

Ocena odsetków identyfikacji, niepowodzeń, wyników fałszywie ujemnych i czułości biopsji węzła wartowniczego w grupie 292 chorych na czerniaka skóry

Dariusz Nejc¹, Janusz Piekarski¹, Piotr Pluta¹, Grażyna Pasz-Walczak²,
Piotr Sęk¹, Adam Bilski¹, Andrzej Berner¹, Justyna Chałubińska¹, Arkadiusz Jeziorski¹

Wprowadzenie. Odsetek wyników fałszywie ujemnych jest parametrem najlepiej określającym wiarygodność wykonywanych zabiegów biopsji węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry. Za wynik fałszywie ujemny biopsji węzła wartowniczego uznaje się przypadek wystąpienia nawrotu choroby w grupie węzłów chłonnych, które na podstawie wcześniej wykonanej biopsji węzła wartowniczego uznane były za wolne od przerzutów, przy braku cech wcześniejszego nawrotu miejscowego choroby lub przerzutów in-transit. Mimo, że głównym problemem biopsji węzła wartowniczego jest możliwość uzyskania wyniku fałszywie ujemnego, temat ten nie został poddany szerokim analizom. Zagadnienie to nie było również analizowane w materiale naszej Kliniki. Z tego powodu postanowiliśmy przeprowadzić własne badanie, mające krytycznie odnieść się do uzyskanych przez nas wyników biopsji węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry.

Materiał i metodyka. Badanie przeprowadzono w Klinice Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w dwóch grupach chorych. Pierwszą grupę, „rutynową”, stanowiło 218 kolejnych chorych na czerniaka skóry, poddanych rutynowemu zabiegowi biopsji węzła wartowniczego po zakończeniu przez nas okresu „krzywej uczenia”. Drugą, historyczną grupę „krzywej uczenia” stanowiło 74 chorych, u których biopsję węzła wartowniczego wykonano na początku wdrażania tej procedury w naszej Klinice. W obu grupach oceniono odsetek identyfikacji węzła wartowniczego, odsetek niepowodzeń, odsetek wyników fałszywie ujemnych i czułość metody.

Wyniki. Odsetek identyfikacji węzła wartowniczego w grupie „rutynowej” wyniósł 100% (218/218 operowanych chorych). W grupie „krzywej uczenia” wyniósł on 95,9% (71/74 chorych). Odsetek niepowodzeń w grupie „rutynowej” wyniósł 3,1% (6/192), a w grupie „krzywej uczenia” 10,2% (6/59). Odsetek wyników fałszywie ujemnych w grupie „rutynowej” wyniósł 18,7% (6/32), a w grupie „krzywej uczenia” wyniósł 33,3% (6/18). Czułość biopsji węzła wartowniczego w grupie „rutynowej” wyniosła 81,3% (26/32), a w grupie „krzywej uczenia” wyniosła 66,7% (12/18).

Wnioski. Badanie nasze wykazuje, że doświadczenie w wykonywaniu biopsji węzła wartowniczego ma kluczowy wpływ na uzyskiwane wyniki. Pomimo posiadanych umiejętności istnieje jednak istotne ryzyko przeoczenia przerzutowego węzła wartowniczego. Należy o tym pamiętać w czasie obserwacji chorych na czerniaka skóry, u których wynik biopsji węzła wartowniczego był negatywny.

Identification rate, failure rate, false-negative rate and sensitivity of sentinel node biopsies performed in 292 skin melanoma patients

Introduction. A false negative result of sentinel node biopsy is defined as nodal recurrence of the disease without previous local or in transit recurrence, within the same lymph node basin which has been found to be negative at previous sentinel node biopsy. Although false-negative results are the main pitfall of the method, only a few studies have been conducted to assess the scale of the issue. As the problem of false-negative results of SN procedures in skin melanoma patients was never addressed in our studies, we decided to critically assess the reliability of SN procedures performed at our department.

Material and methods. The study was held at the Department of Surgical Oncology of the Medical University of Lodz. We studied two patient groups; the first, “routine” group, was composed of 218 consecutive patients with skin melanoma, who underwent routine sentinel node procedure after the end of “learning curve” period. The other, historical “learning curve” group, was composed of our first 74 patients who underwent sentinel node procedure during the very beginning of the use

¹ Klinika Chirurgii Onkologicznej

² Zakład Patologii

Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

of the method in our department. In both groups we assessed the successful identification rate of sentinel nodes, the failure rates, false-negative rates and the sensitivity of the method.

Results. The identification rate in the "routine" group was 100% (218/218 patients), while it had been 95.9% (71/74 patients) in the "learning curve" group. The failure rate in "routine" group was 3.1% (6/192) and had been 10.2% (6/59) in "learning curve" group. The false-negative rate in the "routine" group was 18.7% (6/32) and had been 33.3% (6/18) in "learning curve" group. The sensitivity of the sentinel node biopsy in the "routine" group was 81.3% (26/32) and had been 66.7% (12/18) in the learning curve" group.

Conclusions. Our results suggest that the skill of the team performing SN-biopsy is of crucial importance. Nevertheless, despite the high skill of the team, the risk of missing the metastasis in sentinel node is considerable. This must be kept in mind during follow-up of SN-negative melanoma patients.

Słowa kluczowe: czerniak skóry, odsetek niepowodzeń, odsetek wyników fałszywie ujemnych, czułość, odsetek identyfikacji

Key words: skin melanoma, failure rate, false-negative rate, sensitivity, identification rate

Wstęp

We wrześniu 2006 r. Morton i wsp. [1] opublikowali w *New England Journal of Medicine* wyniki wieloośrodkowego badania nad limfadenektomią selektywną u chorych na czerniaka skóry (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial – MSLT). Autorzy stwierdzili, że odsetek specyficznych dla czerniaka 5-letnich przeżyć był wyższy wśród chorych, u których wykonano limfadenektomię z powodu niejawnych klinicznie przerzutów do węzłów chłonnych (wykrytych dzięki biopsji węzła wartowniczego), niż w grupie chorych, u których limfadenektomię wykonano dopiero po stwierdzeniu klinicznie jawnych przerzutów w węzłach chłonnych. Różnica w odsetkach przeżyć 5-letnich osiągnęła niemal 20% (wskaźnik hazardu dla zgonu, 0,51; $p=0,004$). Wyniki tego badania skłaniają do rutynowego stosowania biopsji węzła wartowniczego przy rozpoznaniu wczesnej postaci czerniaka skóry.

Biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry jest wartościowym narzędziem diagnostycznym tylko wtedy, kiedy identyfikacja i pobranie węzła wartowniczego jest wykonywane z wielką dokładnością [2]. Niezawodność procedury najlepiej określają dwa wskaźniki: odsetek pomyślnych identyfikacji węzłów i odsetek wyników fałszywie ujemnych [2, 3]. Odsetek identyfikacji jest łatwy do określenia, natomiast szybka ocena odsetka wyników fałszywie ujemnych u chorych na czerniaka skóry nie jest możliwa. Po biopsji węzła wartowniczego, nawet w okresie „krzywej uczenia”, nie wykonuje się rutynowo jednoczasowej limfadenektomii elektywnej, dlatego jedyną metodą określenia odsetka wyników fałszywie ujemnych jest obserwacja (*follow-up*) chorych, u których nie wykryto przerzutów w węzle wartowniczym, pod kątem izolowanego nawrotu w grupie węzłów chłonnych, w której biopsja węzła wartowniczego była wykonana [2, 4].

Fałszywie ujemny wynik biopsji węzła wartowniczego oznacza, że przerzuty obecne w węzłach chłonnych nie zostały odnalezione podczas biopsji węzła wartowniczego. Ma to poważne następstwa. Nie wykryte mikroprzerzuty mogą się powiększać i być źródłem przerzutów do innych węzłów i narządów, zmniejszając prawdopodobieństwo

przeżycia chorego [5-9]. W niedawno opublikowanym badaniu, Caraco i wsp. stwierdzili, że odsetek 5-letnich przeżyć w grupie chorych z fałszywie ujemnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego wyniósł 48,4%, natomiast w grupie chorych z dodatnim wynikiem biopsji, u których niezwłocznie wykonano limfadenektomię, wyniósł 66,3% [3].

Możliwość uzyskania wyniku fałszywie ujemnego jest główną „pułapką” biopsji węzła wartowniczego [3]. Mimo to, dotychczas przeprowadzono niewiele badań dla określenia skali tego problemu [2-4, 10-18]. Ponieważ zagadnienie fałszywie ujemnych wyników biopsji węzła wartowniczego u chorych na czerniaka skóry nie było nigdy przedmiotem naszych własnych badań, postanowiliśmy ocenić wiarygodność biopsji węzła wartowniczego, wykonywanych w naszej Klinice.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w Klinice Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na dwóch grupach chorych. Pierwsza składała się z 218 kolejnych chorych na czerniaka skóry, u których wykonano rutynową biopsję węzła wartowniczego. Chorzy ci byli poddani zabiegowi w okresie od lipca 2001 r. do grudnia 2004 r., to znaczy po zakończeniu przez nas okresu „krzywej uczenia”. Grupę tę nazwano „rutynową”. Druga, „historyczna” grupa składała się z pierwszych 74 pacjentów, u których wykonano biopsję węzła wartowniczego w naszej Klinice, podczas początkowego okresu stosowania tej metody. Nazwano ją grupą „krzywej uczenia”. W sumie badaniem objęto 292 kolejnych chorych z czerniakiem skóry, poddanych biopsji węzła wartowniczego. We wszystkich przypadkach stosowano przedoperacyjną limfoscyntyografię, śródoperacyjny pomiar promieniowania gamma i śródoperacyjne barwienie dróg chłonnych. Na tym etapie badania w obu grupach ocenialiśmy odsetek skutecznej identyfikacji węzłów wartowniczych.

Zidentyfikowane węzły pobierano i poddawano badaniu histopatologicznemu w poszukiwaniu przerzutów. U chorych ze stwierdzonymi przerzutami czerniaka w węzle wartowniczym wykonywano limfadenektomię. Chorzy bez przerzutów w węzle wartowniczym zostali poddani ścisłej obserwacji. Określano u nich liczbę izolowanych nawrotów w grupie węzłów chłonnych, w której nie stwierdzano przerzutów w węzłach wartowniczych. Te izolowane przerzuty określano jako fałszywie ujemny wynik BWW. Na tym etapie badania w obu grupach obliczyliśmy i porównywaliśmy odsetki niepowodzeń, odsetki wyników fałszywie ujemnych i czułość metody.

Chorzy

W obu grupach znalazło się w sumie 292 chorych na czerniaka skóry. U wszystkich chorych wykonano wycięcie zmiany pierwotnej przed BWW. W większości przypadków biopsję wycinającą zmiany pierwotnej wykonano poza naszą Kliniką. Podczas kwalifikacji chorych do biopsji węzła wartowniczego nie stwierdzano przerzutów regionalnych ani odległych.

W badanych grupach było 171 kobiet (58,6%) i 121 mężczyzn (41,4%). Średni wiek chorych wynosił 56 lat (zakres 18-87 lat, mediana 59,5 lat). Umieszczenie zmian pierwotnych przedstawia Tabela I. Typy wzrostu guza pierwotnego przedstawia Tabela II. Stopnie zaawansowania guza pierwotnego przedstawiono w Tabeli III.

Tab. I. Położenie ogniska pierwotnego

Położenie guza pierwotnego	Liczba chorych (n)	Odsetek (%)
Tułów	143	49,0
Kończyny	139	47,6
Głowa i szyja	10	3,4
Łącznie	292	100,0

Tab. II. Typ wzrostu ogniska pierwotnego

Typ wzrostu	Liczba chorych (n)	Odsetek (%)
Czerniak guzkowy	146	50,0
Czerniak szerzący się powierzchownie	72	24,7
Czerniak w plamie soczewicowatej	9	3,0
Czerniak powierzchni dłoniowej lub podeszwowej	4	1,4
Niesklasyfikowane	61	20,9
Łącznie	292	100,0

Tab. III. Głębokość naciekania i grubość ogniska pierwotnego u 292 chorych na czerniaka skóry

Stopień	Głębokość naciekania ogniska pierwotnego (wg skali Clarka)		Grubość ogniska pierwotnego (wg skali Breslowa)	
	Liczba chorych (n)	Odsetek (%)	Liczba chorych (n)	Odsetek (%)
I	4	1,4	44	15,0
II	30	10,3	65	22,3
III	132	45,2	63	21,6
IV	69	23,6	66	22,6
V	17	5,8	Nie dotyczy	
Niesklasyfikowane	40	13,7	54	18,5
Łącznie	292	100,0	292	100,0

Technika biopsji węzła wartowniczego

Limfoscintygrafia przedoperacyjna

Przedoperacyjną limfoscintyografię wykonywano 24 godziny przed zabiegiem operacyjnym, w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi lub Zakładzie Medycyny Nuklearnej Łódzkiego Regionalnego Ośrodka Onkologicznego. Dynamiczną i statyczną fazę badania przeprowadzano po wstrzyknięciu radionuklidu ^{99m}Tc na nośniku albuminowym (Nanocoll, Amersham). Aktywność znacznika wynosiła około 74 MBq w 0,5 ml roztworu. Radiofarmaceutyk wstrzykiwany był śródskórnie wokół blizny po wycięciu zmiany pierwotnej (4 wstrzyknięcia; 0,5 cm od blizny). Do badania użyto gammakamerę scyntylacyjną – Diacam (Siemens) z prostokątnym detektorem i kolimatorem niskoenergetycznym wysokorozdzielczym (LEHR). Głowicę ustawiano w okolicy usuniętej zmiany pierwotnej i regionalnych grup węzłów chłonnych. Przy badaniu dynamicznym i statycznym zastosowano macierz 128x128, zoom 1; czas/obraz wynosił odpowiednio 30 i 300 sekund. Faza dynamiczna obrazowania trwała od 10 do 30 minut po podaniu radionuklidu. Czas obrazowania zależał od szybkości migracji znacznika przez naczynia chłonne. Badanie statyczne wykonywano 30 minut po podaniu radioznacznika. Lokalizację węzłów wartowniczych zaznaczano na skórze chorego. Wyniki dokumentowano na kliszach RTG (Ektaskan) i dysku optycznym.

Zabieg chirurgiczny

Po około 24 godzinach od limfoscintygrafii przedoperacyjnej wstrzykiwano śródskórnie w miejscu ogniska pierwotnego (5-10 mm wokół blizny po wycięciu) 1 ml barwnika Patentblau V (Guerbet). Zabieg przeprowadzano w znieczuleniu ogólnym. Przy użyciu ręcznego detektora promieniowania gamma (Navigator, Tyco) określano przezskórnie umiejscowienie węzła wartowniczego (lub węzłów). Przezskórne pomiary wykonywano w miejscach oznaczonych na skórze podczas przedoperacyjnej limfoscintygrafii. Zabieg operacyjny rozpoczynano 15 minut po podaniu barwnika. Skórę i powięź powierzchowną nacinało w miejscu najwyższego pomiaru promieniowania. Głowicę detektora gamma wprowadzano w głąb naciętych tkanek i określano poziom promieniowania. Węzeł o największej radioaktywności i najintensywniej fioletowo wybarwiony uznawano za węzeł wartowniczy i wycinano. Ranę zamykano szwami niewchłanialnymi.

Badanie histopatologiczne

Wszystkie węzły usunięte podczas zabiegu biopsji węzła wartowniczego przesyłano do Zakładu Patologii. Węzły wartownicze były utrwalane w 10% buforowanej formalinie, zatapiające w parafinie, cięte seryjnie i poddawane typowemu badaniu histopatologicznemu oraz barwieniu immunohistochemicznemu z użyciem przeciwciała HMB-45.

Obliczenie odsetka identyfikacji, odsetka niepowodzeń, odsetka wyników fałszywie ujemnych i czułości metody

Odsetek identyfikacji określano dzieląc liczbę pomyślnie zakończonych procedur przez ogólną liczbę procedur. Biopsję węzła wartowniczego uznawano za pomyślną, kiedy węzeł wartowniczy został zidentyfikowany i pobrany do badania histopatologicznego.

Za fałszywie ujemny wynik biopsji węzła wartowniczego uznawano sytuację, kiedy stwierdzano izolowany nawrót choroby w grupie węzłów chłonnych, w której wykonana wcześniej biopsja węzła wartowniczego nie wykazała obecności przerzutu.

Warunkiem koniecznym rozpoznania fałszywie ujemnego wyniku biopsji węzła wartowniczego był brak wznowy miejscowej lub przerzutów *in transit*. Liczba fałszywie ujemnych wyników biopsji węzła wartowniczego była używana do obliczania odsetka niepowodzeń, odsetka wyników fałszywie ujemnych i czułości metody.

Odsetek niepowodzeń obliczano dzieląc liczbę wyników fałszywie ujemnych przez liczbę wszystkich biopsji węzła wartowniczego, których wynik był ujemny. Odsetek wyników fałszywie ujemnych obliczano dzieląc liczbę wyników fałszywie ujemnych przez liczbę wyników prawdziwie dodatnich i fałszywie ujemnych. Czułość określano dzieląc liczbę wyników prawdziwie dodatnich przez liczbę wyników prawdziwie dodatnich i fałszywie ujemnych.

Wyniki

Grupa „rutynowa”

Odsetek identyfikacji

U 218 pacjentów grupy „rutynowej” podczas przedoperacyjnej limfoscyntygrafii uwidoczniiono spływ radioznacznika do 258 grup węzłów chłonnych. Podczas zabiegów chirurgicznych zidentyfikowano węzły chłonne wartownicze we wszystkich 258 grupach węzłów chłonnych, u wszystkich 218 pacjentów. Ogółem zidentyfikowano 369 węzłów.

Odsetek identyfikacji w grupie „rutynowej” w odniesieniu do chorych wyniósł 100% (218/218), w odniesieniu do grup węzłów chłonnych również wyniósł 100% (258/258).

Odsetek niepowodzeń

Przerzuty czerniaka skóry znaleziono w badaniu histopatologicznym w 35 z 369 węzłów wartowniczych. Te 35 węzłów znaleziono w 27 grupach węzłów chłonnych, u 26 chorych. W pozostałych 334 węzłach wartowniczych nie było przerzutów. W związku z powyższym, 231 grup węzłów chłonnych i 192 chorych uznano za przypadki z „ujemnym węzłem wartowniczym”.

Średni czas obserwacji w grupie „rutynowej” wyniósł 25,5 miesiąca (mediana 18 miesięcy). Podczas tego okresu stwierdzono 6 izolowanych wznów węzłowych w 231 grupach węzłów chłonnych z ujemnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego. Nawroty te stwierdzono u 6 spośród 192 chorych z ujemnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego. Zostały one sklasyfikowane jako fałszywie ujemne wyniki biopsji węzła wartowniczego. Średni czas od biopsji do rozpoznania wznowy węzłowej wyniósł 16,2 miesiąca (zakres 11-23 miesiące; mediana 17 miesięcy).

Odsetek niepowodzeń w grupie „rutynowej” w odniesieniu do chorych wyniósł 3,1% (6/192). Odsetek niepowodzeń w grupie „rutynowej” w odniesieniu do grup węzłów chłonnych wyniósł 2,6% (6/192).

Odsetek wyników fałszywie ujemnych

W grupie „rutynowej” było 26 chorych z prawdziwie dodatnimi i 6 chorych z fałszywie ujemnymi wynikami biopsji węzła wartowniczego; łącznie: 32 chorych z „węzłami wartowniczymi dodatnimi”. Stwierdzono 27 grup węzłów chłonnych z prawdziwie dodatnimi i 6 z fałszywie ujemnymi wynikami biopsji węzła wartowniczego; łącznie: 33 grupy węzłów chłonnych z „węzłami wartowniczymi dodatnimi”.

Odsetek wyników fałszywie ujemnych w grupie „rutynowej” wyniósł w odniesieniu do liczby chorych 18,7% (6/32). Czułość w grupie „rutynowej” w odniesieniu do liczby chorych wyniosła 81,3% (26/32). Odsetek wyników fałszywie ujemnych w grupie „rutynowej” w odniesieniu do liczby grup węzłów chłonnych wyniósł 18,2% (6/33). Czułość w grupie „rutynowej” w odniesieniu do liczby grup węzłów chłonnych wyniosła 81,8% (27/33).

Grupa „krzywej uczenia”

U 74 chorych z grupy „krzywej uczenia” podczas przedoperacyjnej limfoscyntygrafii uwidoczniiono spływ radioznacznika do 95 grup węzłów chłonnych. Podczas zabiegu operacyjnego zidentyfikowano węzły wartownicze w 90 grupach węzłów chłonnych, u 71 chorych. Ogółem zidentyfikowano 144 węzły wartownicze.

Odsetek identyfikacji w grupie „krzywej uczenia” w odniesieniu do chorych wyniósł 95,9% (71/74). Odsetek identyfikacji w grupie „krzywej uczenia”, w odniesieniu do grup węzłów chłonnych wyniósł 94,7% (90/95).

Odsetek niepowodzeń

Przerzuty czerniaka skóry znaleziono podczas badania histopatologicznego w 17 spośród 144 węzłów wartowniczych, w 13 grupach węzłów chłonnych u 12 pacjentów. W pozostałych 127 węzłach wartowniczych przerzutów nie stwierdzono. W związku z powyższym, 77 grup węzłów chłonnych u 59 chorych uznano za przypadki z „ujemnym węzłem wartowniczym”.

Trzech chorych i pięć grup węzłów chłonnych, u których identyfikacja węzłów wartowniczych nie powiodła się, wyłączone z obliczeń.

Średni czas obserwacji w grupie „krzywej uczenia” wyniósł 43,1 miesiąca (mediana 38 miesięcy). W tym czasie w 6 z 77 grup węzłów chłonnych z ujemnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego rozpoznano izolowane wznowy węzłowe. Nawroty te stwierdzono u 6 z 59 chorych z ujemnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego. Sklasyfikowano je jako fałszywie ujemne wyniki biopsji węzła wartowniczego. Średni czas od biopsji węzła wartowniczego do rozpoznania wznowy węzłowej wyniósł 12 miesięcy (zakres 5-16 miesięcy, mediana 12,5 miesiąca).

Odsetek niepowodzeń w grupie „krzywej uczenia” w odniesieniu do chorych wyniósł 10,2% (6/59). Odsetek

niepowodzeń w grupie „krzywej uczenia” w odniesieniu do grup węzłów chłonnych wyniósł 7,8% (6/77).

Odsetek wyników fałszywie ujemnych

W grupie „krzywej uczenia” u 12 chorych uzyskano prawdziwie dodatni i u 6 fałszywie ujemny wynik biopsji węzła wartowniczego; łącznie: 18 chorych z „dodatnim węzłami wartowniczymi”. W 13 grupach węzłów chłonnych stwierdzono prawdziwie dodatni i w 6 fałszywie ujemny wynik biopsji węzła wartowniczego; łącznie: 19 grup węzłów chłonnych z „węzłami wartowniczymi dodatnimi”.

Odsetek fałszywie ujemnych wyników biopsji węzła wartowniczego w grupie „krzywej uczenia” w odniesieniu do liczby chorych wyniósł 33,3% (6/18). Czułość w odniesieniu do liczby chorych wyniosła 66,7% (12/18). Odsetek wyników fałszywie ujemnych w grupie „krzywej uczenia” w odniesieniu do grup węzłów chłonnych wyniósł 31,6% (6/19). Czułość w odniesieniu do grup węzłów chłonnych wyniosła 68,4% (13/19).

Omówienie

Pomimo doskonałego odsetka identyfikacji (100%) czułość biopsji węzła wartowniczego w grupie „rutynowej” chorych na czerniaka skóry wyniosła zaledwie 81,3%. Nie mogliśmy zidentyfikować 18,7% chorych z subklinicznymi przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Nie wykonano u nich limfadenektomii – zostali oni zidentyfikowani dopiero w trakcie obserwacji, po biopsji węzła wartowniczego. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych wystąpiły u mniej niż 15% wszystkich chorych grupy „rutynowej”, dlatego całkowity odsetek niepowodzeń w tej grupie wyniósł zaledwie 3,1%. Te obliczenia wykonano w odniesieniu do liczby chorych. Obliczenia wykonane w odniesieniu do liczby grup węzłów chłonnych były nieco korzystniejsze (czułość 81,8%; odsetek niepowodzeń 2,6%), jednak z klinicznego punktu widzenia obliczenia w odniesieniu do liczby chorych mają większe znaczenie.

Wyniki biopsji węzła wartowniczego w grupie „krzywej uczenia” były wyraźnie gorsze. Odsetek identyfikacji w odniesieniu do liczby chorych wyniósł 95,9%, czułość wyniosła 66,7%, a odsetek niepowodzeń wyniósł 10,2%.

Wszystkie obliczenia odsetków wyników fałszywie ujemnych i odsetków niepowodzeń biopsji węzła wartowniczego opierają się na liczbie izolowanych wznów węzłowych, rozpoznanych w trakcie obserwacji u chorych z ujemnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego. Dlatego też podstawowe znaczenie ma długość okresu obserwacji. Prawdziwy odsetek wyników fałszywie ujemnych można określić tylko w wyniku długotrwałej obserwacji pooperacyjnej. Nie możemy wykluczyć, że kolejne izolowane nawroty choroby, w węzłach chłonnych poddanych wcześniej biopsji węzła wartowniczego, zostaną wykryte w czasie kolejnych lat obserwacji. Dlatego też, obecnie uzyskane wyniki mogą nie być wynikami ostatecznymi. Jest to, w naszej opinii, podstawowa wada tego badania.

W naszym badaniu średni okres obserwacji w grupie „rutynowej” wyniósł 25,5 miesiąca; był on niemal dwukrotnie krótszy od obserwacji w grupie „krzywej uczenia” (43,1 miesiąca). Mielśmy to na uwadze, porównując odsetki wyników fałszywie ujemnych i odsetki niepowodzeń pomiędzy oboma grupami. Pomimo to, dokonaliśmy takiego porównania po analizie długości okresu między biopsją węzła wartowniczego a wystąpieniem wznowy w grupie „krzywej uczenia”. Mimo, że średni okres obserwacji wyniósł 43,1 miesiąca, wszystkie izolowane wznowy węzłowe u chorych z ujemnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego (wynik fałszywie ujemny) zostały rozpoznane w ciągu pierwszych 16 miesięcy obserwacji. Mogliśmy zatem przypuszczać, że większość, jeśli nie wszystkie, wznowy węzłowe w grupie „rutynowej” rozpoznano podczas 25,5-miesięcznej obserwacji.

Przypuszczalnie istnieje szereg przyczyn występowania fałszywie ujemnych wyników biopsji węzła wartowniczego. Można je określić jako: błąd wynikający ze zbyt szerokiego wycięcia zmiany pierwotnej, błąd techniczny, błąd w ocenie histopatologicznej, błąd wynikający z przyczyn biologicznych [1]. Pierwszy z nich jest wynikiem nieprawidłowej techniki wycinania zmiany pierwotnej. Zbyt szerokie wycięcie może uniemożliwić właściwe podanie znacznika, ponieważ spływ chłonki z miejsc podania znacznika może nie pokrywać się ze spływem chłonki z obszaru zmiany pierwotnej. W wyniku tego uwidoczniiony i pobrany zostaje „alternatywny”, a nie właściwy węzeł wartowniczy [2, 19-22]. Błąd techniczny może być wynikiem niewłaściwej interpretacji technik obrazowania i identyfikacji. Błąd histopatologiczny może być spowodowany nieprawidłowo przeprowadzonym badaniem histopatologicznym węzła wartowniczego, w wyniku czego przerzut w węzle wartowniczym nie zostaje wykryty [2, 23].

Wydaje się, że błędów wynikających ze zbyt szerokiego wycięcia, błędów technicznych i histopatologicznych można uniknąć. Ścisłe przestrzeganie zaleceń odnośnie techniki biopsji wycinającej zmiany pierwotnej, technik obrazowania układu chłonnego i technik badania histopatologicznego, oraz wysokie kwalifikacje zespołu wykonującego biopsję węzła wartowniczego, mogą zasadniczo zmniejszyć odsetki wyników fałszywie ujemnych.

Niestety, niepowodzenia wynikające z przyczyn biologicznych są nie do uniknięcia. Sugeruje się, że wznowa w grupie węzłów chłonnych może być spowodowana pobraniem węzła innego, niż rzeczywisty węzeł wartowniczy. Właściwy węzeł wartowniczy może pozostać niezidentyfikowany w grupie węzłów chłonnych z powodu zamknięcia dróg chłonnych przez komórki przerzutowe czerniaka. Te przerzutowe komórki mogą tworzyć zatory i zamykać naczynia chłonne prowadzące do właściwego węzła wartowniczego, albo też całkowicie wypełnić ten węzeł, wyłączając go ze spływu [2, 24, 25]. W obu przypadkach chłonka omija właściwy węzeł wartowniczy, kierując się poprzez chłonne naczynia oboczne do innych węzłów, które nie są rzeczywistymi węzłami wartowniczymi. Takie węzły „niewartownicze” gromadzą radioznacznik i barwnik podczas biopsji węzła wartow-

niczego i są błędnie uznawane śródoperacyjnie za węzły wartownicze.

Możliwe jest również, iż w niektórych przypadkach izolowane wznovy węzłowe pojawiają się po ujemnej BWW, mimo zidentyfikowania właściwego węzła wartowniczego. Możliwe jest, że wznovy takie powstają w wyniku powolnego szerenia się komórek przerzutowych drogą układu chłonnego i w konsekwencji rozsiewu do węzłów już po wykonaniu biopsji węzła wartowniczego [3, 26]. W takich przypadkach w węzle wartowniczym rzeczywiście nie ma przerzutu w chwili wykonywania biopsji węzła wartowniczego, a dalszy rozsiew komórek następuje po wykonaniu biopsji. Występowanie wznów w takim mechanizmie wydaje się nieuniknione.

Jak wspomniano na początku dyskusji, wyniki biopsji węzła wartowniczego w naszej „rutynowej” grupie chorych na czerniaka są znacznie lepsze, niż w historycznej grupie „krzywej uczenia”. Prawdopodobnie w trakcie krzywej uczenia potrafiłszy udoskonalić nasze działania i wyeliminować większość błędów technicznych i histopatologicznych. Podczas retrospektywnej analizy naszego materiału zauważyliśmy również, że w okresie „krzywej uczenia” u znacznej części chorych na czerniaka, kierowanych do naszej Kliniki po wycięciu zmiany pierwotnej, chirurgiczne marginesy wycięcia były bardzo szerokie (>2-3 cm). Te szerokie marginesy chirurgiczne były prawdopodobnie istotną przyczyną wielu fałszywie ujemnych wyników biopsji węzła wartowniczego w naszej grupie „krzywej uczenia”. W grupie „rutynowej” udział chorych kierowanych do naszej Kliniki po szerokim wycięciu zmiany pierwotnej był znacząco mniejszy. Ten fakt mógł również odgrywać rolę w zmniejszeniu odsetka wyników fałszywie ujemnych w grupie „rutynowej”.

Odsetek wyników fałszywie ujemnych w naszej „rutynowej” grupie chorych na czerniaka skóry (18,7%) jest zbliżony do wartości podawanych przez innych autorów. Odsetki wyników fałszywie ujemnych w odniesieniu do chorych, cytowane w aktualnym piśmiennictwie medycznym, wahają się od 4,5% do 25% [2-4, 10-18]. Nasze wyniki są zbliżone do odsetka wyników fałszywie ujemnych podawanych przez Cascinelli’ego i wsp. (22%) [13], Noweckiego i wsp. (20,6%) [11], Caraco i wsp. (18,4%) [3], Clary’ego i wsp. (18,4%) [14] oraz Gershenwalda i wsp. (17,4%) [15]. Podobnie, nasze odsetki niepowodzeń biopsji węzła wartowniczego w naszej „rutynowej” grupie chorych na czerniaka skóry (3,1%) są zbliżone do podawanych przez innych autorów. Odsetki niepowodzeń biopsji węzła wartowniczego w odniesieniu do chorych, cytowane w aktualnym piśmiennictwie medycznym, wynoszą od 1,5% do 12% [2, 4, 10-18, 27]. Nasze wyniki są tu porównywalne z wynikami Jansena i wsp. (3,9%) [17] oraz Gogela i wsp. (3,2%) [18]. Co więcej, spadek odsetka niepowodzeń i odsetka wyników fałszywie ujemnych po zakończeniu „krzywej uczenia”, obserwowany przez nas w tym badaniu, był również zauważony przez innych autorów [10, 13].

Zbieżność naszych wyników z wynikami osiąganymi przez innych autorów jest dla nas bardzo istotna. Po początkowym okresie entuzjazmu, spowodowanego przez

sukces osiągnięty w zakresie odsetka identyfikacji, przyszło zwątpienie po pojawieniu się izolowanych wznów węzłowych u naszych chorych z negatywnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego. W wyniku pojawienia się tych fałszywie ujemnych wyników biopsji węzła wartowniczego zaczęliśmy kwestionować jakość naszej techniki, a nawet wartość samej metody. Wątpliwości skłoniły nas do podjęcia tego badania i do oceny naszego odsetka wyników fałszywie ujemnych. Stwierdzenie, że nasze odsetki wyników fałszywie ujemnych i odsetki niepowodzeń są podobne do wyników przedstawianych przez innych autorów, uspokoiło nasze obawy. Uzasadnia to dalsze stosowanie biopsji węzła wartowniczego w naszej Klinice.

Obecnie nie wykazujemy takiego entuzjazmu wobec biopsji węzła wartowniczego, jaki cechował nas w okresie wprowadzania tej metody. Paradoksalnie, retrospektywna ocena danych wykazała, że wyniki uzyskiwane w okresie entuzjazmu (podczas „krzywej uczenia”) były gorsze, niż obecnie. Bez wątpienia, dokonaliśmy znacznego postępu. Odsetek wyników fałszywie ujemnych zmniejszył się niemal dwukrotnie. Natomiast, pomimo doskonalenia naszych umiejętności, nadal obserwujemy znaczący odsetek fałszywie ujemnych wyników biopsji węzła wartowniczego. Wydaje się, że całkowite wyeliminowanie wyników fałszywie ujemnych jest bardzo trudne lub wręcz niemożliwe. Prawdopodobnie te fałszywie ujemne wyniki biopsji węzła wartowniczego są spowodowane przez cechy biologiczne rozsiewu czerniaka skóry drogami chłonnymi.

Nasze wyniki przedstawione w tej pracy sugerują, że umiejętności zespołu wykonującego biopsji węzła wartowniczego odgrywają kluczową rolę. Natomiast, niezależnie od wysokich umiejętności, ryzyko nierozpoznania przerzutu w węzle wartowniczym pozostaje. Ten wniosek należy mieć na uwadze podczas obserwacji chorych na czerniaka skóry po biopsji węzła wartowniczego, u których w węzle wartowniczym nie wykryto przerzutów.

Dr n. med. Dariusz Nejc

Klinika Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi
ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź
e-mail: dareknejc@op.pl

Piśmiennictwo

1. Morton D, Thompson JF, Cochran AJ i wsp. Sentinel node biopsy of nodal observation in melanoma. *New Engl J Med* 2006; 355: 1307-17.
2. Stenius Muller MG, Borgstein PJ, Pijpers R i wsp. Reliability of the sentinel node procedure in melanoma patients: analysis of failures after long-term follow-up. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 461-8.
3. Caraco C, Marone U, Celentano E i wsp. Impact of false-negative sentinel lymph node biopsy on survival in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2662-7.
4. Yee VSK, Thompson JF, McKinnon JG i wsp. Outcome in 846 cutaneous melanoma patients from a single center after a negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 1-12.
5. Morton DL, Thompson JF, Essner R i wsp. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. *Ann Surg* 1999; 230: 453-63.

6. Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ i wsp. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg* 2003; 238: 538-49.
7. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF i wsp. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-1, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005; 242: 302-11.
8. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE i wsp. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3622-34.
9. Cochran AJ, Wen DR, Huang RR i wsp. Prediction of metastatic melanoma in nonsentinel nodes and clinical outcome based on the primary melanoma and the sentinel node. *Mod Pathol* 2004; 17: 747-55.
10. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA i wsp. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 681-8.
11. Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A i wsp. Survival analysis and clinicopathological factors associated with false-negative sentinel lymph node biopsy findings in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1655-63.
12. Chao C, Wong SL, Ross MI i wsp. Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Am J Surg* 2002; 184: 520-5.
13. Cascinelli N, Belli F, Santinami M i wsp. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO melanoma program experience. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 469-74.
14. Clary BM, Mann B, Brady MS i wsp. Early recurrence after lymphatic mapping and sentinel node biopsy in patients with primary extremity melanoma: a comparison with elective lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 328-37.
15. Gershenwald JE, Colone MI, Lee JE i wsp. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2253-60.
16. Staius Muller MG, van Leeuwen PAM, de Lange-de Klerk ES, i wsp. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer* 2001; 91: 2401-8.
17. Jansen L, Nieweg OE, Peterse JL i wsp. Reliability of sentinel node biopsy for staging melanoma. *Br J Surg* 2000; 87: 484-9.
18. Gogel BM, Kuhn JA, Ferry KM i wsp. Sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Am J Surg* 1998; 176: 544-7.
19. Morton DL, Wen DR, Wong JH i wsp. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
20. Bennet LR, Lago G. Cutaneous lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *Semin Nucl Med* 1983; 13: 61-9.
21. Pijpers R, Collet GJ, Meijer S i wsp. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1238-41.
22. Uren RE, Howman-Giles RB, Shaw HM i wsp. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med* 1993; 34: 1435-40.
23. Cochran AJ, Balda BR, Starz H i wsp. The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 2000; 89: 236-41.
24. Borgstein P, Mijer S. Historical perspective of lymphatic tumour spread and the emergence of the sentinel node concept. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 85-9.
25. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF i wsp. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 275-83.
26. Harlow SP, Krag DN, Ashikaga T i wsp. Gamma probe guided biopsy of the sentinel node in malignant melanoma: a multicentre study. *Melanoma Res* 2001; 11: 45-55.
27. Gadd MA, Cosini B, Yu J i wsp. Outcome of patients with melanoma and histologically negative sentinel lymph nodes. *Arch Surg* 1999; 134: 381-7.

Otrzymano: 2 lutego 2008 r.

Przyjęto do druku: 22 kwietnia 2008 r.