metody zbierania danych i analizy                                                 | str. 10 |
| 2.2.1. Miejsce i czas trwania badania                                                  | str. 13 |
| 2.2.2. Grupa badana                                                                    | str. 14 |
| 2.2.3. Metody badawcze                                                                 | str. 14 |
| 2.2.4. Opracowanie statystyczne wyników                                                | str. 17 |
| 2.3. Wyniki badań własnych                                                             | str. 18 |
| 2.3.1. Charakterystyka badanej grupy                                                   | str. 18 |
| 2.3.2. Charakterystyka testów diagnostycznych                                          | str. 20 |
| 2.3.3. Ocena korelacji pomiędzy cechami badanej zmiany<br>a rozpoznaniem cytologicznym | str. 23 |
| 2.3.3.1. Wymiar w obrazie TK a rozpoznanie cytologiczne                                | str. 26 |
| 2.3.3.2. Wartość SUV w badaniu PET a rozpoznanie<br>cytologiczne                       | str. 27 |
| 2.3.3.3. Lokalizacja zmiany a rozpoznanie cytologiczne                                 | str. 28 |
| 3. Dyskusja                                                                            | str. 29 |
| 4. Wnioski                                                                             | str. 35 |
| 5. Streszczenie                                                                        | str. 36 |
| 6. Summary                                                                             | str. 38 |
| 7. Piśmiennictwo                                                                       | str. 39 |

|                    |         |
|--------------------|---------|
| 8. Spis tabel      | str. 43 |
| 9. Spis rycin      | str. 44 |
| 10. Spis wykresów  | str. 45 |
| 11. Spis diagramów | str. 46 |

## Wykaz zastosowanych skrótów

Większość zastosowanych w tekście skrótów pochodzi od nazw angielskich. Ze względu na powszechność ich stosowania podano je kolejności alfabetycznej. W przypadkach, kiedy powszechnie używana jest nazwa polska, skrót utworzono od niej.

BF – bronchofiberoskopia

CI – przedział ufności (*Confidence Interval*)

EBBB – wewnątrzoskrzelowa biopsja szczoteczkowa (*EndoBronchial Brush Biopsy*)

EBUS – ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa (*EndoBronchial UltraSonography*)

EBUS-TBNA – przezoskrzelowa biopsja igłowa pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej (*Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration*)

EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (*Epithelial Growth Factor Receptor*)

ENB – bronchoskopia naprowadzana elektromagnetycznie (*Electromagnetic Navigation*)

mini-probe EBUS – ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa z zastosowaniem miniaturowej sondy

NPV – ujemna wartość predykcyjna (*Negative Predictive Value*)

NSCLC – rak niedrobnokomórkowy płuca (*Non-Small Cell Lung Cancer*)

NYHA – skala nasilania niewydolności krążenia według *New York Heart Association*.

PET-TK – pozytonowa tomografia emisyjna (*Positron Emission Tomography*) w połączeniu z tomografią komputerową

PaO<sub>2</sub> – ciśnienia parcjale tlenu w krwi tętniczej

PPV – dodatnia wartość predykcyjna (*Positive Predictive Value*)

RTG – badanie rentgenowskie

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

SCLC – rak drobnokomórkowy płuca (*Small Cell Lung Cancer*)

SUV – znormalizowany wskaźnik wychwytu (*Standard Uptake Value*)

TBB – biopsja przezoskrzelowa (*TransBronchial Biopsy*)

TBLB – przezoskrzelowa biopsja płuca (kleszczykowa) (*TransBronchial Lung Biopsy*)

TBNA – przezoskrzelowa biopsja igłowa (*TransBronchial Needle Aspiration*)

TK – tomografia komputerowa

TTNA – przezklatkowa biopsja igłowa (*TransThoracic Needle Aspiration*)

USG – badanie ultrasonograficzne

VB – bronchoskopia wirtualna (*Virtual Bronchoscopy*)

## 1. Wstęp

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W połączeniu z wciąż bardzo niekorzystnym rokowaniem odnośnie 5-letniego przeżycia stanowi on najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych w Polsce. Według danych epidemiologicznych w roku 2010 na raka płuca zachorowało w Polsce ok. 21000 osób. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami płuca w ciągu pierwszej dekady XXI wzrosły jedynie z 10,8% do 11,9% u mężczyzn i z 15,7 % do 16,9% u kobiet [1]. Rokowanie ściśle koreluje ze stopniem zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania i jest najlepsze, jeżeli możliwe jest podjęcie radykalnego leczenia operacyjnego – anatomicznej resekcji płuca. Najskuteczniejszym sposobem zmniejszenia umieralności na raka płuca wydaje się być zatem poprawa wykrywalności raka płuca we wczesnym stopniu zaawansowania. Diagnostyka zmian ogniskowych płuc stanowi więc bardzo duże wyzwanie zarówno dla lekarzy jak i całego systemu opieki zdrowotnej.

W związku z powszechnym zastosowaniem tomografii komputerowej (TK) w diagnostyce obrazowej narządów klatki piersiowej, obserwuje się zwiększoną wykrywalność bezobjawowych zmian obwodowych płuc.

Badania nad znalezieniem sposobów zmniejszenia umieralności na raka płuca przez zastosowanie niskodawkowej TK płuc wykonywanej w grupach zwiększonego ryzyka zachorowania na ten nowotwór z wielokrotnie zwiększoną wykrywalność guzków płuca i zmusiły naukowców do opracowania strategii postępowania z nowo wykrytymi guzkami obwodowymi płuc [2]. Głównym problemem pozostaje decyzja o kwalifikacji pacjenta do grupy obserwacyjnej lub też podjęcie działań mających na celu uzyskanie materiału do badań patomorfologicznych.

Algorytmy decyzyjne opierają się na próbach oszacowania prawdopodobieństwa złośliwości zmiany. Ocenie podlega zarówno morfologia guzka w badaniu TK, jego lokalizacja, ewentualna dynamika wzrostu jak i czynniki ryzyka tj. wiek, płeć, narażenie na dym tytoniowy, narażenia zawodowe i inne. Dodatkowym parametrem jest aktywność metaboliczna guza oceniana w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (*Positron Emission Tomography* – PET). Tak więc standardem diagnostyki obrazowej raka płuca jest połączenie obu metod – PET-TK.

W przypadku kwalifikacji pacjenta do grupy wymagającej weryfikacji histopatologicznej staje się przed problemem wyboru metody uzyskania materiału diagnostycznego.

Klasyczne podejście do diagnostyki zmian obwodowych płuc zaleca wykonanie w pierwszej kolejności przezklatkowej biopsji igłowej (*TransThoracic Needle Aspiration* – TTNA), a w przypadku braku weryfikacji zastosowanie inwazyjnych metod chirurgicznych tj. biopsja gruboigłowa bądź klinowe wycięcie guza w trakcie wideotorakoskopii lub też otwarta biopsja płuca wykonywana podczas torakotomii [3,4].

Skuteczność TTNA pod kontrolą fluoroskopii, TK lub, w wybranych przypadkach, ultrasonografii przezklatkowej jest duża i sięga 90%. Jednakże, ze względu na istotny odsetek powikłań (15-25%), z których najczęstsze to odma opłucnowa coraz więcej uwagi poświęca się metodom biopsji przezoskrzelowej (*transbronchial biopsy* – TBB) zmian obwodowych. Poza małym odsetkiem powikłań przypisywanym tej metodzie (0,1-5%) niewątpliwą zaletą TBB jest możliwość jej wykonania podczas standardowej bronchofiberoskopii (BF), której wykonanie, mimo obwodowej lokalizacji zmian w płucu, jest z wielu względów zasadne [5]. Bronchofiberoskopia pozwala na makroskopową ocenę drzewa oskrzelowego pod kątem współistniejących z guzem obwodowym zmian rozrostowych wewnątrzoskrzelowych jak i na pobranie materiału do badań mikrobiologicznych, w tym do diagnostyki w kierunku prątko gruźlicy i prątków niegruźliczych, gdyż w przebiegu tych zakażeń często spotyka się zmiany o charakterze guzków miększu płuca.

Podczas gdy przezoskrzelowa aspiracyjna biopsja igłowa węzłów chłonnych śródpiersia wykonywana pod kontrolą sondy ultrasonograficznej typu *convex* tzw. EBUS-TBNA (*Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration*) stała się standardową metodą rekomendowaną w diagnostyce i ocenie stopnia zaawansowania raka płuca [6], coraz liczniejsze publikacje ukazują jej użyteczność także w diagnostyce sarkoidozy, a nawet chłoniaków [7-17]. W literaturze bardzo mało uwagi poświęcono natomiast ocenie zastosowania igłowej TBB w diagnostyce zmian obwodowych płuca.

W dobie dynamicznego rozwoju badań cytologicznych materiał uzyskiwany za pomocą biopsji igłowych pozwala na ocenę morfologiczną, przeprowadzenie oznaczeń

immunohistochemicznych jak i analizy molekularnej i nie jest mniej wartościowy od uzyskanego za pomocą kleszczyków [18].

Konwencjonalna TBNA została wprowadzona do diagnostyki bronchofiberoskopowej niemal 40 lat temu [19]. Znalazła szerokie zastosowanie w diagnostyce powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia oraz guzów podśluzówkowych lub przyoskrzelowych. Natomiast dane na temat jej zastosowania w diagnostyce zmian obwodowych płuc są nader skromne.

W roku 1999 Reichenberger i wsp. opublikowali interesującą pracę na temat zastosowania TBNA w diagnostyce guzów obwodowych płuca. Analizie poddano wyniki różnych technik biopsyjnych zastosowanych u 172 pacjentów. Podczas zabiegu bronchofiberoskopii u każdego pacjenta wykonano biopsje metodą TBNA, kleszczykowa, płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe oraz wymaz szczoteczką cytologiczną. Materiał diagnostyczny uzyskano w 35% metodą TBNA, podczas gdy przy użyciu biopsji kleszczykowej jedynie w 17%, płukania oskrzelowo-pęcherzykowego w 22%, a wymazu szczoteczkowego w 30%. Badanie to pokazuje, że już w okresie przed wprowadzeniem technik bronchoskopii z nawigacją obserwowano zalety zastosowania biopsji igłowej w diagnostyce zmian obwodowych [20].

Bardzo zachęcające są również doniesienia o TBB naprowadzanej przy pomocy nawigacji elektromagnetycznej, gdzie zamiast biopsji kleszczykowej zastosowano TBNA. Skuteczność diagnostyczna tej bardzo drogiej i skomplikowanej, a co za tym idzie mało dostępnej metody, opisywana jest na około 60-82% [21-23].

Metoda diagnostyczna polegająca na zastosowaniu konwencjonalnej TBNA uzupełnionej wymazem szczoteczkowym, po uprzedniej lokalizacji zmiany obwodowej płuca przy pomocy wewnątrzoskrzelowej mini-sondy ultrasonograficznej (*mini-probe EndoBronchialUltraSonography* – *mini-probe* EBUS), wydaje się warta dokładnej analizy i porównania z dostępnymi w literaturze wynikami badań z zastosowaniem kleszczykowej TBLB.

Przewagą zastosowania igłowej TBB może okazać się spodziewany mniejszy odsetek powikłań, w tym najgroźniejszych czyli odmy opłucnowej i krwotoku płucnego. Spodziewaną zaletą biopsji igłowej może być też dokładniejsza penetracja miększu płucnego uwidocznionego za pomocą sondy radialnej, szczególnie w przypadkach przyoskrzelowego ułożenia zmiany guzowatej.

Endosonografia, czyli wykorzystanie badania ultrasonograficznego podczas endoskopii została zastosowana w latach osiemdziesiątych XX wieku w gastroenterologii. Przez kolejną dekadę trwały prace nad wprowadzeniem tej metody diagnostycznej w endoskopii pulmonologicznej. Poza oczywistą potrzebą miniaturyzacji, do rozwiązania pozostawała kwestia kontaktu sondy ze ścianą oskrzela wypełnionego powietrzem stanowiącym barierę dla przewodzenia ultradźwięków. Problem kontaktu sondy ultrasonograficznej ze ścianą dużych oskrzeli rozwiązano poprzez zastosowanie specjalnych balonów wypełnianych cieczą nakładanych na radialne sondy ultrasonograficzne wprowadzane przez kanał roboczy bronchoskopu. Metoda ta pozwalała na dokładną ocenę ściany oskrzela (zwłaszcza stopnia naciekania jej przez proces nowotworowy) oraz struktur bezpośrednio do niego przylegających. Umożliwiała również w miarę precyzyjnie wyznaczyć miejsce do późniejszej przezoskrzelowej biopsji węzłów chłonnych lub przyoskrzeolowo położonych guzów. Metoda ta była stosunkowo skomplikowana i nie znalazła szerokiego zastosowania w diagnostyce pulmonologicznej. W początkach XXI wieku wprowadzone do zastosowania klinicznego bronchofiberoskopy zespolone z głowicą ultrasonograficzną typu *convex* pozwalające na wykonywanie biopsji igłowej pod kontrolą ultrasonograficzną w czasie rzeczywistym zastąpiły sondy radialne z balonem w diagnostyce struktur śródpiersia i wnek płuc. Radialne sondy ultrasonograficzne, już bez balonów i zminiaturyzowane (*mini-probe* EBUS), znalazły zastosowanie w ocenie średnich i małych oskrzeli oraz lokalizacji zmian ogniskowych zlokalizowanych obwodowo w miąższu płuca.

## 2. Założenia badań własnych

Do Samodzielnej Pracowni Endoskopii (SPE) Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego (KSS) im. Jana Pawła II kierowani są, w celu wykonania bronchofiberoskopii, pacjenci z obwodowymi zmianami płuc, najczęściej z podejrzeniem raka płuca. U chorych, u których uprzednio wykonano badanie TK bądź PET-TK można, po dokładnej analizie skanów, dodatkowo wykonać badanie z użyciem sondy radialnej typu *mini-probe* EBUS wybranych oskrzeli. W przypadku uwidocznienia zmiany wykonywana jest TBB. Założeniem pracy jest wykazanie co najmniej porównywalnej skuteczności metody TBNA uzupełnionej biopsją szczoteczkową (*Endobronchial Brush Biopsy* – EBBB) w stosunku do kleszczykowej TBB.

### 2.1. Cel pracy i problemy badawcze

Celem pracy jest ocena wydolności diagnostycznej biopsji metodą TBNA i/lub EBBB zmian obwodowych płuc wykonywanych pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej z użyciem sondy radialnej typu *mini-probe* EBUS w stosunku do metody kleszczykowej TBB.

Ważnym czynnikiem w ocenie przydatności metody diagnostycznej jest ocena jej profilu bezpieczeństwa.

Podstawowe problemy badawcze to:

1. Jaka jest czułość, swoistość, całkowita dokładność, oraz dodatnia i ujemna wartość predykcyjna badanej metody diagnostycznej?
2. Jak uzyskane wyniki prezentują się w stosunku do opublikowanych danych na temat *mini-probe* EBUS-TBLB?
2. Czy celowe jest łączenie metod biopsyjnych TBNA i EBBB?
3. Jaki jest odsetek powikłań przy zastosowaniu TBNA i EBBB w porównaniu z TBLB?

Dodatkowy problem badawczy:

1. Czy parametry zmiany obwodowej płuca oceniane przed badaniem, takie jak wielkość zmiany w obrazie TK, jej lokalizacja oraz znormalizowany wskaźnik wychwytu (*Standardized Uptake Value* – SUV) radioznacznika w badaniu PET-TK pozwalają prognozować charakter zmiany obwodowej?

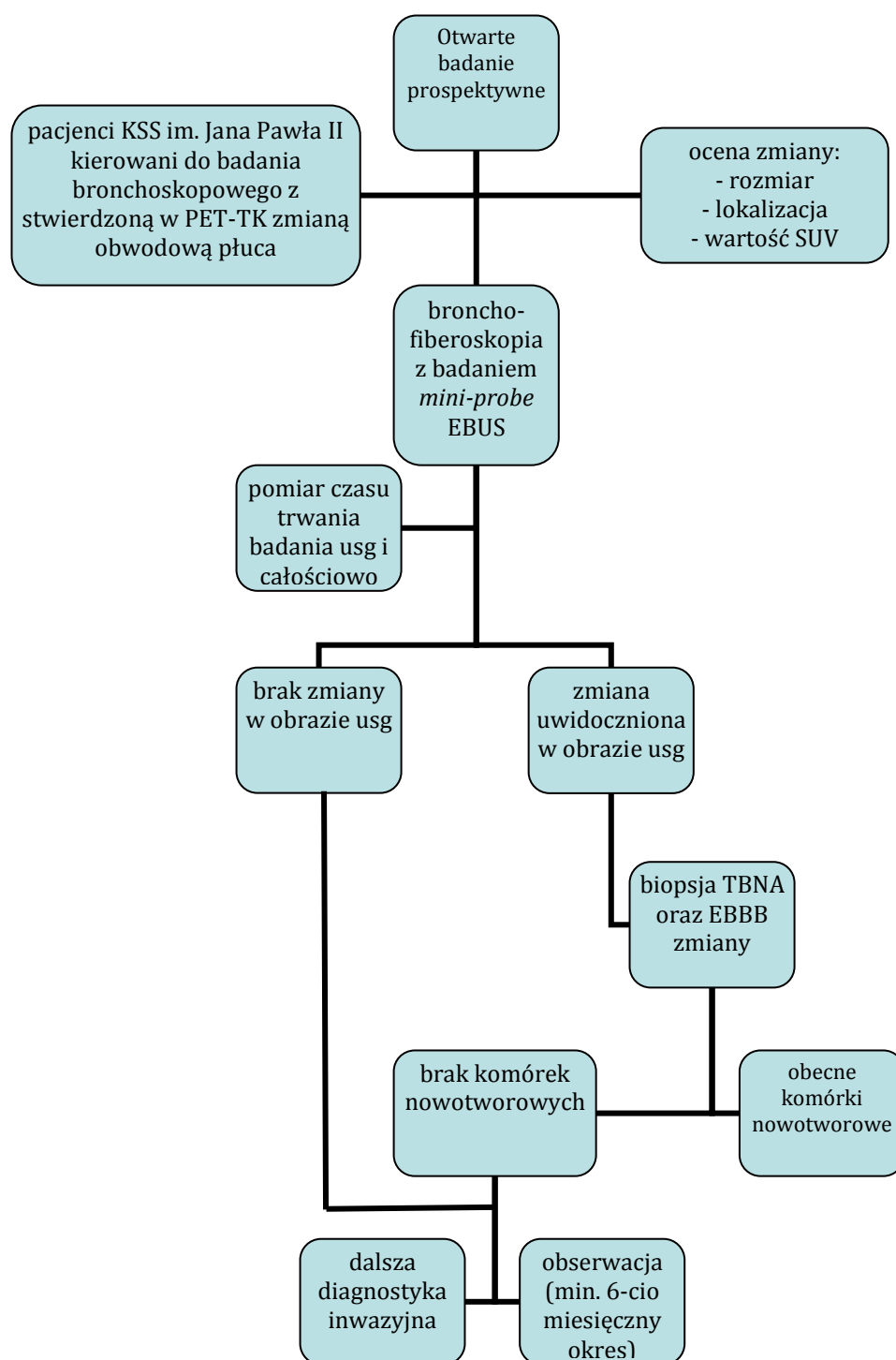
## 2.2. Metody zbierania danych i analizy

Do otwartego badania prospektywnego włączono kolejno pacjentów KSS im. Jana Pawła II, ze stwierdzoną w badaniach obrazowych zmianą obwodową płuca, po wykonaniu badania TK i/lub PET-TK.

Po odnotowaniu wielkości zmiany, jej lokalizacji oraz wartości SUV, endoskopista wykonujący badanie *mini-probe* EBUS zaplanował, na podstawie szczegółowej analizy okna płucnego skanów TK, liczbę i lokalizację oskrzeli, które mają być poddane ocenie ultrasonograficznej podczas badania bronchoskopowego.

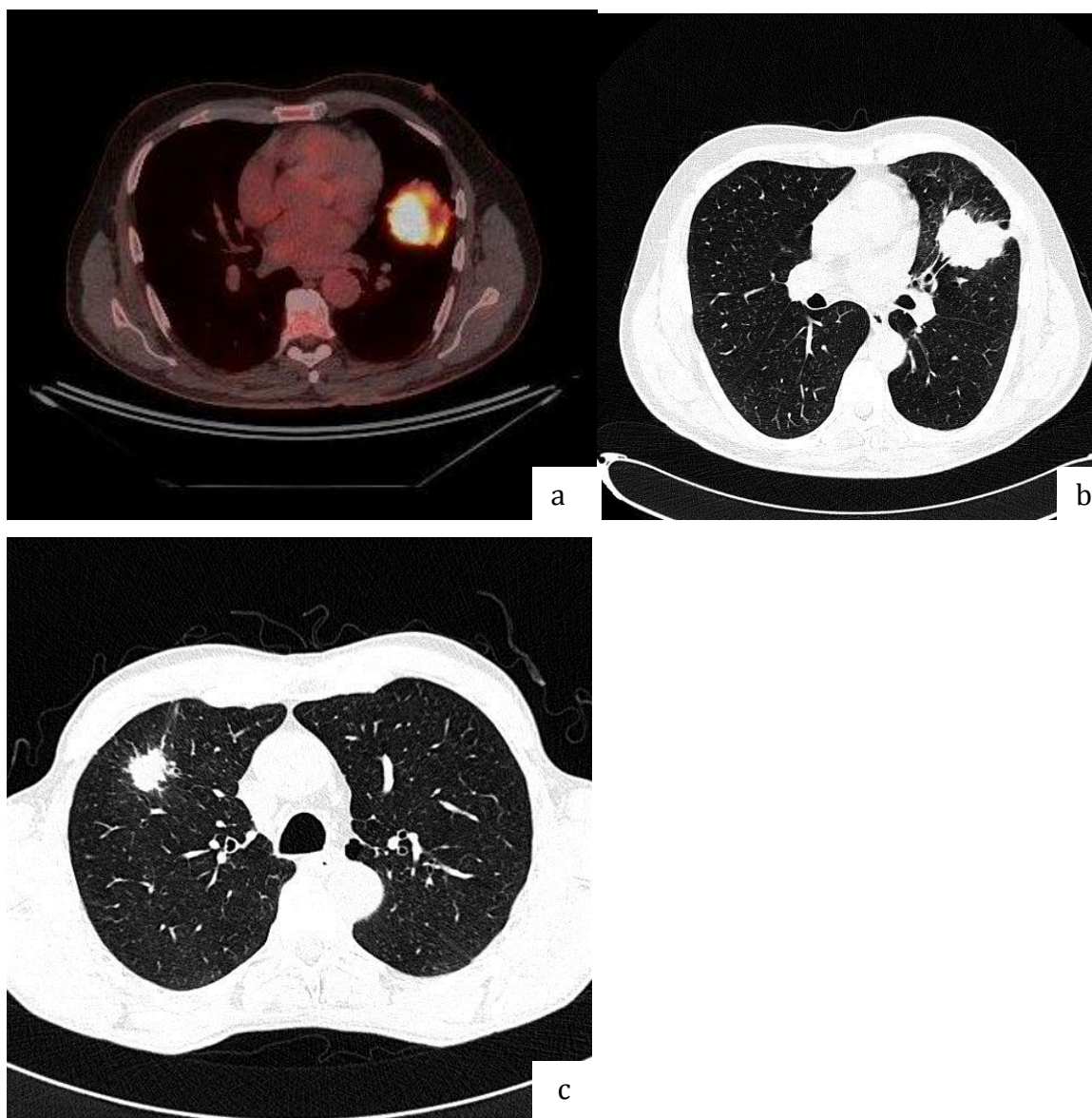
W badaniu PET-TK wykonywanym u pacjentów ze zmianami ogniskowymi płuc jako radioznacznika używa się głównie 18-fluorodeoksyglukozy, której wychwyt w aktywnej metabolicznie tkance określany jest za pomocą półilościowego parametru SUV. Przyjmuje się, że dla zmian złośliwych SUV wynosi  $>2,5$ - $3,0$ . Przy takim punkcie odcięcia badanie to cechuje duża czułość, ale zbyt mała swoistość.

Ramowy schemat planu badania przedstawiono na diagramie 1.



Diag. 1. Graficzna prezentacja schematu badania prospektywnego

Przykłady skanów TK i PET-TK pozwalających ustalić segment płuca, który był poddawany ocenie endosonograficznej przedstawia rycina 1.



Ryc. 1 Obwodowo zlokalizowany guz segmentu 4 płuca lewego o dużej aktywności metabolicznej w badaniu PET-TK (Ryc. 1a.). Ten sam guz w oknie płucnym badania TK – widoczne naciekanie dwóch oskrzeli subsegmentarnych B4aL i B4bL – wyraźnie widoczny tzw. *bronchial sign* – oskrzele doprowadzające (Ryc. 1b.). Inny guz zlokalizowany obwodowo w segmencie 1 płuca prawego położony przyoskrzelowo bez widocznego oskrzela doprowadzającego – prawdopodobieństwo uwidocznienia guza w badaniu ultrasonograficznym jest w tym przypadku mniejsze (Ryc. 1c.)  
(za zgodą Oddziału Chirurgii Klatki Piersiowej KSS im. JP II w Krakowie)

W przypadku stwierdzenia zmiany w obrazie USG wykonano kolejno TBNA i EBBB.

Notowano całkowity czas trwania badania z wyszczególnieniem czasu trwania samej oceny ultrasonograficznej. Materiał cytologiczny w postaci klasycznych rozmazów był oceniany przez wykwalifikowanego patomorfologa w Pracowni Patomorfologii KSS im. Jana Pawła II w Krakowie.

Wyniki badania patomorfologicznego podzielono na grupy:

1. Rak gruczołowy.
2. Rak płaskonabłonkowy.
3. Zmiana łagodna.
4. NSCLC (*Non-Small Cell Lung Cancer*) – Rak niedrobnokomórkowy płuca.
5. SCLC (*Small Cell Lung Cancer*) – Rak drobnokomórkowy płuca.

W przypadku ujemnej onkologicznie biopsji TBNA i EBBB zmiany obwodowej, w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania pacjenci byli kierowani do dalszej diagnostyki z zastosowaniem biopsji TTNA, metod chirurgicznych lub poddani sześciomiesięcznej obserwacji pulmonologicznej.

### **2.2.1. Miejsce i czas trwania badania**

Badania prowadzono w Samodzielnej Pracowni Endoskopii KSS im. Jana Pawła II w Krakowie od stycznia do grudnia 2015 roku.

Zarówno bronchofiberoskopia, jak i badanie *mini-probe* EBUS oraz biopsje igłowa TBNA i szczołeczkowa TBBB są procedurami rutynowo stosowanymi w diagnostyce endoskopowej w jednostce, w której prowadzono niniejsze badanie. Nie prowadzono badań ankietowych, ani nie uzyskiwano dodatkowych danych pacjentów poza dostępnymi w historii choroby. W związku z powyższym zgoda komisji bioetycznej nie była konieczna przy przygotowywaniu niniejszej pracy.

Autor pracuje w SPE KSS im. Jana Pawła II w Krakowie na stanowisku starszego asystenta. Wszystkie badania *mini-probe* EBUS zostały wykonane przez autora pracy lub Kierownika SPE - dr. hab. n. med. Artura Szlubowskiego.

Ocena cytologiczna preparatów przeprowadzana była w Pracowni Patomorfologii KSS im. Jana Pawła II w Krakowie przez dr. n. med. Lucynę Rudnicką-Sosin.

### 2.2.2. Grupa badana

Do badania włączono kolejno pacjentów ze zmianą obwodową płuca, wymagającą weryfikacji cytologicznej, stwierdzoną w badaniach obrazowych (RTG lub/i TK klatki piersiowej), poddanych badaniu PET-TK, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu i nie spełnili żadnego z poniższych kryteriów wykluczających:

1. Wiek poniżej 18 roku życia.
2. Ciężka niewydolność oddechowa ( $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ ).
3. Ciężka niewydolność serca (IV klasa NYHA).
4. Zawał serca w ciągu ostatnich 2 tygodni lub niestabilna dławica piersiowa.
5. Ciężkie zaburzenia rytmu, zwłaszcza komorowe.
6. Liczba płytek  $< 20\,000/\mu\text{l}$ , APPT  $> 60\text{s}$ , INR  $> 1,5$ .

### 2.2.3. Metody badawcze

#### ***Mini-probe* EBUS-TBNA**

Badanie zostało przeprowadzane po uzyskaniu pisemnej zgody chorego. Wszystkie badania endoskopowe wykonywano w „płytkiej” dożylniej analgosedacji i znieczuleniu miejscowym zgodnie z zasadami sztuki medycznej [24].

Do badania stosowano wideobronchoskopy VBF180 i VBF190, procesor ultrasonograficzny EU-ME2, sondę radialną Miniature Probe UM-S20-20R (*mini-probe*) (Firmy Olympus Medical Systems, Japonia) (Ryc. 2a). W celu wykonania biopsji stosowano igły aspiracyjne 21G i 22G (Ryc. 2b) (Firma Boston Scientific, USA) oraz endoskopowe szczoteczki cytologiczne (Ryc. 2c) (Firma Olympus Medical Systems, Japonia).

Po makroskopowej ocenie dróg oddechowych, w razie braku widocznych zmian w zakresie dostępnym badaniu, przez kanał roboczy wprowadzono ultrasonograficzną sondę radialną bez cewnika naprowadzającego i systematycznie oceniano wybrane uprzednio na podstawie analizy obrazu TK oskrzela subsegmentarne i ewentualnie kolejnych generacji.

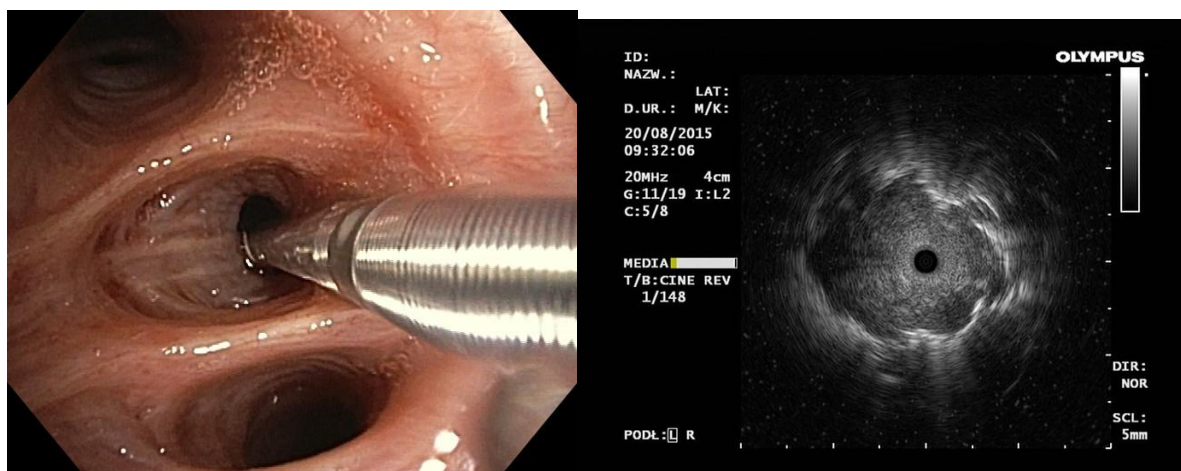
W przypadku uwidocznienia zmiany obwodowej płuca sondę powoli wycofywano, wyznaczając odległość zmiany od najdalszego widocznego podziału oskrzeli. Następnie

przez kanał roboczy bronchoskopu wprowadzano igłę biopsyjną TBNA i wykonywano 3-5 biopsji aspiracyjnych. Po wykonaniu biopsji igłowej z tego samego oskrzela pobierano wymaz szczoteczką cytologiczną. Pobrany materiał po wykonaniu rozmazów na szkiełkach podstawowych utrwalano w 96% etanolu i przesyłano do oceny cytologicznej w Pracowni Patomorfologii KSS im. Jana Pawła II.



Ryc. 2. Sprzęt endoskopowy wykorzystywany podczas biopsji zmian obwodowych metodą *mini-probe* EBUS-TBNA/EBBB. 2a – końcówka bronchofiberoskopu z wysuniętą przez kanał roboczy sondą ultrasonograficzną typu *mini-probe*; 2b – igła do endoskopowych biopsji transbronchialnych (TBNA); 2c – szczoteczka endoskopowa do wykonywania wewnątrzoskrzelowych wymazów cytologicznych (EBBB). (za zgodą Olympus Medical Systems, Japonia; fot. [www.olympus-europa.com](http://www.olympus-europa.com))

Obraz ultrasonograficzny guza płuca uzyskiwany za pomocą sondy radialnej typu *mini-probe* przedstawiono na rycinie 3.



Ryc. 3. Sonda ultrasonograficzna *mini-probe* wprowadzona do makroskopowo niezmiennego oskrzela (po lewej) i obraz ultrasonograficzny obwodowego guza płuca naciekającego oskrzele uzyskany z jej pomocą (po prawej). (ze zbiorów własnych SPE KSS im. JPii w Krakowie).

### Rozmazy cytologiczne

Materiał pozyskany podczas biopsji guza płuca metodą *mini-probe* EBUS był rozprowadzony na szkiełkach podstawowych, w celu wykonania rozmazów cytologicznych i natychmiast umieszczany w pojemniku z 96% alkoholem etylowym. Tak utrwalony materiał był przekazany do Pracowni Patomorfologii, gdzie po uprzedniej rejestracji pacjenta szkiełka były poddane barwieniu hematoksyliną i eozyną (H+E) w tzw. szeregu barwiącym z użyciem alkoholu 96%, 70%, 50%, H, E, odbarwiacza HCl, wody amoniakalnej, acetonu i ksylenu. Zabarwiony preparat był następnie nakrywany szkiełkiem nakrywkowym z użyciem kleju patomorfologicznego. Tak przygotowane szkiełko poddawano ocenie w mikroskopie świetlnym.

Rozmazy utrwalone w 96% etanolu, w przypadkach wybranych przez patomorfologa, poddawane były oznaczeniom immunohistochemicznym i molekularnym (mutacja nabłonkowego czynnika wzrostu – EGFR) w celu ustalenia precyzyjnego rozpoznania.

#### 2.2.4. Opracowanie statystyczne wyników

Analiza statystyczna otrzymanych wyników została wykonana przy użyciu programu Statistica™ (Statsoft Inc., Tsula, OK, USA). Jako statystyk opisowych użyto średniej, mediany, odchylenia standardowego (SD) oraz kwartyli. Do porównania grup użyto ogólnego modelu liniowego (*General Linear Model* - GLM) oraz testu post hoc Tukey'a.

Przy użyciu standardowych definicji oprogramowania GraphPad InStat 3.05 (GraphPad Software, San Diego, California, USA), włączając 95% przedział ufności - CI, zostały obliczone następujące wartości:

1. Czułość - stosunek wyników prawdziwie dodatnich do sumy prawdziwie dodatnich i fałszywie ujemnych.
2. Swoistość - stosunek wyników prawdziwie ujemnych do sumy prawdziwie ujemnych i fałszywie dodatnich.
3. Dokładność - prawdopodobieństwo otrzymania wyniku prawdziwego wyrażone jako odsetek wyników prawdziwych w badanej grupie.
4. PPV (*Positive Predictive Value* - dodatnia wartość predykcyjna) - stosunek wyników prawdziwie dodatnich do wszystkich wyników dodatnich.
5. NPV (*Negative Predictive Value* - ujemna wartość predykcyjna) - stosunek wyników prawdziwie ujemnych do wszystkich wyników ujemnych

W celu oceny istotności różnic charakterystyk testów użyto testu *bootstrapowego* opartego na przedziale ufności różnicy dwóch proporcji. Za poziom istotności różnic testów przyjęto  $\alpha=0,05$ .

## 2.3. Wyniki badań własnych

### 2.3.1. Charakterystyka badanej grupy

Do badania włączono 115 pacjentów, u których przeprowadzono badanie *mini-probe* EBUS w roku 2015. Mężczyźni stanowili 64,3% (n=74), kobiety 35,7% (n=41), w wieku 31-85 lat (średnia 67,57; mediana 68 lat). Wielkość zmiany oceniana w badaniu TK wynosiła 12-42mm (średnia 22,36mm; mediana 22; SD  $\pm$  6,64mm).

Spośród 115 pacjentów 8 nie kontynuowało udziału w badaniu, w związku z czym nie są dostępne dane na temat ostatecznego rozpoznania. W 5 przypadkach przyczyną był brak zgody na dalszą diagnostykę inwazyjną i nie zgłaszanie się do badań kontrolnych, w pozostałych 3 zmiana przez pacjenta ośrodka prowadzącego diagnostykę i leczenie.

Analizom statystycznym poddano wyniki uzyskane w grupie 107 pacjentów. W badaniu ultrasonograficznym uwidoczniono zmianę litą w mięszu płuca u 96 z tych chorych. Współczynnik detekcji zmiany w tej grupie chorych wyniósł zatem 89,7%. U wszystkich 96 pacjentów udało się wykonać biopsję oboma metodami: TBNA i EBBB. U żadnego z badanych nie zaobserwowano poważnych powikłań poza niewielkim, samoograniczającym się krwawieniem w miejscu biopsji, które w zaledwie kilku przypadkach wymagało wlewu dooskrzelowego zimnej soli fizjologicznej.

Charakterystykę grupy z uwzględnieniem płci, wieku, wielkości zmiany obwodowej płuca, czasu trwania procedury oraz odsetkowego udziału czasu samej oceny ultrasonograficznej przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Tab. 1. Charakterystyka grupy badanej (płeć)

| płeć | liczba | procent [%] |
|------|--------|-------------|
| M    | 67     | 62,6        |
| K    | 40     | 37,4        |

M – mężczyzna, K - kobieta

Tab. 2. Charakterystyka grupy badanej – statystyki opisowe

| zmienna                                                 | średnia arytmetyczna | mediana | minimum | Maksimum | dolny kwartyl | górny kwartyl | odchylenie standardowe (SD) |
|---------------------------------------------------------|----------------------|---------|---------|----------|---------------|---------------|-----------------------------|
| wiek [lata]                                             | 67,43                | 68      | 31      | 85       | 62            | 75            | 9,98                        |
| wielkość zmiany [średnica, mm]                          | 22,5                 | 22      | 12      | 42       | 17            | 26            | 6,61                        |
| SUV                                                     | 6,13                 | 5,30    | 2,40    | 17,3     | 4,1           | 7,85          | 2,67                        |
| czas procedury [min]                                    | 16,06                | 15      | 10      | 23       | 14            | 18            | 3,31                        |
| czas badania usg jako odsetek czasu całej procedury [%] | 28,4                 | 27,3    | 11,1    | 50       | 23,5          | 33,3          | 7,8                         |

SUV znormalizowany wskaźnik wychwyty (*Standard Uptake Value*)

Czas trwania całego badania endoskopowego łącznie z oceną ultrasonograficzną i pobraniem materiału cytologicznego wyniósł średnio 16,06 minuty (od 10 do 23 minut). Czas potrzebny do zlokalizowania zmiany obwodowej w badaniu ultrasonograficznym stanowił od 11,1% do 50% całkowitego czasu badania.

Tab. 3. Ocena różnic statystycznych średnich wybranych zmiennych ze względu na płeć

| zmienna                                                 | ogółem | M     | K     | p     |
|---------------------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|
| wiek [lata]                                             | 67,43  | 67,73 | 66,93 | 0,688 |
| wielkość zmiany [średnica, mm]                          | 22,5   | 22,24 | 22,95 | 0,593 |
| SUV                                                     | 6,13   | 6,44  | 5,6   | 0,116 |
| czas procedury [min]                                    | 16,06  | 15,79 | 16,5  | 0,286 |
| czas badania usg jako odsetek czasu całej procedury [%] | 28,4   | 29,13 | 27,27 | 0,236 |

M – mężczyzna, K – kobieta, SUV znormalizowany wskaźnik wychwyty (*Standard Uptake Value*), p-poziom istotności

Grupy mężczyzn i kobiet nie różniły się statystycznie pod względem wieku, wielkości zmiany i jej SUV. Różnice w czasie trwania badania były w obu grupach nieistotne statystycznie (tab. 2 , tab. 3.).

### 2.3.2. Charakterystyka testów diagnostycznych

Spośród 107 przypadków poddanych analizie w 96 (89,7%) udało się uwidocznic zmianę za pomocą *mini-probe* EBUS, po czym wykonać także TBNA oraz EBBB.

Wyliczono czułość, swoistość, dokładność, PPV oraz NPV dla każdej metody uzyskiwania materiału cytologicznego osobno oraz łącznie. Wyniki z uwzględnieniem 95% przedziału ufności (*Confidence Interval – CI*) przedstawiono w tabeli 4.

Tab. 4. Charakterystyki testów diagnostycznych TBNA, EBBB oraz TBNA+EBBB.

| Test diagnostyczny | TBNA (n=96)      |               |
|--------------------|------------------|---------------|
| Test               | Wynik            | 95% CI        |
| Czułość            | 0,754            | 0,631 – 0,846 |
| Swoistość          | 0,972            | 0,827 – 0,996 |
| Dokładność         | 0,835            | 0,748 – 0,896 |
| PPV                | 0,979            | 0,864 – 0,997 |
| NPV                | 0,700            | 0,560 – 0,810 |
| Test diagnostyczny | EBBB (n=96)      |               |
| Test               | Wynik            | 95% CI        |
| Czułość            | 0,557            | 0,432 – 0,679 |
| Swoistość          | 1,000            | 0,926 – 1,000 |
| Dokładność         | 0,722            | 0,625 – 0,802 |
| PPV                | 1,000            | 0,897 – 1,000 |
| NPV                | 0,571            | 0,447 – 0,687 |
| Test diagnostyczny | TBNA+EBBB (n=96) |               |
| Test               | Wynik            | 95% CI        |
| Czułość            | 0,787            | 0,667 – 0,872 |
| Swoistość          | 0,972            | 0,827 – 0,996 |
| Dokładność         | 0,856            | 0,771 – 0,913 |
| PPV                | 0,980            | 0,869 – 0,997 |
| NPV                | 0,729            | 0,588 – 0,836 |

PPV – dodatnia wartość predykcyjna, NPV – ujemna wartość predykcyjna, TBNA – przezoskrzelowa igłowa biopsja aspiracyjna, EBBB – wewnątrzoskrzelowa biopsja szczoteczkowa, CI – przedział ufności

Skuteczność diagnostyczna TBNA jest statystycznie istotnie większa niż EBBB. Skuteczność diagnostyczna zastosowania łącznie obu metod biopsyjnych jest większa niż samej TBNA, ale różnica nie jest statystycznie istotna. Natomiast statystycznie istotnie mniejsza jest skuteczność diagnostyczna samej EBBB w porównaniu do obu metod łącznie (tab. 5.).

Tab. 5. Ocena istotności statystycznej różnic charakterystyk testów diagnostycznych

| <i>Bootstrapowy test istotności różnic charakterystyk testów T1=TBNA i T2=EBBB</i>      |          |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------|
| Czułość T1 - Czułość T2                                                                 | = 0,197  | p≤0,001 |
| Dokładność T1 – Dokładność T2                                                           | = 0,113  | p≤0,005 |
| NPV T1 – NPV T2                                                                         | = 0,129  | p≤0,003 |
|                                                                                         |          |         |
| <i>Bootstrapowy test istotności różnic charakterystyk testów T1=TBNA i T2=TBNA+EBBB</i> |          |         |
| Czułość T1 – Czułość T2                                                                 | = -0,033 | p=0,159 |
| Dokładność T1 – Dokładność T2                                                           | = -0,021 | p=0,163 |
| NPV T1 – NPV T2                                                                         | = -0,029 | p=0,156 |
|                                                                                         |          |         |
| <i>Bootstrapowy test istotności różnic charakterystyk testów T1=EBBB T2=TBNA+EBBB</i>   |          |         |
| Czułość T1 – Czułość T2                                                                 | = -0,230 | p<0,001 |
| Dokładność T1 – Dokładność T2                                                           | = -0,134 | p<0,001 |
| NPV T1 – NPV T2                                                                         | = -0,158 | p<0,001 |

T1 – test 1, T2 – test 2, NPV T1 – ujemna wartość predykcyjna testu 1, NPV T2 – ujemna wartość predykcyjna testu 2.

Na podstawie wyników oceny ultrasonograficznej (detekcja zmiany lub jej brak) oraz wyniku cytologicznego biopsji i wymazów szczoteczkowych zmianę obwodową płuca rozpoznano jako nowotworową u 49 (45,8%) pacjentów, a łagodną (bez obecności komórek nowotworowych) u 58 (54,2%) pacjentów.

W toku dalszej weryfikacji zmian (TTNA, biopsja otwarta podczas operacji torakochirurgicznej, sześciomiesięczna obserwacja pulmonologiczna) jedna biopsja okazała się fałszywie dodatnia (patomorfolog stwierdził w ocenianym preparacie obecność komórek bezjądrzastych, które uznał za onkologicznie podejrzane) natomiast 18 wyników było fałszywie ujemnych (tab. 6).

Tab. 6. Podsumowanie ostatecznych rozpoznań patomorfologicznych

| Wynik              | N = 107    | Rozpoznanie          | Uwagi          |
|--------------------|------------|----------------------|----------------|
| Prawdziwie dodatni | 48 (44,9%) | rak                  |                |
| Prawdziwie ujemny  | 40 (37,4%) | zmiana łagodna       |                |
| Fałszywie dodatni  | 1 (0,9%)   | komórki „podejrzane” | RZS /operacja/ |
| Fałszywie ujemny   | 18 (16,8%) | rak                  |                |

N – liczba osób, RZS – reumatoidalne zapalenie stawów (guzek reumatoidalny)

Wyliczenia charakterystyk testu diagnostycznego jako całości, tj. z uwzględnieniem braku detekcji zmiany w ocenie ultrasonograficznej jako wyniku ujemnego przedstawiono w tabeli 7.

Tab. 7. Charakterystyki testu diagnostycznego *mini-probe* EBUS-TBNA/EBBB

| Test diagnostyczny <i>mini-probe</i> EBUS-TBNA/EBBB |       |               |
|-----------------------------------------------------|-------|---------------|
| Test                                                | Wynik | 95% CI        |
| Czułość                                             | 0,727 | 0,604 – 0,830 |
| Swoistość                                           | 0,976 | 0,871 – 0,999 |
| Dokładność                                          | 0,822 | 0,738 – 0,884 |
| PPV                                                 | 0,980 | 0,892 – 1,000 |
| NPV                                                 | 0,690 | 0,555 – 0,805 |

PPV – dodatnia wartość predykcyjna, NPV – ujemna wartość predykcyjna, CI – przedział ufności, *mini-probe* EBUS-TBNA/EBBB – biopsja przezoskrzelowa igłowa oraz szczoteczkowa pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej z użyciem miniaturowej sondy

### 2.3.3. Ocena korelacji pomiędzy cechami badanej zmiany a rozpoznaniem cytologicznym

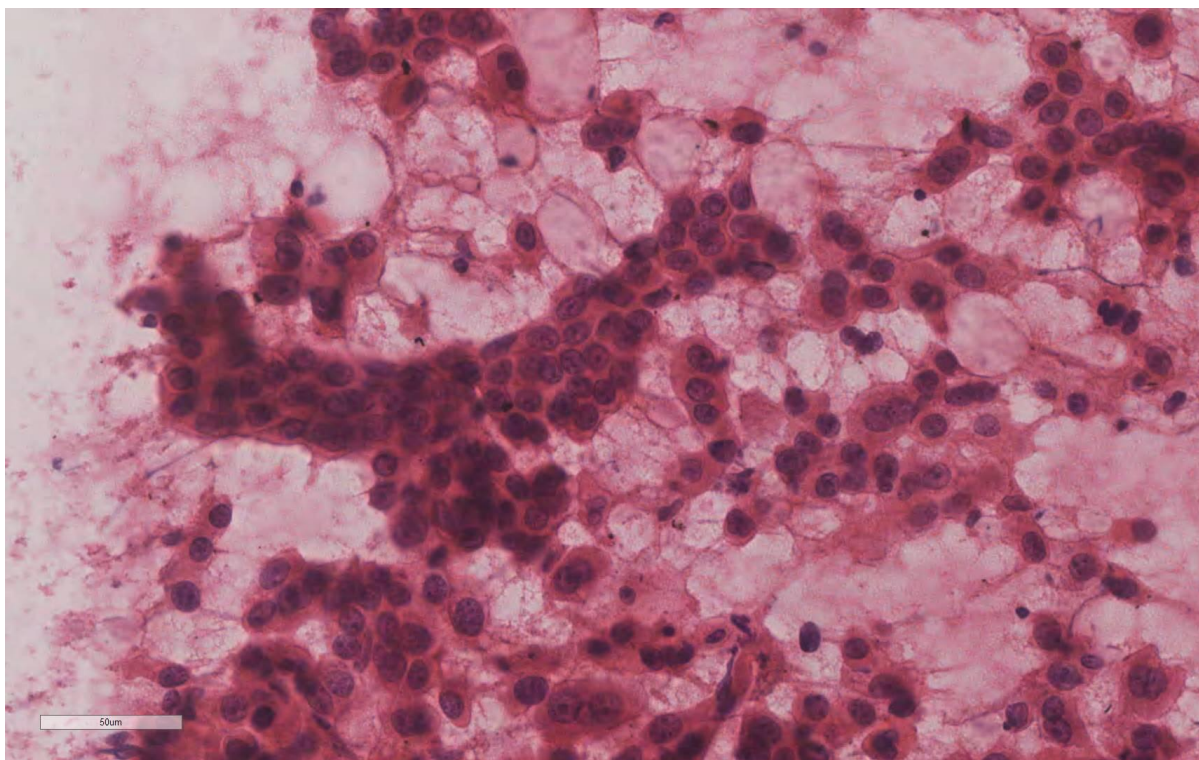
Spośród 107 pacjentów ostateczne rozpoznanie patomorfologiczne uzyskano u: 40 – rak gruczołowy płuca, 20 – rak płaskonabłonkowy płuca, 3 – rak niedrobnokomórkowy płuca nieokreślony (NSCLC), 3 – rak drobnokomórkowy płuca (SCLC) oraz 41 – zmiany nienowotworowe (tab. 8).

Tab. 8. Zestawienie liczbowe rozpoznań cytologicznych

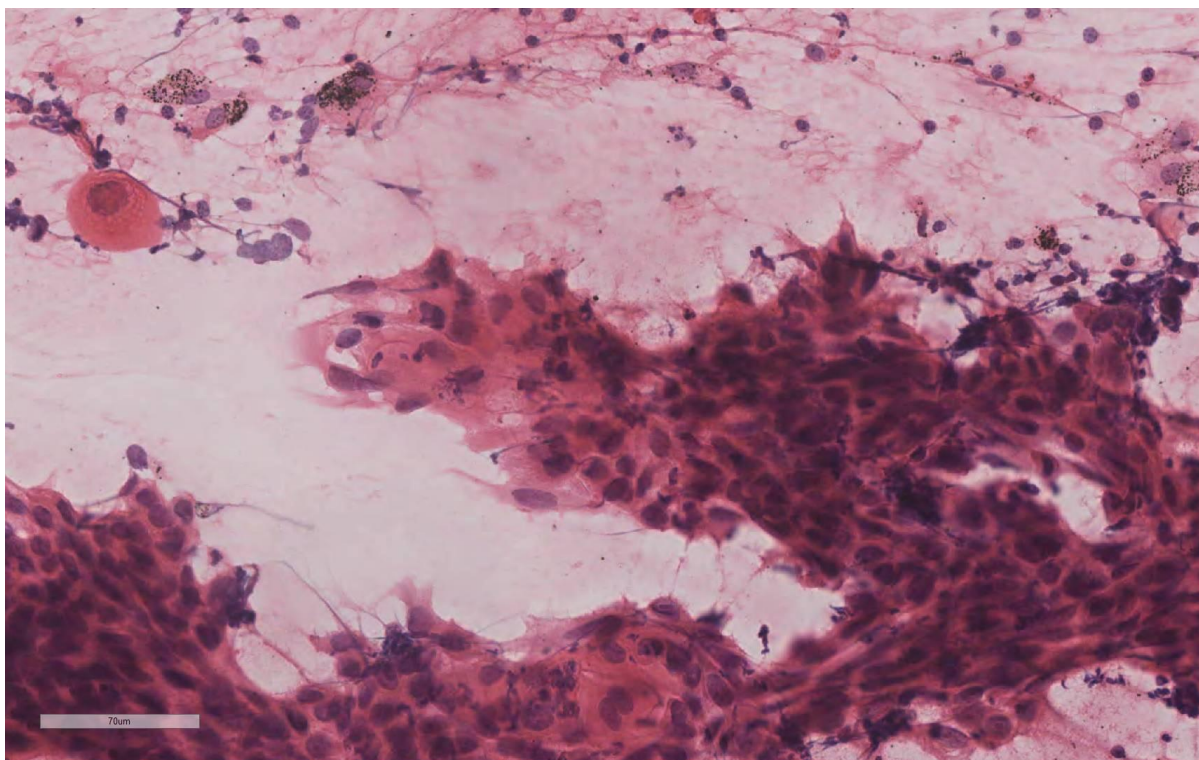
| Rozpoznanie cytologiczne                | N = 107    |
|-----------------------------------------|------------|
| 1. Rak gruczołowy                       | 40 (37,4%) |
| 2. Rak płaskonabłonkowy                 | 20 (18,7%) |
| 3. Zmiana łagodna                       | 41 (38,3%) |
| 4. NSCLC – rak niedrobnokomórkowy płuca | 3 (2,8%)   |
| 5. SCLC – rak drobnokomórkowy płuca     | 3 (2,8%)   |

NSCLC – *Non-Small Cell Lung Cancer*, SCLC – *Small Cell Lung Cancer*, N – liczba osób.

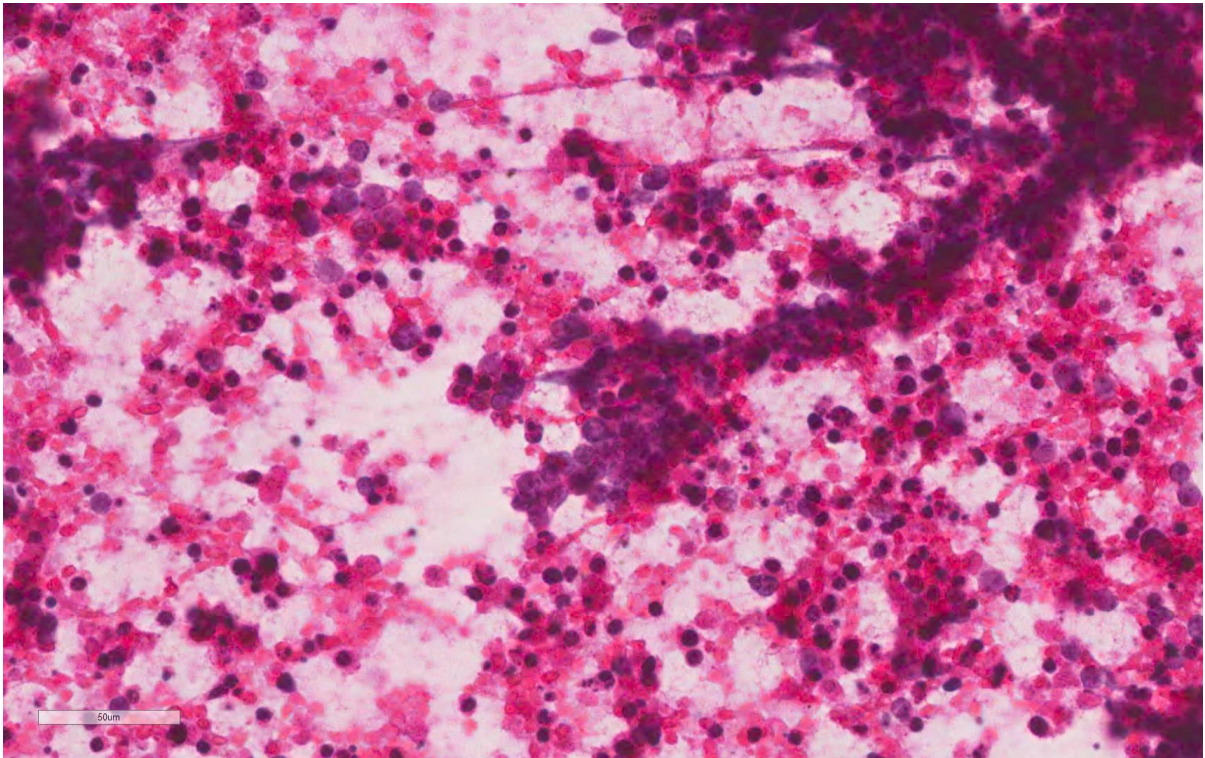
Przykładowe obrazy mikroskopowe rozmazów cytologicznych uzyskiwanych za pomocą biopsji TBNA przedstawiono na rycinach 4-6.



Ryc. 4. Rak gruczołowy płuca.



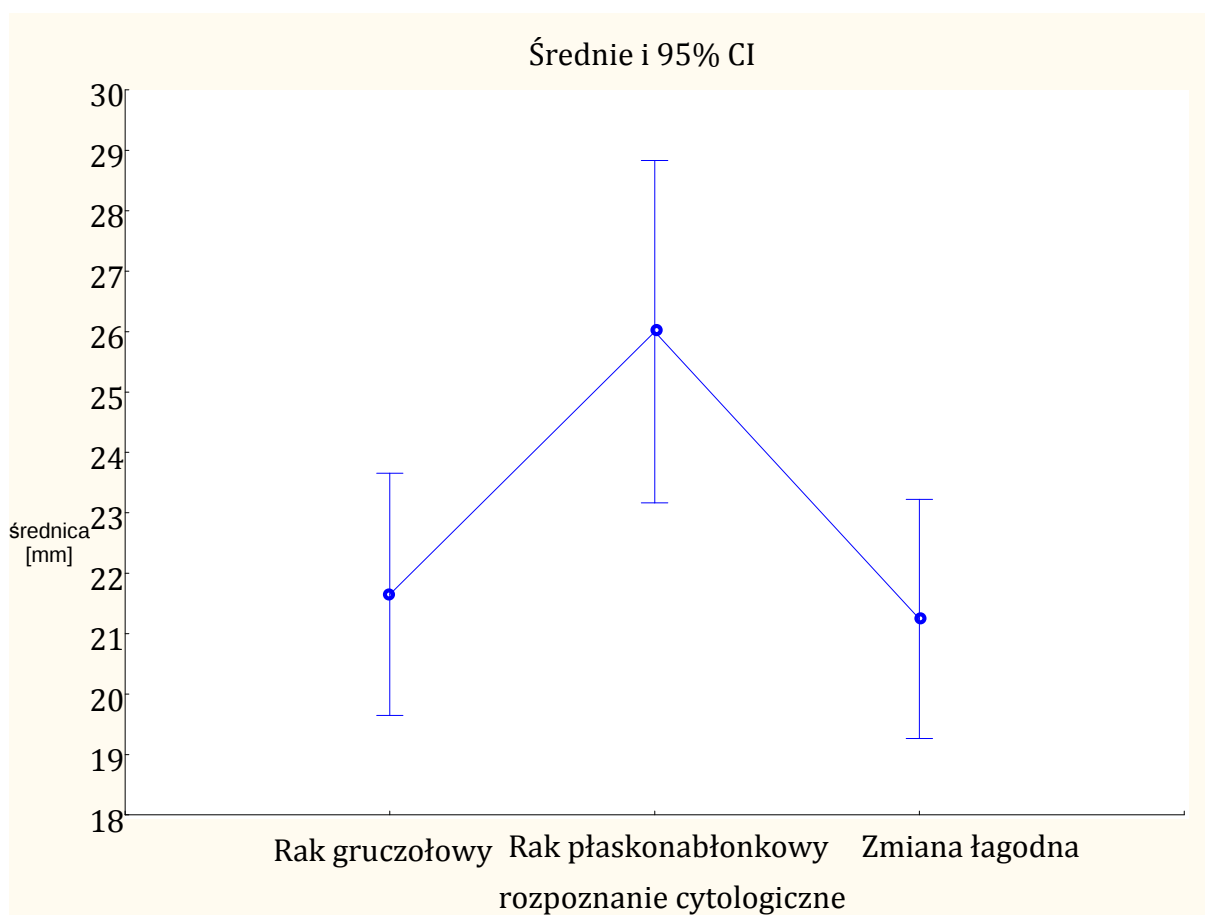
Ryc. 5. Rak płaskonabłonkowy płuca.



Ryc. 6. Rak drobnokomórkowy płuca.

### 2.3.3.1. Wymiar w obrazie TK a rozpoznanie cytologiczne

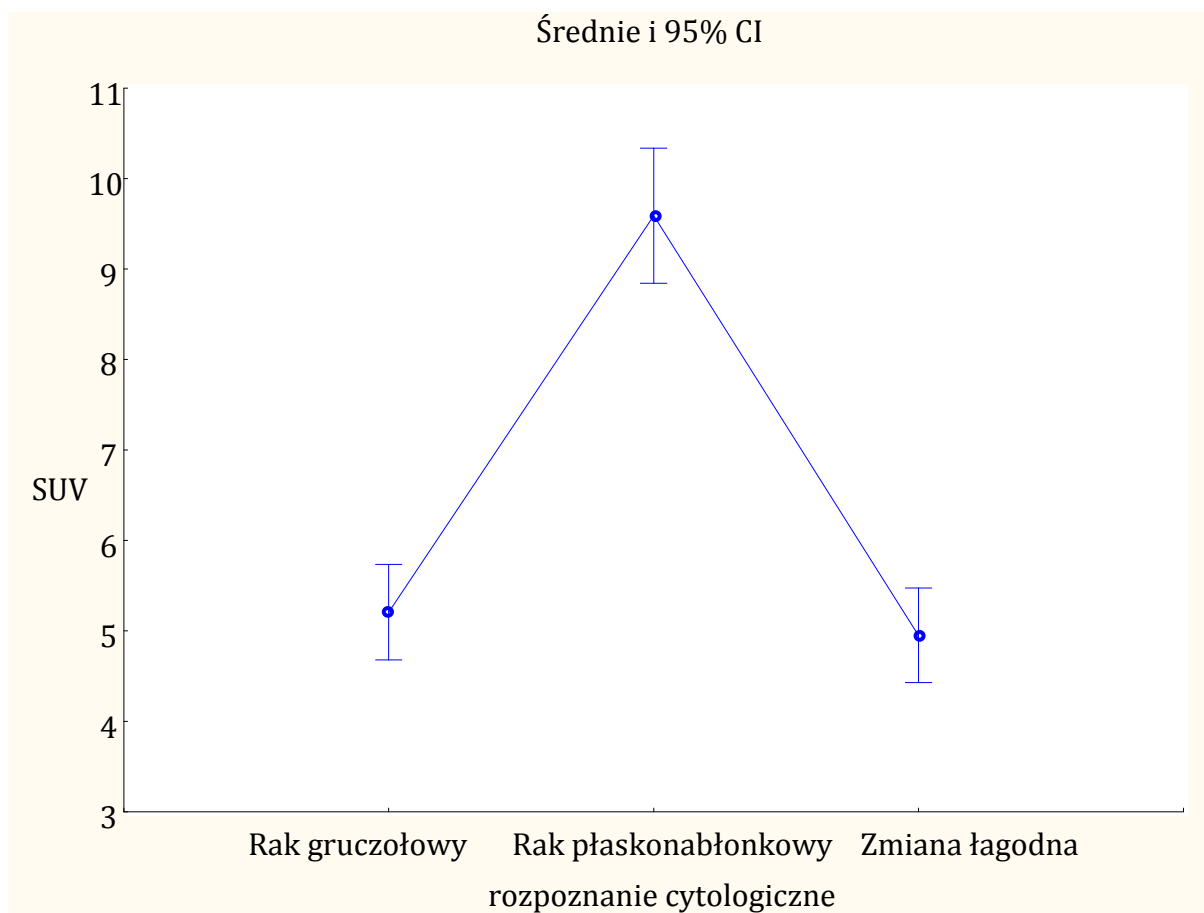
W obliczeniach pominięto zbyt mało liczne grupy rozpoznania – NSCLC i SCLC. Obserwowana wielkość zmian istotnie różni się w grupach. Porównanie pokazuje, że wielkość zmiany w grupie raka płaskonabłonkowego jest istotnie większa niż w pozostałych grupach ( $p=0,019$ ) (wykres 1).



Wykres 1. Rozkład wymiaru zmian obwodowych płuca w zależności od rozpoznania cytologicznego

### 2.3.3.2. Wartość SUV w badaniu PET a rozpoznanie cytologiczne

Podobnie jak w punkcie poprzednim w obliczeniach pominięto zbyt mało liczne grupy rozpoznania - NSCLC i SCLC. Obserwowane wartości SUV zmian istotnie różnią się w grupach. Porównanie pokazuje, że wartość SUV w grupie raka płaskonabłonkowego jest istotnie większa, niż w pozostałych grupach ( $p < 0,001$ ) (wykres 2).

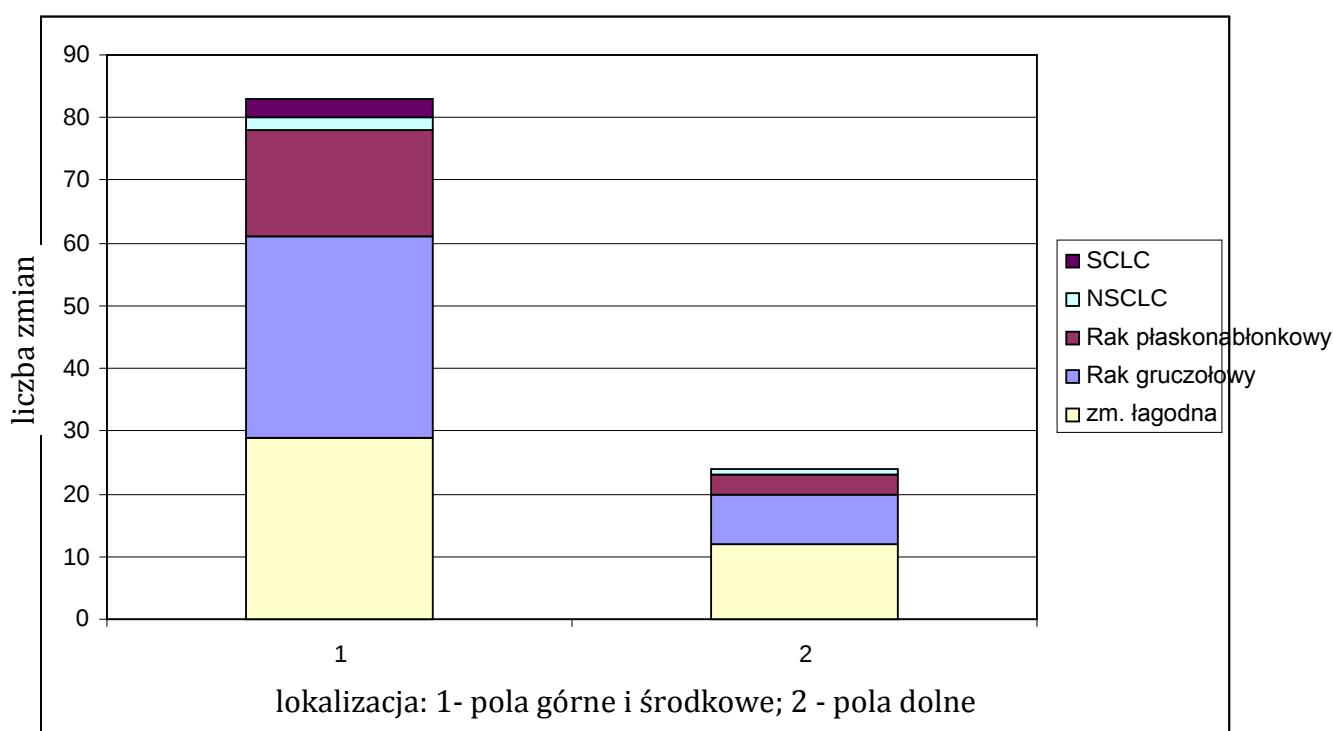


Wykres 2. Rozkład wartości SUV zmian obwodowych płuca w zależności od rozpoznania cytologicznego (SUV – *Standardized Uptake Value* – standaryzowana wartość wychwytu radioznacznika w badaniu PET)

### 2.3.3.3. Lokalizacja zmiany a rozpoznanie cytologiczne

Spośród 107 badanych zmian obwodowych 83 (77,6%) zlokalizowane były w polu górnym lub środkowym płuca, a pozostałe 24 (22,4%) w polu dolnym.

Nie zaobserwowano istotnej zależności pomiędzy ostatecznym rozpoznaniem, a lokalizacją zmiany w polach górnych i środkowych w stosunku do lokalizacji w polach dolnych płuc ( $p=0,433$ ) (wykres 3).



Wykres 3. Wykres przedstawiający lokalizację zmian z uwzględnieniem rozpoznania cytologicznego

SCLC – *Small Cell Lung Cancer* (rak drobnokomórkowy płuca); NSCLC – *Non Small Cell Lung Cancer* (rak niedrobnokomórkowy płuca);

### 3. Dyskusja

Zwiększona dzięki szerokiemu stosowaniu czułych badań obrazowych wykrywalność obwodowych zmian płuc wymaga poszukiwania coraz doskonalszych metod ich cytologicznej weryfikacji. Metoda taka powinna odznaczać się poza oczywistymi cechami, jak duża czułość i swoistość a także mały odsetek wyników fałszywych, również właściwościami pozwalającymi na jej szerokie zastosowanie. Pośród tych ostatnich najważniejsze wydają się być mały odsetek i łagodny charakter spodziewanych powikłań, dostępność sprzętu i łatwość nauki metody diagnostycznej. Tradycyjne podejście, zgodnie z którym do weryfikacji obwodowych guzów płuca w pierwszej kolejności wykorzystuje się dostęp przezklatkowy, w wielu przypadkach wydaje się coraz mniej uzasadnione. Zwłaszcza, że niemal wszyscy pacjenci, u których dąży się do cytologicznej weryfikacji guza obwodowego płuca są kierowani do badania bronchoskopowego. Ze wszech miar uzasadnione wydaje się więc podjęcie próby weryfikacji zmiany obwodowej podczas endoskopii dróg oddechowych. Szczególnie, że metoda opisywana w niniejszej pracy jest minimalnie inwazyjna, nie naraża pacjenta i personelu medycznego na promieniowanie jonizujące, a jej skuteczność diagnostyczna pozwala na uniknięcie dalszych etapów diagnostyki inwazyjnej u ok. 45% pacjentów (odsetek prawdziwie pozytywnych wyników – tab. 5).

Sondę ultrasonograficzną typu *mini-probe* EBUS do zastosowania w klinice wprowadzono na świecie przed kilkunastu laty. W Polsce jest to nadal metoda bardzo mało rozpowszechniona, mimo iż liczba ośrodków posiadających wideobronchofiberoskopy i procesory ultrasonograficzne, a więc mogących w prosty sposób poszerzyć zakres wykonywanych badań endosonograficznych o ocenę miększego płuca w badaniu sondą radialną, stale rośnie.

Opublikowane w literaturze fachowej dane na temat zastosowania miniaturowej sondy radialnej w diagnostyce zmian obwodowych płuca są stosunkowo nieliczne. Większość doniesień odnosi się do biopsji kleszczykowej płuca. Stąd mimo starannego przeglądu opublikowanych danych liczba prac mogących posłużyć za materiał porównawczy dla wyników niniejszego badania jest ograniczona.

Bardzo istotne, zwłaszcza pod kątem zwrócenia uwagi na profil bezpieczeństwa badanej metody diagnostycznej, jest przedstawione w roku 2011 przez Steinfurt i wsp. porównanie TTNA pod kontrolą TK z kleszczykową TBLB (transbronchial lung biopsy – TBLB) pod kontrolą wewnątrzoskrzelowej ultrasonograficznej sondy radialnej

wykazujące znacznie mniejszy odsetek powikłań (27% dla TTNA vs 3% dla TBLB) oraz porównywalną skuteczność diagnostyczną obu metod [25].

Przed wprowadzeniem endosonografii wykonywano kleszczykową TBLB guzów czy innych zmian obwodowych pod kontrolą fluoroskopii. Poza szerokim zakresem skuteczności (18-75%), w głównej mierze związanym z rozmiarami zmiany, istotnym ograniczeniem tej metody było narażenie pacjenta i personelu na promieniowanie jonizujące.

Zastosowanie miniaturowej sondy ultrasonograficznej *mini-probe* EBUS wprowadzanej przez kanał roboczy wideobronchofiberoskopu eliminuje problem narażenia na promieniowanie rentgenowskie oraz znacznie upraszcza i skraca czas trwania procedury.

Po raz pierwszy obie opisane powyżej metody kleszczykowej TBLB porównali w roku 2002 Herth i wsp. W pracy wykazano 80% skuteczność diagnostyczną biopsji kleszczykowej 50 zmian uprzednio zlokalizowanych za pomocą mini-sondy ultrasonograficznej. Wynik ten nie różnił się statystycznie istotnie od uzyskanego w przypadku biopsji wykonywanych pod kontrolą fluoroskopową (skuteczność 76%). Odma opłucnowa jako powikłanie TBLB wystąpiła u jednego pacjenta (2%) [26]. Kolejne lata przyniosły publikacje potwierdzające użyteczność biopsji wykonywanych pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej [27-30].

W roku 2011 Steinfert i wsp. dokonali przeglądu dotychczasowych badań nad zastosowaniem ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej w diagnostyce obwodowo zlokalizowanego raka płuca. Do analizy włączono 16 badań obejmujących łącznie 1420 pacjentów, u których wykonano *mini-probe* EBUS-TBLB. Stwierdzona czułość metody wyniosła 73%, przy jej 100% swoistości. Zauważono również istotną statystycznie różnicę w skuteczności diagnostycznej metody zależnie od wielkości biopsjowanej zmiany. Dla zmian  $\leq 20$ mm wyniosła ona 56,3%, natomiast dla zmian  $\geq 20$ mm aż 77,7%. Podkreślono bardzo korzystny profil bezpieczeństwa analizowanych badań. Ryzyko wystąpienia odmy opłucnowej wyniosło 1% (0-5,1%), przy czym ryzyko konieczności zastosowania drenażu oceniono na 0,4% [31].

W roku 2012 Wang Memoli i wsp. opublikowali jeszcze większą metaanalizę badań z zastosowaniem szeroko pojętej nawigowanej bronchoskopii (*guided bronchoscopy*). Przeanalizowano badania opisujące użycie *mini-probe* EBUS, nawigacji elektromagnetycznej - ENB (*electromagnetic navigation bronchoscopy*), wirtualnej

bronchoskopii - VB (*virtual bronchoscopy*) oraz tzw. ultracienkich bronchoskopów i kombinację tych metod. Obliczona dla dwudziestu badań z użyciem *mini-probe* EBUS skuteczność diagnostyczna biopsji kleszczykowej wyniosła 71,1%. W czterech z tych dwudziestu badań nie zawarto informacji o częstości powikłań. W pozostałych szesnastu badaniach częstość odmy opłucnowej wynosiła 0-5,9% [32]. Nowe metody diagnostyki zmian obwodowych, zwłaszcza tych wielkości 10-15mm, tj. kolejne generacje ENB, czy BTPNA (*bronchoscopic transparenchymal nodule access*) są obiecujące, jednak bardzo drogie i skomplikowane w użyciu. Wydaje się, że w przyszłości znajdą zastosowanie bardziej w celach leczniczych niż diagnostycznych [33].

W toku rozważań nad czynnikami wpływającymi na skuteczność metody *mini-probe* EBUS-TBLB naturalnym kierunkiem badań wydawało się zwrócenie uwagi na cechy obrazu TK zmian obwodowych, pozwalające przewidzieć sytuacje, w których biopsja przezoskrzelowa może mieć największe szanse powodzenia.

W pracy opublikowanej w roku 2015 Guvenç i wsp. przedstawili największą analizę retrospektywną (760 przypadków) metody kleszczykowej TBLB zmian obwodowych pod kontrolą *mini-probe* EBUS, zwracając uwagę na cechy obrazu TK. Wykazano bezpośredni wpływ wielkości zmiany (>20mm), jej odległości od drugo- lub trzeciorzędowej ostrogi (≤40mm) oraz lokalizacji (1,3 lub 6 segment) na skuteczność diagnostyczną TBLB. Cecha nazywana w języku angielskim *bronchus sign*, a oznaczająca obecność drożnego oskrzela widocznego w analizie TK w obrębie litej zmiany obwodowej, okazała się być pośrednim predyktorem skuteczności TBLB poprzez bezpośredni wpływ na odsetek wizualizacji zmiany w ocenie ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej. Odma opłucnowa jako powikłanie TBLB wystąpiła u 9 chorych (1,2%), ale tylko jeden z nich wymagał zastosowania drenażu opłucnowego (0,1%) [34].

Analizując przedstawione powyżej opublikowane badania dotyczące diagnostyki zmian obwodowych płuca, oraz biorąc pod uwagę własne doświadczenia z wykonywaniem przezoskrzelowej biopsji płuca metodą biopsji kleszczykowej (TBLB) w diagnostyce chorób śródmiąższowych, w projektowaniu niniejszego badania zrezygnowano z biopsji kleszczykowej na rzecz biopsji igłowej z następowym wymazem szczoteczkowym. Decyzja taka podyktowana była przede wszystkim chęcią zmniejszenia odsetka powikłań w postaci odmy opłucnowej. Dodatkowym argumentem była spodziewana lepsza penetracja igły do zmian położonych przyoskrzelowo.

Wydaje się, że cel ten został osiągnięty. Odmy opłucnowej nie zaobserwowano w żadnym ze 115 przypadków. Nie stwierdzono również krwawienia po biopsji o znacznym i średnim nasileniu. Podkreślenia wymaga fakt, iż uzyskanie zerowego odsetka powikłań nie odbyło się kosztem zmniejszenia skuteczności diagnostycznej badanej metody względem biopsji kleszczkowej. Czułość metody, z uwzględnieniem braku możliwości uwidocznienia niektórych zmian w obrazowaniu ultrasonograficznym, rzędu 73% jest porównywalna z większością doniesień na temat biopsji kleszczkowej pod kontrolą *mini-probe* EBUS. Wśród zlokalizowanych za pomocą *mini-probe* EBUS zmian obwodowych czułość biopsji wyniosła 79% dla biopsji igłowej i szczoteczkowej oraz 75% dla samej biopsji igłowej. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że wykonanie wymazu szczoteczkowego po biopsji igłowej zlokalizowanej zmiany poprawia czułość metody, jednak w sposób nieznamienny. Wydaje się więc, że w większości przypadków można z niej zrezygnować, co daje dodatkową oszczędność czasu i kosztów badania. Użycie szczoteczki wydaje się zasadne jedynie po biopsji zmian zlokalizowanych przyoskrzelowo, kiedy to podczas badania ultrasonograficznego sonda nie blokuje się w zmianie obwodowej, lecz można ją przesunąć swobodnie dalej do zdrowego mięszu płuca.

Badana metoda diagnostyki guzów obwodowych okazuje się bardzo przydatnym narzędziem służącym do uzyskania materiału cytologicznego z tych zmian. Dołączenie oceny wybranych subsegmentów płuca ultrasonograficzną sondą *mini-probe* EBUS do standardowo wykonywanego badania bronchoskopowego nie wydłuża znacząco czasu trwania badania (mediana czasu trwania badania łącznie z biopsją to 15 minut) a biopsja igłowa i szczoteczkowa nie wiąże się z istotnym ryzykiem powikłań. Pozwala ona natomiast na uzyskanie prawidłowego rozpoznania u ponad 70% pacjentów.

Mając na uwadze małą ujemną wartość predykcyjną przedstawionej metody (69%) należy podkreślić, że jedynie uzyskanie materiału zawierającego komórki nowotworowe pozwala na zakończenie diagnostyki guza obwodowego płuca i podjęcie decyzji terapeutycznych.

Nie można uznać zmiany za łagodną na podstawie stwierdzenia braku komórek nowotworowych w uzyskanym materiale biopsyjnym. Pacjenta należy skierować do biopsji transtorakalnej, a w przypadku dalszego braku weryfikacji zmiany ewentualnie do otwartej biopsji płuca z śródoperacyjnym badaniem histopatologicznym. W razie stwierdzenia w tym badaniu łagodnego lub przerzutowego charakteru zmiany zabieg

kończy się na klinowej resekcji mięszu płuca, natomiast w wypadku rozpoznania pierwotnego raka płuca wykonuje się resekcję anatomiczną płuca - najczęściej lobektomię.

Jeżeli zmiana obwodowa płuca jest zdiagnozowana jako pierwotny rak płuca przed kwalifikacją do leczenia operacyjnego najczęściej możliwe jest wykonanie lobektomii metodą wideotorakoskopową, a więc zabiegu mniej inwazyjnego i obciążającego chorego niż klasyczna torakotomia.

Prezentowana w niniejszej pracy metoda diagnostyki guzów obwodowych płuca wydaje się szczególnie cenna dla pacjentów nie kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego. W praktyce klinicznej wśród pacjentów z obwodowymi guzami płuca często mamy do czynienia z chorymi obciążonymi chorobami serca i naczyń lub/i z nieprawidłowymi parametrami badań czynnościowych układu oddechowego. Potwierdzenie minimalnie inwazyjną metodą nowotworowego charakteru takiej zmiany pozwala zakwalifikować tych chorych do leczenia radykalnego z użyciem stereotaktycznej radioterapii, a w przypadku niektórych typów raka na wdrożenie chemioterapii, a w nieodległej perspektywie immunochemioterapii celowanej.

Zgodnie z założeniami badania w każdym przypadku, kiedy wykonywano biopsję przygotowywano rozmazy cytologiczne zarówno z biopsji igłowej jak i szczoteczkowej. W końcowym okresie badania, w związku z wprowadzeniem w naszym ośrodku nowej metody opracowywania materiału cytologicznego (tzw. cytobloków) materiał uzyskany za pomocą biopsji igłowej umieszczano w probówce z płynem CYTOSPIN<sup>TM</sup> – mieszaniną alkoholi stosowaną do utrwalania tzw. materiałów „drobnych” jako substytut formaliny lub do 10% zbuforowanej formaliny. Materiał cytologiczny uzyskiwany za pomocą biopsji igłowej klasyczna igłą do TBNA okazał się wystarczający do przygotowania diagnostycznych cytobloków. Jednakże ze względów metodologicznych rozpoznania uzyskane za pomocą oceny cytobloków nie zostały włączone do analizy statystycznej w niniejszej pracy. Jednakowoż możliwość uzyskania diagnostycznego cytobloku z materiału pobranego igłą cytologiczną wydaje się warta zaznaczenia w niniejszej dyskusji. Metoda cytobloku umożliwia bowiem zwiększenie liczby szczegółowych oznaczeń immunohistochemicznych i molekularnych często koniecznych do podjęcia właściwej decyzji diagnostycznej i terapeutycznej.

Dodatkowym celem badawczym niniejszej pracy była ocena korelacji pomiędzy wybranymi parametrami guzów obwodowych płuca stwierdzanymi w obrazowych badaniach nieinwazyjnych, a rozpoznaniem cytologicznym guza.

Na podstawie przeprowadzonej w badanej grupie analizy stwierdzić należy, iż zarówno wielkość zmiany, jak i jej lokalizacja, ani też aktywność metaboliczna oceniana za pomocą intensywności wychwytu znakowanej radioaktywnie glukozy nie pozwoliły na postawienie prognozy co do charakteru badanej zmiany obwodowej. Szczególnie warta odnotowania wydaje się obserwacja dotycząca rozkładu wartości SUV (ryc. 8). Potwierdza ona dużą czułość i jednak małą specyficzność badania PET. Guzy płuca o SUV >3 mogą okazać się zarówno zmianami o charakterze łagodnym (najczęściej zapalnym) jak i złośliwym, wymagającym radykalnego leczenia. Tym bardziej słuszne wydaje się poszukiwanie i szerokie wdrażanie do praktyki klinicznej jak najmniej inwazyjnych, bezpiecznych, łatwych w nauce i mało kosztownych metod diagnostyki cytologicznej takich zmian. Biopsja igłowa pod kontrolą *mini-probe* EBUS do takich metod z pewnością należy.

#### 4. Wnioski

Na podstawie wyników przeprowadzonego badania stwierdzono, że:

1. Czułość, swoistość, całkowita dokładność, PPV metody *mini-probe* EBUS-TBNA pozwalają uznać ją za cenne narzędzie w diagnostyce zmian obwodowych płuca.
2. Wyniki zastosowania TBNA i EBBB w celu uzyskania materiału ze zmian obwodowych płuca są porównywalne z uzyskiwanymi za pomocą biopsji kleszczkowej TBLB przy lepszym profilu bezpieczeństwa.
3. Duża łatwość zastosowania badanej metody uzyskiwania materiału cytologicznego, możliwość jej zastosowania podczas standardowej wideobronchofiberoskopii, ze stosunkowo niewielkim przedłużeniem czasu trwania procedury oraz bardzo dobry profil bezpieczeństwa pozwalają rekomendować tę metodę jako minimalnie inwazyjne badanie pierwszego rzutu w diagnostyce zmian obwodowych płuca.
4. Wykonywanie EBBB po TBNA pozwala uzyskać większą skuteczność metody, jednak nie jest to różnica statystycznie istotna.
5. Żaden spośród ocenianych parametrów tj.: wielkość, wartość SUV, lokalizacja zmiany nie pozwala na przewidywanie jej charakteru.
6. Ocena wartości SUV i wielkości zmiany obwodowej miały istotnie większe znaczenie w przypadku raka płaskonabłonkowego i znacząco mniejsze w przypadku raka gruczołowego czy zmian łagodnych.

## 5. Streszczenie

### Cel pracy

Celem pracy była ocena wydolności diagnostycznej biopsji metodą TBNA z EBBB zmian obwodowych płuc wykonywanych pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej z zastosowaniem sondy typu *mini-probe* EBUS oraz ocena jej profilu bezpieczeństwa.

### Materiał i metody

Do prospektywnego badania otwartego włączono kolejno pacjentów ze zmianą obwodową płuca, wymagającą weryfikacji cytologicznej, stwierdzoną w badaniach obrazowych (RTG lub/i TK klatki piersiowej), poddanych badaniu PET-TK. Podczas badania bronchofiberoskopowego używając sondy radialnej typu *mini-probe* EBUS wykonano ocenę ultrasonograficzną wybranych na podstawie analizy skanów TK oskrzeli. W przypadku braku komórek nowotworowych w uzyskanym materiale cytologicznym pacjentów kierowano do dalszej diagnostyki inwazyjnej lub poddawano minimum sześciomiesięcznej obserwacji pulmonologicznej.

### Wyniki

Badanie *mini-probe* EBUS przeprowadzono u 115 pacjentów. Mężczyźni stanowili 64,3% (n=74), kobiety 35,7% (n=41), w wieku 31-85 lat (średnia 67,57 lat; mediana 68 lat). Wielkość zmiany oceniana w badaniu TK wynosiła 12-42mm (średnia 22,36mm; mediana 22mm; SD 6,64mm). 8 pacjentów nie kontynuowało udziału w badaniu. Analizie poddano wyniki uzyskane w grupie 107 pacjentów. Współczynnik detekcji zmiany w tej grupie chorych wyniósł 89,7%.

W 49 przypadkach stwierdzono zmianę złośliwą (w tym jeden wynik fałszywie dodatni), a u 58 w biopsji nie stwierdzono komórek nowotworowych (w tym 18 wyników fałszywie ujemnych).

Przy uwzględnieniu współczynnika detekcji zmiany w badaniu ultrasonograficznym czułość, swoistość, całkowita dokładność, NPV i PPV badanej metody diagnostycznej wyniosły odpowiednio: 0,73; 0,98; 0,82; 0,69 i 0,98.

Analiza statystyczna wyników biopsji wykazuje poprawę wydolności biopsji igłowej po dodaniu po niej wymazu szczoteczkowego, jednak jest to zmiana statystycznie nieistotna (dla czułości, dokładności i NPV  $p=0,16$ ).

Nie zaobserwowano istotnych powikłań.

## **Wnioski**

Biopsja metodą *mini-probe* EBUS-TBNA jest wartościowym narzędziem w diagnostyce zmian obwodowych płuc. Charakteryzuje się podobną wydolnością co biopsja TBLB, a wydaje się być bezpieczniejsza pod względem ryzyka wystąpienia odmy opłucnowej. Dodanie EBBB po biopsji igłowej należy ograniczyć do wybranych przypadków zmian przyoskrzelowych. Badanie pozwoliło w prosty i bezpieczny sposób ograniczyć liczbę bardziej inwazyjnych i obarczonych zdecydowanie większym ryzykiem powikłań zabiegów diagnostycznych u ok. 45% pacjentów.

## 6. Summary

### Objectives

The aim of this study was to establish a diagnostic yield of *mini-probe* EBUS guided TBNA followed by EBBB and to assess safety profile of this method.

### Materials and methods

Consecutive patients with who needed cytological evaluation of peripheral lung lesion visible in chest X-ray and/or chest CT were included into this prospective open trial after PET-CT scan. After detailed analysis of CT scans selected bronchi were examined with *mini-probe* EBUS. In case of no malignancy found in obtained tissue material patients were scheduled for further invasive diagnostics or for six month pulmonological follow up.

### Results

115 patients underwent *mini-probe* EBUS examination. 64.3% (n=74) male and 35.7% (n=41) female in age 31-85 (mean 67.57 years; median 68 years). The size of the lesion measured in CT was 12-42mm (mean 22.36mm; median 22mm; SD 6.64mm). 8 patients were lost to follow up. Results obtained in 107 patients were analyzed. The detection ratio of the lesion in this group was 89.7%. Malignancy was found in 49 cases (one result was false positive) and no suspected for malignancy cells were found in 58 cases (18 results were false negative). Considering ultrasonographic detection ratio sensitivity, specificity, total accuracy, NPV and PPV of this diagnostic method were: 0.73; 0.98; 0.82; 0.69 and 0.98 respectively.

Statistical analysis of the biopsy results revealed higher diagnostic yield of combined biopsy method (TBNA followed with EBBB) but improvement was statistically non-significant (for sensitivity, accuracy and NPV  $P=0.16$ ).

No relevant complications were observed.

### Conclusions

*Mini-probe* EBUS guided biopsy is valuable tool in diagnosis of peripheral lung lesions. Its yield is comparable with TBLB, and seems to be safer considering risk of pneumothorax. Performing EBBB after a needle biopsy should be limited to selected cases of peribronchial lesions. Presented diagnostic method allowed to reduce in easy and safe way necessity of more invasive and more risky diagnostic procedures in ca. 45% of patients.

## 7. Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 05/05/2017.
2. Rivera MP, Mehta AC. American College of Chest Physicians Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (3 suppl): 131S-148S.
3. Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna 2014; str. 744.
4. Chazan R (red). *Pneumonologia*. Bielsko-Biała: α-Medica Press 2011; 551-553.
5. Dąbrowska M, Krenke R, Domagała-Kulawik J, Żukowska M, Górnicka B, Bogdan J, Chazan R. The role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnostics algorithm of solitary pulmonary nodule. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2006; 74 (1): 16-20.
6. Vilman P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, Herth FJ, Larghi A, Vazquez-Sequeiros E, Hassan C, Crombag L, Korevaar DA, Konge L, Annema JT. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur. Resp. J.* 2015; 46(1): 40-60.
7. von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, Eberhardt R, Herth FJ, in 't Veen JC, de Jong YP, van der Heijden EH, Tournoy KG, Claussen M, van den Blink B, Shah PL, Zoumot Z, Clementsen P, Porsbjerg C, Mauad T, Bernardi FD, van Zwet EW, Rabe KF, Annema JT. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309(23): 2457-2464.
8. Kheir F, Itani A, Assasa O, Alraiyes AH. The utility of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration in lymphoma. *Endosc. Ultrasound*. 2016; 5(1): 43-48.
9. Ortakoylu MG, Iliaz S, Bahadir A, Aslan A, Iliaz R, Ozgul MA, Urer HN. Diagnostic value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in various lung diseases. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41(5): 410-414.

10. Li K, Jiang S. A randomized controlled study of conventional TBNA versus EBUS-TBNA for diagnosis of suspected stage I and II sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2014; 31(3): 211-218.
11. Low SY, Koh MS, Ong TH, Phua GC, Anantham D. Use of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in the diagnosis of granulomatous mediastinal lymphadenopathy. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2014; 43(5) :250-254.
12. Ribeiro C, Oliveira A, Neves S, Campainha S, Nogueira C, Torres S, Brito MC, Almeida J, e Sá JM. Diagnosis of sarcoidosis in the endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration era. *Rev. Port. Pneumol.* 2014; 20(5): 237-241.
13. Szlubowski A, Kuzdzal J, Pankowski J, Obrochta A, Soja J, Hauer J, Kołodziej M, Zieliński M. Przezoskrzelowa biopsja węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk płuca pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej w czasie rzeczywistym w diagnostyce raka płuca i sarkoidozy. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76(4): 229-236.
14. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Tanaka S, Shimokata T, Kawata Y, Mori K, Kajikawa S, Ichihara S, Moritani S. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful for diagnosing sarcoidosis. *Respirology.* 2007; 12(6): 863-868.
15. Vilmann P, Puri R. The complete "medical" mediastinoscopy (EUS-FNA + EBUS-TBNA). *Minerva Med.* 2007; 98(4): 331-338.
16. Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy.* 2005; 37(9): 833-839.
17. Steinfort DP, Conron M, Tsui A, Pasricha SR, Renwick WE, Antippa P, Irving LB. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the evaluation of suspected lymphoma. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5(6): 804-809.
18. Rooper LM, Nikolskaia O, Carter J, Ning Y, Lin MT, Maleki Z. A single EBUS-TBNA procedure can support a large panel of immunohistochemical stains, specific diagnostic subtyping, and multiple gene analyses in the majority of non-small cell lung cancer cases. *Hum. Pathol.* 2016; 51: 139-145.

19. Wang KP, Terry P, Marsh B. Bronchoscopic needle aspiration biopsy of paratracheal tumors. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118: 17-21.
20. Reichenberger F, Weber J, Tamm M, Bolliger CT, Dalquen P, Perruchoud AP, Solèr M. The value of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Chest.* 1999; 116(3): 704-708.
21. Port J, Harrison S. Electromagnetic navigational bronchoscopy. *Semin. Intervent. Radiol.* 2013; 30(2): 128-132.
22. Gex G, Pralong JA, Combescure C, Sejio L, Rochat T, Soccal PM. Diagnostic yield and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy for lung nodules: a systematic review and meta-analysis. *Respiration* 2014; 87(2): 165-176.
23. Zhang W, Chen S, Dong X, Lei P. Meta-analysis of the diagnostic yield and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy for lung nodules. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7(5): 799-809.
24. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, Mandal S, Martin J, Mills J, Navani N, Rohman NM, Wrightson JM, Munavvar M, British Thoracic Society Bronchoscopy Guideline Group. British Thoracic Society guideline for diagnostics flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax* 2013; 68: suppl 1: i1–i44.
25. Steinfort DP, Vincent J, Heinze S, Antippa P, Irving LB. Comparative effectiveness of radial probe endobronchial ultrasound versus CT-guided needle biopsy for evaluation of peripheral pulmonary lesions: A randomized pragmatic trial. *Respir. Med.* 2011; 105(11): 1704-1711.
26. Herth FJ, Ernst A, Becker HD. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. *Eur. Respir. J.* 2002; 20(4): 972–974.
27. Shirakawa T, Imamura F, Hamamoto J, Honda I, Fukushima K, Sugimoto M, Shirkakusa T. Usefulness of endobronchial ultrasonography for transbronchial lung biopsies of peripheral lung lesions. *Respiration* 2004; 71(3): 260–268.
28. Yang MC, Liu WT, Wang CH, Lin HC, Chen HC, Chou CL, Hsueh S, Kuo HP. Diagnostic value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in peripheral lung cancers. *J. Formos. Med. Assoc.* 2004; 103(2): 124–129.

29. Kikuchi E, Yamazaki K, Sukoh N, Kikuchi J, Asahina H, Imura M, Onodera Y, Kurimoto N, Kinoshita I, Nishimura M. Endobronchial ultrasonography with guide-sheath for peripheral pulmonary lesions. *Eur. Respir. J.* 2004; 24(4): 533–537.
30. Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, Maeda A, Oiwa H, Miyazu Y, Murayama M. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest* 2004; 126(3): 959–965.
31. Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2011; 37(4): 902–910.
32. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest* 2012; 142(2): 385–393.
33. Herth FJ, Eberhardt R, Stermann D, Silvestri GA, Hoffmann H, Shah PL. Bronchoscopic transparenchymal nodule access (BTPNA): first in human trial of a novel procedure for sampling solitary pulmonary nodules. *Thorax*. 2015 Apr; 70(4): 326-332.
34. Guvenc C, Yserbyt J, Testelmans D, Zanca F, Carbonez A, Ninane V, De Wever W, Doms C. Computed tomography characteristics predictive for radial EBUS-miniprobe-guided diagnosis of pulmonary lesions. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10(3): 472-478.

## 8. Spis tabel

|                  |                                                                             |        |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Tabela 1.</b> | Charakterystyka grupy badanej (płeć)                                        | str.18 |
| <b>Tabela 2.</b> | Charakterystyka grupy badanej – statystyki opisowe                          | str.19 |
| <b>Tabela 3.</b> | Ocena różnic statystycznych średnich wybranych zmiennych ze względu na płeć | str.19 |
| <b>Tabela 4.</b> | Charakterystyki testów diagnostycznych TBNA, EBBB oraz TBNA+EBBB            | str.20 |
| <b>Tabela 5.</b> | Ocena istotności statystycznej różnic charakterystyk testów diagnostycznych | str.21 |
| <b>Tabela 6.</b> | Podsumowanie ostatecznych rozpoznań patomorfologicznych                     | str.22 |
| <b>Tabela 7.</b> | Charakterystyki testu diagnostycznego <i>mini-probe</i> EBUS-TBNA/EBBB      | str.23 |
| <b>Tabela 8.</b> | Zestawienie liczbowe rozpoznań cytologicznych                               | str.23 |

## 9. Spis rycin

**Rycina 1.** Obwodowo zlokalizowany guz segmentu 4 płuca lewego o dużej aktywności metabolicznej w badaniu PET-TK (Ryc. 1a.). Ten sam guz w oknie płucnym badania TK – widoczne naciekanie dwóch oskrzeli subsegmentarnych B4aL i B4bL – wyraźnie widoczny tzw. *bronchial sign* – oskrzele doprowadzające (Ryc. 1b.). Inny guz zlokalizowany obwodowo w segmencie 1 płuca prawego położony przyoskrzelowo bez widocznego oskrzela doprowadzającego – prawdopodobieństwo uwidocznienia guza w badaniu ultrasonograficznym jest w tym przypadku mniejsze (Ryc. 1c.).

(za zgodą Oddziału Chirurgii Klatki Piersiowej KSS im. JP II w Krakowie) str. 12

**Rycina 2.** Sprzęt endoskopowy wykorzystywany podczas biopsji zmian obwodowych metodą *mini-probe* EBUS-TBNA/EBBB. 2a – końcówka bronchofiberoskopu z wysuniętą przez kanał roboczy sondą ultrasonograficzną typu *mini-probe*; 2b – igła do endoskopowych biopsji transbronchialnych (TBNA); 2c – szczoteczka endoskopowa do wykonywania wewnątrzoskrzelowych wymazów cytologicznych (EBBB). (za zgodą Olympus Medical Systems, Japonia; fot. [www.olympus-europa.com](http://www.olympus-europa.com)) str. 15

**Rycina 3.** Sonda ultrasonograficzna *mini-probe* wprowadzona do makroskopowo niezmienionego oskrzela (po lewej) i obraz ultrasonograficzny obwodowego guza płuca naciekającego oskrzele uzyskany z jej pomocą (po prawej). (ze zbiorów własnych Samodzielnej Pracowni Endoskopii KSS im. JP II w Krakowie). str. 16

**Rycina 4.** Rak gruczołowy płuca. str. 24

**Rycina 5.** Rak płaskonabłonkowy płuca. str. 24

**Rycina 6.** Rak drobnokomórkowy płuca. str. 25

## 10. Spis wykresów.

**Wykres 1.** Rozkład wymiaru zmian obwodowych płuca w zależności od rozpoznania cytologicznego str. 26

**Wykres 2.** Rozkład wartości SUV zmian obwodowych płuca w zależności od rozpoznania cytologicznego (SUV – *Standardized Uptake Value* – standaryzowana wartość wychwytu radioznacznika w badaniu PET) str. 27

**Wykres 3.** Wykres przedstawiający lokalizację zmian z uwzględnieniem rozpoznania cytologicznego. SCLC – *Small Cell Lung Cancer* (rak drobnokomórkowy płuca); NSCLC – *Non Small Cell Lung Cancer* (rak niedrobnokomórkowy płuca) str. 28

## **11. Spis diagramów**

**Diagram 1.** Graficzna prezentacja schematu badania prospektywnego      str. 11