

## Ocena biopsji węzła chłonnego wartowniczego w raku żołądka

Adam Durczyński, Arkadiusz Jeziorski

*Biopsja węzła chłonnego wartowniczego jest standardowo wykonywanym zabiegiem chirurgicznym u chorych z czerniakiem i rakiem piersi. Po ogromnym sukcesie, jaki odniosła ta metoda, próbuje się ją obecnie stosować również w litych guzach przewodu pokarmowego. Śródoperacyjna identyfikacja węzła wartowniczego, połączona z selektywną limfadenektomią, może zrewolucjonizować chirurgiczne leczenie chorych z rakiem żołądka.*

*Badania nad zastosowaniem biopsji węzła chłonnego wartowniczego w raku żołądka potwierdziły wielokierunkowość spływu chłonki z guza pierwotnego. Technika ta jest niezbędnym narzędziem przy poznawaniu nietypowych dróg spływu chłonki z żołądka oraz identyfikacji miejsc występowania „skaczących przerzutów”.*

*Istnieją dwie metody identyfikacji węzła chłonnego wartowniczego: barwnikowa oraz radioizotopowa. Znacznik może być podany endoskopowo – podśluzówkowo lub śródoperacyjnie – podsurowicówkowo. Do identyfikacji węzła chłonnego wartowniczego w raku żołądka rekomenduje się jednoczesne stosowanie metody barwnikowej i radioizotopowej.*

*Badanie węzła chłonnego wartowniczego pozwala na dokładną ocenę stopnia zaawansowania raka żołądka oraz identyfikację grupy chorych rokujących dobrą odpowiedź na leczenie adjuwantowe.*

*Zastosowanie mapowania limfatycznego we wczesnym raku żołądka może mieć wpływ na rozwój nowych, minimalnie inwazyjnych metod leczenia chirurgicznego. Klinowa resekcja laparoskopowa z bezpiecznym marginesem tkanki zdrowej jest dostatecznym zabiegiem operacyjnym, przeprowadzanym u chorych z wczesną postacią raka żołądka, u których nie występują przerzuty do węzła wartowniczego.*

*Nie wiadomo nadal, czy stan węzła chłonnego wartowniczego może być wiarygodnym czynnikiem prognostycznym w przypadku zaawansowanych raków żołądka. Autorzy tego tekstu wyrażają nadzieję, że na podstawie przeprowadzanych badań własnych określą przydatność biopsji węzła wartowniczego w tej grupie chorych.*

### Evaluation of sentinel node biopsy in gastric cancer

*Sentinel node biopsy is a standard surgical procedure performed in patients with cutaneous melanoma and breast cancer. Because of the evident benefits of sentinel node biopsy (SNB) in the listed malignancies the technique is now being used in case of solid tumors of gastrointestinal tract. Intraoperative lymphatic mapping combined with selective lymphadenectomy might prove to be a revolutionary method of surgical treatment in patients with gastric cancer.*

*The application of SNB in gastric cancer confirmed multidirectional lymphatic drainage from the primary tumor. Lymphatic mapping is an essential tool for identifying complicated lymphatic streams from the stomach and the distribution of “skip metastases”.*

*Currently available techniques of lymphatic mapping include dye and radioguidance. Tracers can be injected either submucosally (using an endoscope) or subserosally (during surgery). Both dye and isotope dual mapping is recommended for sentinel node identification in gastric cancer.*

*Focused examination of the sentinel node improves gastric cancer staging and may affect the selection of the patients for adjuvant therapy.*

*SNB in early gastric cancer has a potential value for developing novel, minimally invasive methods of surgical treatment. Laparoscopic wedge gastric resection with healthy tissue margins is a sufficient surgical procedure in case of patients with early gastric cancer who are free of sentinel lymph node metastases.*

*There are still some controversies whether the status of sentinel node is really a reliable prognostic factor in advanced gastric cancer. We believe that our results will allow to determine whether this technique is an applicable form of surgical management in this patient group.*

**Słowa kluczowe:** rak żołądka, mapowanie limfatyczne, węzeł wartowniczy

**Key words:** gastric cancer, lymphatic mapping, sentinel node

W krajach Europy Zachodniej i Stanach Zjednoczonych zachorowalność na raka żołądka maleje od przeszło 50 lat [1], mimo to jest to jest on jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych na całym świecie.

Gastrektomia uzupełniona limfadenektomią jest podstawową metodą leczenia chorych z rakiem żołądka. Prawidłowo wykonana limfadenektomia w raku żołądka umożliwia dokładną ocenę stopnia zaawansowania choroby nowotworowej, ocenę rokowania oraz ma wpływ na poprawę przeżyć długoletnich. Obecny standardem jest wykonywanie limfadenektomii D2, ale poszukuje się nowych, mniej inwazyjnych metod oceny stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Jedną z nich jest próba wykorzystania oceny węzła chłonnego wartowniczego. Technika ta została szybko włączona do codziennej praktyki klinicznej i jest obecnie wykonywanym zabiegiem w czerniaku i raku piersi. Próbuje się ją stosować również w litych guzach przewodu pokarmowego [2-7].

### Anatomia układu chłonnego żołądka

Naczynia chłonne żołądka układają się w kilka warstw sieci chłonnych, zgodnie z budową ściany żołądka. Są to: sieć chłonna błony śluzowej, która dzieli się na część podnabłonkową i część podgruczołową, sieć chłonna tkanki podśluzowej, sieć chłonna błony mięśniowej i sieć chłonna błony surowiczej. Część podnabłonkowa i podgruczołowa zespala się ze sobą, tworząc gęstą sieć pomiędzy i wokół gruczołów żołądka. Od tej gęstej sieci odchodzą prostopadle w kierunku nabłonka błony śluzowej żołądka krótkie, ślepo zakończone naczynia chłonne, zwane zatokami chłonnymi. Sieć chłonna błony śluzowej zespala się prostopadłymi naczyniami z siecią chłonną tkanki podśluzowej, którą tworzą naczynia chłonne o niewielkiej średnicy, tworzące liczne pętle różnej długości.

Sieć chłonna błony mięśniowej składa się z trzech warstw: sieci chłonnej warstwy mięśni podłużnych, sieci chłonnej warstwy mięśni okrężnych i sieci chłonnej warstwy mięśni skośnych. Sieć chłonna warstwy mięśniowej zespala się krótkimi licznymi naczyniami z siecią chłonną warstwy podśluzowej ze strony wewnętrznej i surowiczej ze strony zewnętrznej. W błonie surowiczej rozpoczynają się naczynia chłonne małe, odprowadzające chłonkę w kierunku krzywizny mniejszej i w kierunku krzywizny większej. Naczynia chłonne błony surowiczej tworzą tzw. sploty Teichmanna. Od tych splotów odchodzą naczynia chłonne, prowadząc chłonkę wprost do regionalnych węzłów chłonnych.

Dzięki licznym połączeniom naczyniowym, łączącym poszczególne poziomy sieci naczyń chłonnych, chłonka z sieci położonej w błonie śluzowej łatwo dociera do sieci naczyń chłonnych w błonie surowiczej. Granice pomiędzy poszczególnymi obszarami splotu chłonnego zostały określone. Mogłoby się zatem wydawać, że ocena kierunku splotu chłonnego z okolicy objętej procesem nowotworowym jest łatwa, zwłaszcza we wczesnym raku żołądka. U większości chorych tak rzeczywiście jest. Ale w guzach położonych w strefach międzypodziałowych chłonka spływa w różnych kierunkach. Poza tym granice pomiędzy

poszczególnymi obszarami podlegają zmienności osobniczej, dlatego przerzuty raka żołądka mogą się kierować do różnych grup węzłów chłonnych. Stąd zrodziła się koncepcja oceny węzła wartowniczego (ww) w raku żołądka. Z drugiej strony niektórzy autorzy wykazali, że chłonka z żołądka może wpływać ze splotów Teichmanna wprost do przewodu piersiowego, omijając regionalne węzły chłonne – w takich przypadkach rozważania na temat oceny ww nie mają znaczenia.

Według podziałów anatomicznych jest sześć obszarów splotu chłonnego z żołądka i sześć grup regionalnych węzłów chłonnych I piętra. Obszar pierwszy, wpustowy, obejmuje okolice wpustu żołądka, i część brzuszną przełyku; z tego obszaru chłonka spływa do węzłów chłonnych okołowpustowych. Obszar drugi, obejmujący krzywiznę mniejszą żołądka na ścianie przedniej i tylnej; chłonka spływa do węzłów chłonnych żołądkowych prawych. Z obszaru trzeciego, obejmującego obydwie ściany żołądka w okolicy odźwiernika, chłonka spływa do węzłów chłonnych odźwiernikowych i wątrobowych. Z czwartego obszaru, obejmującego część odźwiernikową, przylegającą do krzywizny większej, chłonka spływa do węzłów chłonnych odźwiernikowych i żołądkowo-sieciowych prawych. Część ściany przedniej i tylnej żołądka, przylegające do krzywizny większej, należą do następnego, piątego obszaru, odprowadzającego chłonkę do węzłów chłonnych żołądkowo-sieciowych lewych. Obszar szósty znajduje się w okolicy dna żołądka. Regionalnymi dla tego obszaru węzłami chłonnymi są węzły chłonne trzustkowo-śledzionowe.

Węzłami chłonnymi drugiego piętra splotu chłonnego są dla żołądka węzły chłonne trzewne, czyli węzły chłonne okolicy: pnia trzewnego, tętnicy śledzionowej, tętnicy wątrobowej wspólnej, tętnicy wątrobowej właściwej, więzadła wątrobowo-dwunastniczego, żyły nerkowej lewej. Następnie chłonka płynie do węzłów chłonnych lędźwiowych i poprzez splot chłonny lędźwiowy do przewodu piersiowego.

Należy również wspomnieć o drodze chłonnej, odprowadzającej chłonkę do węzłów chłonnych nadobojczykowych lewych (węzeł Virchowa); ten objaw kliniczny ma małe znaczenie, ponieważ w raku żołądka węzeł Virchowa powiększa się jedynie w 10% przypadków.

Badacze japońscy podzielili węzły chłonne żołądka na poszczególne grupy w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego (Tab. I). Podział ten jest wynikiem wieloletnich badań nad splotem chłonnym, przy różnych lokalizacjach ogniska pierwotnego, które brały pod uwagę odsetek przeżyć długoletnich, w zależności od obecności przerzutów w każdej z grup regionalnych węzłów chłonnych żołądka. Wyróżnia się trzy stacje węzłów chłonnych. Zgodnie z tą klasyfikacją za cechę N1 uznaje się obecność przerzutów w węzłach chłonnych stacji 1, cechę N2 obecność przerzutów w węzłach chłonnych stacji 1 i 2, a cechę N3 obecność przerzutów w węzłach chłonnych stacji 3. Klasyfikacja ta zakłada sekwencyjny rozsiew komórek nowotworowych raka żołądka. Zajęcie węzłów chłonnych przez przerzuty zawsze wiąże się z bardzo złym rokowa-

niem, szczególnie wtedy, kiedy przerzuty znajdowane są w stacji trzeciej [8].

### Zjawisko „skaczących przerzutów”

Badania nad zastosowaniem biopsji węzła chłonnego wartowniczego w raku żołądka wykazały wielokierunkowość splywu chłonki z guza pierwotnego. Okazało się, że odosobniony przerzut raka żołądka może występo-

wać poza regionalnymi węzłami chłonnymi. „Skaczące przerzuty” omijają najbliższe położone piętro węzłów chłonnych i umiejscawiają się w węzłach chłonnych stacji drugiej lub trzeciej, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego. Według różnych badań częstość występowania „skaczących przerzutów” ocenia się na 9-19% przypadków wszystkich chorych z pojedynczym przerzutem do węzłów chłonnych [9-10].

**Tab. I. Występowanie przerzutów do węzłów chłonnych w raku żołądka w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego**

Położenie guza	Stacja 1	Stacja 2	Stacja 3	Węzły odległe
Rak obejmujący górną, środkową i obwodową część żołądka	Węzły wpustowe prawe	Węzły położone wzdłuż tętnicy żołądkowej lewej	Węzły położone wzdłuż tętnicy wątrobowej wspólnej (grupa tylna)	Węzły położone wzdłuż tętnicy kręzkowej górnej
	Węzły wpustowe lewe	Węzły położone wzdłuż tętnicy wątrobowej wspólnej (grupa przednio-górna)	Węzły więzadła wątrobowo-dwunastniczego (grupa przewodu żółciowego i żyły wrotnej)	Węzły położone wzdłuż naczyń okrężniczych środkowych
	Węzły nadodźwiernikowe	Węzły położone wokół pnia trzewnego	Węzły na tylnej powierzchni głowy trzustki	Węzły rozworu aortalnego
	Węzły pododźwiernikowe	Węzły wnęki śledziony	Węzły położone wokół aorty brzusznej (od górnego brzegu pnia trzewnego do dolnego brzegu tętnicy kręzkowej dolnej)	Węzły przedniej powierzchni głowy trzustki i dolnego brzegu trzustki
	Węzły położone wzdłuż krzywizny mniejszej żołądka	Węzły położone wzdłuż części bliższej i dalszej tętnicy śledzionowej	Węzły podprzeponowe	Węzły położone wokół aorty brzusznej (od dolnego brzegu tętnicy kręzkowej dolnej do rozwidlenia aorty)
	Węzły położone wzdłuż naczyń żołądkowych krótkich	Węzły więzadła wątrobowo-dwunastniczego (grupa tętnicy wątrobowej właściwej)	Węzły rozworu przełykowego przepony	Węzły okoloprzełykowe
Rak obejmujący obwodową część żołądka	Węzły położone wzdłuż naczyń żołądkowo-sięciowych prawych	Węzły położone wzdłuż żyły kręzkowej górnej	Węzły położone wzdłuż żyły trzewnego	Węzły nadprzeponowe
	Węzły nadodźwiernikowe	Węzły położone wzdłuż żyły kręzkowej górnej	Węzły położone wzdłuż żyły trzewnego	Węzły śródpiersiowe tylne
	Węzły pododźwiernikowe	Węzły wpustowe prawe	Węzły położone wzdłuż tętnicy żołądkowej lewej	Węzły wpustowe lewe
		Węzły położone wzdłuż tętnicy żołądkowej lewej	Węzły położone wzdłuż tętnicy wątrobowej wspólnej (grupa przednio-górna)	Węzły położone wzdłuż naczyń żołądkowych krótkich
		Węzły położone wzdłuż tętnicy wątrobowej wspólnej (grupa przednio-górna)	Węzły położone wzdłuż tętnicy wątrobowej wspólnej (grupa tylna)	Węzły wnęki śledziony
		Węzły położone wokół pnia trzewnego	Węzły więzadła wątrobowo-dwunastniczego (grupa przewodu żółciowego i żyły wrotnej)	Węzły położone wzdłuż dalszej części tętnicy śledzionowej
	Węzły położone wzdłuż bliższej części tętnicy śledzionowej	Węzły położone wzdłuż aorty brzusznej (od górnego brzegu pnia trzewnego do dolnego brzegu tętnicy kręzkowej dolnej)	Węzły położone wzdłuż tętnicy kręzkowej górnej	
	Węzły więzadła wątrobowo-dwunastniczego (grupa tętnicy wątrobowej właściwej)	Węzły tylnej powierzchni głowy trzustki	Węzły położone wzdłuż naczyń okrężniczych środkowych	
	Węzły położone wzdłuż żyły kręzkowej górnej		Węzły rozworu aortalnego	
			Węzły przedniej powierzchni głowy trzustki i dolnego brzegu trzustki	
			Węzły okoloprzełykowe	
			Węzły nadprzeponowe	
			Węzły śródpiersiowe tylne	
			Węzły podprzeponowe	
			Węzły rozworu przełykowego przepony	
			Węzły położone wokół aorty brzusznej (od dolnego brzegu tętnicy kręzkowej dolnej do rozwidlenia aorty)	

Rak obejmujący środkową część żołądka	Węzły wpustowe prawe	Węzły położone wzdłuż tętnicy żołądkowej lewej	Węzły wpustowe lewe	Węzły położone wzdłuż tętnicy kręzkowej górnej
	Węzły położone wzdłuż krzywizny mniejszej	Węzły położone wzdłuż tętnicy wątrobowej wspólnej (grupa przednio-górna)	Węzły położone wzdłuż naczyń żołądkowych krótkich	Węzły położone wzdłuż naczyń okrężniczych środkowych
	Węzły położone wzdłuż lewych i prawych naczyń żołądkowo-sięciowych	Węzły położone wokół pnia trzewnego	Węzły położone wzdłuż tętnicy wątrobowej wspólnej (grupa tylna)	Węzły rozworu aortalnego
	Węzły nadodźwiernikowe	Węzły położone wzdłuż części bliższej tętnicy śledzionowej	Węzły wnęki śledziony	Węzły przedniej powierzchni głowy trzustki i dolnego brzegu trzustki
	Węzły pododźwiernikowe	Węzły więzadła wątrobowo-dwunastniczego (grupa tętnicy wątrobowej właściwej)	Węzły położone wzdłuż dalszej części tętnicy śledzionowej	Węzły okołoprzelykowe
Rak obejmujący górną część żołądka	Węzły położone wzdłuż krzywizny mniejszej	Węzły położone wzdłuż prawych naczyń żołądkowo-sięciowych	Węzły nadodźwiernikowe	Węzły okołoprzelykowe
	Węzły położone wzdłuż naczyń żołądkowych krótkich	Węzły położone wzdłuż tętnicy żołądkowej lewej	Węzły pododźwiernikowe	Węzły nadprzeponowe
	Węzły położone wzdłuż lewych naczyń żołądkowo-sięciowych	Węzły położone wzdłuż tętnicy wątrobowej wspólnej (grupa przednio-górna)	Węzły położone wzdłuż tętnicy wątrobowej wspólnej (grupa tylna)	Węzły śródpiersiowe tylne
	Węzły wpustowe prawe	Węzły położone wokół pnia trzewnego	Węzły więzadła wątrobowo-dwunastniczego (grupa tętnicy wątrobowej właściwej, grupa przewodu żółciowego i żyły wrotnej)	Węzły przedniej powierzchni głowy trzustki, dolnego brzegu trzustki i tylnej powierzchni trzustki
	Węzły wpustowe lewe	Węzły położone wokół pnia trzewnego	Węzły położone wzdłuż aorty brzusznej (od górnego brzegu pnia trzewnego do dolnego brzegu tętnicy kręzkowej dolnej)	Węzły położone wzdłuż tętnicy i żyły kręzkowej górnej
		Węzły wnęki śledziony	Węzły położone wzdłuż aorty brzusznej (od górnego brzegu pnia trzewnego do dolnego brzegu tętnicy kręzkowej dolnej)	Węzły położone wzdłuż naczyń okrężniczych środkowych
		Węzły położone wzdłuż części bliższej i dalszej tętnicy śledzionowej	Węzły podprzeponowe	Węzły rozworu aortalnego
			Węzły rozworu przelykowego przepony	Węzły położone wzdłuż żyły i tętnicy kręzkowej górnej
				Węzły położone wzdłuż aorty brzusznej (od dolnego brzegu tętnicy kręzkowej dolnej do rozwidlenia aorty)

Statystyki podają, że węzły okołożołądkowe są pierwszym miejscem przerzutów jedynie w 60% przypadków [11-12]. Z badania Aikou i wsp. (przeprowadzonego na grupie 100 pacjentów, od których zebrano 2600 węzłów chłonnych) wynika, że przerzuty poza regionalne węzły chłonne występują u 19% chorych [10]. Opisywane są przypadki wykrycia przerzutów w węzłach na krzywiznie większej, podczas gdy ognisko pierwotne zlokalizowane było na krzywiznie mniejszej żołądka oraz w węzłach okolicy okołowpustowej przy lokalizacji ogniska pierwotnego w okolicy przedodźwiernikowej. Ichikura i wsp. opisuje przypadki lokalizacji węzła wartowniczego w okolicy tętnicy żołądkowej lewej, tętnicy wątrobowej wspólnej i wnęki wątroby [13]. Również w badaniu przeprowadzo-

nym przez Parka i wsp. „skaczące przerzuty” występowały najczęściej w węzłach chłonnych wpustowych prawych, węzłach położonych wzdłuż tętnicy żołądkowej lewej, tętnicy wątrobowej wspólnej (grupa przednio-górna i grupa tylna), tętnicy śledzionowej oraz wokół pnia trzewnego. Autorzy zwracają uwagę na fakt, że w przypadku ostatniej z lokalizacji przerzuty występowały zawsze w dwóch lub trzech węzłach chłonnych. Wskazuje to na konieczność przeprowadzenia dalszych badań nad tą grupą węzłów chłonnych, wyjaśniających jej udział w szerzeniu się komórek nowotworowych raka żołądka.

Na podstawie obecnych badań nie jest możliwe określenie prawdopodobnych miejsc występowania „skaczących przerzutów” w zależności do lokalizacji ogniska

pierwotnego. Badania Tsuburaya i wsp. oraz Parka i wsp. wskazują na całkowitą przypadkowość ich występowania. Wykazano, że większą tendencję do tworzenia „skaczących przerzutów” posiadają raki zlokalizowane na krzywiznie mniejszej oraz tylnej ścianie żołądka, co mogłoby wskazywać na szczególną specyfikę budowy anatomicznej dróg sływu chłonki z tych okolic [14-15].

Częstość występowania „skaczących przerzutów” jest relatywnie niska, dlatego nadal ostatecznie nie wiadomo, jaki wpływ ma ich obecność na przeżywalność dłużej chorych. Wyniki niektórych badań wskazują, że lokalizacja przerzutów poza grupę regionalnych węzłów chłonnych jest przyczyną nieadekwatnej oceny *staging-u* chorych z rakiem żołądka. W badaniu Parka i wsp. po raz pierwszy określono wpływ obecności „skaczących przerzutów” na przeżywalność chorych z rakiem żołądka. Wykazano jednocześnie, że przeżywalność chorych zależy od liczby przerzutowych węzłów chłonnych, a nie od ich lokalizacji, co jest zgodne z klasyfikacją TNM raka żołądka (N1 – 1-6 regionalnych węzłów chłonnych zmienionych przerzutowo, N2 – 7-15, N3 >15).

### Techniki biopsji węzła wartowniczego

Stosowane są dwie metody identyfikacji węzła wartowniczego: metoda barwnikowa z śródoperacyjnym wybarwianiem dróg chłonnych oraz metoda radioizotopowa z śródoperacyjną detekcją promieniowania gamma radionuklidu, skumulowanego w węzle wartowniczym. Chirurg śródoperacyjnie identyfikuje i usuwa węzły chłonne zawierające barwnik lub radiofarmaceutyk, który wcześniej został podany w okolicy ogniska pierwotnego. Każdy usunięty węzeł chłonny jest mrożony, cięty, barwiony hematoksyliną i eozyną i badany na obecność komórek nowotworowych. Węzły, w których podczas klasycznego badania histopatologicznego nie wykazano przerzutów, poddawane są dodatkowo badaniom immunohistochemicznym, w celu wykrycia ognisk mikroprzerzutów. Niektórzy patolodzy do badań węzła wartowniczego używają dodatkowo reakcji RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*). Jednak brak jest wystarczająco przekonujących danych, aby ostatecznie ocenić przydatność technik diagnostyki molekularnej w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych [10, 16-19].

Metoda barwnikowa jest techniką wyłącznie śródoperacyjną. Najczęściej używanymi barwnikami w tej metodzie są: błękit patentowy (Europa), błękit Evans'a, błękit metylenowy, indygotyna oraz zieleń indocyjaninowa (USA i Japonia). Główną zaletą metody barwnikowej jest możliwość obserwowania w czasie rzeczywistym trasy sływu chłonki z guza pierwotnego. Rozpuszczalne barwniki po podaniu w okolicy ogniska pierwotnego, zostają związane przez endogenne białka, zatrzymane wewnątrz kapilar chłonnych, a następnie przetransportowane w kierunku węzła chłonnego wartowniczego. Czas migracji barwnika do pierwszego węzła chłonnego jest krótki. Z uwagi na ten fakt, również czas preparowania dalszego łożyska chłonnego węzła wartowniczego powinien być jak najkrótszy. W przypadku wydłużenia tego czasu ist-

nieje bowiem ryzyko wybarwienia wyższych pięter węzłów chłonnych. Jednak zbyt pośpieszne i traumatyzujące preparowanie może być przyczyną uszkodzenia bliższych dróg chłonnych węzła, co może doprowadzić do rozlania się barwnika i uniemożliwić określenie lokalizacji węzła wartowniczego.

Wadą metody barwnikowej jest to, że w niewielkim stopniu uwidacznia ona odmienne drogi sływu chłonki z guza pierwotnego. Ponadto, opisywane są również przypadki wyidukowanych reakcji anafilaktycznych u chorych uczulonych na składniki barwnika. Należy jednak podkreślić, że metoda barwnikowa jest skuteczna w detekcji węzła wartowniczego w rękach doświadczonego chirurga. Poza tym, co jest również jej niewątpliwą zaletą, jest znacznie tańsza od innych metod detekcji węzłów chłonnych wartowniczych.

Wielu autorów uznaje metodę podsurowicówkowej iniekcji barwnika za najlepszy sposób detekcji węzła wartowniczego w raku żołądka. Próby identyfikacji węzła z użyciem zieleni indocyjaninowej kończyły się sukcesem w większości przeprowadzonych badań. Główną zaletą tej metody jest szybkie i łatwo dostrzegalne uwidocznienie naczyń chłonnych. Ponadto, metoda podsurowicówkowej iniekcji jest prosta do wykonania w porównaniu z metodami podśluzówkowej iniekcji barwników, które wymagają obecności wykwalifikowanego endoskopisty i specjalistycznej aparatury. Głównym ograniczeniem tej metody identyfikacji węzła wartowniczego są małe i powierzchownie położone raki żołądka, których nie można wy badać od strony otrzewnej. Wtedy konieczne jest przedoperacyjne, endoskopowe oklipsowanie guza, które śródoperacyjnie umożliwia odnalezienie zmiany pierwotnej.

Detekcja węzła wartowniczego przy pomocy metody barwnikowej jest znacznie trudniejsza u mężczyzn, z uwagi na bardziej rozwinięty szkielet mięśniowy i występowanie trzewnego typu otyłości. Węzeł wartowniczy jest często położony głęboko w gęstej tkance tłuszczowej krezki i jest trudny do zidentyfikowania. Detekcja węzła wartowniczego jest również trudna w przypadku guzów zlokalizowanych blisko górnej części żołądka. Naczynia limfatyczne okolicy wpustu i kąta Hisa po stronie krzywizny mniejszej są pokryte przez gęstą tkankę tłuszczową, taką jaką pokrywa przełyk czy odbytnicę, co jest przyczyną dużych trudności w wyznaczeniu trasy sływu chłonki. Niestety statystyki podają, że przeważająca część chorych z rakiem żołądka to osoby otyłe, z proksymalną lokalizacją zmiany pierwotnej, co znacznie utrudnia wykonywanie biopsji węzła wartowniczego [20-22].

Druga z metod poszukiwania węzła wartowniczego polega na endoskopowej iniekcji radionuklidu w okolicy guza kilka godzin przed zabiegiem operacyjnym (2-24h), z następczą detekcją węzłów o najwyższej promieniotwórczości, przy użyciu ręcznego detektora promieniowania gamma. Radioizotop używany w tej metodzie musi spełniać następujące kryteria: krótki czas migracji, optymalna retencja w pierwszym węzle chłonnym na drodze sływu chłonki, minimalne przechodzenie poza węzeł wartowniczy, brak możliwości przedostawania się poza naczynia

limfatyczne, niska radioaktywność, brak szkodliwości dla pacjenta. Radionuklidy  $^{99m}\text{Tc}$  na nośniku albuminowym (wielkość cząsteczek poniżej 80 nm) oraz koloidy siarki i cyny znakowane  $^{99m}\text{Tc}$  spełniają te wymogi i są wykorzystywane w tej metodzie mapowania limfatycznego.

Metoda radioizotopowa jest bardzo przydatna w przypadku raka piersi lub czerniaka, gdzie odległość pomiędzy zmianą pierwotną a węzłem wartowniczym jest duża. Jednak gdy węzeł wartowniczy jest położony blisko zmiany pierwotnej, tak jak ma to miejsce w raku żołądka, jego detekcja przy pomocy gammakamery jest często niemożliwa, z uwagi na nakładanie się radioaktywności węzła i guza.

Kitagawa sprawdził przydatność endoskopowej podśluzówkowej iniekcji radioaktywnego znacznika w śródoperacyjnej identyfikacji wartowniczych węzłów chłonnych, podczas resekcji żołądka wykonywanej z powodu raka w stopniu zaawansowania T1 i T2. Węzły chłonne zdefiniowano jako struktury wykazujące dziesięciokrotnie wyższą radioaktywność od tkanek otaczających. Dokładność diagnostyczna tej metody była wysoka i wynosiła ponad 98%. Jednak tej wysokiej dokładności nie potwierdziły badania Hayashiego, którymi objęto porównywalną grupę chorych. Pomimo tego, że użyto tego samego rodzaju znacznika, wielkość cząsteczek substancji była prawdopodobnie różna, co mogło być przyczyną rozbieżności wyników obydwu badań. Udowodniono, że różnice w temperaturze oraz stosunku ilościowym barwnika do jego rozpuszczalnika mogą mieć istotny wpływ na wielkość cząsteczek znacznika, która decyduje o szybkości jego transportu wzdłuż naczyń chłonnych i stopniu kumulacji w obrębie węzła wartowniczego. Japończycy odnotowali zdecydowanie większą skuteczność wykrywania węzła przy użyciu znacznika o większych cząsteczkach, który wolniej penetruje poza regionalne węzły chłonne (np. koloidy cyny znakowane  $^{99m}\text{Tc}$ ). Umożliwia to uzyskanie relatywnie dłuższego czasu spływu znacznika z okolicy guza pierwotnego i bardziej precyzyjną detekcję węzła wartowniczego [23-29].

Szacuje się, że nawet do 5% wyników fałszywie ujemnych, uzyskiwanych przy identyfikacji węzła wartowniczego, związanych jest z aspektami technicznymi mapowania. Problem ten ma zostać rozwiązany przez zastosowanie znaczników nowej generacji – ligandów wiążących się z receptorami białkowymi, zlokalizowanymi w obrębie węzła wartowniczego. Mapowanie z użyciem takich związków zoptymalizuje ich kumulację w węzle wartowniczym, co z kolei zwiększy czułość jego identyfikacji.  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA znany również jako *Lymphoseek*, został zaprojektowany i zsyntetyzowany specjalnie do identyfikacji węzłów wartowniczych. Znacznik ten charakteryzuje się krótkim czasem migracji (mniej niż 10 min) oraz optymalną retencją w pierwszym węzle chłonnym. Wykazano, że zastosowanie znacznika o takich właściwościach jak *Lymphseek*, w połączeniu z wprowadzeniem nowych, udoskonalonych detektorów promieniowania gamma, powinno znacznie ułatwić detekcję węzła wartowniczego w raku żołądka, szczególnie w przypadku osób otyłych z proksymalną lokalizacją zmiany pierwotnej [30].

Nową metodę mapowania limfatycznego opisali również Nimura i wsp. W badaniu, które objęło 84 chorych z rakiem żołądka o stopniu zaawansowania T1-T2N0 M0, porównywano efektywność klasycznej metody identyfikacji węzła wartowniczego przy użyciu zieleni indocyjaninowej oraz nowej metody wykorzystującej endoskop ze źródłem światła podczerwonego. Zastosowanie nowej metody umożliwiło wykrycie większej liczby zmienionych przerzutowo węzłów wartowniczych. Zarówno czułość jak i swoistość nowego badania były wyższe w porównaniu z metodą klasyczną. Czułość identyfikacji węzła wartowniczego z przerzutami wynosiła odpowiednio 100% do 50%, swoistość 67% do 33%, wartość predykcyjna wyniku dodatniego 29% do 34%, wartość predykcyjna wyniku ujemnego 100% do 93% [31].

Rekomendowaną obecnie metodą detekcji węzła wartowniczego w raku żołądka jest jednoczesna iniekcja barwnika i radionuklidu. Badania wykazały, że technika podwójnego mapowania limfatycznego jest bardziej dokładna od obydwu metod stosowanych osobno. Obydwie metody uzupełniają się wzajemnie. Metoda barwnikowa pozwala na obserwowanie w czasie rzeczywistym drogi spływu chłonki z guza pierwotnego, zaś kontrola gammakamerą potwierdza doszczętność usunięcia węzłów wartowniczych [29, 31].

### Przyszłość techniki oceny węzła wartowniczego w żołądku

Zastosowanie mapowania limfatycznego z biopsją węzła chłonnego wartowniczego potwierdza całkowity brak możliwości stworzenia uniwersalnych i z góry przewidywalnych tras spływu chłonki z żołądka. Najprawdopodobniej lokalizacja przerzutów poza grupę regionalnych węzłów chłonnych jest przyczyną dotychczasowej nieadekwatnej oceny *stagingu* u chorych z rakiem żołądka i jednocześnie brakiem ich odpowiedzi na leczenie uzupełniające [32]. Technika ta ma szansę stać się podstawowym sposobem oceny stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Wyniki badań japońskich wskazują, że stan wartowniczego węzła chłonnego odzwierciedla stopień zaawansowania raka żołądka aż w 96% przypadków. Wyniki te są wyższe od pierwotnie przedstawionych przez Mortona w przypadku czerniaka (82%), czy przez Giuliano i wsp. dla raka piersi (66%) [5, 33-37]. Według Kosaki i wsp. u 15% pacjentów z rakiem żołądka występują skaczące przerzuty, będące najprawdopodobniej przyczyną *understagingu* u tych chorych [9]. Tsiulias i wsp. potwierdzili, że mapowanie limfatyczne połączone z biopsją węzła wartowniczego zdecydowanie zwiększa dokładność oceny stopnia zaawansowania nowotworów przewodu pokarmowego i umożliwia dokładną identyfikację pacjentów rokujących dobrą odpowiedź na leczenie adjuwantowe [38].

Skomplikowana budowa układu chłonnego żołądka nie jest żadnym ograniczeniem dla biopsji węzła chłonnego wartowniczego. Właśnie z uwagi na różnorodność trasy spływu chłonki metoda ta może stać się podstawowym sposobem detekcji przerzutów do węzłów chłonnych.

Dowodem tego są badania Kitagawy i wsp., które jednoznacznie udowodniły przydatność metody identyfikacji węzła wartowniczego pod kontrolą gammakamery, nawet w przypadku jego lokalizacji poza grupą regionalnych węzłów chłonnych [25]. Potwierdzają to badania Bilchika i wsp., oceniające efektywność metody śródoperacyjnego mapowania limfatycznego (LM), połączonego z biopsją węzła wartowniczego w rakach żołądka. Wykazały one, że mapowanie limfatyczne umożliwia łatwą identyfikację węzła wartowniczego minimalnym nakładem czasu i pieniędzy oraz pozwala wykazać odbiegającą od normy trasę splotu chłonki z guza pierwotnego [33].

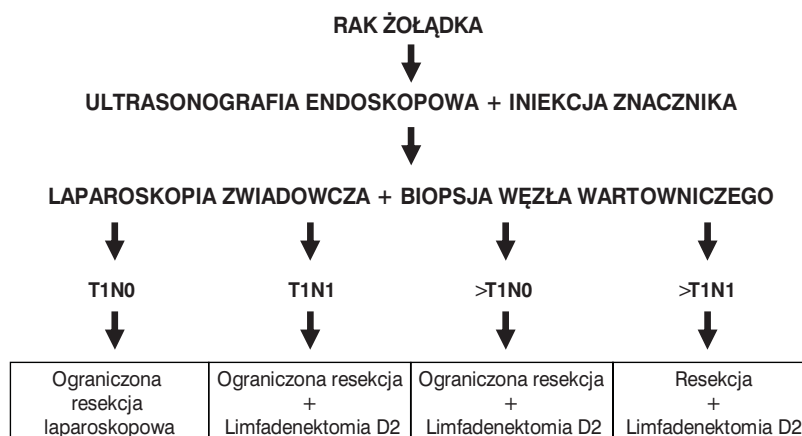
Nadal nierozwiązanym problemem operacyjnego leczenia raka żołądka jest zakres wykonywanej limfadenektomii. Gdy przerzuty są obecne w węzłach chłonnych, rozległa limfadenektomia poprawia długoletnie wyniki leczenia tych chorych, wydłużając czas ich przeżywalności. Przerzuty do węzłów chłonnych w raku żołądka o stopniu zaawansowania T1 występują z częstością 2-18%, podczas gdy w stopniu T2 częstość ta wynosi już 50%. Hiratsuka i wsp., mając na uwadze tę dużą dysproporcję, badał, czy konieczne jest wykonywanie limfadenektomii D2 u pacjentów ze zmianami T1. W swoim materiale opisał identyfikację węzła wartowniczego w 100% przypadków; nieobecność przerzutów w węzle chłonnym wartowniczym pozwoliła mu wyeliminować rozległą limfadenektomię [21].

W 2004 roku opublikowano wyniki pierwszego prospektywnego badania wieloośrodkowego, w którym śródoperacyjnie zidentyfikowano węzeł wartowniczy metodą barwnikową, wstrzykując błękit patentowy w błonę podśluzową żołądka [39]. Węzły zidentyfikowano w 97,2% przypadków ze 144 osobowej grupy chorych objętych tym badaniem. Rozbieżność w wynikach fałszywie ujemnych była dość wysoka i sięgała w niektórych ośrodkach nawet 44%. Najniższą liczbę wyników fałszywie ujemnych odnotowano wśród chorych ze stopniem zaawansowania choroby T1N0 M0, co potwierdza wcześniejsze doniesienia o tym, że węzeł wartowniczy jest celem selektywnej limfadenektomii we wczesnym raku żołądka. Stan węzła wartowniczego może mieć wpływ na decyzję o rozległości limfadenektomii u chorych, u których głębokość nacieka-

nia ogniska pierwotnego jest ograniczona do błony śluzowej i podśluzowej żołądka, a u których badanie histopatologiczne nie ujawniło przerzutów w węzle. Obecnie w tej grupie chorych wykonuje się limfadenektomię D2. Biopsja węzła wartowniczego umożliwia wprowadzenie u tych chorych mniej inwazyjnych metod postępowania chirurgicznego, z czym wiąże się ogromne nadzieje szczególnie w Japonii, gdzie dzięki zoptymalizowanym programom badań przesiewowych, osoby z wczesnym stadium raka żołądka stanowią ponad 60% wszystkich chorych.

Udowodniono odwrotną korelację pomiędzy stopniem zaawansowania zmian w żołądku i izolowanymi przerzutami do węzłów wartowniczych (węzeł wartowniczy jest jedynym przerzutowym węzłem w 100% zmian T1, 70% – T2, 26% – T3, 20% – T4). W wyselekcjonowanej grupie pacjentów z wczesnym rakiem możliwe jest przeprowadzenie minimalnie inwazyjnej, laparoskopowej, klinowej lub częściowej resekcji żołądka. Przy takich zabiegach konieczna jest dokładna ocena stopnia zaawansowania choroby. Laparoskopowe mapowanie limfatyczne jest efektywną metodą identyfikacji węzła wartowniczego. Wśród chorych, u których wykluczono obecność przerzutów do węzła wartowniczego, możliwe jest zastosowanie klinowej resekcji laparoskopowej, bez konieczności wykonywania uzupełniającej limfadenektomii. U pozostałych chorych konieczne jest wykonanie limfadenektomii D2 [40-44] (Ryc. 1).

W badaniu z 2005 roku, przeprowadzonym na grupie 37 chorych z rakiem żołądka w stadium zaawansowania T1-2N0 M0, w którym wykorzystano metodę laparoskopowego podwójnego mapowania barwnikiem i radionuklidem, węzeł wartowniczy zidentyfikowano w 94,6% przypadków. Czułość detekcji mikroprzerzutów wyniosła w tym badaniu 75%, a swoistość 100%. Stwierdzono, że stan węzła wartowniczego świadczy o stopniu zaawansowania choroby z 97,1% dokładnością. Przyczyny wyników fałszywie ujemnych upatrywano w błędach śródoperacyjnej identyfikacji węzła, nieprawidłowej iniekcji znaczników oraz błędach w badaniu histopatologicznym. Stwierdzono, że główną przyczyną błędów w laparoskopowej detekcji węzła wartowniczego jest tzw. zjawisko przenikania (*shine through*), polegające na zliczaniu przez



Ryc. 1. Hipotetyczny algorytm postępowania chirurgicznego u chorych z rakiem żołądka [45]

sondę impulsów pochodzących z miejsca wstrzyknięcia radioizotopu. Zjawisko to odgrywa znacznie większą rolę w przypadku laparoskopowej identyfikacji węzła wartowniczego, z uwagi na ograniczoną możliwość manipulowania detektorem promieniowania gamma [45].

Badanie przeprowadzone przez *Esophagus Gastrointestinal Surgical Treatment Study Group* wykazało, jak ważnym elementem w detekcji węzła wartowniczego w raku żołądka jest doświadczenie chirurga. Błędy w śródoperacyjnej identyfikacji węzła występowały przede wszystkim we wczesnej fazie badań, gdzie liczba oznaczeń była znacznie poniżej krzywej uczenia. Doświadczenie chirurga odgrywa niebagatelną rolę w biopsji węzła wartowniczego, która jest zabiegiem trudnym technicznie [39].

Duże, wieloośrodkowe, prospektywne badania, które mają ocenić efektywność biopsji węzła wartowniczego w raku żołądka, prowadzone są również przez *Japan Clinical Oncology Group* oraz *Japan Society of Sentinel Node Navigation Surgery*. Poświęcone są one metodzie barwnikowej z podsurowicówkową iniekcją barwnika oraz technice podwójnego mapowania z zastosowaniem barwnika i znacznika radioaktywnego. Jeśli badania te potwierdzą, że biopsja węzła wartowniczego jest czułą i swoistą metodą identyfikacji mikroprzerzutów w układzie chłonnym, a stan węzła wartowniczego dokładnie odzwierciedla stan zaawansowania nowotworu, to uzasadnionym będzie wprowadzenie tej metody do praktyki klinicznej [46, 47].

## Podsumowanie

Wstępne doniesienie na temat możliwości wykorzystania biopsji węzła wartowniczego w raku żołądka przedstawiono w 2000 roku na II Międzynarodowym Kongresie Węzła Wartowniczego w Santa Monica. Od samego początku temat ten wzbudził ogromne zainteresowanie wśród badaczy. Zaledwie dwa lata później na kolejnym Zjeździe Międzynarodowego Towarzystwa Węzła Wartowniczego w Jokohamie przedstawionych zostało już ponad 40 prac dotyczących tej tematyki z różnych ośrodków na całym świecie.

Śródoperacyjna identyfikacja węzła wartowniczego połączona z selektywną limfadenektomią może zrewolucjonizować chirurgiczne leczenie chorych z rakiem żołądka. Najprawdopodobniej dzięki tej metodzie możliwa stanie się dokładna ocena *stagingu*. Technika ta jest niezbędnym narzędziem dla poznania nietypowych dróg splotu chłonki z guza pierwotnego. Ponadto, zastosowanie mapowania limfatycznego w raku żołądka może mieć potencjalny wpływ na rozwój nowych minimalnie inwazyjnych technik chirurgicznych. Klinowa resekcja laparoskopowa z bezpiecznym marginesem tkanki zdrowej jest dostatecznym zabiegiem operacyjnym, przeprowadzanym u chorych z wczesną postacią raka żołądka, u których nie występują przerzuty do węzła wartowniczego.

Po serii retrospektywnych badań kliniczno-kontrolnych, przyszedł czas na duże prospektywne, randomizowane badania wieloośrodkowe. Wyniki pierwszych

z nich potwierdzają wcześniejsze doniesienia, że pomimo skomplikowanej i wielokierunkowej trasy splotu chłonki z żołądka, stan węzła wartowniczego może być istotnym i użytecznym czynnikiem prognostycznym we wczesnym raku żołądka. Na tej podstawie, już dzisiaj powstają hipotetyczne algorytmy postępowania chirurgicznego, uwzględniające biopsję i badanie węzła wartowniczego. Najprawdopodobniej jest to jedynie kwestia czasu, kiedy zostaną one wprowadzone na stałe do standardów chirurgii żołądka.

Nie wiadomo nadal, czy stan węzła wartowniczego może być wiarygodnym czynnikiem prognostycznym w przypadku zaawansowanych raków żołądka. W populacji polskiej wczesny rak żołądka występuje jedynie w 5-8% przypadków i są to zazwyczaj rozpoznania stawiane przypadkowo, podczas gdy w Japonii wczesny rak żołądka stanowi do 90% wszystkich rozpoznań. Odmienny charakter choroby ogranicza możliwości zastosowania biopsji węzła chłonnego wartowniczego. W warunkach polskich metodę tę można wykorzystać głównie w celu dokładnej oceny *stagingu* oraz analizy zjawiska „skaczących przerzutów”.

W piśmiennictwie polskim jest pojedyncza praca na temat biopsji węzła wartowniczego w raku żołądka [48]. Autorzy tego artykułu wyrażają nadzieję, że na podstawie przeprowadzanych badań własnych, określą przydatność tej metody w chirurgicznym leczeniu chorych.

**Prof. dr hab. med. Arkadiusz Jezierski**  
Klinika Chirurgii Onkologicznej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Paderewskiego 4  
93-509 Łódź

## Piśmiennictwo

1. *Cancer facts & figures 2007*
2. Jakub J, Pendas S, Reintgen D. Current status of sentinel lymph node mapping and biopsy: facts and controversies. *The Oncologist* 1996; 8: 59-68.
3. Nieweg O, Tanis P, Kroon B. The definition of a Sentinel Node. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 538-41.
4. Cabanas R. An approach for treatment of penile cancer. *Cancer* 1977; 39: 456-66.
5. Morton D, Chan A. The concept of sentinel node localization: how it started. *Semin Nucl Med* 2000; 30: 4-10.
6. Wong J. A historical perspective on the development of intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 1675-82.
7. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M i wsp. Current status and future prospects of sentinel node navigational surgery for gastrointestinal cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 242-4.
8. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma – 2<sup>nd</sup> English edition. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10-24.
9. Kosaka T, Ueshige N, Sugaya J i wsp. Lymphatic routes of the stomach demonstrated by gastric carcinomas with solitary lymph node metastases. *Surg Today* 1999; 29: 695-700.
10. Aikou T, Higashi H, Natsugoe S i wsp. Can sentinel node navigation surgery reduce the extent of lymph node dissection in gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 90-9.
11. Kitagawa Y, Kitajima M. Gastrointestinal cancer and sentinel node navigation surgery. *J Surg Oncol* 2002; 79: 188-93.



12. Sano T, Katai H, Sasako M i wsp. Gastric lymphography and detection of sentinel nodes. *Recent Results Cancer Res* 2000; 157: 253-8.
13. Ichikura T, Morita D, Uchida T i wsp. Sentinel Node Concept in Gastric Carcinoma. *World J Surg* 2002; 26: 318-22.
14. Park SS, Ryu JS, Min BW. Impact of skip metastasis in gastric cancer. *ANZ Journal of Surgery* 2005; 75: 645-9.
15. Tsuburaya A, Noguchi Y, Yoshikawa T i wsp. Solitary lymph node metastasis of gastric cancer as a basis for sentinel lymph node biopsy. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:1449-52.
16. Pawlik T, Ross M, Gershenwald J. Lymphatic mapping in the molecular era. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 362-74.
17. Waddington W, Keshtgar M, Ell P. Optimal nuclear medicine support in sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 9-12.
18. Glass E. Nuclear medicine in the detection of the sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 5-8.
19. Pantel K, Hosch S. Molecular profiling of micrometastatic cancer cells. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 18-21.
20. Ryu K, Lee J, Kim H i wsp. Prediction of lymph nodes metastasis by sentinel node biopsy in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 895-9.
21. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O i wsp. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer. *Surgery* 2001; 129: 335-40.
22. Gipponi M, Solari N, Di Somma F i wsp. New fields of application of the sentinel lymph node biopsy in the pathologic staging of solid neoplasms: review of literature and surgical perspectives. *J Surg Oncol* 2004; 85: 171-9.
23. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M i wsp. Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 604-8.
24. Kim M, Kim H, Jung G i wsp. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy using <sup>99m</sup>Tc tin colloid in gastric cancer. *Ann Surg* 2004; 239: 383-7.
25. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M i wsp. The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 1799-809.
26. Yasuda S, Shimada H, Chino O i wsp. Sentinel lymph node detection with Tc-99m tin colloids in patients with esophagogastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 68-72.
27. Nakamura T, Fujii H, Kitagawa Y. Preparation of <sup>99m</sup>Tc – colloid with particle size as you like for sentinel detection. *J Nucl Med* 2001; 42: 20P.
28. Tsopelas C. Particle size analysis of (99 m)Tc-labeled and unlabeled antimony trisulfide and rhenium sulfide colloids intended for lymphoscintigraphic application. *J Nucl Med* 2001; 42: 460-6.
29. Hayashi H, Ochiai T, Mori M i wsp. Sentinel lymph node mapping for gastric cancer using a dual procedure with dye- and gamma probe-guided techniques. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 68-74.
30. Méndez J, Wallace AM, Hoh CK i wsp. Detection of gastric and colonic sentinel nodes through endoscopic administration of <sup>99m</sup>Tc-DTPA-mannosyl-dextran in pigs. *J Nuclear Med* 2003; 44: 1677-81.
31. Nimura H, Narimiya N, Mitsumori N i wsp. Infrared ray electronic endoscopy combined with indocyanine green injection for detection of sentinel nodes of patients with gastric cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 575-9.
32. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T i wsp. Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? Fundamental and new information on lymph node dissection. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 149-57.
33. Bilchik A, Saha S, Tsioulis G i wsp. Aberrant drainage and missed micrometastases: the value of lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes in gastrointestinal neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 82-5.
34. Morton D, Thompson J, 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.
35. Morton D, Wen D, Wong J i wsp. Technical details of intraoperative mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
36. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR i wsp. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 394-9.
37. Giuliano A, Kirgan D, Guenther J i wsp. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
38. Tsioulis GJ, Wood TF, Morton DL i wsp. Lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes upstage gastrointestinal neoplasms. *Arch Surg* 2000; 135: 926-32.
39. Isozaki H, Kimura T, Tanaka N i wsp and Esophagus Gastrointestinal (EGI) Surgical Treatment Study Group: An assessment of the feasibility of sentinel lymph node-guided surgery for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2004; 7: 149-53.
40. Miwa K, Kinami S, Taniguchi K i wsp. Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90: 178-82.
41. Kitagawa Y, Ohgami M, Fujii H i wsp. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes in gastrointestinal cancer: a novel and minimally invasive approach. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 86-9.
42. Ohgami M, Otani Y, Kumai K i wsp. Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: five-year experience. *World J Surg* 1999; 23: 187-93.
43. Otani Y, Furukawa T, Kitagawa Y i wsp. New method of laparoscopy-assisted function-preserving surgery for early gastric cancer: vagus-sparing segmental gastrectomy under sentinel navigation. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 1026-31.
44. Tonouchi H, Mohri Y, Tanaka K i wsp. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy during laparoscopic gastrectomy for early cancer. *Dig Surgery* 2003; 20: 421-7.
45. Burian M, Stein HJ, Sandler A i wsp. Sentinel node detection in Barrett's and cardia cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 255-258.
46. Kitagawa Y, Kubota T, Kumai K i wsp. Recent studies of sentinel lymph node. Multicenter prospective clinical trials of SN biopsy for gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2005; 32: 695-8.
47. Kitagawa Y, Fujii H, Kumai K i wsp. Recent advances in sentinel node navigation for gastric cancer: a paradigm shift of surgical management. *J Surg Oncol* 2005; 90: 147-51.
48. Jeziorski A. Sentinel node mapping in gastric cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2005; 10: 141-5.

Otrzymano: 28 marca 2007 r.

Przyjęto do druku: 4 czerwca 2007 r.