

Artykuł przeglądowy

Biopsja węzła wartowniczego u chorych na raka piersi – kontrowersje wobec metody

Janusz Piekarski, Andrzej Berner, Arkadiusz Jeziorski, Dariusz Nejc, Jan Berner

Limfadenektomia pachowa u chorych na raka piersi tradycyjnie stanowi integralną część leczenia chirurgicznego. Uważa się, że usunięcie węzłów chłonnych pachowych ma znaczenie lecznicze, diagnostyczne i rokownicze. Jednakże, limfadenektomia pachowa jest często przyczyną dokuczliwych powikłań. Ponadto, przerzuty w węzłach chłonnych pachowych wykrywane są tylko u 40–50% chorych operowanych z powodu raka piersi. Oznacza to, że u większości kobiet limfadenektomii można by nie wykonywać. Niestety nie istnieje wiarygodna metoda wskazania, u której chorej konieczne jest wykonanie limfadenektomii, a u której z zabiegu można zrezygnować.

Jak wykazały przeprowadzone badania, pierwszy węzeł chłonny, przez który przepływa chłonka z guza i jego okolic, powinien być pierwszym miejscem powstawania przerzutów. Stan tego węzła powinien wskazywać, czy doszło do przerzutowania, czy też nie. Jeżeli w węźle "wartowniczym" nie ma przerzutów, nie powinno ich być również w innych węzłach. Jeżeli natomiast przerzuty są obecne w węźle, mogą, ale nie muszą, występować również w innych węzłach chłonnych. Węzeł wartowniczy może zostać zidentyfikowany przed- i śródoperacyjnie przy pomocy limfoscintygrafii oraz wybarwniania, a następnie chirurgicznie pobrany do badania histopatologicznego. Na podstawie uzyskanych wyników podejmuje się decyzję o usunięciu węzłów chłonnych pachowych lub też o odstąpieniu od tego zabiegu.

Wstępne badania nad zastosowaniem metody wykazały, że nie u wszystkich chorych węzeł wartowniczy zostaje wykryty. Ponadto, u niektórych chorych nie stwierdza się przerzutów w węzłach wartowniczych, natomiast zostają one wykryte w innych węzłach chłonnych, usuniętych w trakcie limfadenektomii pachowej (wynik fałszywie ujemny). Wyniki uzyskiwane przez niedoświadczony zespół są dużo gorsze, niż wyniki uzyskiwane po wykonaniu kilkudziesięciu procedur. Zespół może zrezygnować z całkowitej limfadenektomii pachowej u chorych, u których wyniki biopsji węzła wartowniczego są ujemne, jeżeli zespół ten jest w stanie zidentyfikować węzły wartownicze u co najmniej 85-90% chorych, a wyniki fałszywie ujemne uzyskuje u mniej niż 5% chorych. Główną przyczyną uzyskiwania fałszywie ujemnych wyników biopsji wydają się być rozległe zmiany przerzutowe w obrębie węzła wartowniczego. Jest to najpoważniejsza wada opisywanej metody. Jedynym przeciwskazaniem do biopsji węzła wartowniczego jest uczulenie na znaczniki. Jednak spostrzeżono, że identyfikacja węzła wartowniczego jest trudniejsza u chorych z dużymi guzami, z dużymi łozami po usuniętym guzie pierwotnym, po przebytym zabiegu operacyjnym w obrębie pacy oraz u chorych z guzami wielośrodkowymi. Wydaje się, że najlepsze wyniki uzyskuje się przy zastosowaniu znakowanej technetem koloidalnej albuminy i barwnika Patent blue-V, wstrzykniętych dookoła guza.

Sentinel node biopsy in breast cancer patients – current controversies

Axillary lymphadenectomy in breast cancer patients is an integral part of surgical treatment. It is generally accepted that axillary clearance is a therapeutic, diagnostic and prognostic procedure. However, axillary surgery often leads to complications. Moreover, only in 40–50% of breast cancer patients metastases are found in the axillary lymph nodes. Therefore in a majority of women lymphadenectomy may be omitted. Unfortunately there is no reliable method to distinguish which patient should undergo axillary surgery.

It has been found that the first lymph node receiving lymphatic drainage from the tumour area should be the first site of the metastases. Therefore the status of this node should reflect the metastatic status of the entire nodal basin. If there are no cancer cells in the "sentinel node", no other nodal metastases should be present. If metastases are present in the sentinel node, metastases may or may not be also present in other lymph nodes. The sentinel node may be identified preoperatively or intraoperatively by lymphoscintigraphy or by dye technique. Then may be surgically removed for pathologic examination. Results of the pathologic examination shall indicate whether any further surgical procedure is necessary.

It has also been observed that sentinel node identification may not be possible in every patient. Moreover, in some patients, no metastases were found in the sentinel nodes; however, they were present in other nodes excised during lymphadenectomy (false-negative results). Results achieved by an experienced team are significantly better than results achieved during the introductory period. Total axillary clearance may be omitted in patients with negative results of sentinel node biopsy only when the team is able to identify the sentinel node in over 85-90% of patients, and when the prevalence of false-negative results is less than 5%. It seems that the main cause for false-negative results of sentinel node biopsy is extensive metastatic involvement of the sentinel node. This is the main weakness of the method. The only contraindication for sentinel node biopsy is an existing allergy to mapping materials. However it has been observed that identification of the sentinel node is more difficult in patients with large tumours, large excisional biopsy cavities, previous axillary surgery and in patients with multicentric tumours. It seems that the best results are achieved when technetium labelled colloidal albumin is injected around tumour together with Patent blue-V dye.

Słowa kluczowe: biopsja węzła wartowniczego, rak piersi
Key words: sentinel node biopsy, breast cancer

Wprowadzenie

Limfadenektomia pachowa u chorych na raka piersi tradycyjnie stanowi integralną część leczenia chirurgicznego. Uważa się, że usunięcie węzłów chłonnych pachowych ma znaczenie diagnostyczne, lecznicze i rokownicze. Stan węzłów chłonnych jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na raka piersi [1, 2]. Najbardziej wiarygodne dane co do stanu węzłów chłonnych uzyskuje się na drodze badania histologicznego pobranych chirurgicznie tkanek pachy. Jednocześnie, limfadenektomia pachowa niesie ryzyko dokuczliwych powikłań. Najczęstsze to dolegliwości bólowe w obrębie barku, kończyny górnej oraz blizny pooperacyjnej. Najpoważniejszym jednak jest obrzęk chłonny kończyny górnej. Częstość występowania tych powikłań jest różna i waha się od 6,7% [3] do 89% [4]. Przerzuty w węzłach chłonnych pachowych wykrywane są u 40-50% chorych operowanych z powodu raka piersi. Oznacza to, że u większości kobiet limfadenektomii można by nie wykonywać [5]. Niestety nie istnieje wiarygodna metoda wskazania, u której chorej konieczne jest wykonanie limfadenektomii, a u której z zabiegu można zrezygnować [6-9].

W 1977 roku Cabanas [10] zasugerował, że pierwszy węzeł chłonny, przez który przepływa chłonka z guza i jego okolic, jest pierwszym miejscem gromadzenia się komórek nowotworowych, płynących naczyniami limfatycznymi z okolic guza. Jeżeli w tym węźle, który nazwany został "węzłem wartowniczym", nie ma przerzutów, nie powinno ich być również w innych węzłach. Jeżeli natomiast przerzuty są obecne w węźle, mogą, choć nie muszą, występować również w innych węzłach chłonnych. Pierwsze próby przeprowadzone zostały przez Cabanas u chorych na raka piersi, z zastosowaniem limfangiografii. W 1992 roku Morton i wsp. [11] wprowadzili metodę mapowania węzła wartowniczego u chorych na czerniaka złośliwego. Zastosowali oni do tego celu niebieski barwnik wstrzykiwany okołoguzowo, który następnie gromadził się w węźle wartowniczym. Dzięki zabarwieniu węzła na kolor niebieski możliwa była jego łatwa identyfikacja. W Polsce metodę tę zastosowano po raz pierwszy w 1994 roku [12]. Metodę tę zastosowaliśmy z powodze-

niem również u naszych chorych na czerniaka złośliwego [13].

W 1993 roku podjęto próby zastosowania metody u chorych na raka piersi [14, 15]. Choć dotychczas wykonano na świecie co najmniej kilka tysięcy takich zabiegów, wiele problemów pozostaje wciąż nie rozwiązanych.

Faza nauki

Prawie wszyscy autorzy zaobserwowali, że wyniki uzyskiwane pod koniec pierwszej pilotowej serii biopsji były lepsze niż na jej początku. Nie wiadomo ile zabiegów SNB (sentinel node biopsy – biopsja węzła wartowniczego) powinien wykonać uczący się zespół. W niektórych ośrodkach, zanim zdecydowano się na odstępianie od limfadenektomii pachowej u chorych, u których biopsja węzła wartowniczego przyniosła ujemne wyniki, zespoły wykonały jednocześnie ponad 100 limfadenektomii pachowych, aby ocenić wiarygodność wyników [14, 16, 17]. Niektórzy sugerują, iż zespół powinien wykonać co najmniej 20-30 biopsji w fazie nauki. Wagę problemu podkreśla fakt, iż w niektórych krajach utworzono centralne rejestry, w których zbierane są dane na temat wszystkich zabiegów SNB. Ma to na celu ocenę przydatności SNB w praktyce klinicznej oraz analizę modyfikacji technicznych nowej metody. W takich krajach długość fazy nauki określona jest arbitralnie. Przykładowo, w Holandii zaleca się, aby każdy zespół, w celu oszacowania wypracowanej czułości i swoistości metody, wykonał co najmniej 50 biopsji węzła wartowniczego wraz z limfadenektomią pachową [18].

Szacuje się, iż dotychczas wykonano na świecie kilka tysięcy zabiegów SNB. Nie wiadomo jednak, jakie będą wyniki odległe wykonywania biopsji węzła wartowniczego w fazie nauki. Aby to ocenić, posłużono się modelem matematycznym [19]. Badacze przeprowadzili symulację statystyczną dużych randomizowanych badań klinicznych z udziałem 20 tysięcy kobiet. Założono, że w ramach jednego ramienia badania, u 10 tysięcy kobiet operowanych z powodu raka piersi wykonano limfadenektomię pachową. W drugim ramieniu badania, u pozostałych 10 tysięcy kobiet hipotetycznie wykonano biopsję węzła wartowni-

czego. U chorych w tym ramieniu badania, u których stwierdzono przerzuty w węzle wartowniczym oraz u chorych, u których nie znaleziono węzła wartowniczego, wykonano pełną limfadenektomię pachową. Założono również, że wszystkim kobietom z obu ramion badania, u których stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych pachowych, podano chemioterapię. W konsekwencji, chemioterapii uzupełniającej nie włączono u chorych, u których biopsja węzła wartowniczego przyniosła fałszywie ujemne wyniki. Z opracowań Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group zaczerpnięto dane na temat 10-letnich przeżyć wśród kobiet, u których stopień zaawansowania nowotworu oraz sposób leczenia był taki, jak wśród kobiet hipotetycznie biorących udział w badaniu. Uzyskane informacje posłużyły do oszacowania oczekiwanego czasu przeżycia chorych. Analiza stworzonego modelu wykazała, że w fazie nauki u 38% kobiet nie udało się zidentyfikować węzła wartowniczego. U 12% chorych stwierdzony stopień zaawansowania choroby byłby niższy niż był w rzeczywistości. Wraz z nabieraniem doświadczenia i przejściem zespołów w fazę rutynowego wykonywania SNB, odsetek przypadków, w których nie udało się znaleźć węzła wartowniczego, zmalałby do 10%. Ocena stopnia zaawansowania choroby nie odbiegałaby od stanu rzeczywistego (różnica 0%). Autorzy stwierdzili również, że błąd oceny stopnia zaawansowania choroby w fazie nauki i w konsekwencji brak wdrożenia leczenia adjuwantowego, spowodowałby zmniejszenie odsetka przeżyć o 1-2%. Ponadto nastąpiłby wzrost ryzyka wznowy w dole pachowym. Podsumowując, autorzy zasugerowali, że chirurdzy w fazie nauki powinni wykonywać jednocześnie z SNB, pełną limfadenektomię pachową.

Odstąpienie od wykonywania rutynowej limfadenektomii pachowej jest uzasadnione, jeżeli zespół jest w stanie znaleźć węzeł wartowniczy u co najmniej 85–90% chorych, oraz gdy odsetek wyników fałszywie ujemnych jest niższy niż 5%. Dopiero wówczas ocena stopnia zaawansowania choroby na podstawie wyników SNB staje się porównywalna do oceny na podstawie pełnej limfadenektomii pachowej [20].

Który węzeł chłonny jest węzłem wartowniczym?

Za węzeł wartowniczy uważa się pierwszy węzeł, przez który przepływa chłonka z okolic guza. U prawie 25% kobiet z rakiem piersi, w czasie limfoscintygrafii, jednocześnie, uwidaczniają się co najmniej dwa węzły chłonne [21]. Wszystkie one powinny zostać uznane za węzły wartownicze i jako takie usunięte oraz poddane badaniu histologicznemu. Nie ma także zgodności co do tego, jakimi kryteriami należy się kierować przy poszukiwaniu węzła wartowniczego w czasie operacji. Przy pierwszych próbach zastosowania SNB w raku piersi, Giuliano i wsp. [15, 22] za węzeł wartowniczy uznawali niebiesko wybarwiony węzeł chłonny, położony najbliżej ogona Spence'a; jeżeli sam węzeł nie był zabarwiony, za węzeł wartowniczy uznawano ten węzeł, który położony był najbliżej końca wybarwionych na niebiesko naczyń limfatycznych. Różne kryteria stosowane są w trakcie poszukiwania węzła

wartowniczego przy użyciu ręcznej gamma-kamery. Niektórzy definiują węzeł wartowniczy jako ten, którego radioaktywność jest co najmniej 10-krotnie wyższa niż innych okolicznych węzłów [23]. Inni usuwają wszystkie węzły chłonne o najwyższej radioaktywności [17, 19], uznając je za pierwszorzędowe węzły wartownicze; węzły o radioaktywności niższej od połowy wartości maksymalnej, uznawane są za drugorzędowe węzły wartownicze, a radioaktywność mniejsza od 10% radioaktywności maksymalnej, uznawana jest za promieniowanie tła [19]. Niektórzy usuwają wszystkie tkanki z pola o skupionej radioaktywności, które nie pokrywa się z miejscem wstrzyknięcia znacznika [14]; są to te tkanki, których radioaktywność jest większa niż 10% aktywności maksymalnej. Inni pobierają do badania wszystkie tkanki o aktywności większej niż 25% aktywności maksymalnej [24]. Liczba węzłów chłonnych wartownicznych, pobierana do badania przez różnych autorów, wynosi od 1 do 8 [25–28]. Pobranie dużej liczby węzłów wartownicznych może być porównywane do zabiegu "niskiej" limfadenektomii pachowej (Low Axillary Dissection) [29, 30]. Jednakże, biopsja węzłów wartownicznych w mniejszym stopniu opiera się na przypadku niż "niska" limfadenektomia pachowa i dlatego należy oczekiwać, iż wartość predykcyjna biopsji węzłów wartownicznych będzie większa.

Obecność komórek raka w węzle wartowniczym wskazuje, że przerzuty mogą również być w pozostałych węzłach chłonnych. Wtedy zachodzi konieczność usunięcia wszystkich okolicznych węzłów chłonnych, co w raku piersi oznacza wykonanie limfadenektomii pachowej. Gdyby śródoperacyjna ocena węzła wartowniczego była badaniem w pełni wiarygodnym, postępowanie byłoby jednoczesowe. Jednakże, już w czasie wstępnych prób nad zastosowaniem SNB spostrzeżono, że śródoperacyjna ocena węzła wartowniczego jest metodą o niskiej czułości. W niektórych pracach, na drodze badania śródoperacyjnego, wykryto istniejące przerzuty w węzłach wartownicznych tylko u 50% chorych. Przerzuty u pozostałych osób wykryto na drodze rutynowego badania histologicznego z zastosowaniem barwień hematoksyliną i eozyną (20%) oraz na drodze badań immunohistochemicznych (30%) [31]. W badaniach przeprowadzonych na większej liczbie przypadków zaobserwowano, że badanie śródoperacyjne, pozwala na wykrycie przerzutów w 68% zmienionych przerzutowo węzłów wartownicznych [32]. Niektórzy, fałszywie ujemne wyniki badania śródoperacyjnego, stwierdzili tylko u 25% [17], inni u 10% chorych [33]. Należy dodać, że w trakcie typowego badania skrawków mrożonych część pobranego materiału, nawet 25-50%, może zostać zniszczona [34]. Wobec tego przerzuty mogą zostać niezauważone lub zniszczone. Na drodze badania śródoperacyjnego nie jesteśmy w stanie wykrywać wszystkich mikroprzerzutów w węzłach chłonnych w sposób nie budzący wątpliwości, dlatego badanie śródoperacyjne węzła chłonnego wartowniczego w chwili obecnej nie znajduje uzasadnienia [31–33].

Patolog badający pojedyncze węzły chłonne może zrobić to o wiele dokładniej niż badając ich kilkanaście. Możliwe jest wtedy wykonanie badania wielu skrawków

każdego węzła oraz zastosowanie bardzo kosztownych badań immunohistochemicznych. Rutynowe badanie jednego skrawka z każdego usuniętego węzła chłonnego, prowadzi do zaniżenia rzeczywistej częstości występowania przerzutów. Badanie wielu skrawków z każdego węzła pozwala na wykrycie mikroprzerzutów, co jest powodem zmiany oceny stopnia zaawansowania choroby [35]. Badania immunohistochemiczne pozwalają na wykrycie przerzutów w węzłach chłonnych, w których na drodze rutynowego badania histopatologicznego, przerzutów nie stwierdzono [36, 37]. Dokładne badanie pojedynczego węzła wartowniczego może pozwolić na wykrycie mikroprzerzutów w większym odsetku przypadków (42%), niż stwierdzono to na drodze badania całego materiału, pobranego w czasie limfadenektomii pachowej (29%) [38]. Jeżeli po zastosowaniu barwień hematoksylina/eozyna oraz badań immunohistochemicznych, w węzle wartowniczym nie stwierdza się obecności mikroprzerzutów, prawdopodobieństwo występowania przerzutów poza węzłem wartowniczym ocenia się na 0,1% [27].

Najpoważniejszym następstwem fałszywie ujemnego wyniku biopsji węzła wartowniczego jest niezakwalifikowanie do leczenia systemowego chorej z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Ma to szczególne znaczenie u chorych z guzami niepalpacyjnymi. U tych chorych, małe rozmiary guza są dobrym czynnikiem rokowniczym, a uzupełniające leczenie systemowe stosuje się wtedy, gdy w usuniętych węzłach chłonnych pachowych rozpoznane zostaną przerzuty [39]. Fałszywie ujemny wynik SNB niesie również ryzyko dalszego rozwoju choroby w dole pachowym, jako że tkanka nowotworowa znajdująca się w dole pachowym nie jest usunięta. Nie jest to sytuacja hipotetyczna. Wznowy choroby w obrębie regionalnych węzłów chłonnych stwierdzano u 4% chorych na czerniaka złośliwego, u których wynik SNB był ujemny [40].

Powodzenie SNB uzależnione jest przede wszystkim od właściwego stanu czynnościowego węzła wartowniczego [40]. Naruszenie spójności anatomiczno-fizjologicznej węzła wpływa bezpośrednio na jego zdolność wychwytu. Odpowiedź immunologiczna na obecność antygenów guza, początkowo zwiększa aktywność fagocytarną, co prowadzi do wzrostu zdolności wychwytu. Gdy jednak komórki raka sukcesywnie zastępują tkankę czynnościową węzła, wychwyt ulega zmniejszeniu. Dzięki SNB możliwe jest zidentyfikowanie tylko tych węzłów chłonnych, których zdolność wychwytu nie jest zbyt mała [41]. Obecność komórek raka w naczyniach limfatycznych może doprowadzić również do ich całkowitej niedrożności. Wówczas wstrzyknięty w okolicę guza znacznik będzie musiał przepłynąć innymi naczyniami chłonnymi niż pierwotnie przedostawały się komórki raka. W konsekwencji, inne węzły chłonne zostaną uznane za węzły wartownicze, podczas gdy właściwy węzeł wartowniczy, i to zmieniony przerzutowo, pozostanie niezidentyfikowany. W takiej sytuacji uzyskany wynik SNB będzie wynikiem fałszywie ujemnym. Przypadki, w których taka sytuacja miała miejsce, są opisane w literaturze [42].

Nasilone zmiany przerzutowe w węzle wartowniczym są prawdopodobnie podstawową przyczyną uzyskiwania

fałszywie ujemnych wyników SNB, które stwierdzane są praktycznie we wszystkich badaniach. Wydaje się, że rozwiązanie tego problemu jest najpoważniejszym zadaniem w najbliższej przyszłości.

Przerzuty wykrywane na drodze badań immunohistochemicznych węzła wartowniczego są często bardzo małe (<2mm) i wciąż do końca nie ustalono ich związku z rokowaniem [43]. Ostatnie publikacje wskazują, iż wyniki leczenia chorych, u których w węzłach chłonnych wykryto mikroprzerzuty, są gorsze niż chorych, u których mikroprzerzuty nie występowały [37, 44–46]. Niektórzy jednak uważają, że dokładne ustalenie roli mikroprzerzutów raka piersi oraz precyzyjne określenie ich wpływu na rokowanie stanowić będzie kolejne wyzwanie dla badaczy na następne lata [43].

Problemy

Jedynym bezwzględny przeciwskazaniem do biopsji węzła wartowniczego jest uczulenie na środki kontrastowe, stosowane do obrazowania naczyń i węzłów chłonnych. Nie powinno się wykonywać SNB u chorych z palpacyjnie wyczuwalnymi, powiększonymi węzłami chłonnymi. Jednakże niektórzy autorzy wykonują SNB u chorych zakwalifikowanych na podstawie badania klinicznego do grupy N1a [47, 48]. Inni, jakiegokolwiek wątpliwości co do obecności przerzutów w wyczuwalnych pachowych węzłach chłonnych wyjaśniają, wykonując biopsję aspiracyjną cienkoigłową. W niektórych przypadkach wykonują oni BAC pod kontrolą USG. U chorych, u których nie stwierdza się w badaniu cytologicznym obecności komórek raka w węzłach chłonnych, autorzy ci wykonują z powodzeniem SNB [20]. Biorąc pod uwagę, iż hiperplazja może spowalniać oraz zmniejszać zdolność wychwytu przez węzeł chłonny, wydaje się nam, że wykonywanie biopsji węzła wartowniczego u takich chorych stoi pod znakiem zapytania.

Spostrzeżono, że chłonka z dużych guzów (T3 i T4) może spływać do wielu różnych węzłów chłonnych. Niektórzy autorzy, chorych z guzami T3 i T4 wyłączały z przeprowadzenia SNB [49]. Wydaje się, iż wysoki odsetek niepowodzeń mapowania wartowniczych węzłów chłonnych w dużych guzach wskazuje na słusność takiego postępowania [50]. Zauważono również, że skuteczność mapowania węzłów wartowniczych u chorych z guzami T1 jest większa (98%) niż u chorych z guzami T2 i T3 (82%) [24].

Problemy mogą również wystąpić u kobiet, które wcześniej przebyły zabiegi operacyjne w obrębie piersi lub dołu pachowego. Blizna pooperacyjna w pasze lub w piersi może zaburzać drenaż chłonny z miejsca, w którym znajduje się guz pierwotny. Możliwe również, że przebycie zabiegu operacyjnego wiąże się z występowaniem nasilonego stanu zapalnego, który również może zaburzać spływ chłonki. Gdy w takim wypadku biopsję węzła wartowniczego wykona się zbyt wcześnie po zabiegu, uzyskane wyniki mogą być mało wiarygodne [51]. Znaczenie ma także wielkość łoża po usuniętym guzie. Stwierdzono, że kierunki drenażu limfatycznego z tkanek otaczają-

cych dużą rolę po usunięciu guza (>6cm) mogą się różnić od kierunków drenażu limfatycznego samego guza [49]. W takich przypadkach SNB również może przynieść niewłaściwe wyniki. Niektórzy autorzy uważają, że powinno się unikać zabiegów usunięcia guza pierwotnego przed planowanym mapowaniem węzła wartowniczego. Swoje spostrzeżenia opierają na własnym materiale chorych poddanych SNB. Wszystkie przypadki fałszywie ujemnych wyników SNB autorzy ci uzyskali u kobiet, u których przed mapowaniem węzła wartowniczego usunięto guz pierwotny [51]. Inni spostrzegali, że u kobiet, u których guz pierwotny nie został wcześniej usunięty, znacząco rzadziej mapowanie węzła wartowniczego kończyło się niepowodzeniem (4%) niż u kobiet, u których wcześniej guz usunięto (36%) [41]. Jednakże, choć trudniej było znaleźć węzeł wartowniczy u chorych po usunięciu guza pierwotnego, zabieg ten nie wpływał na częstość uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych [41]. Autorzy ci stwierdzili zatem, że wcześniejszy zabieg usunięcia guza pierwotnego z piersi nie jest przeciwwskazaniem do biopsji węzła wartowniczego. Inni podzielają taką opinię [52]. W niektórych doniesieniach odsetek chorych po wcześniejszym usunięciu guza pierwotnego, a poddawanych SNB, przekraczał 50% [52].

Uważa się, że nasilone zmiany o charakterze wielośrodkowym, stwierdzane w badaniu USG i mammografii, stanowią przeciwwskazanie do SNB [43]. Spostrzeżono, że znalezienie właściwego węzła wartowniczego jest w takich przypadkach wyjątkowo trudne. Łatwo można przeoczyć te węzły, które są już zmienione przerzutowo, podczas gdy inne, wolne od przerzutów, mogą zostać omyłkowo uznane za węzły wartownicze [43]. Splyw chłonki z guzów wieloogniskowych i wielośrodkowych może zachodzić poprzez wiele pni naczyniowych. Według starych kryteriów, prowadzić to może do powstawania tzw. "przerzutów skaczących". Sugeruje się, że nie powinno się wykonywać SNB u kobiet, u których odległość między ogniskami raka przekracza 3 cm [17].

Niepowodzenia w określaniu położenia węzła wartowniczego mogą być związane z brakiem wprawy osoby wykonującej badanie, położeniem guza pierwotnego w obrębie kwadrantów przyśrodkowych, nasilonymi zmianami przerzutowymi w węzłach chłonnych oraz naciekaniem tkanek pozawęzłowych [53]. Spostrzeżono, że poszukiwania węzła wartowniczego są częściej uwieńczone sukcesem u tych chorych, u których guz pierwotny jest położony w kwadrantach bocznych, niż u chorych, u których guz leży przyśrodkowo [54]. Jednocześnie, u kobiet, u których guz leży w obrębie kwadrantów bocznych, częściej uzyskuje się wyniki fałszywie ujemne. W jednym z badań wielośrodkowych u wszystkich kobiet, u których uzyskano wyniki fałszywie ujemne, guzy pierwotne były położone właśnie w kwadrantach bocznych [54]. Boczne położenie guza pierwotnego może być przyczyną trudności w radiolokalizacji węzła wartowniczego. Sygnał z guza pierwotnego, po wstrzyknięciu znacznika, może przysłać sygnał z węzła wartowniczego. Pewnym ułatwieniem jest pociągnięcie badanej piersi w przeciwną stronę [55]. Dzięki temu, sygnały z guza pierwotnego

i z węzła wartowniczego mogą uleć przestrzennemu rozdzielaniu i mogą dać się łatwiej rozróżnić. Wydaje się również, że wykrywalność węzła wartowniczego zależy również od typu, objętości oraz miejsca podania radioaktywnego znacznika, wyboru ręcznej gamma-kamery, oraz czasu wstrzyknięcia niebieskiego znacznika [55].

Autorzy doniesienia, obejmującego jedną z największych grup chorych poddanych SNB, liczącą około 500 przypadków, twierdzą, że skuteczność wykrywania węzła wartowniczego nie zależy od wielkości guza, typu raka, jego położenia, wielośrodkowości, naciekania naczyń chłonnych przez nowotwór, oraz stopnia złośliwości histologicznej [28]. Autorzy ci nie zaobserwowali znaczącego wpływu wcześniejszej biopsji chirurgicznej na uzyskiwane wyniki. Jednocześnie autorzy tego doniesienia zwrócili uwagę, że niewiele opublikowanych dotychczas prac na temat SNB obejmuje wystarczającą liczbę przypadków, by w sposób wiarygodny, możliwe było wyłonienie czynników wpływających na skuteczność metody [28].

Biopsję węzła wartowniczego wykonywano również z powodzeniem u chorych po przedoperacyjnej chemioterapii. Ponieważ nie wiadomo, jaka jest przydatność tej metody u takich chorych, we wszystkich przypadkach biopsję węzła wartowniczego uzupełniono pełną limfadenektomią pachową. U wszystkich chorych, u których zidentyfikowano węzeł wartowniczy, możliwe było trafne określenie stanu węzłów chłonnych pachowych [48]. Jednakże wydaje się, że liczba opisanych przypadków jest zbyt mała, by można było wypowiadać się jednoznacznie na temat wiarygodności SNB u chorych po chemioterapii.

Spostrzeżono, że u około 1/3 chorych splyw chłonki zachodzi w nieoczekiwanych kierunkach [57]. Na przykład u niektórych chorych, z określonych miejsc w piersi, chłonka spływa tylko i wyłącznie do węzłów chłonnych nadobojczykowych i podobojczykowych, nie przepływając wcześniej przez węzły chłonne pachowe. W związku z tym, coraz częściej mówi się, że pojęcie "skaczących" przerzutów jest pojęciem sztucznym [55]. Wywodzi się ono z arbitralnego podziału pachowych węzłów chłonnych na trzy piętra, oraz założenia, że chłonka najpierw przepływa przez węzły pierwszego piętra, a dopiero później kolejno przez węzły drugiego i trzeciego piętra. W trakcie mapowania węzła wartowniczego zaobserwowano, że u około 25% przypadków, pierwszy węzeł drenujący okolicę guza pierwotnego położony jest w drugim piętrze węzłów chłonnych [15, 23]. Uważa się zatem, że pojęcie "skaczących" przerzutów nie znajduje podstaw anatomicznych [55].

U około 20% chorych na raka piersi, przerzuty umiejscawiają się w węzłach przymostkowych, leżących wewnątrz klatki piersiowej wzdłuż tętnicy piersiowej wewnętrznej [58, 59]. Rzeczywiście w badaniach nad mapowaniem położenia węzła wartowniczego zaobserwowano, że znacznik zbiera się w węzłach chłonnych przymostkowych u 1,6% do 23% chorych na raka piersi [43, 55, 57, 60]. Najwyższy przedstawiony odsetek wynosił 34% chorych [52]. Trzeba jednak podkreślić, że w badanej grupie, u ponad 50% kobiet przed wykonaniem SNB usunięto guz pierwotny. Jak się wydaje, drogi splywu chłonki u tych

chorych mogły się zmienić po usunięciu guza. W perspektywnych randomizowanych badaniach wielośrodkowych wykazano, że rutynowe usuwanie przymostkowych węzłów chłonnych w trakcie amputacji piersi nie poprawia wyników leczenia [61]. Choć postępowanie to nie przynosi bezpośrednich korzyści leczniczych, to biopsję tych węzłów można wykonać przez drugą i trzecią przestrzeń międzyzębrową. Dzięki temu uzyskuje się dokładniejsze dane dotyczące stopnia zaawansowania choroby [59]. Niemniej jednak, w czasie opisanych w piśmiennictwie badań nad SNB, biopsji węzłów przymostkowych nie wykonywano [55, 57, 60]. Prawdopodobnie było to związane z licznymi trudnościami technicznymi. Chociaż dzięki przedoperacyjnej limfoscyntygrafii możliwe jest uwidocznienie węzła wartowniczego położonego wśród węzłów przymostkowych, to śródoperacyjne znalezienie go po podaniu niebieskiego barwnika jest trudne do wykonania. Trudności występują również podczas prób zidentyfikowania węzła wartowniczego przy użyciu sondy ręcznej. Bardzo często sygnał pochodzący z guza pierwotnego nakłada się na sygnał węzła wartowniczego leżącego wewnątrz klatki piersiowej. Jednakże, próby biopsji węzłów wartowniczych, znajdujących się wśród węzłów przymostkowych, zostały podjęte [52]. Węzły chłonne przymostkowe uwidoczniono na drodze mapowania u 34% chorych (24/70). U wszystkich 24 kobiet podjęto próbę biopsji węzła wartowniczego. Udało się to tylko u 15 spośród nich (15/24; 62,5%). U pięciu kobiet w pobranych węzłach wartowniczych, leżących przymostkowo, stwierdzono obecność przerzutów.

Miejsce podania znacznika, jego objętość oraz typ

Technika wykonywania biopsji węzła wartowniczego u chorych na raka piersi różni się w niektórych szczegółach od techniki stosowanej u chorych na czerniaka złośliwego. Rak piersi jest guzem znajdującym się w mięszu gruczołowym lub tkance tłuszczowej, podczas gdy czerniak jest guzem skórnym. Co za tym idzie, kinetyka przepływu chłonki oraz położenie naczyń chłonnych w obu tych przypadkach są różne [62]. W mięszu piersi nie produkującym mleka, oraz u osób w wieku podeszłym, przepływ chłonki jest względnie wolny w porównaniu z przepływem chłonki w skórze [60, 63]. Raki piersi są umiejscowione głębiej niż czerniaki. Stąd dużo trudniejsze jest precyzyjne podanie znaczników [20]. U kobiet z wyczuwalnymi guzami piersi opisywane są cztery sposoby wstrzykiwania znaczników: (1) dookoła guza [16, 23, 60, 64, 65]; (2) do wnętrza guza [66]; (3) podskórnym [17, 65] oraz (4) śródskórnym nad guzem [64, 67]. W guzach położonych głęboko, najbardziej przydatną techniką jest wstrzykiwanie znacznika dookoła guza [17]. Prawdopodobnie dlatego większość autorów wykorzystuje taki sposób. Z pewnością podanie znacznika do guza umożliwi najbardziej wiarygodne zobrazowanie rzeczywistego spływu chłonki. Nie wiadomo jednak, jakie następstwa może takie wstrzyknięcie przynieść. Czy przypadkiem nie powoduje się w taki sposób dodatkowego jatrogennego rozsiewu komórek nowotworowych? Metoda ta wydaje się nam wątpliwa.

Doświadczenia, nabyte w trakcie wykonywania SNB u chorych na czerniaka złośliwego, skłoniły wielu autorów do przeprowadzenia prób zastosowania wstrzyknięć śródskórnych i podskórnych u chorych na raka piersi. Z punktu widzenia embriologii, gruczoł piersiowy jest przydatkiem skóry. Fakt ten przynajmniej hipotetycznie uzasadnia podawanie znakowanych roztworów śród- i podskórnym. Udowodniono poza tym, że istnieją połączenia naczyń limfatycznych mięszu piersi z podskórnym spłotem naczyń chłonnych [68]. Obserwacje te potwierdziły wyniki przeprowadzonych badań nad obrazowaniem SNB po wstrzyknięciach śród- i podskórnych [17]. Zaobserwowano, że w guzach położonych powierzchownie takie podanie znacznika umożliwia łatwą identyfikację węzła wartowniczego. Przeprowadzono również badania porównawcze, w czasie których radioizotopy wstrzykiwano dookoła guza, a niebieski barwnik śródskórnym w rzucie guza. Spostrzeżono, że przy zastosowaniu obu tych metod wybarwiają się te same węzły wartownicze [33]. Inni badacze zwrócili jednak uwagę, że po podaniu radioizotopu śródskórnym, nie uwidaczniane są węzły chłonne przymostkowe. Były one jednak widoczne, gdy znacznik podawano okołoguzowo. Wydaje się zatem, że wartość wstrzyknięć śródskórnych jest wątpliwa [20]. Autorzy są zgodni w jednym punkcie. Ze względu na różnice szybkości przepływu chłonki między mięszem piersi a skórą, węzły chłonne wartownicze uwidaczniają się dużo szybciej po podaniu znacznika śród- i podskórnym niż po wstrzyknięciu okołoguzowym.

Rozwój diagnostyki obrazowej zwiększył wykrywalność raków wczesnych, bardzo często niewyczuwalnych palpacyjnie. Takie raki obciążone są niskim ryzykiem występowania przerzutów w węzłach chłonnych pachowych. Dlatego też, zastosowanie SNB u takich chorych może przynieść największe korzyści. Radioizotopy oraz barwniki podaje się wówczas pod kontrolą USG i mammografii. Zabieg rozpoczyna się typowo od wprowadzenia w okolicę guza metalowej kotwiczki (tzw. pointera), ułatwiającej śródoperacyjną lokalizację guza. Znaczniki wstrzykuje się typowo dookoła kotwiczki. Można je również podawać w okolicę guza, wykorzystując do tego celu prowadnicę kotwiczki. Stosuje się także wstrzyknięcia podskórne w rzucie guza [69].

Autorzy nie są zgodni co do optymalnej objętości wstrzykiwanych znaczników. Małe objętości (nie przekraczające 1ml) są raczej podawane doguzowo [20] lub śródskórnym [64, 67]. Większe objętości wstrzykuje się okołoguzowo [16]. Zauważono, że podanie dużych objętości zwiększa ciśnienie śródmięszowe i przyspiesza przepływ znacznika. Odbywa się to jednakże kosztem zmniejszenia kontrastu między węzłem wartowniczym a tłem. Ponadto, podanie dużych objętości znacznika zwiększa ryzyko równoczesnego zobrazowania niewłaściwych dróg chłonnych [55].

Większość autorów jest zgodna, że połączenie limfoscyntygrafii z mapowaniem przy pomocy niebieskiego barwnika pozwala na skuteczniejsze obrazowanie węzła wartowniczego, niż SNB, przy użyciu każdej z tych metod osobno [20, 21, 24, 28, 52, 70, 71]. Jednakże są badacze,

którzy twierdzą, że badanie limfoscintygraficzne węzła wartowniczego daje tak dobre wyniki (98% skuteczność identyfikacji), iż można zrezygnować z podawania barwnika [17]. Inni zaobserwowali z kolei, że przedoperacyjne wykonanie limfoscintygrafii nie zwiększa w sposób znaczący skuteczności wykrywania węzła wartowniczego. Wyniki uzyskane w grupie chorych, u których wykonywano przedoperacyjną limfoscintyografię, były porównywalne z wynikami w grupie chorych, u których badania takiego nie przeprowadzono (odpowiednio 91,7% vs 88,5%). Ponadto w obu grupach nie obserwowano wyników fałszywie ujemnych [72]. W związku z tym badacze ci zasugerowali, że limfoscintygrafia przedoperacyjna dostarcza zbyt mało nowych informacji, by uzasadnione było jej rutynowe stosowanie. Jednakże, wyniki licznych badań, które zamieszczono w literaturze, wskazują, że bardzo często zastosowanie jednej metody nie pozwala na uwidocznienie węzłów wartowniczych zobrazowanych przy zastosowaniu innej. Dlatego też uważa się, że obie metody powinny być wykorzystywane jednocześnie, szczególnie w fazie nuki [21, 24, 28, 52, 70, 71].

Nie ma również zgodności co do tego, jakie znaczniki powinno się stosować. Wiadomo, że podstawowe znaczenie mają rozmiary cząstek znakowanego nośnika. Nośnik powinien cechować się odpowiednimi parametrami wychwyty oraz migracji w naczyniach chłonnych. Aby nośnik został wychwycony przez makrofagi węzła chłonnego, powinien mieć małe rozmiary cząstek (10-100 nm). Cząstki natomiast powinny być opłaszczane opsoninami lub posiadać specjalną powierzchnię [73]. Biokinetyka zależy przede wszystkim od rozmiarów cząstek użytych jako nośnik znacznika. Duże cząstki cechują się powolnym wchłanianiem [14, 74]. Wychwyty takich cząstek przez węzły może być słaby. Dlatego też, obrazowanie węzła wartowniczego może zakończyć się niepowodzeniem [63]. Przykładem takiego nośnika jest znakowany technetem roztwór koloidalnej siarki. Średni wymiar cząstki wynosi 200 nm (zakres 50–1000 nm) [63]. Przeciwnie właściwości wykazują nośniki o małych cząstkach. Ich szybkość migracji jest duża, lecz przedostają się one również szybko poza węzeł wartowniczy do innych węzłów chłonnych wyższych pięt. Po zastosowaniu takiego znacznika istnieje ryzyko, że do badania pobierze się nie te węzły, które są rzeczywistymi węzłami wartowniczymi [57, 75]. Może to prowadzić do uzyskania wyników fałszywie ujemnych. Małe cząstki posiada na przykład znakowany technetem koloidowy siarczan antymonu; rozmiar cząstek waha się od 3 do 12 nm. Wydaje się, że najbardziej odpowiednie rozmiary ma znakowana technetem koloidalna albumina. Około 95% wszystkich cząstek koloidu ma średnicę mniejszą od 80 nm. Koloidalna albumina jest szybko wchłaniana i przemieszczana wzdłuż naczyń chłonnych. Następnie jest zatrzymywana przez dłuższy czas w węzle chłonnym wartowniczym. Przedostawanie się cząstek z węzła wartowniczego do dalszych węzłów chłonnych jest minimalne. Wszystkie te cechy koloidalnej albuminy pozwalają na dokładną lokalizację węzła wartowniczego, nawet w 24 godziny po podaniu znacznika [17, 41, 55, 60]. Prowadzone są badania nad innym znacznikiem, znakowanym

dextranem [76]. Sugeruje się, że może on pozwolić na dokładniejsze obrazowanie węzła wartowniczego niż takie znaczniki, jak koloidalna siarka czy też albumina [77].

Barwnikami stosowanymi do obrazowania węzła wartowniczego są: błękit izosulfanowy, błękit metylenowy, cyalume i preparat Patent blue-V. Wszystkie te barwniki wypróbowano u chorych na czerniaka złośliwego. Błękit izosulfanowy był pierwszym barwnikiem zastosowanym przez Mortona i wsp. [11] do mapowania węzła wartowniczego. Jak się później okazało, spełnia on bardzo dobrze należne mu funkcje. U chorych na czerniaka złośliwego wydaje się, że najlepsze wyniki uzyskuje się przy zastosowaniu barwnika Patent blue-V [11]. Błękit metylenowy oraz barwnik fluorescencyjny – cyalume, okazały się nie spełniać wszystkich koniecznych warunków. Barwniki te były słabo wychwytywane przez układ chłonny i powodowały rozległe wybarwienie tkanek otaczających [78]. U chorych na raka piersi stosuje się obecnie błękit izosulfanowy oraz Patent blue-V [79].

Podsumowanie

Wiele pytań wciąż pozostaje bez odpowiedzi. Przede wszystkim nie wiadomo, jakie będą rzeczywiste odległe wyniki leczenia chorych na raka piersi, u których decyzje terapeutyczne podejmowano na podstawie wyników biopsji węzła wartowniczego. Wciąż nie wiadomo, jakie znaczniki są najlepsze, gdzie najlepiej znacznik wstrzykiwać oraz w jakiej objętości. W chwili obecnej wydaje się, że najlepsze wyniki uzyskuje się, stosując okologuzowe wstrzyknięcia znakowanej technetem koloidalnej albuminy oraz barwnika Patent blue. Jak wyniki z analizy dostępnego piśmiennictwa, najlepsze wyniki uzyskuje się przy jednoczesnym stosowaniu limfoscintygrafii oraz mapowania niebieskim barwnikiem. Ma to szczególne znaczenie, gdy zespół dopiero zaczyna wykonywać biopsję węzła wartowniczego i nabywa wprawę oraz doświadczenie. Każdy ośrodek, który chce wykonywać ocenę węzłów wartowniczych w raku piersi, powinien skorzystać z propozycji metod stosowanych przez największe ośrodki lub międzynarodowe grupy badawcze.

Dr n. med. Janusz Piekarski

Klinika Chirurgii Onkologicznej AM w Łodzi
ul. Paderewskiego 4
93-509 Łódź

Piśmiennictwo

1. Jeziorski A, Jakubik J. Liczba zajętych przerzutowo węzłów chłonnych pachy jako czynnik prognostyczny w raku sutka. *Nowotwory* 1995; 45: 652–662.
2. Stotter A, Chandler T. Breast cancer: outcome audit of axillary management in 1991. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 261–264.
3. Schunemann H, Willich N. Lymphedema after breast carcinoma. A study of 5868 cases. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 536–41.
4. Segerstrom K, Bjerle P, Graffman S i wsp. Factors that influence the incidence of brachial oedema after treatment of breast cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1992; 26: 223–7.

5. Henderson IC. The treatment of metastatic breast cancer with adjuvant systemic therapy. *Ann Oncol* 1990; 1: 9–11.
6. Danforth D, Findlay P, McDonald H i wsp. Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1986; 4: 655–662.
7. Isaacs Rj, Ford JM, Allan SG i wsp. Role of computed tomography in the staging of primary breast cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 1137.
8. Nieweg OE, Kim EE, Wong WH i wsp. Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 3920–2925.
9. Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD i wsp. Primary and metastatic breast carcinoma: Initial clinical evaluation with PET with the radiolabelled glucose analogue 2-[F-18]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1991; 179: 765–770.
10. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456–466.
11. Morton DL, Wen DR, Wong JH i wsp. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392–9.
12. Jastrzębski T, Kopacz A, Świerblewski M i wsp. Metoda znakowania węzła "wartownika": wskazanie do selektywnego wycięcia węzłów chłonnych w I stopniu zaawansowania klinicznego czerniaka złośliwego skóry. *Pol Przegl Chir* 1996; 63: 267–73.
13. Nejc D. Ręczny detektor promieniowania gamma "Navigator" w wykrywaniu węzła wartowniczego u chorych na czerniaka. Konferencja Naukowo-Szkoleniowa "Postępy w chirurgii onkologicznej", Kazimierz Dolny nad Wisłą 1999.
14. Krag DN, Wever DL, Alex JC i wsp. Surgical resection and radiolocalisation of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335–40.
15. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM i wsp. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391–401.
16. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR i wsp. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 394–401.
17. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V i wsp. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864–7.
18. Ruers TJ, Roumen RM. The sentinel node biopsy in patients with breast cancer: recommendations for the introduction of this procedure. Dutch Working Group Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 2237–40.
19. Orr RK, Hoehn JL, Nananda FC. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer. Practical considerations. *Arch Surg* 1999; 134: 764–767.
20. Rutgers EJ, Jansen L, Nieweg OE i wsp. Technique of sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 316–319.
21. Valdes Olmos RA, Jansen L i wsp. Contribution of nuclear medicine to lymphatic mapping and sentinel node identification in oncology. *Rev Esp Med Nucl* 1999; 18: 111–21.
22. Giuliano AE. Invited commentary. *Ann Surg* 1997; 226: 277–8.
23. Albertini JJ, Lyman GH, Cox Ch i wsp. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patients with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818–22.
24. O'Hea BJ, Hill AD, Shribiny AM i wsp. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 423–7.
25. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M i wsp. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345–50.
26. Dunnwald LK, Mankoff DA, Byrd DR i wsp. Technical aspects of sentinel node lymphoscintigraphy for breast cancer. *J Nucl Med Technol* 1999; 27: 106–11.
27. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL i wsp. Histopathologic validation of sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997; 226: 271–8.
28. Hill AD, Tran KN, Akhurst T i wsp. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999; 229: 528–35.
29. Forrest APM, Roberts MM, Cant E i wsp. Simple mastectomy and pectoral node biopsy. *Br J Surg* 1976; 63: 569–575.
30. Baum M. Simple mastectomy for carcinoma of the breast. *Br J Hosp Med* 1978; 20: 325–333.
31. Morgan A, Howisey RL, Alpade HC i wsp. Initial experience in a community hospital with sentinel lymph node status in palpable invasive breast cancer. *J Surg Oncol* 1999; 72: 24–31.
32. Veronesi U, Paganelli G, Viale G i wsp. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 368–73.
33. Dixon JM, Mamman U, Thomas J. Intraoperative frozen section of axillary lymph nodes: a study of its accuracy. *Br J Surg* 1998; 85 suppl 1; 69 (Abstract).
34. Van Diest PJ, Torrens H, Borgstein PJ i wsp. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999; 35: 14–18.
35. Jannink I, Fan M, Nagy S i wsp. Serial sectioning of sentinel nodes in patients with breast cancer: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 310–4.
36. Byrne J, Waldron R, McAvinchey D i wsp. The use of monoclonal antibodies for the histopathological detection of mammary axillary micrometastases. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 409–11.
37. Hainsworth PJ, Tjandra JJ, Stillwell RG i wsp. Detection and significance of occult metastases in node negative breast cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 459–63.
38. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR i wsp. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 394–401.
39. Cody HS 3rd. Management of the axilla in early stage breast cancer: will sentinel node biopsy end the debate? *J Surg Oncol* 1999; 71: 137–139.
40. Gershenwald JE, Colome 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: 2253–2260.
41. 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: 257–83.
42. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Petersen JL i wsp. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 427–430.
43. Veronesi U. The sentinel node and breast cancer. *Br J Surg* 1999; 86: 1–2.
44. Bettelheim R, Price KN, Gelber RD i wsp. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990; 335: 1565–1568.
45. Friedman S, Bertini F, Mouriesse H i wsp. Importance of tumor cells in axillary node sinus margins ('clandestine' metastases) discovered by serial sectioning in operable breast carcinoma. *Acta Oncologica* 1988; 27: 483–487.
46. Trojani M, de Mascarel I, Bonichon F i wsp. Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of breast: detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Cancer* 1987; 55: 303–306.
47. Nos C, Bourgeois D, Freneaux P i wsp. Individualisation du ganglion sentinelle en cas de cancer du sein: experience de l'Institut Curie. *Bull Cancer* 1999; 86: 580–4.
48. Haid A, Fritzsche H, Peschina W i wsp. Die Sentinel Node Biopsy beim Mammakarzinom – ein minimal invasives Verfahren zum exakten Staging der Axilla. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 219–25.
49. Ollila DW, Guilano AE. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy using isosulphan blue dye. *Breast Dis* 1998; 8: 297–300.
50. Reuhl T, Kaisers H, Markwardt J i wsp. Axillary node removal in clinical node-negative breast carcinoma. Can its indication be individualized by "sentinel node" detection? *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123: 583–7.
51. Feldman SM, Krag DN, McNally RK i wsp. Limitation in gamma probe localisation of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 248–54.
52. Van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA i wsp. Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast cancer: increased feasibility by using 10 mCi radiocolloid in combination with a blue dye tracer. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 24–9.
53. Guenther JM. Axillary dissection after unsuccessful sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am Surg* 1999; 65: 991–4.
54. Krag D, Weaver D, Ashikaga T i wsp. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941–946.
55. Roumen RMH, Valkenburg JGM, Geuskens LM. Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 495–502.
56. Meier S, Pijpers R, Borgstein PJ i wsp. The sentinel node procedure: standard intervention for surgical treatment of breast cancer. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 2235–7.
57. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF i wsp. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 1995; 36: 1775–80.
58. Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 1981; 47: 170–5.
59. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M i wsp. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985; 202: 702–7.
60. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS i wsp. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997; 38: 166–8.
61. Lacour J, Bucalossi P, Cacers E i wsp. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. *Cancer* 1976; 37: 206–14.
62. Hsueh EC, Turner RR, Glass EC i wsp. Sentinel node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 207–213.

63. Gulec SA, Moffat FL, Carol RG. The expanding clinical role for intraoperative gamma probes. In: Freeman LM (ed.) *Nuclear Medicine Annual*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 209–237.
64. Roumen RM, Geuskens LM, Valkenburg JG. In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 347–51.
65. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A i wsp. Lymphoscintigraphy and radio-guided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 2080–4.
66. Kapteijn BAE, Nieveg OE, Peterse JL i wsp. Sequential lymphatic dissemination of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 399.
67. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1997; 349: 1668–9.
68. Grant RN, Tabah EJ, Adair FE. The surgical significance of subareolar plexus in cancer of the breast. *Surgery* 1959; 33: 71–8.
69. Liberman L, Cody HS 3rd, Hill ADK i wsp. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Radiology* 1999; 211: 835–844.
70. Liberman L; Cody HS 3rd, Hill AD i wsp. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Radiology* 1999; 211: 835–44.
71. Cox CE, Pendas S, Cox JM i wsp. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 645–53.
72. Burak WE Jr, Walker MJ, Yee LD i wsp. Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 1999; 177: 445–9.
73. Stewart KC, Lyster DM. Interstitial lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in surgical practice and research. *J Invest Surg* 1997; 10: 249–62.
74. Bergqvist L, Strand SE, Persson BRR. Particle sizing and biokinetics of interstitial lymphoscintigraphic agents. *Semin Nucl Med* 1983; 13: 9–19.
75. McCarthy WH, Thompson JF, Uren RG. Invited commentary. *Arch Surg* 1995; 130: 659.
76. Offodile R, Hoh C, Barsky SH i wsp. Minimally invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabelled dextran. *Cancer* 1998; 82: 1704–8.
77. Henze E, Schelber HR, Collins JD i wsp. Lymphoscintigraphy with Tc-99m-labelled dextran. *J Nucl Med* 1982; 23: 923–9.
78. Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel node in feline model. *Ann Surg* 1991; 214: 637–41.
79. McIntosh SA, Purushotham AD. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 1347–1356.

Otrzymano: 17 kwietnia 2000 r.

Przyjęto do druku: 13 czerwca 2000 r.