

Lek. med. Piotr Donat

# Przydatność bronchoskopii autofluorescencyjnej u chorych operowanych z powodu raka płuca

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. UM dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

Katedra Kardio-Torakochirurgii

Wydział Lekarski II

Uniwersytet Medyczny

im. K. Marcinkowskiego

W Poznaniu

2012

*Pragnę skierować moje podziękowania  
do wszystkich osób, które przyczyniły się  
do powstania niniejszej rozprawy doktorskiej*

## Spis treści

1. WSTĘP.....	6
2. CELE PRACY.....	25
3. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ.....	26
4. WYNIKI.....	37
5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA .....	65
6. WNIOSKI.....	77
7. STRESZCZENIE .....	78
8. SUMMARY .....	80
SPIS TABEL I FOTOGRAFII .....	82
PIŚMIENNICTWO .....	86

Wykaz skrótów i zwrotów zawartych w pracy.

<b>AFB</b>	Bronchoskopia autofluorescencyjna ( <i>ang.</i> autofluorescence bronchoscopy)
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>EBUS</b>	Ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa ( <i>ang.</i> endobronchial ultrasound system)
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EGFR</b>	Receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu ( <i>ang.</i> epidermal growth factor receptor)
<b>ETS</b>	European Respiratory Society
<b>EUS</b>	Ultrasonografia endoskopowa ( <i>ang.</i> endoscopic ultrasonography)
<b>HGL</b>	Zmiany dużego stopnia ( <i>ang.</i> high-grade lesions)
<b>IASLC</b>	International Association for the Study of Lung Cancer
<b>IEN</b>	Nowotworzenie wewnątrz nabłonkowe ( <i>ang.</i> intraepithelial neoplasia)
<b>LCNEC</b>	Wielkokomórkowy rak o cechach neuroendokrynych ( <i>ang.</i> large cell neuroendocrine carcinoma)
<b>LGL</b>	Zmiany małego stopnia ( <i>ang.</i> low-grade lesions)
<b>LIFE</b>	System endoskopii fluorescencyjnej indukowanej światłem ( <i>ang.</i> lung imaging fluorescence endoscope)
<b>NBI</b>	Obrazowanie w świetle o wąskim widmie ( <i>ang.</i> narrow band imaging)
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NPV</b>	Ujemna wartość predykcyjna ( <i>ang.</i> negative predictive value)
<b>PET</b>	Pozytonowa tomografia emisyjna ( <i>ang.</i> positron emission tomography)
<b>PPV</b>	Dodatnia wartość predykcyjna ( <i>ang.</i> positive predictive value)
<b>DRP</b>	Drobnokomórkowy rak płuca
<b>TBNA</b>	Przezoskrzelowa biopsja aspiracyjna ( <i>ang.</i> transbronchial needles aspiration)

<b>TNM</b>	Klasyfikacja zaawansowania nowotworu w oparciu o wielkość guza, zajęcie węzłów chłonnych i obecność przerzutów ( <i>ang.</i> tumor, nodes, metastases)
<b>TTNA</b>	Przezskłatkowa biopsja aspiracyjna ( <i>ang.</i> transthoracic needles aspiration)
<b>VATS</b>	Wideotorakoskopia ( <i>ang.</i> video-assisted thoracic surgery)
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>WLB</b>	Bronchoskopia światła białego ( <i>ang.</i> white light bronchoscopy)

# 1. WSTĘP

## 1.1. Epidemiologia

Według Światowej Organizacji Zdrowia rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym na świecie. W roku 2005 odnotowano około 1 300 000 nowych zachorowań [1]. W Polsce, w roku 2009 zarejestrowano 14 703 przypadki zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe oskrzela i płuca wśród mężczyzn i 5900 zachorowań wśród kobiet. Był to najczęściej rejestrowany nowotwór złośliwy u mężczyzn (21,35%) i drugi co do częstości występowania u kobiet (8,53%). Standaryzowane współczynniki zachorowalności na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn wynosiły  $53,3/10^5$ , a dla kobiet  $16,7/10^5$  [2]. Rak płuca jest chorobą o wysokiej śmiertelności, a współczynniki zachorowalności i umieralności są na podobnym poziomie, co stanowi o złym rokowaniu. Wskaźniki przeżyć pięcioletnich wynoszą średnio 11% niezależnie od płci [3]. W Polsce rak płuca stanowi najczęstszą przyczynę zgonu u obu płci z powodu chorób nowotworowych. W roku 2009 liczba zgonów z powodu tego nowotworu wśród mężczyzn wynosiła 16 357 (31,21% zgonów nowotworowych), a wśród kobiet 5947 (14,54% zgonów nowotworowych) [2]. Częstość występowania raka płuca, jak również umieralność jest wciąż znacznie większa wśród mężczyzn niż wśród kobiet. Obecnie obserwujemy zahamowanie i spadek zagrożenia nowotworami złośliwymi płuca wśród polskich mężczyzn. Dotyczy to głównie zachorowalności i umieralności ludzi młodych i w średnim wieku. Natomiast wśród kobiet w ostatnich dwóch dekadach obserwujemy gwałtowny wzrost zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe płuca [4].

## **1.2. Czynniki ryzyka zachorowania na raka płuca**

### **1.2.1. Palenie tytoniu**

Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuca jest aktywne palenie tytoniu. Ocenia się, że w Polsce palenie tytoniu jest przyczyną 94% zachorowań na raka płuca u mężczyzn i 60% u kobiet [5,6]. Znamienny związek pomiędzy paleniem tytoniu i rakiem płuca wykazano w latach 50. ubiegłego wieku, a w roku 1960 Komitet Ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) ogłosił, że palenie tytoniu jest przyczyną powstawania raka płuca. Zidentyfikowano ponad 4000 związków chemicznych powstających w procesie spalania tytoniu, z których kilkadziesiąt wykazuje działanie rakotwórcze lub mutagenne. Substancje zawarte w dymie tytoniowym doprowadzają do uszkodzenia DNA oraz do powstania mutacji unieczyniających w obrębie genów supresorowych i aktywujących w obrębie protoonkogenów zarówno u czynnych jak i biernych palaczy [7]. Geny związane z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (*ang.* epidermal growth factor receptor - EGFR) oraz geny RAS i MYC stanowią grupy onkogenów mające największe znaczenie w powstawaniu raka płuca. Najczęstszymi mutacjami występującymi wśród genów supresorowych są mutacje RB, P16, TP53 i FHIT. Z powodu mutacji genów naprawczych dochodzi do zablokowania przekazu informacji odpowiedzialnej za hamowanie wzrostu guza i apoptozy. [8]. Ryzyko rozwoju raka płuca zależy od wieku osoby rozpoczynającej palenie, stażu palenia (paczkoleta), a także od rodzaju wypalanych papierosów [9].

### **1.2.2. Czynniki środowiskowe i zawodowe**

Substancje rakotwórcze związane z pracą zawodową odpowiadają w Stanach Zjednoczonych za około 15% zachorowań na raka płuca u mężczyzn oraz 5% u kobiet [10]. Według Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IASLC) lista substancji o udowodnionym działaniu rakotwórczym obejmuje: azbest, arsen, chrom, nikiel, spaliny

węgla, radon, chlorometyl, chlorek winylu i wielopierścieniowe związki aromatyczne (głównie węglowodory). Azbest jest najlepiej poznaną i najczęstszą zawodową przyczyną powstawania raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej. Rakotwórcze działanie tego minerału opisano po raz pierwszy w 1955 roku [11]. Ryzyko zachorowania zależy od poziomu narażenia na azbest, typu włókien azbestowych i współistniejącego palenia tytoniu. Radon powstający podczas naturalnego rozpadu uranu jest drugim po paleniu tytoniu najważniejszym pojedynczym czynnikiem etiologicznym powstawania raka płuca. Największe narażenie występuje w kopalniach uranu i fluorytu, jego obecność stwierdza się w niewielkich ilościach w glebie, skałach a także w materiałach budowlanych. Ryzyko rozwoju raka płuca zależy od dawki radonu, a palenie tytoniu wykazuje działanie synergistyczne [12].

### **1.2.3. Czynniki genetyczne**

Rak płuca u niewielkiej liczby palaczy tytoniu może być uwarunkowany genetycznie. Różna skłonność do występowania raka płuca prawdopodobnie wynika z polimorfizmu genów odpowiedzialnych za metabolizm karcynogenów zawartych w dymie tytoniowym i naprawę DNA [13]. Zaobserwowano związek pomiędzy anomalią genetyczną w chromosomie 15 a predyspozycją do uzależnienia od nikotyny i potencjalnego zwiększonego ryzyka zachorowania na raka płuca [14].

### **1.2.4. Nienowotworowe choroby płuc**

Zwiększone ryzyko rozwoju raka płuca jest przypisywane niektórym przewlekłym chorobom układu oddechowego (przewlekła obturacyjna choroba płuc, pylica, zwłóknienie płuc oraz gruźlica). Najlepiej udokumentowano wzrost ryzyka zachorowania raka płuca u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, mając na uwadze wspólny czynnik etiologiczny, jakim jest palenie tytoniu .



### **1.3. Badania przesiewowe w kierunku wykrycia raka płuca**

Celem badań przesiewowych jest wykrycie nieprawidłowych zmian poprzedzających nowotwór lub choroby w stadium bezobjawowym. Charakterystyka badań przesiewowych polega na ocenie osób klinicznie zdrowych z grup zwiększonego ryzyka i w przypadku tzw. „pozytywnego” wyniku testu na podjęciu szczegółowej diagnostyki [15]. Podejmowane próby wdrożenia badań przesiewowych w kierunku wykrycia raka płuca są jednoznacznie uzasadnione z powodu istotnego problemu społecznego i zdrowotnego. Miarą efektywności badań przesiewowych jest zmniejszenie umieralności z powodu danego nowotworu w populacji poddanej ocenie. Badania przesiewowe przeprowadzone w latach 60. i 70. ubiegłego wieku oparte na konwencjonalnej rentgenografii stosowanej samodzielnie lub łącznie z badaniem cytologicznym płwociny nie wykazały zmniejszenia śmiertelności z powodu raka płuca [16-18]. Oczekuje się, że prowadzone obecnie badania przesiewowe, w których stosuje się niskodawkową tomografię komputerową, umożliwią obiektywną ocenę skuteczności tego testu na podstawie wskaźnika umieralności oraz pozwolą oszacować rzeczywiste koszty badań przesiewowych [19]. Z ostatnio opublikowanych badań klinicznych wynika, że niskodawkowa tomografia komputerowa może stać się w niedalekiej przyszłości badaniem przesiewowym umożliwiającym wczesne wykrywanie raka płuca [20,21].

### **1.4. Rozpoznawanie i ocena zaawansowania raka płuca**

Celem diagnostyki raka płuca jest ustalenie typu histologicznego raka i stadium zaawansowania procesu chorobowego w momencie jego wykrycia, co pozwala ustalić dalsze postępowanie lecznicze oraz rokowanie. Ocenę chorego rozpoczyna staranne zebranie wywiadu oraz badanie przedmiotowe. Kolejnym etapem w procesie diagnostycznym jest próba pobrania materiału biologicznego do badania mikroskopowego

oraz ustalenie stopnia zaawansowania choroby według klasyfikacji TNM na podstawie badań obrazowych i inwazyjnych.

#### **1.4.1. Objawy kliniczne raka płuca**

U chorych na raka płuca w momencie rozpoznania mogą wystąpić objawy miejscowe związane z obecnością guza, rozrostem nowotworu w obrębie klatki piersiowej, przerzutami odległymi oraz objawy współistniejące z guzem jako zespoły paranowotworowe. Rak płuca często przebiega w sposób bezobjawowy we wczesnym okresie choroby lub objawy mogą być mało charakterystyczne. Najczęściej pojawia się kaszel (45-75% chorych), zwykle nieproduktywny i występuje głównie w guzach położonych centralnie w drzewie oskrzelowym. Niepokojącym objawem jest również zmiana charakteru lub nasilenie kaszlu u palaczy papierosów [22]. Duszność (30-50% chorych) może być spowodowana obturacją dróg oddechowych przez rozrost nowotworowy lub zmiany zapalne towarzyszące obturacji, obecnością płynu w jamie opłucnej lub osierdziu, a także rozsiewem nowotworowym drogami limfatycznymi. Wraz z rozwojem procesu chorobowego duszność występuje u większości chorych i może stanowić najbardziej uciążliwy i istotnie pogarszający jakość życia objaw chorobowy [22,23]. Ból w obrębie klatki piersiowej (25-50% chorych) jest wynikiem naciekania opłucnej, ściany klatki piersiowej, zatorowości płucnej lub zapalenia płuc. We wczesnych stadiach zaawansowania choroby ból ma często charakter dyskomfortu w obrębie klatki piersiowej, co bywa przyczyną błędnego leczenia tych chorych z powodów kardiologicznych czy ortopedycznych [22,23]. Krwioplucie rozpoznaje się u 19-29% ogółu chorych na raka płuca, znacznie częściej występuje ono u chorych z guzami położonymi centralnie w drzewie oskrzelowym. U chorych z prawidłowym obrazem radiologicznym krwioplucie jest wskazaniem do wykonania badania bronchoskopowego [22,23]. Objawy związane z naciekaniem nowotworu lub uciskiem na sąsiadujące struktury w obrębie klatki

piersiowej są niekiedy charakterystyczne. Naciekanie struktur anatomicznych może prowadzić do powstania zespołu żyły głównej górnej, zespołu górnego otworu klatki piersiowej (zespół Pancoasta) z bólami okolicy barku, kończyny górnej oraz objawami ocznymi (zespół Hornera) w wyniku naciekania splotu barkowego i pnia współczulnego. Chrypka występuje jako wynik porażenia nerwu krtaniowego wstecznego, porażenie nerwu przeponowego i uniesienie przepony stwierdzone na zdjęciu radiologicznym, mogą być przyczyną nasilenia duszności u części chorych. Mogą występować również groźne dla życia zaburzenia rytmu oraz tamponada serca w przebiegu naciekania mięśnia sercowego [22,23]. U chorych na raka płuca przerzuty odległe najczęściej stwierdza się w obrębie kości, wątroby, nadnerczy, ośrodkowego układu nerwowego oraz obwodowych węzłów chłonnych. Symptomatologia przerzutów jest różnorodna. W przypadku przerzutów do kości najczęstszym objawem jest ból. Mogą one prowadzić do wystąpienia złamań patologicznych. Przerzuty do wątroby powodują uczucie rozpierania lub tępe bóle w prawym podżebrzu, nudności, a w skrajnie zaawansowanych nowotworach żółtaczkę. Zmiany przerzutowe w obrębie nadnerczy, które występują u około 40-50% chorych na raka płuca, przebiegają na ogół bezobjawowo, a w wyjątkowych przypadkach mogą być przyczyną zaburzenia wydzielania hormonów w różnych postaciach. Przerzuty w obrębie ośrodkowego układu nerwowego generują objawy nieogniskowe, w tym bóle głowy, nudności, wymioty oraz objawy ogniskowe, takie jak zaburzenia sensomotoryczne, drgawki, niedowłady i zawroty głowy [22,23]. Przerzuty często umiejscawiają się w obrębie węzłów chłonnych nadobojczykowych łatwo dostępnych badaniem palpacyjnym. Przerzuty do obwodowych węzłów chłonnych występują na różnych etapach zaawansowania nowotworu u 15-20% chorych [23]. Zespoły paranowotworowe stwierdza się u 10-20% chorych. Objawy zespołów paranowotworowych mogą poprzedzać rozpoznanie raka, współwystępować z chorobą nowotworową lub rozwinąć się po jego

rozpoznaniu. Obecność objawów nie świadczy jednoznacznie o zaawansowaniu choroby nowotworowej. Niekiedy objawy zespołu paranowotworowego mogą ustąpić po resekcji guza pierwotnego. W przypadku guzów nieoperacyjnych zastosowanie leczenia przeciwnowotworowego pozwala zmniejszyć objawy zespołów paranowotworowych lub zaburzeń metabolicznych, takich jak hiperkalcemii czy hiponatremii, przyczyniając się do poprawy jakości życia. Zespoły paranowotworowe występujące u chorych na raka płuca mają najczęściej charakter endokryny, neurologiczny, hematologiczny oraz wydzielniczy. Mogą dotyczyć również układu ruchu i tkanki łącznej. [22].

#### **1.4.2. Metody rozpoznawania raka płuca**

Ostateczne rozpoznanie raka płuca oparte jest na badaniu histologicznym wycinka z guza lub na badaniu cytologicznym. Poza oceną cytologiczną płwociny, która nie stanowi podstaw do ostatecznego rozpoznania procesu nowotworowego, pozostałe metody diagnostyczne wymagają zastosowania badań inwazyjnych. Badanie histologiczne pozostaje nadal najważniejszym czynnikiem prognostycznym i rokowniczym. Bronchoskopię klasyczną należy wykonać u wszystkich chorych z podejrzeniem raka płuca. U ponad 60% chorych poddanych wstępnej diagnostyce zmiany nowotworowe są widoczne w obrazie endoskopowym. Bronchoskopia pozwala uzyskać materiał do badania mikroskopowego oraz ocenić stopień miejscowego zaawansowania guza w odniesieniu do cechy T. Do pobrania materiału biologicznego służą różne techniki bronchofiberoskopowe, takie jak płukanie oskrzelowe, płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe, biopsja szczoteczkowa, biopsja kleszczykowa oraz przezoskrzelowa biopsja aspiracyjna (*ang.* transbronchial needles aspiration - TBNA). W diagnostyce zmian obwodowych lepsze wyniki uzyskuje się dzięki zastosowaniu fluoroskopii dwupłaszczyznowej, która umożliwia kontrolę położenia końcówki bronchoskopu za pomocą promieni rentgenowskich. Całkowita czułość technik bronchofiberoskopowych wynosi 88% w

zmianach położonych centralnie oraz 69% w zmianach położonych obwodowo [24]. Bronchoskopia jest badaniem stosunkowo bezpiecznym, a większość powikłań związana jest z wykonywaniem biopsji przezoskrzelowej. Najczęstsze powikłania to odma opłucnowa (4%) oraz krwawienie z dróg oddechowych (2%). Częstość zgonów związanych z wykonaniem badania wynosi 0,1-0,5% i jest przede wszystkim wynikiem masywnego krwawienia z dróg oddechowych [25]. W ostatnim dziesięcioleciu dokonała się istotna ewolucja obrazowania za pomocą bronchoskopii. Nowe techniki endoskopowe przydatne w diagnostyce, takie jak bronchofiberoskopia autofluorescencyjna, bronchoskopia i ezofagoskopia z przystawką ultrasonograficzną czy bronchofiberoskopia wąskiego pasma wzbogaciły metody endoskopii drzewa oskrzelowego i wyznaczyły nowe kierunki rozwoju współczesnej pulmonologii. Bronchofiberoskopia autofluorescencyjna, wykorzystując różnice w świeceniu fluorescencyjnym tkanek, umożliwia wykrywanie zmian przednowotworowych, przedinwazyjnego raka płuca (*łac.* carcinoma in situ) oraz wczesnonowotworowych [26]. Badanie z użyciem metody Dopplera pozwala uwidocznić struktury pozaoskrzelowe, takie jak węzły chłonne, duże naczynia, a także ocenić rozległość i naciekanie sąsiadujących struktur przez proces nowotworowy. Ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa (*ang.* endobronchial ultrasound system - EBUS) identyfikuje struktury powyżej rozwidlenia tchawicy, natomiast ezofagoskopia z przystawką ultrasonograficzną (*ang.* endoscopic ultrasonography - EUS) poniżej rozwidlenia tchawicy. Badania te umożliwiają wykonanie celowanej biopsji aspiracyjnej węzłów chłonnych, pomagając ocenić rozległość procesu nowotworowego przed planowanym zabiegiem operacyjnym i stanowią cenne uzupełnienie metod diagnostyki operacyjnej [22]. Bronchofiberoskopia z wykorzystaniem obrazowania w świetle o wąskim widmie (*ang.* narrow band imaging - NBI) jest nową metodą, która poprzez modyfikację widma światła białego pozwala uwidocznić położenie nieprawidłowych naczyń krwionośnych w

obrębie błony śluzowej, odpowiadające wczesnym okresom nowotworzenia [27]. W zmianach położonych obwodowo stosuje się biopsję igłową przezklatkową (*ang.* transthoracic needles aspiration - TTNA) pod kontrolą badania TK lub USG, uzyskując materiał do oceny cytologicznej, jak i histologicznej. W diagnostyce niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) niezwykle istotna jest przedoperacyjna ocena węzłów chłonnych śródpiersia celem kwalifikacji chorego do leczenia operacyjnego. Badania obrazowe przy użyciu pozytonowej tomografii emisyjnej (*ang.* positron emission tomography - PET) w połączeniu z TK dostarczają precyzyjnych informacji dotyczących zajęcia węzłów chłonnych, jednak w wątpliwych przypadkach należy dążyć do oceny histologicznej, wykorzystując metody chirurgiczne, takie jak mediastinoskopię lub wideotorakoskopię (*ang.* video-assisted thoracic surgery - VATS). W przypadku braku potwierdzenia rozpoznania choroby nowotworowej przy użyciu dostępnych metod diagnostycznych należy rozważyć torakotomię diagnostyczną, szczególnie u chorych w dobrym stanie ogólnym i rokujących podjęcie leczenia onkologicznego [22].

#### **1.4.3. Bronchoskopia autofluorescencyjna-założenia teoretyczne**

Zmiany przedinwazyjne dotyczące powierzchni nabłonka są zbyt małe, aby mogły zostać zidentyfikowane w ramach dostępnych technik obrazowania, a także w większości przypadków za pomocą standardowej bronchoskopii. Ograniczenia konwencjonalnej bronchoskopii w wykrywaniu wczesnych zmian nowotworowych były impulsem do rozwoju nowych technik obrazowania w bronchologii, w tym bronchoskopii autofluorescencyjnej. Jest ona badaniem, które pozwala odróżnić tkankę prawidłową od zmian nowotworowych, wykorzystując różnice we fluorescencji tkanek, co przekłada się na różnobarwny obraz w trakcie badania bronchoskopowego. Lycette i Leslie już w roku 1965 jako pierwsi zaobserwowali różnicę w świeceniu między tkanką prawidłową a nowotworową [28]. W bronchoskopii autofluorescencyjnej wykorzystuje się wewnętrzne

właściwości fluorescencji komórek i tkanek związane z obecnością fluoroforów, które wykazują zdolność emisji fluorescencji po oświetleniu dróg oddechowych światłem widzialnym o określonej długości [29,30]. Do naturalnych fluoroforów zaliczamy między innymi tryptofan, kolagen, elastynę, porfiryny, flawoidy i NADH, zlokalizowane głównie w warstwie podnabłonkowej. Nabłonek błony śluzowej emituje własną fluorescencję w niewielkim stopniu. Światło fluorescencyjne charakteryzuje niska energia i długa fala światła, najdłuższa dla porfiryn 630/690 nm. oraz związków flawinowych 520 nm. W roku 1993 Lam i współpracownicy zaprezentowali system endoskopii fluorescencyjnej indukowanej światłem LIFE (*ang.* Lung Imaging Fluorescence Endoscope), a w roku 1998 przedstawili pierwsze wyniki badań klinicznych [31,27]. System generuje widzialne światło niebieskie o długości fali 442 nm, którego źródłem jest laser helowo-kadmowy. Po oświetleniu dróg oddechowych światłem niebieskim, wykorzystuje się zjawisko słabszej samoistnej emisji fluorescencji przez obszary zmienionej błony śluzowej widocznej w paśmie barwy czerwonej w porównaniu z prawidłową błoną śluzową, emitującą światło zielone [32]. Kamera podłączona do bronchoskopu rejestruje emitowaną fluorescencję, a cyfrowy analizator obrazu przetwarza fale w obraz widoczny na monitorze w czasie rzeczywistym. Możliwe jest szybkie przełączenie trybu pracy endoskopu między światłem białym i niebieskim [33]. Przyczyny osłabienia autofluorescencji wynikają z zaburzeń morfologicznych i biochemicznych tkanek, które są następstwem toczących się procesów chorobowych, takich jak pogrubienie nabłonka błony śluzowej, patologicznego unaczynienia guza, zmniejszenie ilości, jak i zmiany potencjału oksyredukcyjnego fluoroforów w zmienionej chorobowo tkance. W ocenie obrazu w bronchoskopii autofluorescencyjnej należy brać pod uwagę także inne przyczyny osłabienia fluorescencji, nie wynikające z procesu chorobowego, takie jak zalegająca wydzielina, wynaczyniona krew, stan zapalny śluzówki, ogniska inkrustacji pyłem węglowym, zmiany bliznowate czy

rzeźba śluzówki[29]. Bronchoskopię autofluorescencyjną wykonuje się po badaniu w świetle białym, ale przed pobraniem materiału biologicznego, celem uniknięcia uszkodzenia błony śluzowej.

#### **1.4.4. Histopatologia nowotworów złośliwych płuca**

Nowotwory złośliwe płuca stanowią heterogenną grupę pod względem patomorfologicznym i klinicznym. Aktualnie obowiązująca klasyfikacja histologiczna została zaproponowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w 2004 roku [34]. Raki pochodzenia nabłonkowego stanowią około 99% wszystkich nowotworów złośliwych i zgodnie z obowiązującym podziałem wyróżniamy następujące typy histologiczne: rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy, gruczolakorak, rak wielkokomórkowy, rak gruczolakowo-płaskonabłonkowy, rak mięsakowy, rakowiaki, nowotwory typu śliniankowego [34]. W obecnie obowiązującym podziale Światowej Organizacji Zdrowia z 2004 roku raki neuroendokrynne nie są uwzględnione jako osobna grupa, tylko wymienione jako warianty określonych klasycznych typów histologicznych. Wyróżnia się 4 główne kategorie nowotworów o morfologii neuroendokrynej, począwszy od najniższej złośliwości (tzw. kryteria Dreslera), do których zaliczamy: typowego rakowiaka, atypowego rakowiaka, wielkokomórkowego raka o cechach neuroendokrynych (*ang.* LCNEC) oraz raka drobnokomórkowego. Ponadto podział WHO wyodrębnia złożonego wielkokomórkowego raka o różnicowaniu neuroendokrynym i złożonego rak drobnokomórkowego [35]. W podziale kliniczno-patologicznym złośliwych nowotworów nabłonkowych wyszczególniamy dwie kategorie: niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) reprezentujący około 80% rozpoznań i drobnokomórkowy rak płuca (DRP), stanowiący pozostałe 20% rozpoznań [36]. Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi grupę o dużym zróżnicowaniu tkanki histologicznej, złośliwości biologicznej i wykazuje często mieszane utkanie w obrębie tego samego guza. Do najczęstszych postaci



patomorfologicznych zaliczamy raka płaskonabłonkowego, gruczolakoraka oraz raka wielkokomórkowego [36]. Podkreśla się znaczenie typu histologicznego guza w planowaniu terapii. O ile zasady leczenia operacyjnego są podobne we wszystkich typach, to odpowiednie rozpoznanie postaci histologicznych ma istotne znaczenie w planowaniu leczenia uzupełniającego lub w chemioterapii I linii u chorych w zaawansowanym stadium choroby. Obecnie w praktyce klinicznej najistotniejsze jest różnicowanie raka płaskonabłonkowego z gruczolakorakiem [37,38].

#### **1.4.5. Ocena zaawansowania raka płuca według klasyfikacji TNM**

Ustalenie stopnia zaawansowania raka płuca według klasyfikacji TNM pozwala na określenie rokowania i wybór odpowiedniego leczenia. System oceny zaawansowania choroby uwzględnia wielkość guza i jego stosunek do otaczających struktur (cecha T), obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych klatki piersiowej (cecha N) oraz obecność przerzutów w odległych narządach (cecha M). Obecnie obowiązuje siódma edycja klasyfikacji TNM z 2009 roku (Tabela 1) [39,40].

**Tabela 1. TNM wg IASLC 2009**

<b>T i M</b>		<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>
<b>6 edycja M</b>	<b>7 edycja TMN</b>	<b>Stadium</b>	<b>Stadium</b>	<b>Stadium</b>	<b>Stadium</b>
T1 (<=2 cm)	T1a	<b>IA</b>	<b>IIA</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>
T1 (>2 - 3 cm)	T1b	<b>IA</b>	<b>IIA</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>
T2 (<= 5 cm)	T2a	<b>IB</b>	<b>IIA (IB)</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>
T2 (>5-7cm)	T2b	<b>IIA (IB)</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>
T2 (>7cm)	T3	<b>IIB (IB)</b>	<b>IIIA (IB)</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>
T3		<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>
T4 (guzki satelitarne w obrębie tego samego płata)		<b>IIB (IIIB)</b>	<b>IIIA (IIIB)</b>	<b>IIIA (IIIB)</b>	<b>IIIB</b>
T4	T4	<b>IIIA (IIIB)</b>	<b>IIIA (IIIB)</b>	<b>IIIB</b>	<b>IIIB</b>
M1 (ognisko raka w innym płacie tego samego płuca)		<b>IIIA (IV)</b>	<b>IIIA (IV)</b>	<b>IIIB (IV)</b>	<b>IIIB (IV)</b>
T4 (wysiłek opłucnowy)	M1a	<b>IV (IIIB)</b>	<b>IV (IIIB)</b>	<b>IV (IIIB)</b>	<b>IV (IIIB)</b>
M1 (ognisko raka w drugim płucu)		<b>IV</b>	<b>IV</b>	<b>IV</b>	<b>IV</b>
M1 (przerzuty odległe)	M1b	<b>IV</b>	<b>IV</b>	<b>IV</b>	<b>IV</b>

Zmiany przedstawione w aktualnie obowiązującej klasyfikacji TNM są uzasadnione istotną różnicą w przeżyciu chorych w poszczególnych grupach. Obecna klasyfikacja jest bardziej szczegółowa, wyodrębnia więcej grup różniących się istotnie rokowaniem, co wpływa na wybór sposobu leczenia. Zmieniono kryteria kwalifikacji do poszczególnych grup, tym samym zwiększono liczbę chorych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego. Dokonano podziału cechy T, oznaczającej wielkość guza pierwotnego na grupy T1a,b i T2a,b. Chorych z pojedynczym guzkiem w tym samym płacie co guz pierwotny obecnie kwalifikuje się jako cechę T3, co skutkuje przesunięciem ze stadium IIIB do IIB lub IIIA,

natomiast obecność guzka w tym samym płucu pozwala zakwalifikować chorego do stadium III, a nie jak poprzednio do stadium IV. Wprowadzenie nowej klasyfikacji najbardziej zróżnicowało chorych w stadium IB, którzy obecnie zakwalifikowani zostali do stadium zaawansowania IA-IIB. Wyсіk nowotworowy w obrębie jamy opłucnowej oznacza obecnie stadium IV zaawansowania choroby.

### **1.5. Chirurgiczne leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca**

Radykalny zabieg operacyjny jest leczeniem z wyboru we wczesnych stadiach niedrobnokomórkowego raka płuca. Są to chorzy w I i II stadium zaawansowania klinicznego według klasyfikacji TNM oraz niektórzy chorzy w III stadium zaawansowania [39]. Odsetek chorych z rozpoznany niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których można wykonać radykalny zabieg operacyjny, określa się jako wskaźnik resekcyjności. Ocenia się, że wskaźnik resekcyjności w Polsce wynosi około 17% [41]. Czynnikiem decydującym o kwalifikacji do chirurgicznego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jest stadium zaawansowania nowotworu według obowiązującej siódmej edycji klasyfikacji TNM raka płuca z 2009 roku. Zabieg operacyjny powinien być poprzedzony oceną ogólnego stanu zdrowia z uwzględnieniem czynników zwiększających ryzyko okołoperacyjne, takich jak wiek, stan układu sercowo-naczyniowego, współistniejąca przewlekła obturacyjna choroba płuc, palenie tytoniu, ubytek masy ciała powyżej 10%. Warunkiem zakwalifikowania chorego do resekcji mięszu płuca jest potwierdzona rezerwa oddechowa oraz dobry stan sprawności chorego. Przedoperacyjna ocena wydolności układu oddechowego obejmuje badanie gazometryczne krwi, badanie spirometryczne (zdolność dyfuzyjna, wskaźnik wentylacji oraz nasilonej pojemności wydechowej jednosekundowej i życiowej) oraz test 6-minutowy chodu. Obecnie zastosowanie ma wartość procentowa FEV1 i jako graniczną ustalono 80% wartości naleźnej [37,42]. Stopień sprawności ocenia się według skali Zubroda przyjętej przez

Światową Organizację Zdrowia i ECOG (*ang.* Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG). Do resekcji kwalifikuje się chorych w stopniu sprawności <2 według klasyfikacji ECOG/WHO/Zubrod [43]. Lobektomia jest zalecaną metodą w chirurgicznym leczeniu raka płuca. Odmianą lobektomii jest lobektomia mankietowa (*ang.* sleeve resection), podczas której wraz z płatem usuwany jest fragment drzewa oskrzelowego proksymalnie i dystalnie od ujścia oskrzela płatowego z następowym zespoleniem z oskrzelem głównym. Lobektomia mankietowa pozwala uniknąć wykonania pneumonektomii, która jest zabiegiem prowadzącym do upośledzenia oddechowego i powinna być przeprowadzona jedynie w przypadku braku możliwości wykonania mniej rozległej resekcji mięszu płuca. Zabiegi oszczędzające mięsz płuca (np. segmentektomia lub resekcja klinowa) mają na dzień dzisiejszy w porównaniu do lobektomii ograniczone zastosowanie ze względu na brak dowodów naukowych przemawiających na korzyść tej metody. Zabiegi oszczędzające rozważać można jedynie u chorych z upośledzoną czynnością krążeniowo-oddechową i w przypadku przeciwwskazań do szerokiej anatomicznej resekcji. Zalecanym sposobem przeprowadzania takich zabiegów jest wideotorakoskopia (*ang.* video-assisted thoracic surgery - VATS). Zastosowanie techniki wideotorakoskopowej w przypadku lobektomii pozwala na skrócenie czasu hospitalizacji, lepszej jakości życia po zabiegu operacyjnym, a wyniki odległe są porównywalne do uzyskiwanych po wykonaniu lobektomii metodą tradycyjną. Wykładnikami radykalnego zabiegu operacyjnego są: histologicznie wolny od nowotworu margines odcięcia, całkowite usunięcie regionalnego układu chłonnego (przynajmniej 6 węzłów), stwierdzenie braku naciekania przez nowotwór torebki węzła chłonnego oraz brak ognisk nowotworu w najdalszym usuniętym węzle chłonnym [37]. Przeżycie 5-letnie chorych po radykalnym zabiegu chirurgicznym w stopniu zaawansowania IA wynosi 66-84%, w IB 53-68% a w stopniu II 37-45%. Przeżycie 5-

letnie chorych w stopniu zaawansowania IIIA jest bardzo zróżnicowane i wynosi 10- 42% [39].

### **1.5.1. Chemioterapia oraz radioterapia przedoperacyjna i pooperacyjna stosowana u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca**

Niezadawalające wyniki chirurgicznego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, uzasadniają stosowanie u chorych przedoperacyjnej lub pooperacyjnej chemioterapii. Celem przedoperacyjnej chemioterapii jest zmniejszenie masy guza, co ma ułatwić wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego oraz wczesne zniszczenie mikroprzerzutów. Przedoperacyjna chemioterapia opóźnia jednak wykonanie zabiegu operacyjnego i może zwiększać ryzyko pooperacyjnych powikłań [44]. Brak wiarygodnie udokumentowanego pozytywnego oddziaływania chemioterapii przedoperacyjnej nie daje jednak podstaw do ustalenia standardu postępowania. Metoda ta powinna być brana pod uwagę w grupie wybranych chorych w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2, którzy kwalifikują się do lobektomii. Zaleca się podanie 2-3 cykli dwulekowej chemioterapii opartej na cisplatynie w połączeniu z cytostatykiem III generacji: winorelbina, gemcytabiną, paklitakselem, docetakselem, pemetreksedem. [45]. Tylko chorzy z potwierdzoną histopatologicznie całkowitą remisją zmian w węzłach chłonnych po leczeniu cytostatycznym mogą być kandydatami do radykalnego zabiegu chirurgicznego [40]. Stosowanie przedoperacyjnej chemioterapii w skojarzeniu z radioterapią jako postępowanie rutynowe jest nieuzasadnione. Chemioradioterapię przedoperacyjną należy rozważyć w grupie chorych z nowotworem górnego otworu klatki piersiowej (guz Pancoasta), którzy zostali zakwalifikowani do lobektomii z resekcją nacieczonych struktur, bez obecności przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia. Podanie 2 cykli dwulekowej chemioterapii oraz napromienianie pozwala poprawić warunki przeprowadzenia doszczętnej resekcji [46,47]. Pooperacyjną chemioterapię powinno się stosować u chorych

na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach zaawansowania pII-III A, u których wykonano doszczętną resekcję miąższu płucnego. Warunkiem podania chemioterapii jest dobry stan sprawności ogólnej. Zaleca się podanie 3-4 cykli dwulekowej chemioterapii składającej się z cisplatyny i winorelbiny. Uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej nie zaleca się w przypadku doszczętnego zabiegu chirurgicznego. Wskazania do stosowania pooperacyjnej radioterapii obejmują: obecność komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym oraz niewiarygodne określenie cechy pN2. W ramach uzupełniającego napromieniania stosuje się dawkę 55-65 Gy i leczenie powinno się rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji [38,45].

### **1.5.2. Leczenie wznowy choroby**

W przypadku wystąpienia wznowy choroby należy ocenić, czy doszło jedynie do nawrotu miejscowego choroby czy do jej uogólnienia. W przypadku potwierdzonej wznowy miejscowej i wykluczenia przerzutów odległych (np. badaniem PET-TK) zaleca się rozważenie resekcji zmiany (np. pneumonektomii w przypadku uprzedniej lobektomii) (38). Jeżeli chory nie kwalifikuje się do zabiegu chirurgicznego (z powodów medycznych lub warunków miejscowych), za wartościowe uważa się zastosowanie leczenia miejscowego radioterapią lub radiochemioterapią (38,48) Zalecanymi schematami leczenia jest wówczas połączenie cisplatyny z etopozydem lub winorelbina (38). W leczeniu wznowy miejscowej można rozważyć także inne techniki terapii śródoskrzelowej jak: leczenie fotodynamiczne, elektrokoagulację czy krioterapię (49-52). W sytuacji rozsiewu choroby i w dobrym stanie ogólnym chorego zaleca się zastosowanie leczenia systemowego. W przypadku rozpoznania raka gruczołowego należy ocenić obecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rozważyć ocenę obecności innych mutacji, takich jak genów fuzyjnych EML4-ALK i rearanżacji ROS1-ALK (38). Ocenę materiału pobranego w miejscu wznowy uważa się za bardziej wiarygodną niż ze zmiany pierwotnej.

W przypadku stwierdzenia mutacji w obrębie genu EGFR należy zastosować leczenie ukierunkowane molekularnie inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR: gefitynibem lub erlotynibem (38). Chorzy ze stwierdzoną rearanżacją ALK lub ROS1 w badaniach klinicznych odnieśli znaczącą korzyść z leczenia crizotybinem (53). Ujemny wynik badań molekularnych i stwierdzenie dzikiego typu genów w badanej próbce wyklucza chorego w chwili obecnej z możliwości leczenia ukierunkowanego molekularnie. Należy wówczas rozważyć chemioterapię opartą o pochodne platyny. Chorym z rozpoznaniem raka gruczołowym, wielkokomórkowym lub nowotworem z przewagą jednego z tych typów zaleca się podanie pemetreksedu w połączeniu z cisplatiną (38). W pozostałych przypadkach należy zastosować schemat dwulekowy, składający się z pochodnej platyny (cisplatina lub karboplatyna) oraz innego leku III generacji. Zaleca się zastosowanie 4-6 cykli leczenia, przy czym leczenie powyżej 4 cykli kontynuuje się jedynie w przypadku uzyskania przynajmniej częściowej remisji choroby (38).

## **1.6. Podsumowanie wstępu**

Rak płuca w roku 2009 był najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym u mężczyzn i drugim co do częstości występowania u kobiet [2]. Ryzyko rozwoju raka płuca zależy od palenia papierosów a w szczególności od wieku osoby rozpoczynającej palenie, stażu palenia (paczkołata), a także od rodzaju wypalanych papierosów [9]. Zaobserwowano związek pomiędzy anomalią genetyczną w chromosomie 15 a predyspozycją do uzależnienia od nikotyny i potencjalnego zwiększonego ryzyka zachorowania na raka płuca [14]. Przewlekłe choroby układu oddechowego takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, pylica, zwłóknienie płuc oraz gruźlica mogą wpływać na zwiększone ryzyko rozwoju raka płuca. Z ostatnio opublikowanych badań klinicznych wynika, że niskodawkowa tomografia komputerowa może stać się w niedalekiej przyszłości badaniem przesiewowym umożliwiającym wczesne wykrywanie

raka płuca [20,21]. Celem diagnostyki raka płuca jest ustalenie typu histologicznego raka i stadium zaawansowania procesu chorobowego, co pozwala ustalić dalsze postępowanie lecznicze oraz rokowanie. Do uznanych metod rozpoznawania raka płuca należą: bronchoskopia klasyczna, biopsja igłowa przezklatkowa pod kontrolą badania TK lub USG oraz metody chirurgiczne mediastinoskopia i wideotorakoskopia. Obecnie zastosowanie mają także nowe techniki endoskopowe takie jak bronchofiberoskopia i ezofagoskopia z przystawką ultrasonograficzną, bronchofiberoskopia wąskiego pasma czy bronchofiberoskopia autofluorescencyjna. Bronchoskopia autofluorescencyjna, wykorzystując różnice w świeceniu fluorescencyjnym tkanek, umożliwia wykrywanie zmian przednowotworowych, przedinwazyjnego raka płuca, wczesnonowotworowych oraz monitorowanie kierunku rozwoju zmian przedinwazyjnych [26].



## **2. CELE PRACY**

1. Porównanie przydatności bronchoskopii konwencjonalnej i autofluorescencyjnej w wykrywaniu zmian przedinwazyjnych oraz wczesnonowotworowych.
2. Ocena wpływu wybranych kryteriów na czułość i swoistość metody.
3. Określenie roli bronchoskopii autofluorescencyjnej w postępowaniu standardowym u chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca.

### **3. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ**

#### **3.1. Kwalifikacja chorych do badania i kryteria wyłączenia**

Chorzy leczeni w Wielkopolskim Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii byli kwalifikowani do badania bronchoskopowego według przyjętych określonych kryteriów.

Kryteria kwalifikacji chorych do badania były następujące:

1. W wywiadzie leczenie operacyjne niedrobnokomórkowego raka płuca.
2. Brak nawrotu choroby oraz zachorowania na drugiego pierwotnego raka płuca.
3. Zgoda chorego na wykonanie badania.

Wyodrębniono przeciwwskazania do wykonania bronchoskopii konwencjonalnej oraz bronchoskopii autofluorescencyjnej.

Względne przeciwwskazania do wykonania bronchoskopii konwencjonalnej [25]:

1. Niedokrwienie mięśnia sercowego w okresie 6 tygodni od stwierdzenia zawału.
2. Ciężka niewydolność serca.
3. Klinicznie istotne zaburzenia rytmu.
4. Choroby obturacyjne dróg oddechowych ( $FEV_1 < 1000\text{ml}$  lub  $FEV_1/FVC < 50\%$ ).
5. Całkowita niewydolność oddechowa.
6. Uraz głowy, w krótkim okresie poprzedzającym planowany zabieg.
7. Klinicznie istotna niedokrwistość.
8. Istotne zaburzenia hemostazy (czas protrombinowy  $< 50\%$ ; płytki krwi  $< 20$  tys.)
9. Ciężka niewydolność wątroby.
10. Ciężkie nadciśnienie płucne.
11. Mocznica.

Przeciwwskazania do bronchoskopii autofluorescencyjnej [25,29]:

1. Przeciwwskazania do wykonania bronchoskopii konwencjonalnej.

2. Zapalenie płuc.
3. Ropne stany zapalne dróg oddechowych.
4. Ostre wirusowe zapalenie oskrzeli.
5. Otrzymywanie w okresie ostatnich 3 miesięcy fotouczulaczy.
6. Podawanie leków cytostatycznych i/lub napromieniania w czasie zaplanowanego badania.
7. Zaburzenia krzepnięcia.

Rozprawa doktorska została przedstawiona Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Decyzją Przewodniczącego Komisji Bioetycznej, z uwagi na brak cech eksperymentu, rozprawa nie wymaga opinii Komisji Bioetycznej.

### **3.2. Charakterystyka chorych**

Analizą objęto 120 chorych poddanych badaniu bronchoskopowemu w okresie od listopada 2006 do grudnia 2008 w Zakładzie Diagnostyki Endoskopowej Wielkopolskiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu. Badanie wykonywano w ramach przewidzianych kontrolnych wizyt u chorych po leczeniu operacyjnym, przy czym nie obowiązywało kryterium czasowe między badaniem a zabiegiem operacyjnym. Analizowano grupę 86. mężczyzn i 34 kobiet, średnia wieku wynosiła 57,92 (przedział 36-81). Badanie wykonano średnio 17,57 miesiąca (przedział 1-136) po zabiegu operacyjnym. W stopniu zaawansowania klinicznego IIB chorzy stanowili najliczniejszą grupę (38 chorych-31,67%), natomiast w stopniu zaawansowania klinicznego IB znajdowało się 33. chorych (27,05%), w stopniu zaawansowania klinicznego IIIA 22. chorych (18,33%), w stopniu zaawansowania klinicznego IA 19. chorych (15,84%) oraz w stopniu zaawansowania klinicznego IIA 7. chorych (5,83%). U jednego chorego przeprowadzono zabieg operacyjny poza Wielkopolskim Centrum Pulmonologii i

Torakochirurgii i nie miał ustalonego stopnia klinicznego zaawansowania choroby. W analizowanej grupie chorych wykonano 70. lobektomii (58,33%), 42 pneumonektomie (35,00%) i 8 bilobektomii (6,67%). Leczenie onkologiczne przedoperacyjne i pooperacyjne otrzymało łącznie 44. chorych (36,66%). W leczeniu przedoperacyjnym 5. chorych otrzymało chemioterapię (4,10%) oraz 1 chory chemioradioterapię (0,82%). W leczeniu pooperacyjnym 20. Chorych otrzymało chemioterapię (16,39%), 17. chorych radioterapię (13,93%) oraz 1 chory chemioradioterapię (0,82). W rozpoznaniu histologicznym preparatów pooperacyjnych ustalono u 66. chorych raka płaskonabłonkowego (55,00%), u 51. chorych raka gruczołowego (42,50%), u dwóch chorych raka wielkokomórkowego (1,76%) oraz u jednego chorego raka niedrobnokomórkowego (0,82%). W tabeli 2 przedstawiono charakterystykę analizowanej grupy.

**Tabela 2. Dane chorych analizowanej grupy.**

<b>Cecha</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Płeć</b>		
Męska	86	71,7
Żeńska	34	28,3
<b>Wiek</b>		
Średnia	57,92	
Przedział	36 - 81	
<b>Czas badania po zabiegu operacyjnym (miesiące)</b>		
Średnia	17,57	
Przedział	1-136	
<b>Stopień zaawansowania klinicznego</b>		
IA	19	15,56
IIA	7	5,74
IB	33	27,05
IIB	38	31,15
IIIA	22	18,03
<b>Rodzaj zabiegu operacyjnego</b>		
Lobektomia	70	58,33
Pneumonektomia	42	35
Bilobektomia	8	6,67
<b>Rozpoznanie histopatologiczne</b>		
Rak płaskonabłonkowy	66	55
Rak gruczołowy	51	42,5
Rak wielkokomórkowy	2	1,67
Rak niedrobnokomórkowy	1	0,82
<b>Leczenie onkologiczne łącznie</b>	44	36,66
Leczenie przedoperacyjne		
Chemioterapia	5	4,1
Chemioradioterapia	1	0,82
Leczenie pooperacyjne		
Chemioterapia	20	16,39
Radioterapia	17	13,93
Chemioradioterapia	1	0,82

### **3.3. Badania wstępne**

Kwalifikacja do badania bronchoskopowego następowała po przeprowadzeniu:

- badania podmiotowego i przedmiotowego.
- badania laboratoryjnego.
- badania obrazowego przy zastosowaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej.
- badania ultrasonograficznego jamy brzusznej.

Badania dodatkowe wykonano w celu wykluczenia przerzutów narządowych i obejmowały one przede wszystkim badania obrazowe, takie jak tomografię komputerową jamy brzusznej, tomografię komputerową głowy, scyntyografię kośćca. W uzasadnionych przypadkach wykonano badanie echokardiograficzne serca. Badania laboratoryjne wykonywano rutynowo w trakcie procedury przyjęcia chorego do szpitala celem oceny stanu ogólnego oraz wydolności poszczególnych narządów. Należały do nich morfologia krwi, biochemia z uwzględnieniem kreatyniny, mocznika, bilirubiny, transaminazy asparaginowej, transaminazy alaninowej, fosfatazy zasadowej, układu krzepnięcia (INH, APTT), elektrolitów (sód, potas), gazometrii z krwi włośniczkowej, a w uzasadnionych przypadkach oznaczono antygen HBs i przeciwciała anti-HCV.

### **3.4. Procedura badania bronchoskopowego**

Badanie bronchoskopowe wykonywano w Zakładzie Diagnostyki Endoskopowej Wielkopolskiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii. Warunkiem przeprowadzenia badania była świadoma zgoda chorego, poświadczona podpisem zgodnie z obowiązującą procedurą. Choremu w ramach przygotowań do bronchoskopii przedstawiono informację o celu badania, jego przebiegu oraz możliwych powikłaniach. Przed badaniem bronchoskopowym wymagana była ocena stanu klinicznego chorego oraz zebranie

wywiadu lekarskiego, pozwalającego na wybór odpowiedniej premedykacji. U chorych leczonych doustnymi antykoagulantami, odstawiano leki do momentu normalizacji INR, a w razie potrzeby podawano heparynę drobnocząsteczkową (ostatnią dawkę podając na 12 godzin przed zabiegiem). W przypadku pobierania kłopidogrelu lek odstawiano na 5 dni przed badaniem. Rutynowo wykonywano badanie EKG. Chory w dniu badania pozostawał na czczo lub co najmniej 6 godzin nie przyjmował pokarmów oraz został poinformowany o możliwości przyjmowania posiłków i płynów nie wcześniej niż 2 godziny po wykonanym badaniu (ze względu na znieczulenie miejscowe gardła w trakcie badania) . Na czas trwania badania zakładano kontakt żylny do żyły obwodowej. W celu zapewnienia komfortu badania, choremu na pół godziny przed bronchoskopią podawano w postaci premedykacji domięśniowej krótkodziałającą benzodwuzepinę (Midazolam) w dawce 2,5-5 mg oraz atropinę (Atropinum sulfuricum) 0,5 mg. Badanie bronchoskopowe wykonywano w pozycji leżącej na wznak, stosując bierną tlenoterapię pod kontrolą wskazań pulsoksymetru. Za bezpieczny poziom saturacji przyjęto 90-92% (co odpowiada PaO<sub>2</sub> ok. 60mmHg). Bronchofiberoskop, po nawilżeniu części roboczej lidokainą, wprowadzano poprzez ustnik drogą transoralną lub przeznosową, podając przed wprowadzeniem endoskopu 2% żel do nozdrzy przednich. Następnie, po znieczuleniu krtani 2% lidokainą podaną przez kanał roboczy endoskopu i starannej ocenie krtani z uwzględnieniem ruchomości strun głosowych, pod kontrolą wzroku znieczulano kolejne piętra dróg oddechowych. Ocenę wizualną dróg oddechowych rozpoczynano od oskrzeli płuca bez zmian patologicznych, a w następnej kolejności oceniano oskrzela płuca po zabiegu resekcyjnym lub kikut pooperacyjny u chorych po pneumonektomii. Do badania użyto systemu SAFE 3000 (Pentax, Tokio, Japonia), generujący widzialne światło niebieskie, którego źródłem jest laser helowo-kadmowy. Badanie przebiegało dwuetapowo: w pierwszym etapie oceniano drzewo oskrzelowe w bronchoskopii

konwencjonalnej, a następnie w bronchoskopii autofluorescencyjnej za pomocą systemu SAFE 3000, który umożliwia szybkie, ręczne przełączenie trybu pracy bronchoskopu. Obraz badania bronchoskopowego był widoczny w czasie rzeczywistym na monitorze. Czas badania łącznie z pobraniem próbek nie przekraczał 20 minut.

### **3.5. Podział kliniczny zmian w bronchoskopii konwencjonalnej i bronchoskopii autofluorescencyjnej**

Zmiany uwidocznione podczas badania w bronchoskopii konwencjonalnej oraz w bronchoskopii autofluorescencyjnej zostały zakwalifikowane do jednej z trzech kategorii, zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez Lama i współpracownicy [54]. Na podstawie obrazu makroskopowego wyszczególniono następujące kategorie: prawidłowa błona śluzowa, zmiany nieprawidłowe-niespecyficzne oraz zmiany podejrzane o proces przednowotworowy czy wczesnonowotworowy [54-56].

Bronchoskopia konwencjonalna pozwala ocenić:

- prawidłową błonę śluzową: bez widocznych nieprawidłowości,
- zmiany nieprawidłowe-niespecyficzne: zaczerwienienie, obrzęk lub pogrubienie błony śluzowej, tkankę ziarninującą,
- zmiany podejrzane: guzkowe, polipowate, nieregularność błony śluzowej, ogniskowe pogrubienie śluzówki, pogrubienie ostrogi.

Bronchoskopia autofluorescencyjna pozwala ocenić:

- prawidłową błonę śluzową: w kolorze jasnozielonym,
- zmiany nieprawidłowe-niespecyficzne: w kolorze szaroczarnym, bez wyraźnie zaznaczonej granicy,
- zmiany podejrzane: w kolorze czarnym z ostro zarysowaną granicą.

Biopsje śródoskrzelowe wykonuje się przy użyciu szczyptic okienkowych średnicy 2,4 mm z miejsc nieprawidłowych lub podejrzanych zarówno w bronchoskopii



konwencjonalnej jak i bronchoskopii autofluorescencyjnej. Biopsje kontrolne wykonuje się pobierając materiał z błony śluzowej okolicy kikuta, która wykazuje prawidłowy obraz w obu badaniach. Pobrany materiał biologiczny podlega dalszej obróbce celem przeprowadzenia oceny patomorfologicznej

### **3.6. Kryteria morfologiczne oceny materiału**

Zgodnie z ogólnie przyjętą procedurą przygotowania materiału do badania histologicznego, próbki umieszcza się w utrwalaczu (formalina), a następnie w bloczku parafinowym. Skrawki kilkumikrometrowej grubości poddaje się procesowi barwienia hematoksyliną i eozyną. Materiał zostaje oceniany niezależnie przez dwóch lekarzy specjalistów patomorfologów. Ocenie poddaje się tylko te wycinki, w których był widoczny nabłonek dróg oddechowych. Obowiązująca klasyfikacja histologiczna guzów płuca i opłucnej według Światowej Organizacji Zdrowia została wprowadzona w roku 2004 [34].

Bioptaty klasyfikowano w oparciu o następujące kryteria zmian morfologicznych: 0-obraz prawidłowy, 1-zapalenie, 2-hiperplazja/metaplazja płaskonabłonkowa, 3-dysplazja małego stopnia, 4- dysplazja średniego stopnia, 5-dysplazja dużego stopnia, 6-rak in situ, 7-rak z mikroinwazją, 8-rak inwazyjny. Zmiany oznaczone liczbami 2 do 4 określono jako zmiany małego stopnia (*ang.* low-grade lesions - LGL), natomiast zmiany 5 i 6 jako zmiany przedinwazyjne dużego stopnia (*ang.* high-grade lesions - HGL) . Zmiany o charakterze raka z mikroinwazją były traktowane, jak rak inwazyjny [54,57].

Metaplazja jest formą adaptacji, w której jeden typ dojrzałych komórek zostaje zastąpiony innym, również ze wszystkimi cechami dojrzałości. W nabłonku oskrzela komórki rezerwowe nabłonka gruczołowego (oddechowego) objęte procesem metaplazji różnicują się i dojrzewają w kierunku nabłonka wielowarstwowego płaskiego zamiast odtwarzać nabłonek wielorzędowy migawkowy. Pozostałe zmiany metaplastyczne są z reguły

odwracalne, jednakże w przypadku utrzymującego się czynnika drażniącego może dojść do kolejnych uszkodzeń. [54].

Dysplazja jest procesem manifestującym się zaburzeniami różnicowania komórkowego pod postacią atypii komórkowej i zmianami architektoniki w tkance. Atypia komórkowa przejawia się polimorfizmem komórkowym (różny kształt i wielkość komórek) oraz polimorfizmem jądrowym (różna wielkość i kształt jąder, ich różna barwliwość, przesunięcie stosunku jądro-cytoplasma na korzyść jądra) a także zwiększoną aktywnością mitotyczną (obecność dzielących się komórek widoczna powyżej warstwy podstawnej). Stopień nasilenia zmian dysplastycznych może być różny. Jeśli są one widoczne tylko w 1/3 dolnej nabłonka rozpoznawana jest dysplazja małego stopnia, a jeśli zajmują 2/3 grubości nabłonka, jest to dysplazja stopnia średniego. Gdy atypia komórkowa obejmuje również komórki warstwy powierzchniowej nabłonka doprowadzając do zatarcia jego naturalnej architektoniki rozpoznawana jest dysplazja stopnia dużego. Wraz ze wzrostem stopnia dysplazji zmianom morfologicznym towarzyszą narastające zmiany cytogenetyczne, molekularne oraz zmiany ploidii DNA. Występują różnorodne aberracje chromosomalne, które w efekcie doprowadzają do różnego stopnia aneuploidii. Sekwencja nasilających się uszkodzeń molekularnych rzutuje nie tylko na obraz morfologiczny ale zwiększa też prawdopodobieństwo raka śródnabłonkowego i raka inwazyjnego.

Rakiem śródnabłonkowym (in situ) określamy rozrost komórek o dużej atypii, z licznymi figurami podziału mitotycznego, doprowadzający do całkowitego zniszczenia struktury nabłonka. Pomimo tak znacznych nieprawidłowości nie dochodzi do naruszenia ciągłości błony podstawnej nabłonka, a więc tym samym nie stwierdza się naciekania głębiej położonych tkanek.[54].

Zmiany dysplastyczne stopnia średniego i dużego oraz rak śródnabłonkowy są obecnie określane wspólnym pojęciem nowotworzenia wewnątrz nabłonkowego

(*ang.* intraepithelial neoplasia - IEN) co ma podkreślić zwiększone ryzyko przejścia tych zaburzeń w inwazyjną postać raka.[54].

### **3.7. Analiza statystyczna pracy**

W pracy dla wieku chorych i czasu wykonania badania po zabiegu operacyjnym obliczono średnią, odchylenie standardowe, wartość minimalną i maksymalną. Wyniki te oraz przedstawione w pracy tabele liczości dla zmiennych jakościowych i zmiennych wyrażonych w skali porządkowej wykonano za pomocą programu STATISTICA PL v 9,0. Krzywe ROC (*ang.* receiver operating characteristic curve - ROC) wykreślono w programie MedCalc v. 11.6.1.0. Obliczono czułość i swoistość dla bronchoskopii konwencjonalnej i autofluorescencyjnej, w zależności od wybranych kryteriów oraz współczynniki dodatniej i ujemnej wartości predykcyjnej (*ang.* positive predictive value - PPV; negative predictive value - NPV). Wystąpienie wartości prawidłowej u osoby chorej jest określane jako wynik fałszywie ujemny (FN), natomiast wystąpienie wyniku nieprawidłowego u osoby zdrowej jest określane jako wynik fałszywie dodatni (FP). Podobnie wyniki prawidłowe u osób zdrowych klasyfikuje się jako prawdziwie ujemne (TN), natomiast wyniki nieprawidłowe u osób chorych jako prawdziwie dodatnie (TP). Poprzez ilość wyników sklasyfikowanych jako FN, FP, TN, i TP definiuje się pojęcia czułości i swoistości diagnostycznej testu. Czułość diagnostyczna wyraża proporcję osób w grupie chorych, które miały dodatni wynik testu i zostały poprawnie zidentyfikowane jako chorzy. Czułość jest więc miarą zdolności danego testu do rozpoznania choroby.  $Czułość = TP/(TP+FN) * 100$ , TP-prawdziwie dodatnie, FN-fałszywie ujemne. Swoistość diagnostyczna odpowiada odsetkowi osób, które miały ujemny wynik testu, a zatem za pomocą ocenianego testu poprawnie wykluczono chorobę.  $Swoistość = TN/(TN+FP) * 100$ , TN-prawdziwie ujemne, FP-fałszywie dodatnie.  $PPV = TP/(TP+FP) 100$ .  $NPV = TN/(TN+FN) 100$ . Określono współczynnik YOUDENA  $(1 - \alpha) + (1 - \beta) = 1 + J$ , gdzie J

- współczynnik Youden'a, alfa - czułość, beta - swoistość. Współczynnik Youdena = czułość + swoistość - 1 (wyniki od 0 do 1 (-1)). Współczynnik YOUDENA wskazuje najlepszy punkt odcięcia (w sensie maksymalizacji sumy czułości i swoistości) dla dwóch krzywych normalnych, które stanowią zdrową i chorą populację. Wynik bliski jedynki oznacza, że użyta metoda jest bliska idealnej, natomiast wynik bliski zeru lub równy zero oznacza, że metoda nie ma wartości diagnostycznej [58].

## 4. WYNIKI

### 4.1. Statystyka opisowa analizowanej grupy

Przeprowadzono statystykę opisową zmian morfologicznych oraz wybranych kryteriów, za które przyjęto: płeć, rodzaj zabiegu, okres obserwacji po zabiegu operacyjnym oraz leczenie onkologiczne przed i pooperacyjne. W trakcie analizy, obejmującej 120 chorych stwierdzono 13 zmian morfologicznych. Odpowiadały one dysplazjom o różnym stopniu nasilenia oraz zmianom wczesnonowotworowym. U 108 chorych nie stwierdzono zmian o charakterze dysplazji oraz wczesnonowotworowych w momencie ukończenia analizy.

**Tabela 3. Wiek badanej grupy z podziałem na płeć i rodzaj zabiegu.**

Wiek					
	N	Średnia	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
mężczyźni	86	60,13	41,00	81,00	8,27
kobiety	34	55,71	36,00	73,00	8,81
lobektomia	78	58,97	36,00	81,00	9,06
pneumonektomia	42	58,69	42,00	76,00	7,86

Średnia wieku dla mężczyzn analizowanej grupy była wyższa w porównaniu do kobiet i wynosiła 60,13, natomiast dla kobiet wynosiła 55,71. Średnia wieku mężczyzn i kobiet po lobektomii i pneumonektomii była porównywalna i wynosiła odpowiednio po lobektomii oraz po pneumonektomii (Tabela 3).

**Tabela 4. Czas po zabiegu operacyjnym z uwzględnieniem płci i rodzaju zabiegu.**

Czas po zabiegu operacyjnym					
	N	Średnia	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
mężczyźni	86	17,09	1,00	60,00	17,45
kobiety	34	18,76	3,00	60,00	14,44
lobektomia	78	15,45	1,00	60,00	13,97
pneumonektomia	42	21,50	1,00	60,00	20,25

W analizie przyjęto 5-letni okres obserwacji. W grupie z okresem obserwacji poniżej 5 lat znajdowało się 111 chorych (92,5%), natomiast powyżej 5 lat 9 chorych (7,5%). Średni czas wykonania badania po zabiegu operacyjnym był nieznacznie wyższy u kobiet i wynosił 18,76 w porównaniu do mężczyzn 17,09 miesięcy (Tabela 4).

**Tabela 5. Stopień zaawansowania klinicznego TNM wg IASLC 2002.**

	TNM			
	Liczba	Skumulowana liczba	Procent	Skumulowany procent
IA	19	19	15,84	15,84
IIB	38	57	31,67	47,51
IB	33	90	27,5	75,01
IIA	7	97	5,83	80,84
IIIA	22	119	18,33	99,17
nie ustalono	1	120	0,83	100

Największą grupę stanowiło 38 chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIB (31,67%), natomiast najmniejszą siedmioosobową w stopniu zaawansowania IIA (5,83%).

W jednym przypadku nie ustalono stopnia zaawansowania klinicznego TNM (Tabela 5).

**Tabela 6. Zmiany morfologiczne-stopień dysplazji.**

Dysplazja				
	Liczba	Skumulowana liczba	Procent	Skumulowany procent
brak zmiany w WLB i/lub AFB	65	65	54,17	54,17
średnia	5	70	4,17	58,34
średnia i duża	1	71	0,83	59,17
duża	2	73	1,67	60,84
brak bez zmian w WLB i/lub AFB	47	120	39,16	100

Zmiany dysplastyczne w badaniu histologicznym rozpoznano u ośmiu chorych, co stanowiło 6,7% analizowanej grupy. U pięciu chorych stwierdzono dysplazję stopnia średniego, natomiast u dwóch chorych dysplazję stopnia dużego. U jednego chorego występowały zarówno ogniska dysplazji stopnia średniego jak i dużego. W grupie 65 chorych stwierdzono nieprawidłowy obraz w WLB i/lub AFB, bez potwierdzenia dysplazji w badaniu histologicznym, natomiast 47 chorych prezentowało prawidłowy obraz w badaniu bronchoskopowym (Tabela 6).

**Tabela 7. Zmiany morfologiczne-wczesnonowotworowe.**

Zmiany wczesnonowotworowe				
	Liczba	Skumulowana liczba	Procent	Skumulowany procent
brak zmiany w WLB i/lub AFB	68	68	56,67	56,67
tak	5	73	4,17	60,84
brak bez zmian w WLB i/lub AFB	47	120	39,16	100

Zmiany wczesnonowotworowe rozpoznano u pięciu chorych, co stanowiło 4,2% analizowanej grupy. W grupie 68 chorych stwierdzono nieprawidłowy obraz w WLB i/lub AFB, bez potwierdzenia zmian wczesnonowotworowych w badaniu histologicznym, natomiast 47 chorych prezentowało prawidłowy obraz w badaniu endoskopowym (Tabela 7).

**Tabela 8. Rodzaj leczenia onkologicznego przedoperacyjnego.**

Leczenie onkologiczne przedoperacyjne				
	Liczba	Skumulowana liczba	Procent	Skumulowany procent
chemioradioterapia	1	1	0,83	0,83
chemioterapia	5	6	4,17	5,00
bez leczenia	114	120	95,00	100

W analizowanej grupie 6 chorych otrzymało leczenie onkologiczne przedoperacyjne (5%), 114 chorych nie otrzymało takiego rodzaju leczenia (95%) (Tabela 8).



**Tabela 9. Rodzaj leczenia onkologicznego pooperacyjnego.**

Leczenie onkologiczne – pooperacyjne				
	Liczba	Skumulowana liczba	Procent	Skumulowany procent
chemioterapia	20	20	16,67	16,67
radioterapia	17	37	14,17	30,84
chemioradioterapia	1	38	0,83	31,67
bez leczenia	82	120	68,33	100

Leczenie onkologiczne pooperacyjne otrzymało 38 chorych (31,67%). Najliczniejszą grupę stanowiło 20 chorych, u których zastosowano chemioterapię (16,67%) (Tabela 9).

**Tabela 10. Stopień zaawansowania klinicznego TNM z podziałem na płeć.**

Płeć	TNM IA	TNM IIB	TNM IB	TNM IIA	TNM IIIA	Razem
mężczyźni	13	29	22	6	16	86
kobiety	6	9	11	1	6	33
ogółem	19	38	33	7	22	119

Najliczniejszą grupę wśród mężczyzn stanowiło 29 chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIB, a wśród kobiet 11 chorych w stopniu zaawansowania IB. U jednej kobiety nie ustalono stopnia zaawansowania klinicznego TNM (Tabela 10).

**Tabela 11. Stopień dysplazji z podziałem na płeć.**

Płeć	Dysplazja brak	Dysplazja średnia	Dysplazja średnia i duża	Dysplazja duża	Razem
mężczyźni	49	3	1	2	55
kobiety	16	2	0	0	18
ogółem	65	5	1	2	73

U 55 mężczyzn oraz 18 kobiet, u których stwierdzono zmiany w ocenie wizualnej w WLB i/lub AFB, rozpoznano odpowiednio 6 i 2 dysplazje (Tabela 11).

**Tabela 12. Zmiany wczesnonowotworowe z podziałem na płeć.**

Płeć	Zmiany wczesnonowotworowe Brak	Zmiany wczesnonowotworowe tak	Razem
mężczyźni	51	4	55
kobiety	17	1	18
ogółem	68	5	73

U 55 mężczyzn i 18 kobiet, u których stwierdzono zmiany w ocenie wizualnej w WLB i/lub AFB, rozpoznano odpowiednio 4 i 1 zmianę wczesnonowotworową (Tabela 12).

**Tabela 13. Rodzaj zabiegu z podziałem na płeć.**

Płeć	Rodzaj zabiegu lobektomia	Rodzaj zabiegu pneumonektomia	Rodzaj zabiegu bilobektomia	Razem
mężczyźni	48	31	7	86
kobiety	22	11	1	34
ogółem	70	42	8	120

Zarówno w grupie mężczyzn i kobiet najczęstszym wykonywanym zabiegiem była lobektomia, odpowiednio u 48 mężczyzn i u 22 kobiet (Tabela 13).

**Tabela 14. Stopień zaawansowania klinicznego TNM z podziałem na rodzaj zabiegu.**

Rodzaj zabiegu	TNM IA	TNM IB	TNM IIA	TNM IIB	TNM IIIA	Razem
lobektomia	17	24	6	17	6	70
pneumonektomia	1	6	1	19	14	41
bilobektomia	1	3	0	2	2	8
ogółem	19	38	7	38	22	119

U 24 chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IB wykonano lobektomię co stanowiło największą liczbę zabiegów, natomiast u 19 chorych w stopniu zaawansowania IIB, pneumonektomię (Tabela 14).

**Tabela 15. Stopień dysplazji z uwzględnieniem rodzaju zabiegu.**

Rodzaj zabiegu	Dysplazja brak	Dysplazja średnia	Dysplazja średnia i duża	Dysplazja duża	Razem
lobektomia	33	2	1	0	36
pneumonektomia	27	3	0	2	32
bilobektomia	5	0	0	0	5
ogółem	65	5	1	2	73

U 36 chorych po lobektomii, u 5 po bilobektomii oraz u 32 po pneumonektomii, stwierdzono zmiany w ocenie wizualnej w WLB i/lub AFB. Rozpoznano 5 dysplazji u chorych po pneumonektomii oraz 3 dysplazje u chorych po lobektomii (Tabela 15).

**Tabela 16. Zmiany wczesnonowotworowe z uwzględnieniem rodzaju zabiegu.**

Rodzaj zabiegu	Zmiany wczesno nowotworowe.	Zmiany wczesno nowotworowe	Razem
	Brak	tak	
lobektomia	35	1	36
pneumonektomia	29	3	32
bilobektomia	4	1	5
ogółem	68	5	73

U 36 chorych po lobektomii, u 5 po bilobektomii oraz u 32 po pneumonektomii stwierdzono zmiany w ocenie wizualnej w WLB i/lub AFB. Rozpoznano 3 zmiany wczesno nowotworowe u chorych po pneumonektomii oraz po jednej zmianie u chorego po lobektomii i bilobektomii (Tabela 16).

**Tabela 17. Rodzaj leczenia onkologicznego przedoperacyjnego z podziałem na stopień dysplazji.**

Dysplazja	Leczenie onkologiczne przedoperacyjne		Razem
	chemioradioterapia	chemioterapia	
brak	1	2	3
średnia	0	1	1
średnia i duża	0	0	0
duża	0	0	0
ogółem	1	3	4

Z grupy 4 chorych poddanych leczeniu onkologicznemu przedoperacyjnemu, u których wykazano zmiany w ocenie wizualnej w WLB i/lub AFB, u jednego chorego stwierdzono dysplazję (Tabela 17).

**Tabela 18. Rodzaj leczenia onkologicznego pooperacyjnego z podziałem na stopień dysplazji.**

Dysplazja	Leczenie onkologiczne pooperacyjne			Razem
	Chemioterapia	radioterapia	chemioradioterapia	
brak	12	7	1	20
średnia	1	2	0	3
średnia i duża	0	0	0	0
duża	1	1	0	2
ogółem	14	10	1	25

Z grupy 25 chorych poddanych leczeniu onkologicznemu pooperacyjnemu, u których wykazano zmiany w ocenie wizualnej w WLB i/lub AFB, u 5 chorych rozpoznano dysplazję (Tabela 18).

**Tabela 19. Rodzaj leczenia onkologicznego przedoperacyjnego z podziałem na zmiany wczesnonowotworowe.**

Zmiany wczesnonowotworowe	Leczenie onkologiczne przedoperacyjne		Razem
	chemioradioterapia	chemioterapia	
brak	1	3	4
potwierdzone	0	0	0
ogółem	1	3	4

Leczenia onkologicznego-przedoperacyjnego nie otrzymał żaden chory ze zmianami wczesnonowotworowe. W analizowanej grupie poddanej leczeniu onkologicznemu przedoperacyjnemu 4 chorych miało zmiany w ocenie wizualnej w WLB i/lub AFB (Tabela 19).

**Tabela 20. Rodzaj leczenia onkologicznego pooperacyjnego z podziałem na zmiany wczesnonowotworowe.**

Zmiany wczesnonowotworowe	Leczenie onkologiczne pooperacyjne			Razem
	chemioterapia	radioterapia	chemioradioterapia	
brak	12	9	1	22
potwierdzone	2	1	0	3
ogółem	14	10	1	25

Z grupy 25 chorych poddanych leczeniu onkologicznemu pooperacyjnemu, u których wykazano zmiany w ocenie wizualnej w WLB i/lub AFB, u 3 chorych stwierdzono zmiany wczesnonowotworowe (Tabela 20).

**Tabela 21. Przedziały wiekowe i liczba chorych z podziałem na płeć.**

Przedziały wiekowe	Ogółem			Kobiety			Mężczyźni		
	Ogółem osób w przedziale	Osoby chore	Osoby zdrowe	Ogółem osób w przedziale	Osoby chore	Osoby zdrowe	Ogółem osób w przedziale	Osoby chore	Osoby zdrowe
35-39	2	0	2	2	0	2	0	0	0
40-44	3	1	2	0	0	0	3	1	2
45-49	8	1	7	4	1	3	4	0	4
50-54	25	3	22	12	0	12	13	3	10
55-59	29	3	26	6	0	6	23	3	20
60-64	24	2	22	5	2	3	19	0	19
65-69	15	1	14	1	0	1	14	1	13
70-74	9	1	8	4	0	4	5	1	4
75-79	3	0	3	0	0	0	3	0	3
80-84	2	1	1	0	0	0	2	1	1

Ogółem największa liczba 29 chorych znajdowała się w przedziale wiekowym 55-59 co, stanowiło 24,2% analizowanej grupy. Wśród kobiet najliczniejszą grupę stanowiło 12 chorych w przedziale 50-54 lata, natomiast wśród mężczyzn 23 chorych w przedziale 55-59 lata (Tabela 21).

#### 4.2. Czulość i swoistość metody ogółem w ujęciu zmian morfologicznych.

**Tabela 22. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą WLB (bronchoskopia światła białego).**

		<b>Zmiany morfologiczne</b>		Razem
		dodatni	Ujemny	
<b>Badanie WLB</b>	dodatni	3	30	33
	ujemny	10	77	87
ogółem		13	107	120

U chorych z nieprawidłową oceną wizualną w WLB (Fot. 2, Fot. 4, Fot. 7) potwierdzono 3 zmiany morfologiczne, natomiast u pozostałych 30 chorych nie stwierdzono zmian morfologicznych (Tabela 22).

**Tabela 23. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą AFB (bronchoskopia autofluorescencyjna)**

		<b>Zmiany morfologiczne</b>		Razem
		dodatni	Ujemny	
<b>Badanie AFB</b>	dodatni	13	53	66
	ujemny	0	54	54
ogółem		13	107	120

U chorych z nieprawidłową oceną wizualną w badaniu AFB (Fot. 1, Fot. 3, Fot. 5, Fot. 6, Fot. 8) potwierdzono 13 zmian morfologicznych, natomiast u pozostałych 53 chorych nie stwierdzono zmian morfologicznych (Tabela 23).

**Tabela 24. Czulość i swoistość metody ogółem w ujęciu zmian morfologicznych.**

	<b>WLB</b>	<b>AFB</b>
Czulość	23,08 %	100 %
Swoistość	74,96 %	50,47 %
PPV	9,09 %	19,70 %
NPV	88,51 %	100 %
Współczynnik Youdena	<b>-0,03</b>	<b>0,50</b>

W analizowanej grupie czulość metody AFB wynosiła 100%, co świadczy, że u wszystkich chorych z rozpoznanymi zmianami morfologicznymi stwierdzono nieprawidłowy obraz w badaniu AFB, natomiast w metodzie WLB rozpoznanie zostało ustalone u 23,08% chorych. Chorzy zakwalifikowani po badaniu AFB jako zdrowi stanowili 50,47% analizowanej grupy, natomiast w metodzie WLB odsetek ten był wyższy i wyniósł 74,96%. Współczynnik Youdena dla metody AFB wyniósł 0,50, co wskazuje na większą moc diagnostyczną metody AFB (Tabela 24).

#### **4.3. Czulość i swoistość metody w zależności od płci.**

**Tabela 25. Zmiany morfologiczne stwierdzane metodą WLB u kobiet.**

kobiety		<b>Zmiany morfologiczne</b>		Razem
		dotatni	ujemny	
<b>Badanie WLB</b>	dotatni	1	6	7
	ujemny	2	25	27
ogółem		3	31	34



**Tabela 26. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą WLB u mężczyzn.**

mężczyźni		<b>Zmiany morfologiczne</b>		Razem
		dodatni	ujemny	
<b>Badanie WLB</b>	dodatni	2	24	26
	ujemny	8	52	60
ogółem		10	76	86

W analizowanej grupie wśród kobiet stwierdzono 1 zmianę, a wśród mężczyzn 2 zmiany morfologiczne, które wykazywały nieprawidłowy obraz w badaniu WLB (Tabela 25, Tabela 26).

**Tabela 27. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą AFB u kobiet.**

Kobiety		<b>Zmiany morfologiczne</b>		Razem
		dodatni	ujemny	
<b>Badanie AFB</b>	dodatni	3	13	16
	ujemny	0	18	18
ogółem		3	31	34

**Tabela 28. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą AFB u mężczyzn.**

Mężczyźni		<b>Zmiany morfologiczne</b>		Razem
		dodatni	ujemny	
<b>Badanie AFB</b>	dodatni	10	40	50
	ujemny	0	36	36
ogółem		10	76	86

W analizowanej grupie wśród kobiet stwierdzono 3 zmiany morfologiczne, a wśród mężczyzn 10 zmian, które wykazywały nieprawidłowy obraz w badaniu AFB (Tabela 27, Tabela 28).

**Tabela 29. Czulość i swoistość metody w zależności od płci.**

		<b>WLB</b>	<b>AFB</b>
<b>KOBIECY</b>	Czulość	33,33%	100%
	Swoistość	80,65%	58,06%
	PPV	14,29%	18,75%
	NPV	92,59%	100%
	Współczynnik Youdena	<b>0,14</b>	<b>0,58</b>
<b>MĘŻCZYŹNI</b>	Czulość	20,00%	100%
	Swoistość	68,42%	47,37%
	PPV	7,69%	20,00%
	NPV	86,67%	100%
	Współczynnik Youdena	<b>-0,12</b>	<b>0,47</b>

W analizowanej grupie chorych metoda WBL zastosowana u kobiet wykazała dokładniejszą czulość i swoistość, natomiast metoda AFB swoistość. Czulość metody AFB zastosowana u kobiet i mężczyzn była taka sama i wyniosła 100%. Współczynnik Youdena dla metody AFB w grupie kobiet był wyższy niż dla mężczyzn i wyniósł on odpowiednio 0,58 i 0,47, co wskazuje na większą moc diagnostyczną metody dla kobiet w analizowanej grupie (Tabela 29).

#### **4.4. Czulość i swoistość metody w zależności od rodzaju zabiegu.**

**Tabela 30. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą WBL po pneumonektomii.**

Pneumonektomia		<b>Zmiany morfologiczne</b>		Razem
		dotatni	ujemny	
<b>Badanie WLB</b>	dotatni	2	13	15
	ujemny	6	21	27
ogółem		8	34	42

**Tabela 31. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą WBL po lobektomii.**

Lobektomia		<b>Zmiany morfologiczne</b>		Razem
		dodatni	ujemny	
<b>Badanie WLB</b>	dodatni	1	17	18
	ujemny	4	56	60
ogółem		5	73	78

W analizowanej grupie, u chorych po lobektomii, stwierdzono 1 zmianę morfologiczną, a u chorych po pneumonektomii, stwierdzono 2 zmiany, które wykazały nieprawidłowy obraz w metodzie WLB (Tabela 30, Tabela 31).

**Tabela 32. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą AFB po pneumonektomii.**

Pneumonektomia		<b>Zmiany morfologiczne</b>		Razem
		dodatni	ujemny	
<b>Badanie AFB</b>	dodatni	8	22	30
	ujemny	0	12	12
ogółem		8	34	42

**Tabela 33. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą AFB po lobektomii.**

Lobektomia		<b>Zmiany morfologiczne</b>		Razem
		dodatni	ujemny	
<b>Badanie AFB</b>	dodatni	5	31	36
	ujemny	0	42	42
ogółem		5	73	78

W analizowanej grupie u chorych po pneumonektomii stwierdzono 8 zmian, a u chorych po lobektomii 5 zmian morfologicznych, które wykazały nieprawidłowy obraz w badaniu AFB (Tabela 32, Tabela 33).

**Tabela 34. Czulość i swoistość metody w zależności od rodzaju zabiegu**

		<b>WLB</b>	<b>AFB</b>
<b>PNEUMONEKTOMIA</b>	Czulość	25,00%	100%
	Swoistość	61,76%	32,29%
	PPV	13,33%	26,67%
	NPV	77,78%	100%
	Współczynnik Youdena	<b>-0,13</b>	<b>0,35</b>
<b>LOBEKTOMIA</b>	Czulość	20,00%	100%
	Swoistość	76,71%	57,57%
	PPV	5,55%	13,89%
	NPV	93,33%	100%
	Współczynnik Youdena	<b>-0,04</b>	<b>0,58</b>

W analizowanej grupie chorych metoda WBL wykazała dokładniejszą czulość po pneumonektomii, natomiast swoistość po lobektomii. Swoistość metody AFB była dokładniejsza po lobektomii, natomiast czulość dla obu rodzajów zabiegu była taka sama i wyniosła 100%. Współczynnik Youdena dla metody AFB w przypadku lobektomii był wyższy niż dla pneumonektomii i wyniósł on odpowiednio 0,58 i 0,35, co wskazuje na większą moc diagnostyczną metody w grupie chorych po lobektomii (Tabela 34).

#### 4.5. Czulość i swoistość metody w 5-letnim okresie obserwacji.

Tabela 35. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą WBL w 5-letnim okresie obserwacji.

Okres obserwacji do 5 lat		Zmiany morfologiczne		Razem
		dodatni	ujemny	
<b>Badanie WLB</b>	dodatni	3	29	32
	ujemny	10	69	79
ogółem		13	98	111

W okresie obserwacji do 5 lat, u 32 chorych, u których stwierdzono nieprawidłowy obraz w badaniu WLB, potwierdzono 3 zmiany morfologiczne (Tabela 35).

Tabela 36. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą AFB w 5-letnim okresie obserwacji.

Okres obserwacji do 5 lat		Zmiany morfologiczne		Razem
		dodatni	ujemny	
<b>Badanie AFB</b>	dodatni	13	46	49
	ujemny	0	52	52
ogółem		13	98	111

W okresie obserwacji do 5 lat u 49 chorych, u których stwierdzono nieprawidłowy obraz w badaniu AFB, potwierdzono 13 zmian morfologicznych (Tabela 36).

**Tabela 37. Czulość i swoistość metody w 5 letnim okresie obserwacji.**

<b>OKRES OBSERWACJI PONIŻEJ 5 LAT</b>	<b>WLB</b>	<b>AFB</b>
Czulość	23,03 %	100 %
Swoistość	70,41 %	53,06 %
PPV	9,37 %	22,03 %
NPV	87,34 %	100 %
Współczynnik Youdena	<b>-0,07</b>	<b>0,53</b>

Współczynnik Youdena dla metody AFB wyniósł 0,53, co wskazuje na większą moc diagnostyczną metody w okresie obserwacji poniżej 5 lat w porównaniu do bronchoskopii konwencjonalnej (Tabela 37).

#### **4.6. Czulość i swoistość metody w zależności od rodzaju leczenia onkologicznego.**

**Tabela 38. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą WLB-leczenie onkologiczne przedoperacyjne.**

Leczenie onkologiczne przedoperacyjne		<b>Zmiany morfologiczne</b>		Razem
		dotatni	ujemny	
<b>Badanie WLB</b>	dotatni	0	0	0
	ujemny	1	5	6
ogółem		1	5	6

W analizowanej grupie, u chorych leczonych onkologicznie przed zabiegiem operacyjnym, nie stwierdzono zmian morfologicznych w badaniu (Tabela 38).

**Tabela 39. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą AFB-leczenie onkologiczne przedoperacyjne.**

Leczenie onkologiczne przedoperacyjne		<b>Zmiany morfologiczne</b>		Razem
		dodatni	ujemny	
<b>Badanie AFB</b>	dodatni	1	3	4
	ujemny	0	2	2
ogółem		1	5	6

U 4 chorych leczonych onkologicznie przedoperacyjnie z nieprawidłowym obrazem w badaniu AFB, potwierdzono 1 zmianę morfologiczną (Tabela 39).

**Tabela 40. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą WLB -leczenie onkologiczne pooperacyjne.**

Leczenie onkologiczne pooperacyjne		<b>Zmiany morfologiczne</b>		Razem
		dodatni	ujemny	
<b>Badanie WLB</b>	dodatni	2	11	13
	ujemny	6	19	25
ogółem		8	30	38

U 13 chorych leczonych onkologicznie pooperacyjnie z nieprawidłowym obrazem w badaniu WLB, potwierdzono 2 zmiany morfologiczne (Tabela 40).

**Tabela 41. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą AFB leczenie onkologiczne pooperacyjne.**

Leczenie onkologiczne pooperacyjne		Zmiany morfologiczne		Razem
		dodatni	ujemny	
<b>Badanie AFB</b>	dodatni	8	13	21
	ujemny	0	17	17
ogółem		8	30	38

U 21 chorych leczonych onkologicznie pooperacyjnie z nieprawidłowym obrazem w badaniu AFB, potwierdzono 8 zmian morfologicznych (Tabela 41).

**Tabela 42. Czulość i swoistość metody u chorych leczonych onkologicznie przedoperacyjnie.**

Leczenie Onkologiczne przedoperacyjne	WLB	AFB
Czulość	-	100 %
Swoistość	-	40,00 %
PPV	-	25,00 %
NPV	-	100 %
Współczynnik Youdena	-	<b>0,40</b>

Z uwagi na brak dodatnich wyników w bronchoskopii konwencjonalnej, nie można przeprowadzić analizy statystycznej dla tego badania. Obliczono współczynnik Youdena dla metody AFB, który wyniósł 0,40 (Tabela 42).



**Tabela 43. Czulość i swoistość metody u chorych leczonych onkologicznie pooperacyjnie.**

<b>Leczenie onkologiczne pooperacyjne</b>	<b>WLB</b>	<b>AFB</b>
Czulość	25,00%	100%
Swoistość	63,33%	56,67%
PPV	15,38%	38,10%
NPV	76,00%	100%
Współczynnik Youdena	<b>-0,12</b>	<b>0,57</b>

Współczynnik Youdena dla metody AFB w przypadku leczenia onkologicznego pooperacyjnego był wyższy niż w przypadku leczenia przedoperacyjnego i wyniósł on odpowiednio 0,57 i 0,40, co wskazuje na większą moc diagnostyczną metody w grupie chorych leczonych pooperacyjnie (Tabela 42, Tabela 43).

**Tabela 44. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą WLB ogółem po leczeniu onkologicznym.**

Leczenie onkologiczne		<b>Zmiany morfologiczne</b>		Razem
		dodatni	ujemny	
<b>Badanie WLB</b>	dodatni	2	11	13
	ujemny	7	24	31
ogółem		9	35	44

W grupie 13 chorych leczonych onkologicznie przed i po zabiegu operacyjnym, u których stwierdzono nieprawidłowy obraz w badaniu WLB, potwierdzono 2 zmiany morfologiczne (Tabela 44).

**Tabela 45. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą AFB ogółem po leczeniu onkologicznym.**

Leczenie onkologiczne		<b>Zmiany morfologiczne</b>		Razem
		dodatni	ujemny	
<b>Badanie AFB</b>	dodatni	9	16	24
	ujemny	0	19	19
ogółem		9	35	44

W grupie 24 chorych leczonych onkologicznie przed i po zabiegu operacyjnym, u których stwierdzono nieprawidłowy obraz w badaniu AFB, potwierdzono 9 zmian morfologicznych (Tabela 45).

**Tabela 46. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą WLB bez leczenia onkologicznego.**

Bez leczenia onkologicznego		<b>Zmiany morfologiczne</b>		Razem
		dodatni	ujemny	
<b>Badanie WLB</b>	dodatni	1	19	20
	ujemny	3	54	57
ogółem		4	73	77

W grupie 20 chorych, których nie poddano leczeniu onkologicznemu, z nieprawidłowym obrazem w badaniu WLB, potwierdzono 1 zmianę morfologiczną (Tabela 46).

**Tabela 47. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą AFB bez leczenia onkologicznego.**

Bez leczenia onkologicznego		Zmiany morfologiczne		Razem
		dodatni	ujemny	
<b>Badanie AFB</b>	dodatni	4	38	42
	ujemny	0	35	35
ogółem		4	73	77

W grupie 42 chorych, których nie poddano leczeniu onkologicznemu, z nieprawidłowym obrazem w badaniu AFB, potwierdzono 4 zmiany morfologiczne (Tabela 47).

**Tabela 48. Czułość i swoistość metody ogółem po leczeniu lub bez leczenia onkologicznego.**

		WLB	AFB			WLB	AFB
<b>Leczenie onkologiczne</b>	Czułość	22,22%	100%	<b>Bez leczenia onkologicznego</b>	Czułość	25,00%	100%
	Swoistość	67,65%	55,88%		Swoistość	73,97%	47,95%
	PPV	15,38%	37,50%		PPV	5,00%	9,52%
	NPV	76,67%	100%		NPV	94,74%	100%
	Współczynnik Youdena	-0,1	<b>0,56</b>		Współczynnik Youdena	-0,01	<b>0,48</b>

Współczynnik Youdena w grupie chorych leczonych onkologicznie był wyższy w porównaniu do chorych bez leczenia onkologicznego i wyniósł on odpowiednio 0,56 i 0,48, co wskazuje na większą moc diagnostyczną metody AFB w tej grupie chorych (Tabela 48).

#### **4.7. Obserwacja chorych operowanych z powodu NDRP przy pomocy bronchoskopii autofluorescencyjnej.**

1. W analizowanej grupie, u ośmiu chorych stwierdzono dysplazję o różnym stopniu nasilenia.

Badanie wykonano średnio 12,25 miesiąca po zabiegu operacyjnym (zakres 5-27).

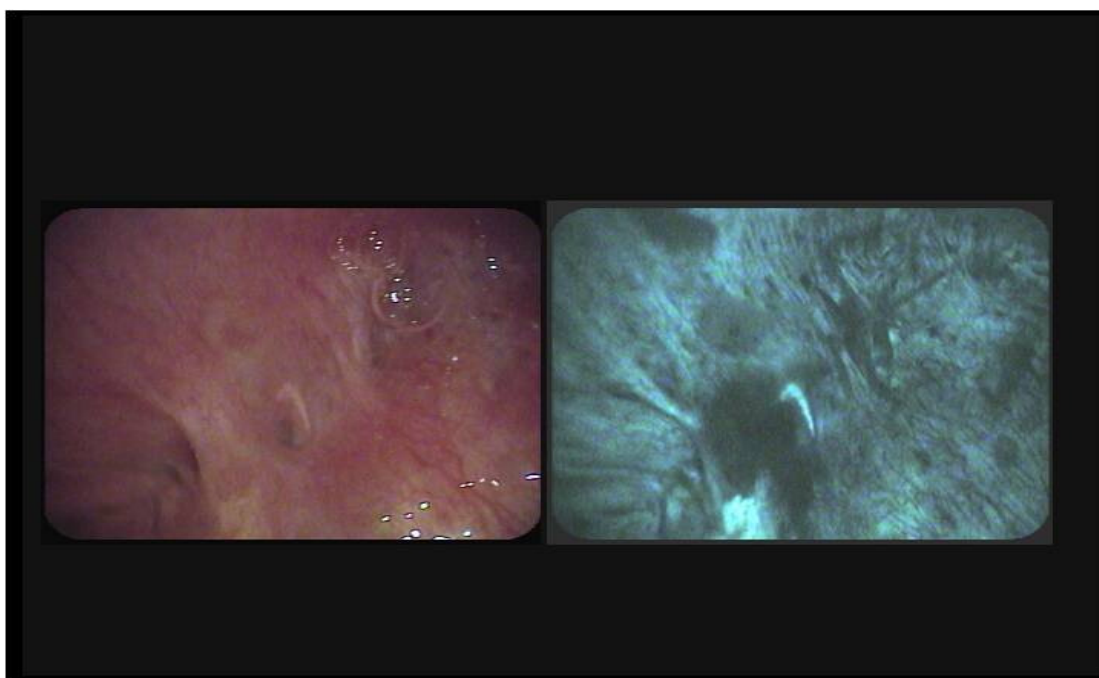
2. W analizowanej grupie, u pięciu chorych stwierdzono wznowę lokoregionalną.

Badanie wykonano średnio 10 miesięcy po zabiegu operacyjnym (zakres 5-21).

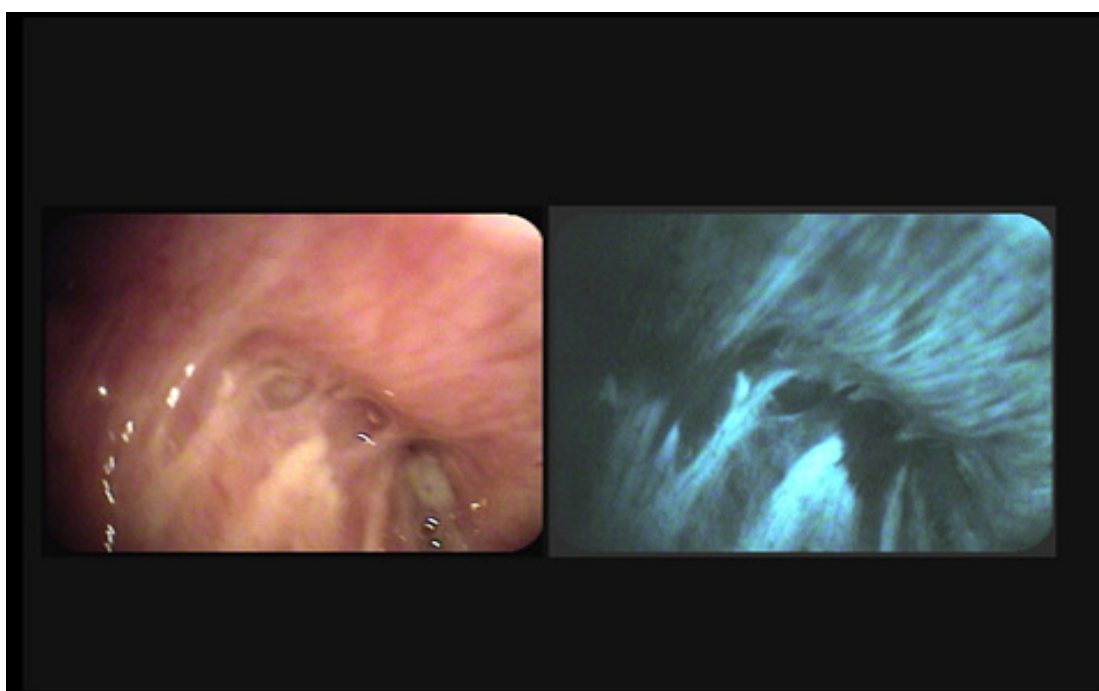
#### **4.8. Monitorowanie zmian przedinwazyjnych dużego stopnia w bronchoskopii autofluorescencyjnej.**

Dwóch chorych z rozpoznaną dysplazją dużego stopnia poddano dalszej kontroli w bronchoskopii autofluorescencyjnej co 3 miesiące. U jednego chorego stwierdzono progresję w postaci raka inwazyjnego w 6 miesiącu kontroli, a u jednego chorego regresję do zmiany niedysplastycznej, także w 6 miesiącu kontroli.

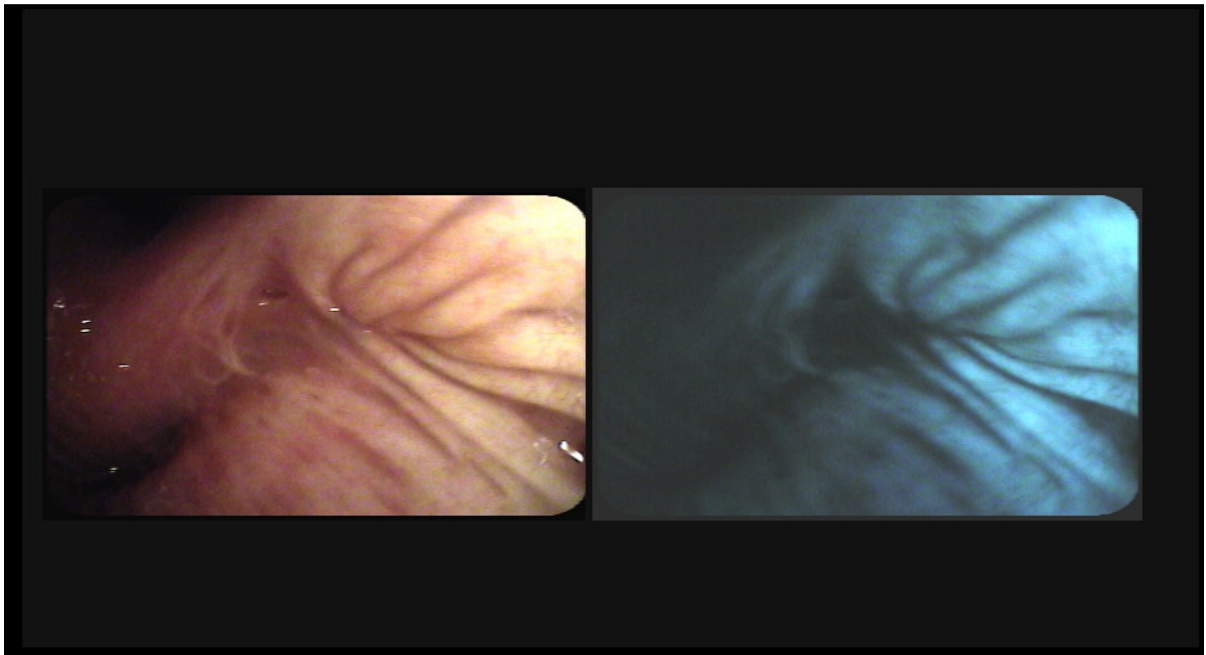
#### 4.9. Dokumentacja fotograficzna.



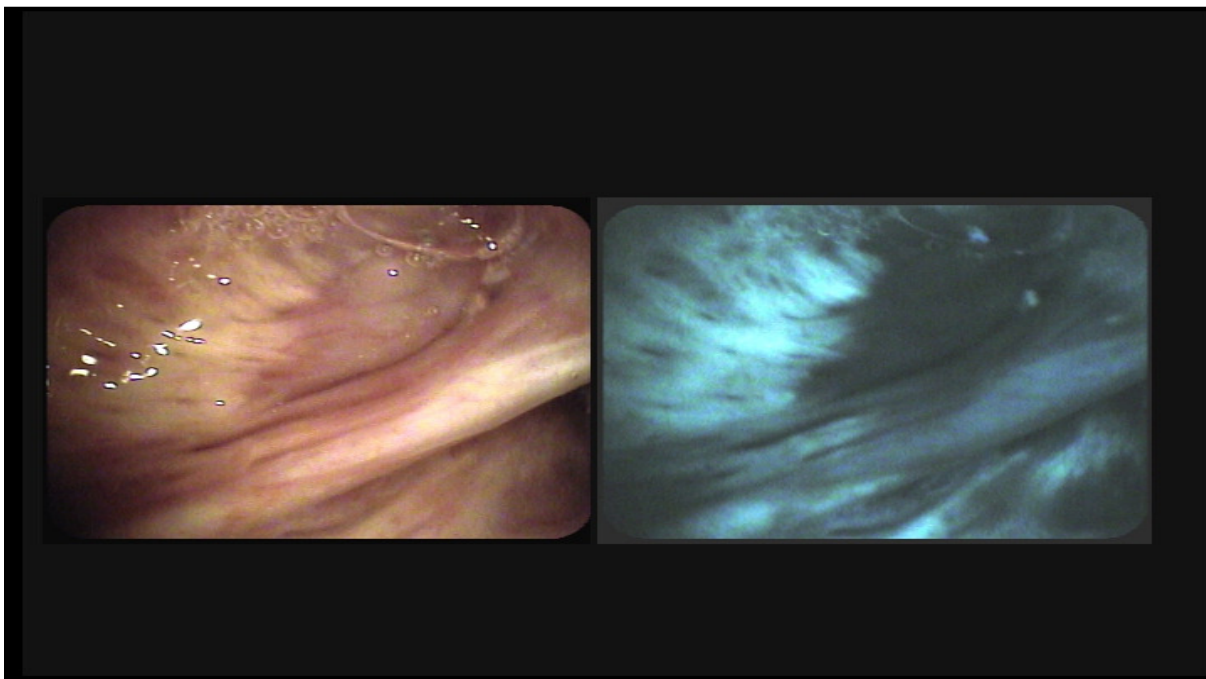
**Fot. 1. Dysplazja dużego stopnia.**



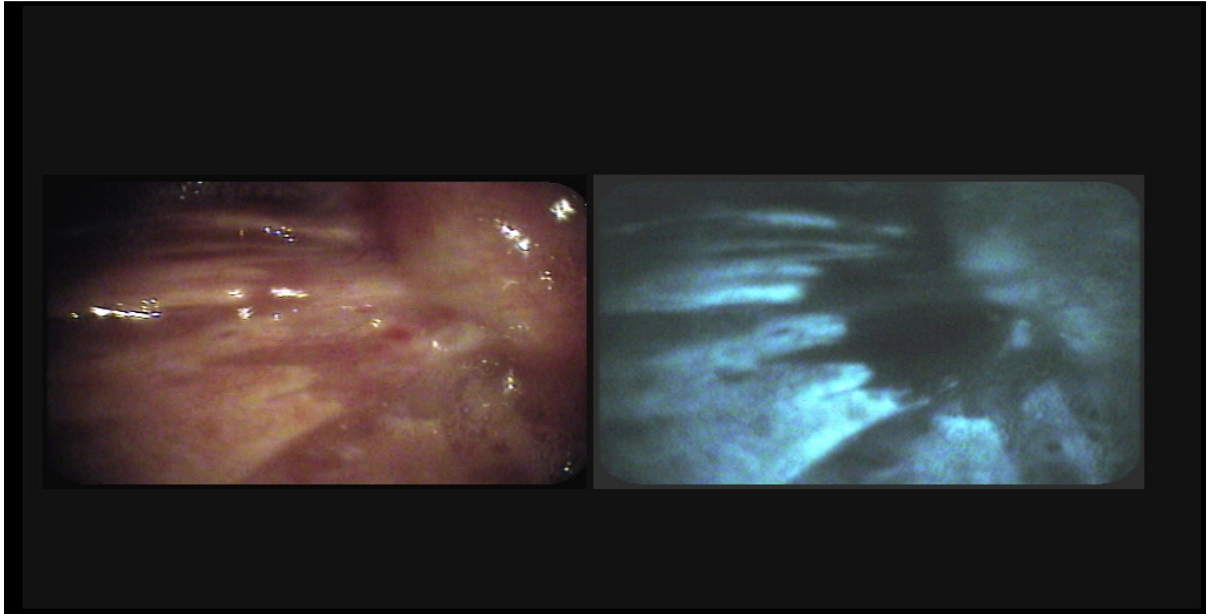
**Fot. 2. Dysplazja średniego stopnia.**



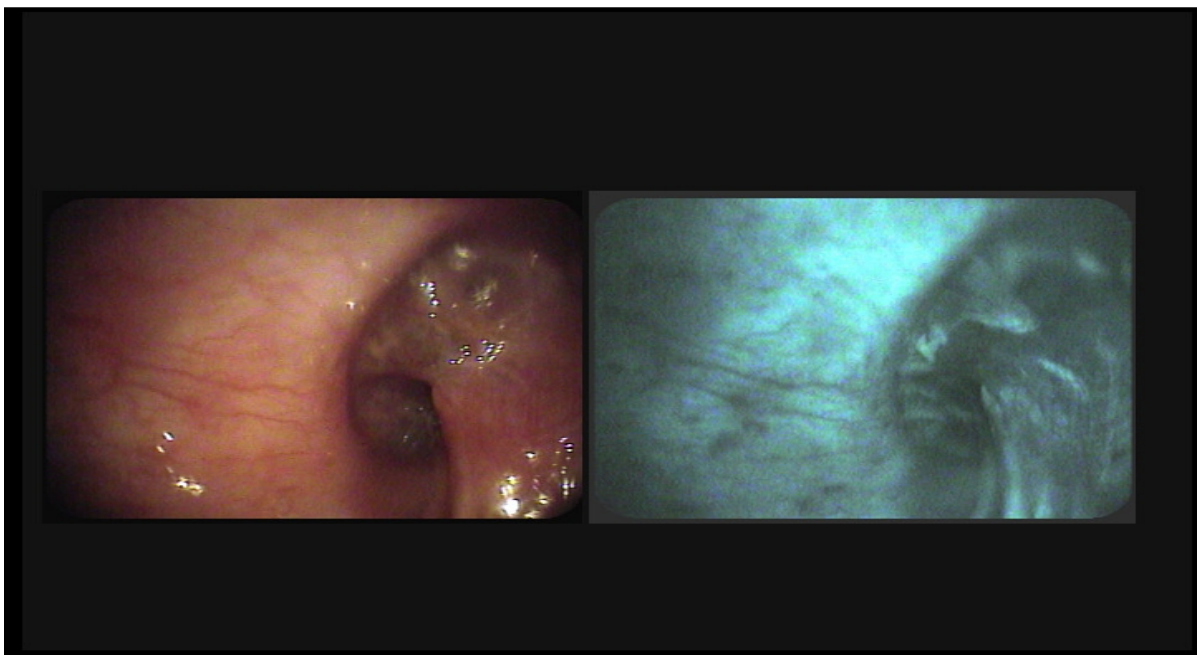
**Fot. 3. Dysplazja średniego stopnia.**



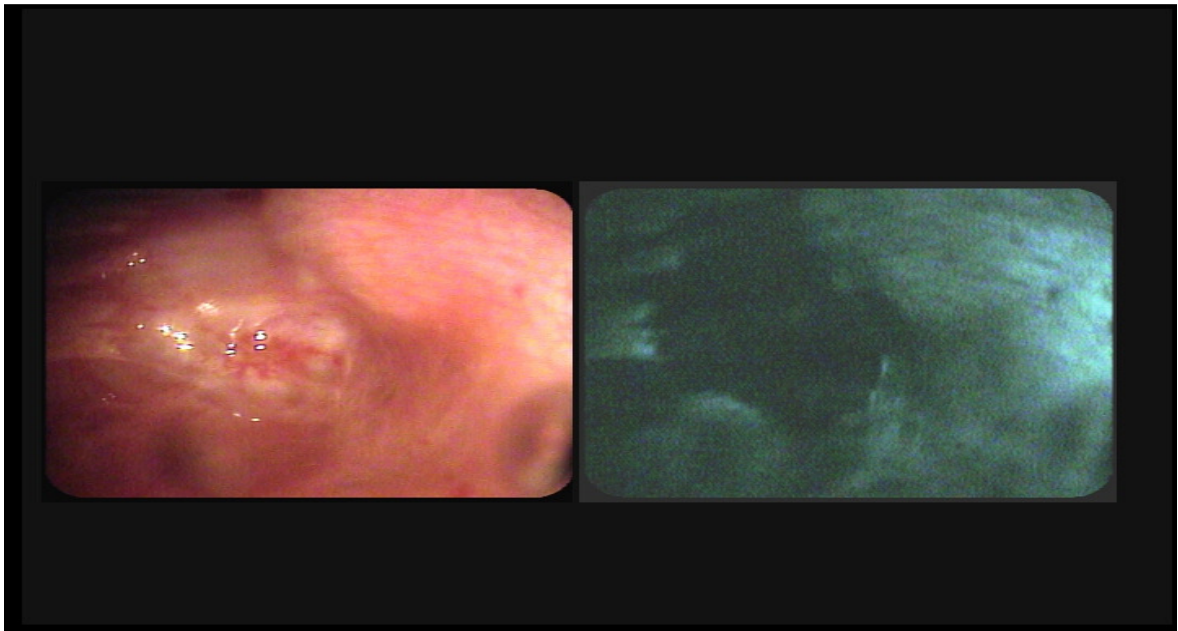
**Fot. 4. Rak płaskonabłonkowy.**



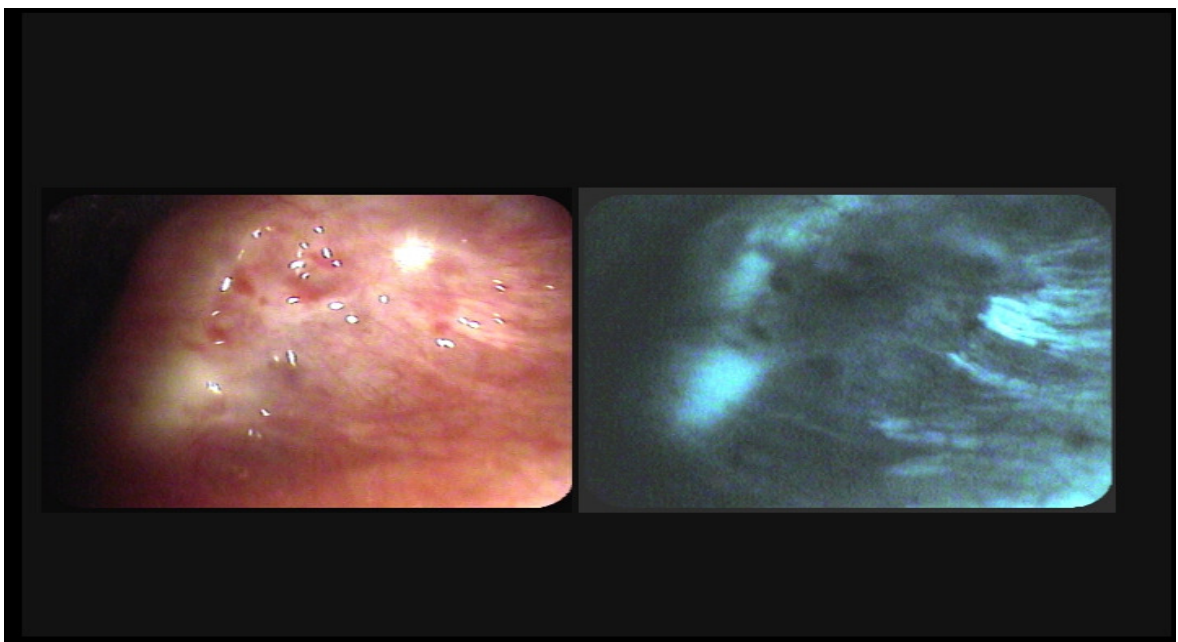
**Fot. 5. Rak niedrobnokomórkowy.**



**Fot. 6. Dysplazja dużego stopnia**



**Fot. 7. Rak niedrobnokomórkowy**



**Fot. 8. Rak płaskonabłonkowy**



## 5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

### 5.1. Uwagi ogólne.

W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca nadal podstawową metodą jest radykalny zabieg operacyjny uzupełniony w określonych sytuacjach klinicznych leczeniem onkologicznym. Graham i Singer jako pierwsi opisali pneumonektomię w 1933 roku, natomiast w Polsce zabieg ten był wykonany przez Leona Manteuffela Szoega w 1947 roku [59,60]. Chorzy operowani z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca są szczególnie narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju drugiego pierwotnego raka płuca oraz nawrót choroby. Ryzyko zachorowania na drugiego pierwotnego raka płuca związane jest między innymi z koncepcją występowania wielogniskowych zmian w błonie śluzowej określanych jako pola kancerogenezy (*ang.* fields of cancerization). Ogniska kancerogenezy morfologicznie odpowiadają metaplazji lub dysplazji o różnym stopniu nasilenia i zawierają m.in. mutacje genów supresorowych i onkogennych [61,62]. Obecność zmian dysplastycznych zwiększa ryzyko rozwoju raka śródnapłonkowego, a w dalszym etapie raka inwazyjnego. Szczególnie dotyczy to chorych, którzy kontynuują palenie po leczeniu operacyjnym. Auerbach i współpracownicy wykazali w badaniach autopsyjnych występowanie raka śródnapłonkowego u 15% badanych z wcześniej rozpoznany niedrobnokomórkowym rakiem płuca [63]. Nawrót procesu chorobowego jest natomiast konsekwencją niedoszczędności zabiegu operacyjnego [64]. Niniejsza praca jest próbą oceny wartości bronchoskopii autofluorescencyjnej jako metody pozwalającej na wykrywanie zmian przedinwazyjnych i wczesnonowotworowych u chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca oraz wpływu wybranych kryteriów na czułość i swoistość metody.

## **5.2. Bronchoskopia autofluorescencyjna.**

Kontrola pooperacyjna chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca jest zagadnieniem złożonym. Zmiany przedinwazyjne czy wczesnonowotworowe są zbyt małe, aby mogły zostać zidentyfikowane w ramach dostępnych technik obrazowania. Badania cytologiczne płwociny pozwalają wykryć proces chorobowy, ale bez możliwości dokładnej lokalizacji zmiany chorobowej. Bronchoskopia konwencjonalna umożliwia określenie miejsca procesu chorobowego, jednak rozpoznanie raka śródnapłonkowego w świetle białym wynosi w przybliżeniu 29%, a w mikroinwazji 69% [65]. Zastosowanie bronchoskopii autofluorescencyjnej umożliwia rozpoznanie zmian morfologicznych dotyczących nabłonka dróg oddechowych, które są niedostępne w większości przypadków w świetle białym. Kryteria kwalifikacji z wykorzystaniem bronchoskopii są zróżnicowane i obejmują: chorych z nieprawidłowym badaniem cytologicznym płwociny lub obecnością komórek nowotworowych w badanej płwocinie i bez uchwytnych zmian w obrazie radiologicznym, chorych z objawami klinicznymi raka płuca (krwioplucie, duszność, kaszel, bóle w klatce piersiowej), chorych ze zmianami w badaniu radiologicznym klatki piersiowej sugerującymi raka płuca, chorych przed planowanym zabiegiem chirurgicznym z powodu raka płuca, jak i chorych po leczeniu operacyjnym, bez wykładników nawrotu choroby [66,67]. Bronchoskopia autofluorescencyjna jest badaniem, które charakteryzuje się wysoką czułością w wykrywaniu zmian przedinwazyjnych oraz wczesnonowotworowych, natomiast stosunkowo niską swoistością, która jest wadą tej metody. Ernst i współpracownicy wykazali, że wysoka czułość i niska swoistość bronchoskopii autofluorescencyjnej jest porównywalna do badania tomografii komputerowej w diagnostyce małych guzków [68]. Na swoistość badania ma wpływ między innymi liczba pobieranych próbek z prawidłowej błony śluzowej drzewa oskrzelowego w badaniu kontrolnym. Pobieranie większej liczby próbek jest jednak

ograniczone traumatyzacją chorego i kosztami badania [53]. W roku 1998 Lam i współpracownicy przedstawili wyniki pierwszego wielośrodkowego badania klinicznego przy użyciu bronchoskopii autofluorescencyjnej oraz bronchoskopii w świetle białym. W badaniu stwierdzono 102 zmiany przedinwazyjne, z których w bronchoskopii konwencjonalnej rozpoznano 8,8%, natomiast przy połączeniu obu metod wykryto 55,9% zmian morfologicznych. W przypadku raka inwazyjnego stwierdzono odpowiednio 65% i 95%. Badanie pokazało, że połączenie bronchoskopii konwencjonalnej i autofluorescencyjnej wykazało lepszą czułość w wykrywaniu zmian morfologicznych, szczególnie przedinwazyjnych [26]. Chhajed i współpracownicy stwierdzili, że czułość i swoistość bronchoskopii autofluorescencyjnej wynosi odpowiednio 96% i 23% [55]. W badaniu Chiyo i współpracowników czułość metody wyniosła 96,7%, natomiast swoistość 50%.[69]. W innym badaniu Vermylen i współpracownicy wykazali czułość bronchoskopii autofluorescencyjnej na poziomie 87%, natomiast bronchoskopii konwencjonalnej 25% [70]. Hirsch i współpracownicy w dużym randomizowanym badaniu, porównali czułość bronchoskopii autofluorescencyjnej oraz bronchoskopii światła białego w wykrywaniu zmian przedinwazyjnych, która odpowiednio wyniosła 69% i 22% [71]. Chen i współpracownicy przedstawili ostatnio wyniki metaanalizy obejmującej 14 badań klinicznych, w której czułość bronchoskopii autofluorescencyjnej w wykrywaniu zmian przednowotworowych i wczesnonowotworowych wynosiła 67-100%, natomiast swoistość metody oszacowano na poziomie 25-84%. Przy zastosowaniu bronchoskopii konwencjonalnej czułość i swoistość metody wynosiła odpowiednio 28-76% i 33-94% [72]. Prezentowane badania potwierdziły wysoką czułość bronchoskopii autofluorescencyjnej w wykrywaniu zmian przednowotworowych i wczesnonowotworowych, natomiast jej niską swoistość. Kennedy i współpracownicy dokonując przeglądu opublikowanych doniesień dotyczących wykorzystania

bronchoskopii autofluorescencyjnej w diagnostyce zmian przedinwazyjnych i wczesnonowotworowych, stwierdzili, że bronchoskopia autofluorescencyjna wykazuje 2,7-krotnie lepszą czułość od bronchoskopii konwencjonalnej w wykrywaniu zmian przedinwazyjnych oraz 6,3-krotnie lepszą czułość po włączeniu do analizy zmian inwazyjnych [73]. W analizowanej grupie czułość bronchoskopii autofluorescencyjnej w wykrywaniu zmian morfologicznych wyniosła 100%, a swoistość 50,47%, natomiast w przypadku bronchoskopii konwencjonalnej odpowiednio 23,08% i 74,96%. Uzyskane wyniki analizowanej grupy potwierdziły wysoką czułość i stosunkowo niską swoistość metody. Bronchoskopia autofluorescencyjna wykazała 4,3-krotnie lepszą czułość od bronchoskopii konwencjonalnej w wykrywaniu zmian dysplastycznych i wczesnonowotworowych. W światowej literaturze wiele uwagi poświęca się ocenie czułości i swoistości bronchoskopii autofluorescencyjnej, natomiast brak danych, które określają moc diagnostyczną tej metody w oparciu o współczynnik Youdena, który oblicza się na ich podstawie. W analizowanej grupie określono współczynnik Youdena dla bronchoskopii autofluorescencyjnej i konwencjonalnej oraz wybranych kryteriów, za które przyjęto: płeć, rodzaj zabiegu operacyjnego, czas obserwacji po zabiegu oraz leczenie onkologiczne przed i pooperacyjne. Współczynnik Youdena dla bronchoskopii autofluorescencyjnej był wyższy w porównaniu do bronchoskopii konwencjonalnej i wyniósł 0,50, co wskazuje na większą moc diagnostyczną metody. U kobiet, u chorych po lobektomii, w okresie obserwacji poniżej 5 lat oraz u chorych leczonych onkologicznie pooperacyjnie wyniósł on odpowiednio 0,58, 0,58, 0,53 oraz 0,57, co wskazuje na większą moc diagnostyczną metody w analizowanych grupach chorych.

### **5.3. Zmiany przedinwazyjne.**

Zmiany przedinwazyjne przedstawiają różne formy morfologiczne będące poszczególnymi etapami kancerogenezy. Dysplazje średniego i dużego stopnia oraz rak śródnapłonkowy są obecnie określane wspólnym pojęciem nowotworzenia wewnątrznapłonkowego (*ang.* intraepithelial neoplasia - IEN), co ma podkreślić zwiększone ryzyko przejścia tych zaburzeń morfologicznych w inwazyjną postać raka [54]. Bronchoskopia autofluorescencyjna jest badaniem rekomendowanym do monitorowania zmian przedinwazyjnych i kierunku ich rozwoju. Na prawidłową ocenę zmian przedinwazyjnych ma wpływ zarówno pobranie dobrej jakości próbek podczas badania, jak i staranna analiza preparatów przez patologa, ze szczególnym uwzględnieniem różnic między dysplazją dużego stopnia a rakiem śródnapłonkowym. Jeanmart i współpracownicy, Breuer i współpracownicy w swoich badaniach zwrócili między innymi uwagę na trudności w interpretacji preparatów [74,75]. Rozróżnienie zmian przedinwazyjnych o potencjalnej złośliwości w stosunku do zmian wykazujących stabilizację lub regresję jest zagadnieniem złożonym. Banarjee, analizując badania dotyczące zmian przedinwazyjnych na przestrzeni kilkunastu lat, wykazał, że zmiany morfologiczne o charakterze dysplazji dużego stopnia i raka śródnapłonkowego ulegają zarówno progresji jak i cofaniu się w stopniu porównywalnym, natomiast ryzyko progresji zmian małego stopnia nie przekracza 10% [66]. W dużym projekcie badawczym Bota i współpracownicy 104 chorych z wysokim ryzykiem rozwoju raka płuca poddano 2-letniej obserwacji za pomocą bronchoskopii autofluorescencyjnej, której celem była detekcja i monitorowanie zmian przedinwazyjnych. W badaniu dysplazje średniego stopnia uległy progresji w 3,5%, natomiast w 37% wykazywały stabilizację. Dysplazje dużego stopnia w 37% wykazały stabilizację lub regresję, a w 63% uległy regresji w okresie 2-letniej obserwacji. Zwraca uwagę wysoki wskaźnik stabilizacji raka śródnapłonkowego na poziomie 87% [57]. Kennedy i

współpracownicy uzyskali wyniki zbliżone, a mianowicie: dysplazje dużego stopnia uległy progresji w raka inwazyjnego w 32%, natomiast dysplazje średniego stopnia w 10%. Rak śródnapłonkowy w kolejnych badaniach klinicznych wykazał stabilizację u ponad 60% chorych, z progresją w postać raka inwazyjnego od 20-60% [76]. Natomiast Lam i współpracownicy w badaniu, obejmującym 566 chorych stwierdzili 51 dysplazji dużego stopnia o stosunkowo niskim wskaźniku progresji wynoszącym 6%. Średni czas obserwacji analizowanej grupy wynosił 4 lata i 7 miesięcy [77]. W innym badaniu Venmans i współpracownicy wykazali progresję raka śródnapłonkowego w raka inwazyjnego w 5 z 10 stwierdzanych zmian w okresie 6-miesięcznej kontroli za pomocą bronchoskopii autofluorescencyjnej [78]. Loewen i współpracownicy w grupie 169 chorych, których monitorowano przy użyciu tomografii komputerowej i bronchoskopii autofluorescencyjnej, stwierdzili zmiany przedinwazyjne u 66% chorych, z których u 7% wystąpiła progresja w raka inwazyjnego w okresie od 3 do 16 miesięcy obserwacji [79]. Ponticello i współpracownicy wykazali progresję zmian dysplastycznych w raka inwazyjnego u 10 chorych z grupy 22 w okresie 4-letniej obserwacji [80]. Badania dotyczące zmian przedinwazyjnych obejmują zróżnicowane kryteria kwalifikacji, liczby chorych, a także okresu obserwacji, co może być przyczyną rozbieżności prezentowanych wyników. W wielośrodkowym badaniu randomizowanym Häußingera poddano analizie 1173 chorych o zróżnicowanych kryteriach kwalifikacji. Do badania nie zakwalifikowano chorych z potwierdzoną chorobą nowotworową. Najwyższy wskaźnik zmian przedinwazyjnych, który wynosił 11,1%, stwierdzono u chorych z nieprawidłowym badaniem cytologicznym płwociny, bez zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej. W grupie chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i/lub narażonych na czynniki zawodowe nie stwierdzono zmian przedinwazyjnych. [56]. W innym badaniu Sato i współpracownicy w populacji osób będących intensywnymi palaczami stwierdzili

nadzwyczaj wysoki odsetek zmian dysplastycznych, który wynosił w przybliżeniu 80%, rozpoznając przy tym przede wszystkim dysplazje małego stopnia [81]. Paris i współpracownicy w grupie 241 chorych z wysokim ryzykiem zachorowania na raka płuca stwierdzili zmiany przedinwazyjne dużego stopnia u 9% chorych. Zmiany morfologiczne dominowały w grupie czynnych palaczy [82]. McWilliams i współpracownicy rozpoznali 6 zmian o charakterze raka śródnapłonkowego u 4 chorych, którzy wykazywali prawidłowy obraz w badaniu TK klatki piersiowej, natomiast w całej analizowanej grupie zmiany o charakterze dysplazji dużego stopnia stanowiły 5,7% . Badana grupa obejmowała bezobjawowych palaczy, u których w badaniu cytologicznym płwociny stwierdzano podwyższony index DNA (>1.2) w komórkach nabłonka w badaniu ilościowym przy zastosowaniu cytometrii [83]. Badania m.in. van Rensa oraz Pierarda potwierdziły, że wykonanie bronchoskopii autofluorescencyjnej przed planowanym leczeniem operacyjnym z powodu raka płuca pozwala wykryć u niektórych chorych zmiany o charakterze zmian przedinwazyjnych dużego stopnia. Pierard i współpracownicy w grupie 43 chorych z rozpoznaniem rakiem płuca stwierdzili u 9,3% chorych raka śródnapłonkowego, natomiast van Rens i współpracownicy w grupie 72 chorych stwierdzili dysplazje dużego stopnia u 10% chorych [84,85]. W literaturze pojawiło się niewiele doniesień dotyczących powstawania zmian przedinwazyjnych u chorych leczonych z powodu raka płuca. W przytoczonym badaniu Häußingera w grupie chorych po leczeniu operacyjnym z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca stwierdzono 6,7% zmian przedinwazyjnych [56]. Weigel i współpracownicy analizując grupę 51 chorych poddanych tylko leczeniu chirurgicznemu z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca stwierdzili 6% dysplazji dużego stopnia średnio 13 miesięcy po zabiegu [54]. W innym badaniu ten sam autor i współpracownicy w grupie 25 chorych rozpoznali zmiany dysplastyczne u 12% chorych, średnio w 20,5 miesiąca po leczeniu operacyjnym [86]. Moro-Sibilot wykazał w swojej

analizie stosunkowo wysoki odsetek zmian przedinwazyjnych dużego stopnia wynoszący 20% dla wszystkich typów histologicznych niedrobnokomórkowego raka płuca [87]. Zmianami o charakterze nowotworzenia śród nabłokowego u chorych po zabiegu chirurgicznym z powodu raka płuca zajmowali się w swoich badaniach między innymi Beurer i współpracownicy, Bota i współpracownicy, George i współpracownicy [75,57,88]. Ocenę biologicznych właściwości zmian dysplastycznych podjęli się między innymi w swojej pracy Hoshino i współpracownicy. W badaniu oceniano aktywność wybranych biomarkerów w komórkach dysplastycznych pobranych próbek w trakcie bronchoskopii autofluorescencyjnej na początku badania oraz w badaniu powtórzonym po upływie 6 miesięcy. Autorzy wykazali wysoką aktywność telomerazy, indeksu mitotycznego Ki-67 oraz ekspresję białka p53 sugerując, że powyższe biomarkery pozwolą monitorować przebieg kancerogenezy [89-91]. Dalsze prospektywne badania nad wpływem mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za progresję zmian przedinwazyjnych mogą w przyszłości pomóc w ustaleniu skutecznego leczenia zmian przedinwazyjnych wykorzystując nowe metody w terapii śródoskrzelowej. W analizowanej grupie obejmującej 120 chorych zmiany przedinwazyjne, które odpowiadały dysplazjom o różnym stopniu nasilenia rozpoznano u 8 chorych, co stanowiło 6,7% badanej grupy. Zmiany dysplastyczne dotyczyły kikuta oskrzela. Badanie wykonano średnio 12,25 miesiąca po zabiegu operacyjnym. Rozpoznano 5 dysplazji średniego stopnia oraz 2 dysplazje dużego stopnia. W jednym przypadku występowały zarówno ogniska dysplazji średniego i dużego stopnia. Dwóch chorych z dysplazją dużego stopnia poddano dalszej kontroli w bronchoskopii autofluorescencyjnej, co pozwoliło u jednego chorego wykazać progresję w postaci raka inwazyjnego w 6 miesiącu kontroli, natomiast u drugiego chorego regresję do zmiany niedysplastycznej. Jeden chory z ogniskami dysplazji mieszanej nie wyraził zgody na proponowane badanie. W badaniu zwraca uwagę



stosunkowo krótki okres obserwacji, w którym stwierdzono progresję w postaci raka inwazyjnego.

#### **5.4. Wznowa miejscowa.**

Leczenie chirurgiczne chorych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca nie zapewnia wyleczenia. Dane zawarte w piśmiennictwie podają, że u około 50-70% operowanych chorych dochodzi do nawrotu choroby w postaci przerzutów odległych oraz wznowy miejscowej w wyniku niedoszczędności zabiegu operacyjnego. Nawrót choroby występuje głównie w okresie pierwszych 5 lat po leczeniu operacyjnym. Zgodnie z proponowanymi kryteriami International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), radykalna resekcja obejmuje brak komórek nowotworowych w marginesach chirurgicznych w ocenie histologicznej materiału pooperacyjnego oraz prawidłowy zakres resekcji węzłów chłonnych z patologiczną oceną stopnia zaawansowania [64]. Martini i Melamed zaproponowali kryteria określające wznowę miejscową jako nawrót nowotworu po leczeniu operacyjnym w miejscu ciągłości anatomicznej, po tej samej stronie klatki piersiowej i śródpiersia [92]. Piśmiennictwo podaje różny odsetek wznów miejscowych po resekcji chirurgicznej niedrobnokomórkowego raka płuca. Rena i współpracownicy oceniając retrospektywnie odległe wyniki leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, w I stopniu zaawansowania w grupie 436 chorych nawrót lokoregionalny stwierdzili w stosunkowo wysokim odsetku 32% chorych, z czego w 1/3 przypadków w kikutie oskrzela. U około 65% chorych do nawrotu choroby doszło w okresie pierwszych 2 lat od zabiegu chirurgicznego [93]. Hung i współpracownicy w badaniu retrospektywnym, obejmującym grupę 933 chorych leczonych w stopniu I zaawansowania stwierdzili wznowę miejscową u 7,9% chorych. W 78% nawrót choroby wystąpił w okresie pierwszych 2 lat po zabiegu [92]. Martin i współpracownicy oraz Harpole i współpracownicy wykazali wznowę miejscową odpowiednio u 7% i 11% chorych a ponad

60% zmian chorobowych wystąpiło w okresie pierwszych 2 lat po resekcji chirurgicznej [94,95]. Wyniki badania Kelseya i współpracownicy [96], w którym oceniano lokalizację nawrotów lokoregionalnych po leczeniu operacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca, w znacznym stopniu potwierdziły rezultaty badań innych autorów. Większość wznów lokoregionalnych po leczeniu chirurgicznym lokalizowała się w obszarze kikuta oskrzela, wnęki i stacji węzłowych dolnego śródpiersia (przytchawicze dolne, rozwidlenia tchawicy i okienka aortalno-płucnego dla guzów zlokalizowanych w płucu lewym). Średnie przeżycie chorych ze wznową po zabiegu chirurgicznym w sytuacji makro lub mikroskopowej niedoszczędności zabiegu oszacowano na 9 miesięcy [60]. W analizowanej grupie obejmującej 120 chorych, nawrót choroby dotyczył 5 chorych co stanowiło 4,2% całej grupy. Badanie wykonywano średnio 10 miesięcy po zabiegu operacyjnym. W badanej grupie wznowa lokoregionalna występowała w kikucie oskrzela w okresie pierwszych 2 lat od leczenia operacyjnego co jest zgodne z wynikami innych autorów i wskazuje na przydatność badania w tym okresie.

### **5.5. Drugi pierwotny rak płuca.**

Drugi pierwotny rak płuca u chorych leczonych operacyjnie jest definiowany na podstawie kryteriów zaproponowanych przez Martini i Melamed, które obejmują wystąpienie nowotworu o odmiennej postaci histologicznej w stosunku do pierwszego nowotworu lub w przypadku tego samego rozpoznania komórkowego, po upływie co najmniej 2 lat od chirurgicznego leczenia pierwotnego raka płuca. Nowe zachorowanie powinno wywodzić się z raka śródnapłonkowego o lokalizacji w obrębie płatów odmiennych od pierwotnego zachorowania, braku zajęcia tych samych węzłów chłonnych oraz wykluczenia obecności przerzutów poza klatką piersiową [97]. Ryzyko zachorowania na drugiego pierwotnego raka płuca szacuje się na 1-5% w pierwszym roku po zabiegu operacyjnym. Uważa się, że czas liczony w latach po przebytych zabiegach zwiększa ryzyko rozwoju zachorowania na

drugiego pierwotnego raka płuca. Szczyt zachorowania przypada na okres od 3 do 8 lat po leczeniu operacyjnym [97,62]. Lam i współpracownicy w badaniu retrospektywnym, obejmującym grupę 1406 chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca w I stopniu zaawansowania, stwierdzili zachorowanie na drugiego pierwotnego raka płuca u 11,4% chorych [98]. W analizowanej grupie zmiany morfologiczne dotyczyły wyłącznie kikuta oskrzela, natomiast nie stwierdzono zmian przedinwazyjnych o charakterze dysplazji lub raka śródnamionkowego oraz zachorowania na drugiego pierwotnego raka płuca w innym obszarze drzewa oskrzelowego. Długofalowe badania cytologiczne płwociny prowadzone na przestrzeni kilkadziesiąt lat, a także badania z wykorzystaniem bronchoskopii autofluorescencyjnej w okresie ostatnich kilkunastu lat, pokazały, że 20-40% zmian odpowiadających atypii komórkowej rozwija się w postaci raka inwazyjnego w okresie 5-10 lat obserwacji. W badanej grupie średni czas obserwacji był stosunkowo krótki i wynosił ponad 17 miesięcy, co być może miało wpływ na brak wykrycia zmian morfologicznych poza obszarem kikuta oskrzela [99,100].

## **5.6. Histopatologia pierwotnego raka płuca.**

Chorzy, leczeni z powodu raka płaskonabłonkowego, są szczególnie podatni na rozwój zmian metachronicznych w drzewie oskrzelowym. Moro-Sibilot i współpracownicy przedstawili w swojej analizie, że u 30% chorych operowanych z powodu raka płaskonabłonkowego występowały zmiany przedinwazyjne dużego stopnia w porównaniu do 4% chorych operowanych z powodu raka gruczołowego i 20% dla pozostałych typów nowotworu [87]. Podobne dane przedstawili w swoich badaniach między innymi Weigel i współpracownicy, Lewi i współpracownicy oraz Antakli i współpracownicy [54,101,102]. Lewi i współpracownicy przedstawili w swojej pracy dane na temat ryzyka rozwoju drugiego pierwotnego raka płuca u chorych operowanych z powodu raka płaskonabłonkowego, które wynosi 2,8% w okresie 5 lat oraz 6,5% w okresie 10 lat,

odpowiednio 1,8% i 4,7% we wszystkich pozostałych typach histologicznych nowotworów. W analizowanej grupie 66 chorych było operowanych z powodu raka płaskonabłonkowego, w której 9 chorych (69%) miało rozpoznane zmiany morfologiczne. Doświadczenia innych autorów, jak i własne, wskazują na przydatność bronchoskopii autofluorescencyjnej w monitorowaniu tej grupy chorych.

## 6. WNIOSKI

1. Bronchoskopia autofluorescencyjna wykazuje większą moc diagnostyczną w rozpoznawaniu zmian przedinwazyjnych oraz wczesnonowotworowych w porównaniu do bronchoskopii konwencjonalnej.
2. Bronchoskopia autofluorescencyjna pozwala monitorować zmiany przedinwazyjne o znacznym zaawansowaniu i kierunek ich dalszego rozwoju.
3. Na czułość i swoistość bronchoskopii autofluorescencyjnej mają wpływ:
  - płeć
  - rodzaj zabiegu
  - okres obserwacji
  - rodzaj zastosowanego leczenia onkologicznego
4. Odległa obserwacja chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca przy zastosowaniu bronchoskopii autofluorescencyjnej umożliwia wcześniejsze rozpoznanie zmian przedinwazyjnych i wczesnonowotworowych, które potwierdzono u 10% chorych.

## 7. STRESZCZENIE

### Wstęp

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym na świecie i charakteryzuje się najwyższą umieralnością. W Polsce, w roku 2009 zarejestrowano 14 703 przypadków zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe oskrzela i płuca wśród mężczyzn i 5900 zachorowań wśród kobiet. W tym samym roku liczba zgonów z powodu tego nowotworu wśród mężczyzn wynosiła 16 357 (31,21% zgonów nowotworowych), a wśród kobiet 5947 (14,54% zgonów nowotworowych). Wskaźnik resekcyjności w Polsce z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) wynosi 15-17%. Chorzy operowani z powodu raka płuca są szczególnie narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju nawrotu choroby oraz zachorowania na drugiego pierwotnego raka płuca. Bronchoskopia autofluorescencyjna umożliwia wykrywanie wczesnych zmian nowotworowych i podjęcie skutecznego leczenia, a także monitorowanie kierunku rozwoju zmian przednowotworowych.

### Cele pracy

1. Porównanie przydatności bronchoskopii konwencjonalnej i autofluorescencyjnej w wykrywaniu zmian przedinwazyjnych oraz wczesnonowotworowych.
2. Ocena wpływu wybranych kryteriów na czułość i swoistość metody.
3. Określenie roli bronchoskopii autofluorescencyjnej w postępowaniu standardowym u chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca.

### Materiał i metody

Praca opiera się na analizie retrospektywnej 120 chorych leczonych w Wielkopolskim Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii. Analiza obejmuje chorych w okresie od XI 2006 do XII 2008 roku. Analizowaną grupę stanowili chorzy operowani z powodu NDRP, którzy w ramach przyjętych kryteriów nie wykazywali nawrotu choroby lub zachorowania na drugiego pierwotnego raka płuca. Bronchoskopię wykonano według obowiązujących procedur przy użyciu systemu SAFE 3000 Pentax. Badanie przebiegało z oceną w bronchoskopii konwencjonalnej, a następnie w bronchoskopii autofluorescencyjnej. Biopsje śródoskrzelowe wykonywano z miejsc nieprawidłowych lub podejrzanych w obrazie bronchoskopii konwencjonalnej i autofluorescencyjnej. Biopsje kontrolne wykonywano z okolicy błony śluzowej kikuta oskrzela, który wykazywał prawidłowy obraz w obu badaniach bronchoskopowych.

### Wyniki

Określono moc diagnostyczną metody w oparciu o współczynnik Youdena. Współczynnik Youdena dla bronchoskopii autofluorescencyjnej był wyższy w porównaniu do bronchoskopii konwencjonalnej i wyniósł 0,50, co wskazuje na większą moc diagnostyczną metody. U kobiet, u chorych po lobektomii, w okresie obserwacji poniżej 5 lat oraz u chorych leczonych onkologicznie pooperacyjnie wyniósł on odpowiednio 0,58, 0,58, 0,53 oraz 0,57, co wskazuje na większą moc diagnostyczną metody w analizowanych grupach chorych.

### Wnioski

1. Bronchoskopia autofluorescencyjna wykazuje większą moc diagnostyczną w rozpoznawaniu zmian przedinwazyjnych oraz wczesnonowotworowych w porównaniu do bronchoskopii konwencjonalnej.
2. Bronchoskopia autofluorescencyjna pozwala monitorować zmiany przedinwazyjne o znacznym zaawansowaniu i kierunek ich dalszego rozwoju.
3. Na czułość i swoistość metody mają wpływ: płeć, rodzaj zabiegu, okres obserwacji oraz rodzaj stosowanego leczenia onkologicznego.

4. Odległa obserwacja chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca przy zastosowaniu bronchoskopii autofluorescencyjnej umożliwia wcześniejsze rozpoznanie zmian przedinwazyjnych oraz wczesnonowotworowych, które potwierdzono u 10% chorych.

## **8. SUMMARY**

### **Introduction**

Lung cancer is the most frequent malignant tumor in the world which is characterized by the highest mortality rates. In Poland, in 2009 there were 14 703 registered cases of malignant bronchial and lung tumor among men, and 5 900 cases among women. In the same year, the number of deaths resulting from this (type of) tumor were 16 357 for men (which constituted 31.21% of all tumor-related deaths), and 5 947 for women (which was 14.54% of all tumor-related deaths). The resection index for non-small cell lung cancer (NSCLC) in Poland is 15 - 17%. Patients undergoing lung cancer surgery are especially vulnerable to developing recurrent cancer and a second primary lung cancer. Autofluorescence bronchoscopy enables the detection of early carcinous lesions as well the introduction of an effective treatment; it also allows to monitor the direction and development of the pre-carcinous lesions.

### **The goals of the study**

1. To compare the effectiveness of conventional bronchoscopy to autofluorescence bronchoscopy in the process of detection of preinvasive and early invasive lesions..
2. To evaluate the influence of selected criteria on the sensitivity and specificity of the method.
3. To determine the role autofluorescence bronchoscopy in standard procedures applied in patients undergoing non-small cell lung cancer (NSCLC) surgery.

### **Materials and methods**

The work is based on a retrospective analysis of 120 patients treated in Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii (The Center for Pulmonology and Torachosurgery for the Wielkopolska Region). The analysis involves patients who underwent the treatment between November 2006 to December 2008. The patients had undergone surgery for non-small cell lung cancer, and according to the applied criteria, did not show symptoms of recurrent lung cancer or second primary lung cancer. Bronchoscopy was performed with adherence to the standard procedures following the SAFE 3000 Pentax system. The study applied the conventional bronchoscopy procedure first, followed by the autofluorescence bronchoscopy procedure. Endobronchial biopsies were carried out on sites that showed irregular/non-standard or suspicious pictures in both, the conventional and autofluorescence bronchoscopy. The follow-up biopsies were carried out on the mucosa of the bronchial stump which was macroscopically normal in both types of bronchoscopies.

### **The results**

The diagnostic power of the method was established on the basis of Youden index. Youden index for autofluorescence bronchoscopy was higher than for conventional bronchoscopy; its value equaled 0.50. This fact points to a stronger predictive power of this diagnostic method. It was 0.58, 0.58, 0.53 and 0.57 in women, in patients after a lobectomy, in patients within a 5 year period of observation and in patients undergoing post-surgery therapy – respectively. This indicates a stronger diagnostic power of this method in the groups of patients tested.



## **Conclusions**

1. Autofluorescence bronchoscopy shows a stronger diagnostic power in identifying preinvasive and early invasive lesions than conventional bronchoscopy.
2. The autofluorescence bronchoscopy may serve as a additional tool in follow-up of advanced preinvasive lesions of the mucosa.
3. The sensitivity of the method depends on: the sex of the patient, the type of surgery performed, the period of observation and the type of oncological treatment involved
4. In the long term follow-up of patients after a NSCLC resection, this technique helps in early diagnoses of preinvasive and early invasive lesions which in this study were confirmed in 10% of patients.

## SPIS TABEL I FOTOGRAFII

Tabela 1. TNM wg IASLC 2009 .....	18
Tabela 2. Dane chorych analizowanej grupy.....	29
Tabela 3. Wiek badanej grupy z podziałem na płeć i rodzaj zabiegu. ....	37
Tabela 4. Czas po zabiegu operacyjnym z uwzględnieniem płci i rodzaju zabiegu. ....	38
Tabela 5. Stopień zaawansowania klinicznego TNM wg IASLC 2002.....	38
Tabela 6. Zmiany morfologiczne-stopień dysplazji. ....	39
Tabela 7. Zmiany morfologiczne-wczesnonowotworowe.....	40
Tabela 8. Rodzaj leczenia onkologicznego przedoperacyjnego.....	40
Tabela 9. Rodzaj leczenia onkologicznego pooperacyjnego.....	41
Tabela 10. Stopień zaawansowania klinicznego TNM z podziałem na płeć.....	41
Tabela 11. Stopień dysplazji z podziałem na płeć.....	42
Tabela 12. Zmiany wczesnonowotworowe z podziałem na płeć. ....	42
Tabela 13. Rodzaj zabiegu z podziałem na płeć.....	42
Tabela 14. Stopień zaawansowania klinicznego TNM z podziałem na rodzaj zabiegu.....	43
Tabela 15. Stopień dysplazji z uwzględnieniem rodzaju zabiegu. ....	43
Tabela 16. Zmiany wczesnonowotworowe z uwzględnieniem rodzaju zabiegu.....	44
Tabela 17. Rodzaj leczenia onkologicznego przedoperacyjnego z podziałem na stopień dysplazji.....	44
Tabela 18. Rodzaj leczenia onkologicznego pooperacyjnego z podziałem na stopień dysplazji.....	45
Tabela 19. Rodzaj leczenia onkologicznego przedoperacyjnego z podziałem na zmiany wczesnonowotworowe.....	45
Tabela 20. Rodzaj leczenia onkologicznego pooperacyjnego z podziałem na zmiany wczesnonowotworowe.....	46

Tabela 21. Przedziały wiekowe i liczba chorych z podziałem na płeć.....	46
Tabela 22. Zmiany morfologiczne stwierdzane metodą WLB (bronchoskopia światła białego).....	47
Tabela 23. Zmiany morfologiczne stwierdzane metodą AFB (bronchoskopia autofluorescencyjna).....	47
Tabela 24. Czułość i swoistość metody ogółem w ujęciu zmian morfologicznych.....	48
Tabela 25. Zmiany morfologiczne stwierdzane metodą WLB u kobiet.....	48
Tabela 26. Zmiany morfologiczne stwierdzane metodą WLB u mężczyzn.....	49
Tabela 27. Zmiany morfologiczne stwierdzane metodą AFB u kobiet.....	49
Tabela 28. Zmiany morfologiczne stwierdzane metodą AFB u mężczyzn.....	49
Tabela 29. Czułość i swoistość metody w zależności od płci.....	50
Tabela 30. Zmiany morfologiczne stwierdzane metodą WBL po pneumonektomii.....	50
Tabela 31. Zmiany morfologiczne stwierdzane metodą WBL po lobektomii.....	51
Tabela 32. Zmiany morfologiczne stwierdzane metodą AFB po pnemonektomii.....	51
Tabela 33. Zmiany morfologiczne stwierdzane metodą AFB po lobektomii.....	51
Tabela 34. Czułość i swoistość metody w zależności od rodzaju zabiegu.....	52
Tabela 35. Zmiany morfologiczne stwierdzane metodą WBL w 5-letnim okresie obserwacji.....	53
Tabela 36. Zmiany morfologiczne stwierdzane metodą AFB w 5-letnim okresie obserwacji.....	53
Tabela 37. Czułość i swoistość metody w 5 letnim okresie obserwacji.....	54
Tabela 38. Zmiany morfologiczne stwierdzane metodą WLB-leczenie onkologiczne przedoperacyjne.....	54
Tabela 39. Zmiany morfologiczne stwierdzane metodą AFB-leczenie onkologiczne przedoperacyjne.....	55

Tabela 40. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą WLB -leczenie onkologiczne pooperacyjne.....	55
Tabela 41. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą AFB leczenie onkologiczne pooperacyjne.....	56
Tabela 42. Czułość i swoistość metody u chorych leczonych onkologicznie przedoperacyjnie.....	56
Tabela 43. Czułość i swoistość metody u chorych leczonych onkologicznie pooperacyjnie. .....	57
Tabela 44. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą WLB ogółem po leczeniu onkologicznym. ....	57
Tabela 45. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą AFB ogółem po leczeniu onkologicznym. ....	58
Tabela 46. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą WLB bez leczenia onkologicznego. .....	58
Tabela 47. Zmiany morfologiczne stwierdzone metodą AFB bez leczenia onkologicznego. .....	59
Tabela 48. Czułość i swoistość metody ogółem po leczeniu lub bez leczenia onkologicznego.....	59
Fot. 1. Dysplazja dużego stopnia.....	61
Fot. 2. Dysplazja średniego stopnia.....	61
Fot. 3. Dysplazja średniego stopnia.....	62
Fot. 4. Rak płaskonabłonkowy. ....	62
Fot. 5. Rak niedrobnokomórkowy.....	63
Fot. 6. Dysplazja dużego stopnia.....	63

Fot. 7. Rak niedrobnokomórkowy .....	64
Fot. 8. Rak płaskonabłonkowy .....	64

## PIŚMIENNICTWO

- [1] WHO: Cancer. Feb 2006.
- [2] Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>.
- [3] Vardecchia A., Francisci S., Brenner H. et al. EURO CARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 784-796.
- [4] Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce . Centrum Onkologii –Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, 2007.
- [5] Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S. Cancer burden in the year 2000. The global picture *Eur. J. Cancer* 2001; 37: 4-66.
- [6] Zatoński W., Przewoźnik K. Palenie tytoniu w Polsce: Podstawy, następstwa zdrowotne i profilaktyka. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie, Warszawa 1999.
- [7] Franklin W.A. Diagnosis of lung cancer: pathology of invasive and preinvasive neoplasia. *Chest* 2000; 117: 80.
- [8] Hecht S.S. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1999; 91: 1194.
- [9] Kosacka M., Jankowska R. Epidemiologia raka płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 76-80.
- [10] Doll R., Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J. Natl. Cancer inst.* 1981; 66: 1191-1308.
- [11] Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br. J. Int. Med.* 1955; 43: 145-149.
- [12] Lubin J.H., Boice J.D., Edling C. et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87: 817-827.
- [13] Szymanowska A., Jassem., Dziadziuszko R. i wsp. Increased risk of non-small cell lung cancer and frequency of somatic TP53 gene mutations in Pro72 carriers of TP53 Arg72Pro polymorphism. *Lung Cancer* 2006; 52: 9-14.
- [14] Thorgeirson T.E., Geller F., Sulem P. et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature*, 2008; 452: 638-642.
- [15] Patz E.F., Goodman P.C., Bepler G. Screening for lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1627-1633.
- [16] Strauss G.M., Gleason R.E., Sugarbaker D.J., Caro J.J. Screening for lung cancer: another look, a different view. *Chest* 1997; 111: 754-768.
- [17] Bach P.B., Kelley M.J., Tate R.C., McCrory D.C. Screening for lung cancer: a review of the current literature. *Chest* 2003; 123: 72-82.
- [18] Humphrey L.L., Teutsch S., Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytology, chest radiography, and computed tomography : an update for the US Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 740-753.
- [19] Black W.C. Computed tomography screening for lung cancer. Review of screening principles and update on current status. *Cancer* 2007; 110: 2370-2384.

- [20] The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 1-14.
- [21] The National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011; 258: 243-53.
- [22] Rzyman W. Rozpoznawanie i ocena zaawansowania nowotworów płuca. [w:] Nowotwory płuca i opłucnej. Jassem J., Krzakowski M. (red). Via Medica, Gdańsk 2009, 24-35.
- [23] Potemski P. Rak płuca [w:]. Wielka Interna Pulmonologiczna część I. Antczak. A. (red.) Medical Tribune. Polska, Warszawa, 2010, 338-398.
- [24] Rivera M.P., Detterbeck F., Mehta A.C. Diagnosis of lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003; 123 (supl. I); I29-36.
- [25] Sęk-Szczepanowska K., Antczak A. Bronchoskopia. [w:] Wielka Interna Pulmonologia część 1. Antczak A. (red.). Medical Tribune, Warszawa, 2010, 76-93.
- [26] Lam S., Kennedy., Unger M. et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998; 113: 696-702.
- [27] Yamada G., Takahashi H., Shijubo N. Subepithelial microvasculature in large airways observed by high-magnification bronchovideoscope. *Chest* 2005; 128: 876-80.
- [28] Lycette R.M., Leslie R.B. Fluorescence of malignant tissue. *Lancet* 1965; 2: 436.
- [29] Bronchofiberoskopia. red Pirożyński M.  $\alpha$ -medica Press, Bielsko-Biała 1999, 143-150.
- [30] Lam S., MacAulay C., Hung J. et al. Detection of dysplasia and carcinoma in situ using a lung imaging fluorescence endoscope (LIFE) device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 1035-40.
- [31] Lam S., Palcic B. Fluorescence detection. w: Lung Cancer, Blackwell Scientific Publications (red. J.A.Roth., J.D.Cox., W.K.Kong), Cambridge, USA, 1993: 325-338.
- [32] Hung J., Lam S., Leriche J.C., Palcic B. Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue. *Lasers Surg. Med.* 1991; 11: 99-105.
- [33] Ikeda N., Honda H., Hayashi A. et al. Early detection of bronchial lesions using newly developed videoendoscopy-based autofluorescence bronchoscopy. *Lung Cancer* 2006; 52: 21-27.
- [34] Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K. et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC, Lyon 2004.
- [35] Gawkowska-Suwińska M., Kłusek B., Zajusz A. i wsp. Neuroendokryny rak płuca z dużych komórek-przeгляд piśmiennictwa. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009; tom 5: 141-147.
- [36] Biernat W. Patomorfologia nowotworów płuca i opłucnej. [w:] Nowotwory płuca i opłucnej. Jassem J., Krzakowski M. (red.). Via Medica, Gdańsk 2009, 47-63.
- [37] Domagała-Kulawik J. Czynniki prognostyczne i predykcyjne w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Terapia* 2011; 6 (258): 77-82.
- [38] Krzakowski M., Jassem J., Dziadziuszko R., Kowalski D.M., Olszewski w., Orłowski T., Rzyman W. Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej. [w:] Zalecenia postępowania

- diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Krzakowski M (red). Via Medica Gdańsk 2011, 69-96.
- [39] Wrona A., Jassem J. The New TNM classification in lung cancer. *Pneumonol Alergol Pol* 2010; 78 (6): 407-417.
- [40] 7th Edition of TNM for Lung and Pleural Tumours. w: IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology. Red. Goldstraw P. Editorial Rx Press, Orange Park, 2009: 57-102.
- [41] Kasprzak W., Barinow Wojewódzki A, Dyszkiewicz W. Rehabilitacja przed i pooperacyjna w chirurgicznym leczeniu raka płuca. *Onkol. Pol.* 2010; 13 1:29-32.
- [42] Ginsberg J.R. Preoperative Assessment of the Thoracic Surgical Patient. W: Pearson G.F. et al. (red). *Thoracic surgery*. Churchill-Livingstone, Philadelphia 2002: 43-50.
- [43] Oken M., Creech R., Tormey D. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; 5: 649-655.
- [44] Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D. et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-253.
- [45] Jassem J., Drosik K., Dziadziuszko R. i wsp. Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych. *Nowotwory J. Oncol.* 2007; 57: 71-78.
- [46] Rusch V. W., Giroux D., Kraut M.J. et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small cell lung carcinomas; long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 313-318.
- [47] Kunitoh H., Kato H., Tsuboi M. et al. Phase II trial preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 644-649.
- [48] Marsiglia H., Baldyrou., Lartigau. et al. High-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 665-672.
- [49] Lam S. Photodynamic therapy of lung cancer. *Semin Oncol* 1994; 21(suppl): 15-19.
- [50] van Boxem T.J., Venmans B.J., Schramel F.M. Et al. Radiographically occult lung cancer treated with fiberoptic bronchoscopic electrocautery: a pilot study of simple and inexpensive technique. *Eur Respir J* 1998; 11: 169-172.
- [51] Deygas N., Froudarakis M., Ozenne G. et al. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest* 2001; 120: 26-31.
- [52] Vonk-Noordegraaf A., Postmus P.E., Sutedja T.G. Bronchoscopic treatment of patients with intraluminal microinvasive radiographically occult lung cancer not eligible for surgical resection: a follow-up study. *Lung Cancer* 2003; 39: 49-53.
- [53] Koh P.K., Faivre-Finn C., Blackhall F.H., Ruyscher D. Targeted agents in non-small cell lung cancer (NSCLC): clinical developments and rationale for the combination with thoracic radiotherapy. *Cancer Treat Rev* 2012; 38(6): 626-640.



- [54] Weigel TL.,Kosco PJ.,Dacic S. et al. Postoperative fluorescence bronchoscopic surveillance in non-small cell lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 967-970.
- [55] Chhajed P.N.,Shibuya K.,Hoshino H. et al. A comparison of video and autofluorescence bronchoscopy in patients at high risk of lung cancer. *Eur respire J* 2005; 25: 951-955.
- [56] Häußinger K.,Becker H.,Stanzel F. et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomised controlled multicentre trial. *Thorax* 2005; 60: 496-503.
- [57] Bota S., Auliac JB., Paris C. et al. Follow-up of bronchial precancerous lesions and carcinoma in situ using fluorescence endoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1688-1693.
- [58] “ Revisiting youden´s index as a useful measure of the misclassification error in meta-analysis of diagnostic studies”; Dankmar Böhning Applied Statistics, School of Biological Sciences, University of Reading, Reading, UK and Walailuck Böhning and Heinz Holling Statistics and Methods, Institute for Psychology IV, University of Münster, Münster, Germany; *Statistical Methods in Medical Research* 2008; 1-12.
- [59] Pfannschmidt J., Muley T., Bulzebruck H. et al. Prognostic assessment after surgical resection for NSCLC: experiences in 2083 patients. *Lung Cancer* 2007; 55: 371-377.
- [60] Chmielewska E., Jodkiewicz Z., Karwański M. Ocena wyników pooperacyjnej radioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Badanie retrospektywne. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80,2: 109-119.
- [61] Jassem E.,Szymanowska.,Siemińska A.,Jassem J. Palenie tytoniu a rak płuca. *Pneumonol Alergol Pol* 2009; 77: 469-473.
- [62] Donat P.,Ramlau R.,Nowak E. i wsp. Bronchoskopia autofluorescencyjna w diagnostyce i leczeniu raka płuca. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2010; 7 (2); 166-169.
- [63] Auerbach O., Stout AP., Hammond C., Garfunkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette: smoking and in relation to lung cancer. *N Engl J Med* 1961; 265: 253-67.
- [64] Rami-Porta R., Wittekind C., Goldstraw P. International Association for Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005; 49: 23-33.
- [65] Kennedy T.C., York Miller Y., Prindiville S. Screening for lung cancer revisited and the role of sputum cytology and fluorescence bronchoscopy in a high-risk group. *Chest* 2000; 117: 72-79.
- [66] Banerjee AK. Preinvasive lesions of the bronchus. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 545-551.
- [67] McWilliams A.,Mayo O.,MacDonald S. et al. Lung cancer screening: a different paradigm. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1167-1173.
- [68] Ernst A.,Simoff M.,Mathur P.et al. D-Light autofluorescence in the detection of premalignant airway changes. A multicenter trial. *J Bronchol* 2005; 12: 133-138.

- [69] Chiyo M.,Shibuya K.,Hoshino H. et al. Effective detection of bronchial preinvasive lesions by new autofluorescence imaging bronchovideoscope system. *Lung Cancer* 2005; 48: 307-313.
- [70] Vermylen P.,Pierard P.,Roufousse C. et al. Detection of bronchial preneoplastic lesions and early lung cancer with fluorescence bronchoscopy: a study about its ambulatory feasibility under local anesthesia. *Lung Cancer* 1999; 25: 161-168.
- [71] Hirsch FR.,Prindiville SA.,Miller YE. et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1385-1391.
- [72] Chen W.,Gao X.,Tian Q.,Chen L. A comparison of autofluorescence and white light bronchoscopy in detection of lung cancer and preneoplastic lesions: meta-analysis. *Ung. Cancer* 2011;73 (2): 183-188.
- [73] KennedyTC.,Lam S.,Hirsch FR. Review of recent advances in fluorescence bronchoscopy in early localization of central airway lung cancer. *Oncologist* 2001; 6: 257-262.
- [74] Jeanmart M.,Lantuejoul S.,Fievet F. et al. Value of immunohistochemical markers in preinvasive bronchial lesions in risk assessment of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2195-2203.
- [75] Breuer RH.,Pasic A.,Smit EF. Et al. The natural course of preneoplastic lesions in bronchial epithelium. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 537-543.
- [76] Kennedy TC.,Mc Williams A.,Edell E. et al. Bronchial intraepithelial neoplasia early central airways lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (3 suppl.): 221-222.
- [77] Lam S.,Slivinkas J.,Mc Williams A. et al. Natural history of premalignant bronchial lesions: implications for chemoprevention. Presented at American Association for Cancer Research Frontiers in Cancer Prevention Research meeting, October 17, 2002.
- [78] Venmans BJ.,Van Boxem TJ.,Smit EF. Et al. Outcome of bronchial carcinoma in situ. *Chest* 2000; 117: 1572-1576.
- [79] Loewen G.,Natarajan N.,Tan D. et al. Autofluorescence bronchoscopy for lung cancer surveillance based on risk assessment. *Thorax* 2007; 62: 335-340.
- [80] Ponticiello A.,Barra E.,Gani U. et al. P 53 immunohistochemistry can identify bronchial lesions proceeding to lung cancer: a prospective study. *Eur Respir J* 2000; 15: 547-552.
- [81] Sato M.,Sakurada A.,Sagawa M. et al. Diagnostic results before and after introduction of autofluorescence bronchoscopy in patients suspected of having lung cancer detected by sputum cytology in lung cancer mass screening. *Lung Cancer* 2001; 32: 247-253.
- [82] Paris C.,Benichou J.,Bota S. et al. Occupational and nonoccupational factors associated with high grade bronchial pre-invasive lesions. *Eur Respir J* 2003; 21: 332-341.
- [83] McWilliams A.,Mayo J.,Ahn MI. et al. Lung cancer screening using multi-slice thin-section computed tomography and autofluorescence bronchoscopy. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 61-68.

- [84] Pierard P.,Vermylen P.,Bosschaerts T. et al. Synchronous roentgenographically occult lung carcinoma in patients with resectable primary lung cancer. *Chest* 2000; 117: 779-785.
- [85] van Rens MT.,Schramel FM.,Elbers JR. et al. The clinical value of lung imaging fluorescence endoscopy for detecting synchronous lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 32: 13-18.
- [86] Weigel TL.,Yousem S.,Dacis S. et al. Fluorescence bronchoscopic surveillance after curative surgical resections for non-small-cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 176-180.
- [87] Moro-Sibilot D.,Jeanmart M.,Lantuejoul S. et al. Cigarette smoking, preinvasive bronchial lesions and autofluorescence bronchoscopy. *Chest* 2002; 122: 1902-1908.
- [88] George P.,Banerjee A.,Read C.et al. Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. *Thorax* 2007 (in press).
- [89] Hoshino H., Shibuya K.,Chiyo M. et al. Biological features of bronchial squamous dysplasia followed up by autofluorescence bronchoscopy. *Lung Cancer* 2004; 46: 187-196.
- [90] Khuri FR.,Lee JS.,Lippman SM. Et al. Modulation of proliferating cell nuclear antigen in the bronchial epithelium of smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 311-318.
- [91] Franklin WA.,Gazdar AF.,haney J. et al. Widely dispersed p53 mutation in respiratory epithelium. A novel mechanism for field cancerization. *J Clin Invest* 1997; 100: 2133-2137.
- [92] Hung JJ., Hsu WH., Hsieh CC. et al. Post-recurrence survival in completely resected stage I non-small cell lung cancer with local recurrence. *Thorax* 2009; 64: 192-196.
- [93] Rena O., Oliaro A.,Cavallo A. et al. Stage I non-small cell lung carcinoma really an early stage?. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21: 514-519.
- [94] Martini N., Bains MS., Burt ME. Et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 109: 120-129.
- [95] Harpole DH Jr., Herndon JE II., Joung WG Jr. et al. Stage I non-small cell lung cancer. *Cancer* 1995; 76: 787-96.
- [96] Kelsey CR., Light KL.,Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small-cell lung cancer:implications for postoperative radiation therapy volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 15; 65(4): 1097-105.
- [97] Egerman U., Jaeggi K., Habicht J.M. et al. Regular follow-up after curative resection of nonsmall cell lung cancer: a real benefit for patients. *Eur Respir J.* 2002; 19: 464-468.
- [98] Lam S.,Becker HD. Future diagnostic procedures. *Chest Surg Clin North Am* 1996;6: 363-380.
- [99] Band PR.,Feldstein M.,Saccomanno G. Reversibility of bronchial marked atypia: implication for chemoprevention. *Cancer Detect Prev* 1986; 9: 157-160.
- [100] Vine MF.,Schoenbach VJ.,Hulka BS. Et al. Atypical metaplasia and incidence of bronchogenic carcinoma. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 781-793.

- [101] Levi F., Randimbison L., Te V. et al. Secondary primary cancers in patients with lung carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 186-190.
- [102] Antakli T., Schaefer R.F., Rutherford J.E. et al. Second primary lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59: 863-867.